



ECOGRAFÍA DOPPLER OCULAR Y RETINOPATÍA DIABÉTICA. CORRELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE RESISTENCIA Y SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA

Manuel Montero Jaime

Dipòsit Legal: T. 1424-2013

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Ecografía doppler ocular y retinopatía diabética. Correlación entre el índice de resistencia y severidad de la retinopatía



Manuel Montero Jaime

Departament de Medicina i Cirurgia

Universitat Rovira i Virgili

Ecografía doppler ocular y retinopatía diabética. Correlación entre el índice de resistencia y severidad de la retinopatía

Manuel Montero Jaime

Departament de Medicina i Cirurgia

Universitat Rovira i Virgili

Ecografía doppler ocular y retinopatía diabética. Correlación entre el índice de resistencia y severidad de la retinopatía

TESI DOCTORAL

Dirigida per Dr. Pere Romero Aroca

Manuel MONTERO JAIME

Departament de Medicina i Cirurgia

Universitat Rovira i Virgili

Reus, 2013



Hago constar que este trabajo titulado: "Ecografía doppler ocular y retinopatía diabética. Correlación entre el índice de resistencia y severidad de la retinopatía", que presenta Manuel Montero Jaime para la obtención del título de Doctor, ha estado realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía, de esta Universidad y que reúne los requerimientos para poder optar a la Mención del grado de Doctor.

Reus a 06 de Mayo de 2013

El Director de la tesis doctoral



Dr. Pere Romero Aroca

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de Tesis, el Dr. Pere Romero Aroca, por creer en este proyecto, animarme y apoyarme continuamente. Además de director y compañero de trabajo, con el que colaboro estrechamente desde hace años, tengo la fortuna de contar con su amistad. Gracias por todo.

A los pacientes que han participado. Ellos y todos los demás son el objetivo de nuestro trabajo y dedicación.

A mis compañeros de profesión. Somos un colectivo escasamente reconocido. A pesar de ello, nuestro trabajo nos proporciona la oportunidad de adentrarnos en uno de los universos más enigmáticos y enriquecedores: La naturaleza humana.

A mis padres, especialmente a mi madre por su ejemplo de trabajo y constancia.

A los tres regalos que la vida me ha dado: Irene, Natalia y Pablo. A Conchita, sin ti los regalos no habrían existido ni todo lo que hemos compartido en estos años. Ha merecido la pena .

A Inma por las correcciones y, como olvidarlo, a Gaus . Al final me consideraba de la familia.

Listado de Abreviaturas

AMIR	Anomalías microvasculares retinianas
BHR	Barrera hemato-retiniana
CIM	Complejo íntima media
DM	Diabetes mellitus
EDV	Pico diastólico de velocidad
EMD	Edema macular diabético
EMQ	Edema macular quístico
ESCA	Encuesta de salud de Cataluña
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fibroadiposa
FC	Fibrocálcica
FV	Fibrovascular
GDRPG	Global Diabetic Retinopathy Project Group
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Colesterol HDL
IR	Índice de resistencia
LDL	Colesterol LDL
MA	Microaneurismas
MHz	Mega Herz
PSV	Pico sistólico de velocidad
TVR	Tractos vítreo-retinianos

ÍNDICE

Justificación	14
Introducción	16
1. Fisiopatología de las complicaciones de la diabetes	20
1.1 Causas moleculares	20
1.2. Causas celulares	23
2. Historia natural de la retinopatía diabética	21
2.1. Lesiones Elementales	25
2. 3. Complicaciones	35
3. Clasificación de la retinopatía diabética	39
4. Historia natural del edema macular diabético	41
5. Anatomía del globo ocular	46
5.1. Anatomía vascular	47
5.2. Vascularización coroidea	50
6. Ecografía modo B del globo ocular	52
6.1. Ultrasonidos y segmento anterior	52
6.2. Ultrasonidos y segmento posterior...	53
7. Ecografía doppler ocular	56
8. Ecografía doppler carotidea	63
8.1. Valoración morfológica	63
8.2. Valoración hemodinámica	65
Hipótesis	66
Objetivos	70
Material y Métodos	74
1. Diseño	76
2. Criterios de inclusión y de exclusión de los participantes	78
3. Métodos y protocolos	79

3.1. Exploración oftalmológica	79
3.2. Exploración radiológica	93
4. Análisis estadístico	103
Resultados	106
1. Introducción a los resultados	108
2. Estudio de las frecuencias observadas en la muestra, y estudio descriptivo de la misma	109
3. Estudio univariante del edema macular diabético y la retinopatía isquémica	125
4. Estudio multivariante del edema macular diabético y la retinopatía diabética isquémica	135
5. Estudio univariante de las arboles arteriales estudiados (Arterias central de la retina, ciliares posteriores, y oftálmica)	152
6. Estudio multivariante de los índices de resistencia (Arterias central de la retina, ciliares posteriores, y oftálmica)	161
7. Estudio estadístico del grosor de la retina y de la coroides	175
8. Resumen de los resultados del presente estudio	183
Discusión	188
Conclusiones	202
Bibliografía	206
Anexo 1 Informe favorable del CEIC	220
Anexo 2 Tipo de consentimiento informado	224
Anexo 3 Tabla de datos del estudio	227

JUSTIFICACIÓN.

La diabetes mellitus (DM) es una patología que ha adquirido el rango de “pandemia” del siglo XXI .Actualmente unos 366 millones de personas sufren esta enfermedad a nivel mundial.

Según datos de la encuesta de Salud de Cataluña (ESCA 2002) la prevalencia aproximada de la DM tipo 2 (DM2) en la población entre 30 – 69 años es del 6,1 % y en el intervalo poblacional entre 30 – 89 años puede llegar a superar el 10%.

En el momento del diagnóstico de la DM tipo 2 el 5% de los pacientes presentan retinopatía. Este porcentaje aumenta al 40-50% a los 10 años y al 90% a los 20 años. Constituye la primera causa de ceguera en los países desarrollados.

Existen numerosos estudios que demuestran que la disminución de la incidencia de ceguera por RD con tratamiento con tratamiento precoz. Por ello, la detección de la RD ha de ser prioritaria.

La RD, tanto en su forma vascular proliferativa como de maculopatía diabética es responsable de la pérdida de agudeza visual.

Clásicamente, la RD, se ha descrito dentro de las complicaciones microvasculares de la DM, pero también la DM asocia complicaciones macrovasculares .Además, el curso evolutivo y la incidencia es tremendamente variable.

Existen numerosos métodos para la exploración de la vascularización a nivel ocular, entre ellos la ecografía doppler color. En este sentido , nos planteamos usar la ecografía doppler color para el estudio de los vasos retrobulbares , a nivel orbitario, y las carótidas. En los vasos de mediano y gran tamaño la ecografía doppler color nos permite valorar la pared arterial y la presencia y características de las placas a la vez que nos da información sobre las características del flujo. En cambio, los vasos retrobulbares, debido a su

tamaño, no permiten valorar sus paredes, obteniendo únicamente datos sobre el flujo.

De la información hemodinámica que nos aporta la ecografía doppler color, el índice de resistencia (IR), es el que menos se afecta por factores técnico siendo el de mayor reproductibilidad.

Para el estudio, establecimos dos grupos, uno caracterizado por edema macular diabético (EMD) y otro por retinopatía diabética isquémica. En los dos grupos estudiamos mediante ecografía doppler color los vasos retrobulbares y las carótidas recogiendo datos hemodinámicos y morfológicos, en referencia a la presencia de placas y grosor del complejo intima-media. También estudiamos factores metabólicos referidos al metabolismo lipídico y control metabólico de la DM mediante la valoración de la hemoglobina glicosilada. Asimismo incluimos otros factores de riesgo como la hipertensión arterial.

Pretendemos valorar la utilidad de la ecografía doppler color en la RD, referido al IR, no solo como método diagnóstico precoz de RD sino también su correlación con las dos formas referidas de expresividad de la RD.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION.

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una auténtica pandemia del siglo XXI, actualmente unos 366 millones de pacientes sufren esta enfermedad en el mundo. Asimismo, se cree que el número de muertes por complicaciones de esta enfermedad, aumentará en unas dos terceras partes hasta el año 2030 (1). El número de pacientes diabéticos de la población Española ha ido aumentando con el paso de los años, siendo actualmente motivo de atención por el gran número de complicaciones que padecen, y su impacto en la economía sanitaria Nacional. Según los nuevos criterios diagnósticos de la diabetes definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de 1998 se estableció como nueva cifra diagnóstica, la glicemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dl, asimismo se editaba una nueva clasificación de la misma. Los nuevos criterios aumentan de forma considerable el número de pacientes diabéticos que tenemos que atender (2), pasando a ser una enfermedad de alta prevalencia; 5,6% de la población general según datos de la encuesta de salud de Cataluña (ESCA 2002) (3). La prevalencia aproximada de DM tipo 2 (DM2) en la población entre 30 y 69 años es del 6,1% y en la población entre 30 y 89 años puede llegar a ser superior al 10% (3).

En el momento del diagnóstico de la diabetes tipo II el 5% de pacientes presentan ya retinopatía. Sin embargo este porcentaje se dispara al 40-50% a los 10 años y al 90% a los 20 años. (4) Muchos de los pacientes que además se encuentran en etapas severas de retinopatía (edema macular focal, retinopatía diabética proliferante sin signos de alto riesgo) pueden manifestar pocos o ningún síntoma de pérdida de visión. Dado que existen numerosos estudios que confirman que se puede disminuir la incidencia de ceguera por retinopatía diabética con tratamiento precoz, la detección de la retinopatía en la fase lo más inicial posible ha de ser uno de los principales objetivos de los médicos que se dedican a tratar a estos pacientes (5, 6, 7). Se estima que el riesgo de ceguera de los pacientes diabéticos es 25 veces superior al de la población normal (8).

La retinopatía diabética, tanto en su forma vascular proliferativa como en la maculopatía diabética, es responsable de la mayor parte de pérdida de agudeza visual en los pacientes diabéticos. Sin embargo no es la retina el único blanco de las alteraciones microvasculares que la diabetes induce en el ojo. Hallazgos típicos en los pacientes diabéticos son la presencia de una queratitis superficial neurotrófica por alteración de los nervios sensitivos de la córnea, la presencia de alteraciones en la motilidad (las más frecuentes las del VI par que condiciona una endotropía del ojo afectado y una diplopía horizontal), la hialósis asteroide (aparición de flóculos blanquecinos en el vítreo, típicamente bilateral pero asimétrica y que puede condicionar una importante disminución de visión) y la catarata diabética, entre otras (9). La catarata diabética es conceptualmente diferente de la catarata senil precoz que característicamente se da en los pacientes diabéticos, la catarata se adelanta unos diez años con respecto a la población general de la misma edad (10), localizándose a nivel subcapsular posterior y obedeciendo a alteraciones del equilibrio osmótico en el interior del cristalino.

1. FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES DE LA DIABETES.

En estos momentos la fisiopatología no permite explicar de una forma exacta cuál es la causa de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Si que conocemos algunos cambios que acontecen a nivel molecular y celular.

1.1 Causas moleculares.

1a) Glicosilación de la Hemoglobina.

Esta vía de glicosilación es una vía linealmente dependiente de la concentración de proteínas, de glucosa y de la temperatura. La *glicosilación no enzimática* de la hemoglobina se lleva a cabo de la siguiente manera: en presencia de una alta concentración de glucosa en la sangre las aminas de la hemoglobina normal (Hemoglobina A) interaccionan con la glucosa para formar hemoglobina glicosilada (Hemoglobina A_{1c}). La hemoglobina glicosilada se desoxigena con mayor rapidez que la hemoglobina normal condicionando hipoxia (11). Pero no solamente la hemoglobina sufre este cambio molecular no enzimático, en el organismo, y en particular en el ojo, también existe glicosilación no enzimática a nivel de las proteínas de las membranas basales y proteínas vítreas, alterando la estructura y el funcionamiento de las mismas (12). Finalmente, la hipoxia condicionada por la glicosilación no enzimática y las concentraciones de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), nos llevan a una de las complicaciones microvasculares más importantes: La neovascularización característica de la retinopatía diabética proliferativa.

1. b) Factores que inducen la proliferación.

Son liberados por el tejido isquémico. Uno de estos factores liberados por efecto de la isquemia es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Este factor va a estimular la angiogénesis y provocar la neovascularización, que también condiciona un gran aumento de la permeabilidad vascular (13, 14). Como medida comparativa, el VEGF es 10.000 veces más potente que la histamina, provocando el aumento de la permeabilidad vascular. Por lo tanto, este factor no sólo va a estar implicado en todos los fenómenos de

angiogénesis a nivel ocular, sino que su liberación va a ser decisiva en la formación del edema macular diabético.

Otro factor implicado en el desarrollo de la retinopatía diabética es la hormona de crecimiento humana, la cual se ha relacionado con el desarrollo de las complicaciones del diabético (15, 16). Otros péptidos liberados a raíz de la isquemia, pueden activar a través de la unión con la porción externa de receptores de membrana, la cascada de la proteínquinasa C (PKC), que induce fosforilación de proteínas que pueden afectar la transcripción del DNA (17). Los productos de la transcripción errónea pueden causar una disrupción de la *zónula occludens* y provocar proliferación del endotelio vascular (18).

1. **c) Vía del sorbitol.**

Normalmente la glucosa se metaboliza en las células por la vía glicolítica. En presencia de unos niveles elevados de glucosa, la vía glicolítica se puede saturar y entonces la glucosa entra en la vía de los polioles cuyo producto final es el *sorbitol*. Este producto final, puede aumentar la presión osmótica intracelular haciendo que entre líquido. Al normalizarse la glucosa, la concentración de sorbitol disminuye, baja la presión osmótica intracelular y sale líquido de la célula. Estos cambios bruscos de presión osmótica pueden interferir en el metabolismo celular normal y están relacionados con las alteraciones del cristalino que sufre el paciente diabético (19, 20).

En la vía de los polioles, para llegar a realizar los pasos que transformen la glucosa en sorbitol, es necesaria la enzima *aldosa reductasa*. Esta enzima, requiere para su funcionamiento la forma reducida del dinucleótido fosfato de nicotinamida-adenina (NADPH). La disminución de NADPH, reduce la actividad de la ATPasa a través de la disminución de los niveles de mioinositol. La disminución de la actividad ATPasa, disminuye la función de los fotorreceptores retinianos (21). La reducción del NADPH por la *aldosa reductasa* puede disminuir el flujo sanguíneo ocular y aumentar la isquemia retiniana (22). Esto es debido a que el NADPH reducido, disminuye el funcionamiento de la enzima *óxido nítrico sintetasa* y finalmente los niveles de óxido nítrico, potente vasodilatador. Los niveles bajos de óxido nítrico, pueden disminuir el flujo sanguíneo a nivel ocular y así aumentar la isquemia retiniana (24).

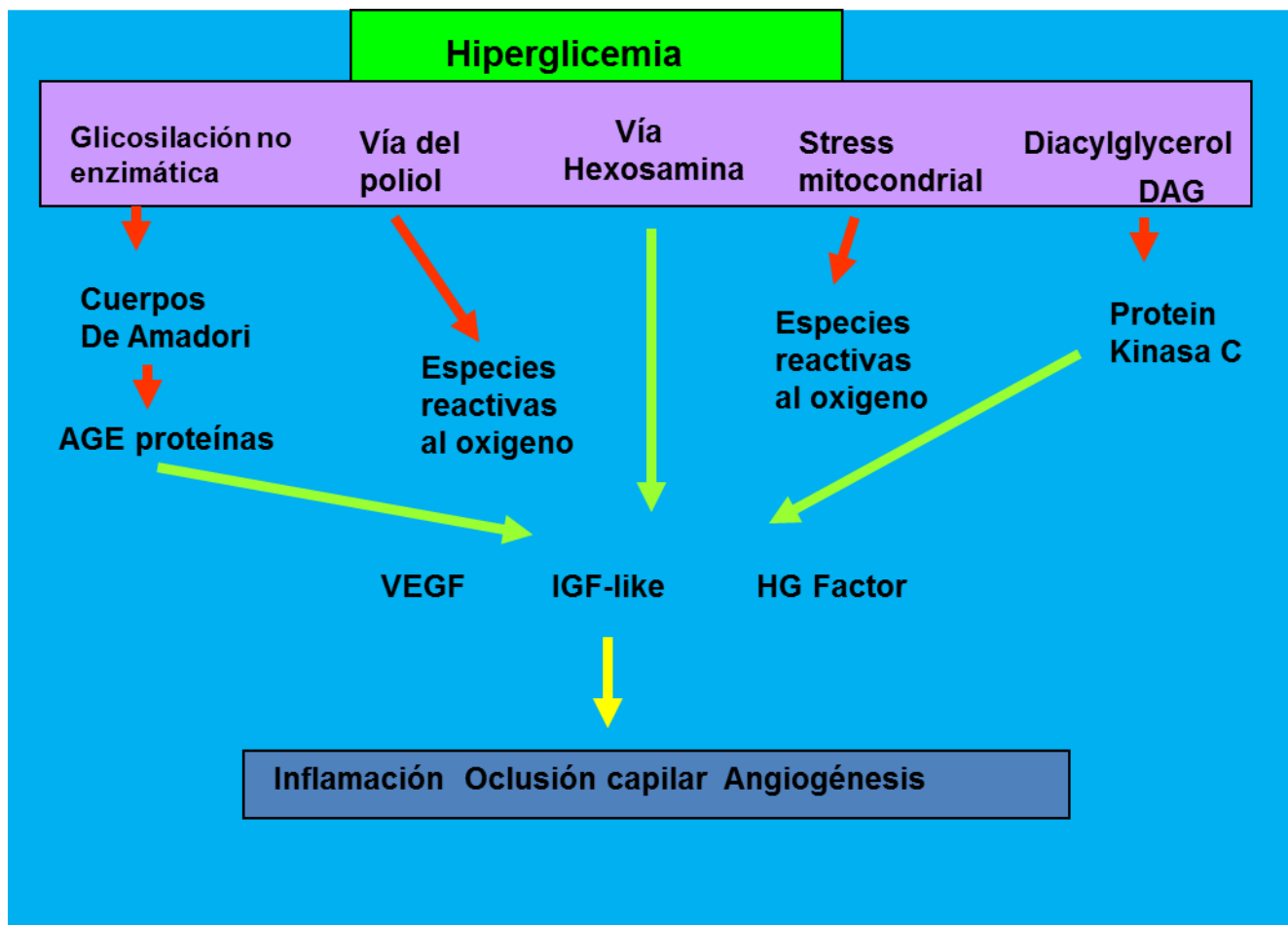


Figura1. Esquema de la cascada fisiopatológica de la retinopatía diabética

1.2. Causas celulares.

También se producen profundos cambios en el metabolismo celular que van a afectar a las células sanguíneas, preferentemente las plaquetas y los leucocitos, y a las células vasculares: del endotelio y pericitos. Las plaquetas y los glóbulos blancos, sufren alteraciones y tienden a la agregación. Las células endoteliales contribuyen a fomentar esta agregación, creando trombos que producen oclusiones microvasculares.

Las células endoteliales también pierden sus uniones estrechas, lo cual va a contribuir a aumentar la permeabilidad vascular y el edema.

Los pericitos rodean a las células endoteliales en una proporción de uno a uno en los vasos retinianos normales. Se conoce poco del papel que desempeñan en las complicaciones microvasculares del diabético, pero se cree que su pérdida puede provocar disfunción de las células endoteliales y aumento de la permeabilidad vascular facilitando la extravasación (25, 26). La pérdida de pericitos es un hallazgo precoz de la retinopatía diabética.

2. HISTORIA NATURAL DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

La microangiopatía diabética tiene tres dianas principales en el organismo: Nervios periféricos (neuropatía diabética), Riñones (nefropatía diabética) y Retina (retinopatía diabética).

La retinopatía diabética es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes de la diabetes, si no la más frecuente. A medida que avanzan los años, en el ojo del paciente diabético comienzan a aparecer pequeños cambios, sutiles y no visibles en las primeras fases en un simple estudio del fondo de ojo. Aunque el aspecto de la retina sea normal ya han empezado a tener lugar los primeros cambios bioquímicos y hemorreológicos (glicosilación proteica, adhesión leucocitaria, alteraciones en el flujo sanguíneo retiniano), que condicionan oclusión vascular y alteración de la permeabilidad vascular.

A medida que la enfermedad progresa ,estas alteraciones microvasculares retinianas se hacen más patentes ,apareciendo entonces las lesiones básicas que permiten la clasificación de la retinopatía, como son las microhemorragias retinianas, microaneurismas, anormalidades vasculares intrarretinianas (IRMAs), exudados blandos y duros, edema macular y, finalmente, proliferación neovascular.

2.1. Lesiones Elementales.

1. *Microaneurismas.*

Constituyen los primeros signos oftalmoscópicos y angiográficos de la retinopatía diabética. Se observan como puntos rojos con bordes lisos, redondeados y nítidos. Su tamaño es variable, aunque se acepta que los microaneurismas menores de 15 micras no son visibles en una angiografía fluoresceínica y los mayores de 125 micras son considerados ya macroaneurismas. Se localizan preferentemente en los lugares donde existe isquemia, por lo que la zona avascular foveal es el lugar donde primero se pueden apreciar, para pasar luego a localizarse en el resto de zonas retinianas mal perfundidas. A nivel histológico se trata de formaciones saculares de paredes finas, cuyo origen puede ser arterial o venoso. Su progresión sirve para determinar la progresión de una retinopatía diabética (27). Aunque por sí mismos no perjudican la visión, pueden ser fuente de extravasación, por lo que pueden ser factor contribuyente de un edema macular (Figura 2).

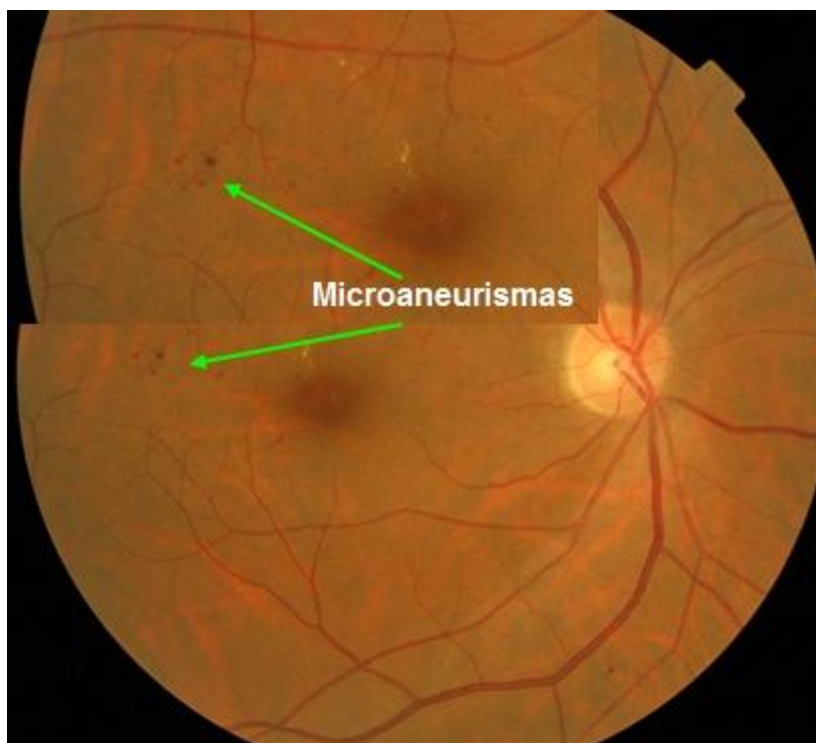


Figura 2. Paciente con retinopatía diabética leve, podemos observar microaneurismas en el lado temporal de la mácula.

2. Hemorragias intrarretinianas.

Según su localización, pueden adoptar diferentes formas y tamaños. Generalmente se producen por la ruptura de aneurismas o pequeños vasos capilares. Las hemorragias profundas, acostumbran a tener una forma redondeada y en algunos casos la única manera de distinguir las de los microaneurismas es mediante la angiografía fluoresceínica, donde las hemorragias no captan contraste en contraposición a los aneurismas. Las hemorragias más superficiales suelen tener forma de llama o astilla y siguen la disposición de la capa de fibras del nervio óptico, de una forma análoga a las hemorragias que se pueden apreciar en la retinopatía hipertensiva. Al igual que los microaneurismas, se localizan preferentemente en las zonas mal perfundidas del polo posterior, aunque en casos avanzados pueden detectarse en la práctica totalidad de la retina (Figuras 3 y 4).

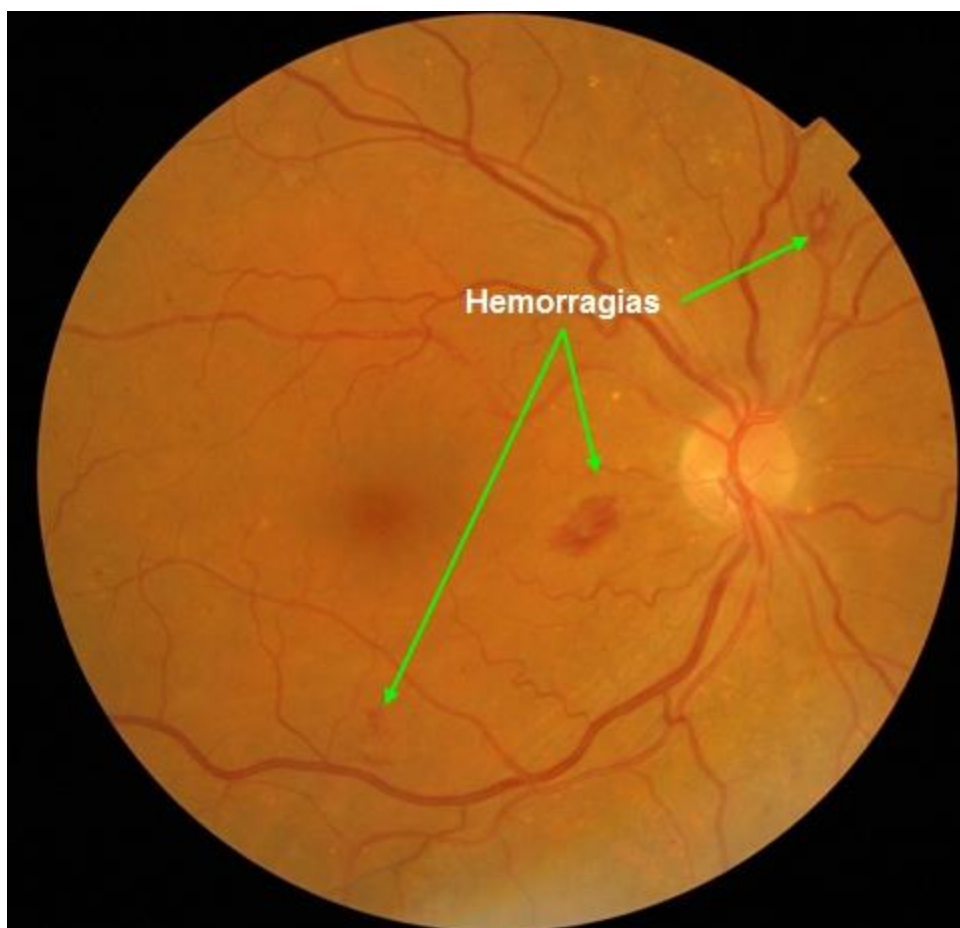


Figura 3. Podemos observar hemorragias superficiales, denominadas en llama, por estar situadas a nivel de la capa de fibras procedentes de las células ganglionares.

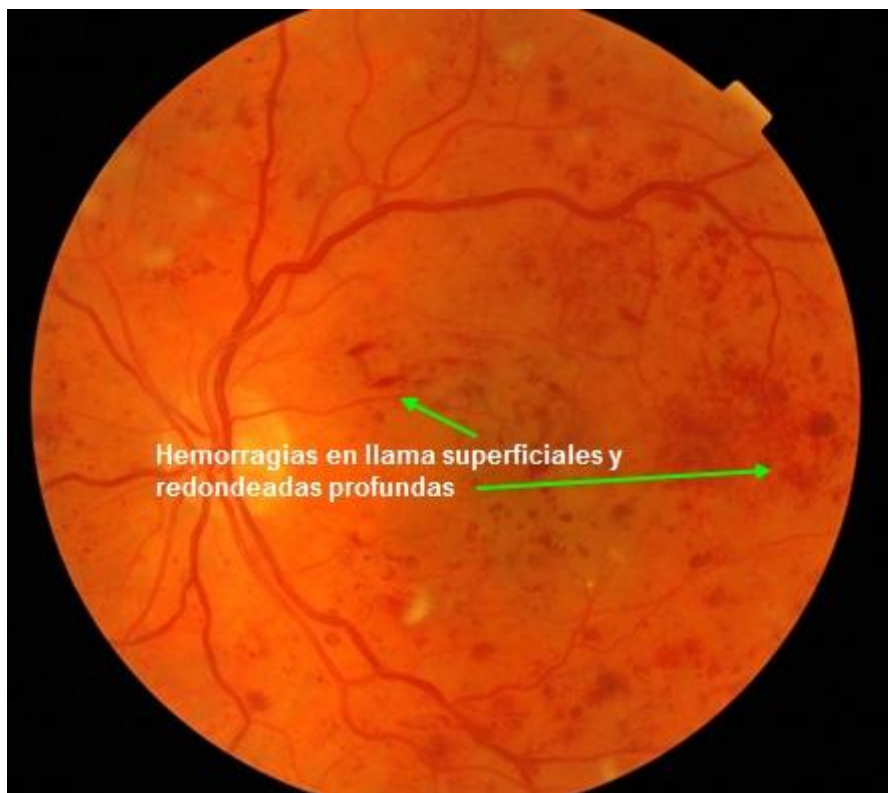


Figura 4. Hemorragias superficiales en llama, y profundas redondas y de diferentes tamaños, en un paciente con retinopatía diabética severa.

3. *Exudados duros.*

Constituyen el foco de sedimentación de los materiales lipídicos extravasados en la retina a partir de las alteraciones vasculares. Su alto contenido en grasa, les proporciona la coloración amarillenta característica. Cuando son muy abundantes, el paciente debe ser investigado acerca de la presencia concomitante de una dislipemia. Generalmente se disponen en anillo, formando circinadas (coronas) de exudados, alrededor del foco de exudación. En otras ocasiones, al igual que puede pasar en la retinopatía hipertensiva, se pueden disponer en forma de estrella macular, aunque esta disposición es poco frecuente. Angiográficamente se comportan como zonas hipofluorescentes, dado que bloquean la fluorescencia coroidea, pero la realización de esta prueba es muy importante dado que permite detectar las áreas de fuga de contraste para posteriormente realizar su tratamiento con láser. Tras el tratamiento de los focos de exudación, en numerosos casos se asiste a su progresiva (aunque lenta) reabsorción. Sin embargo, esta desaparición de los

exudados duros, no necesariamente se acompaña de una mejoría visual, dado que puede haber existido una lesión irreversible de los fotorreceptores o del epitelio pigmentario. La presencia de exudados duros y el consiguiente edema macular clínicamente significativo no tratado, constituye un factor importante de evolución hacia una disminución de visión importante, pero no implican evolución hacia retinopatía diabética proliferante (Figura 5).

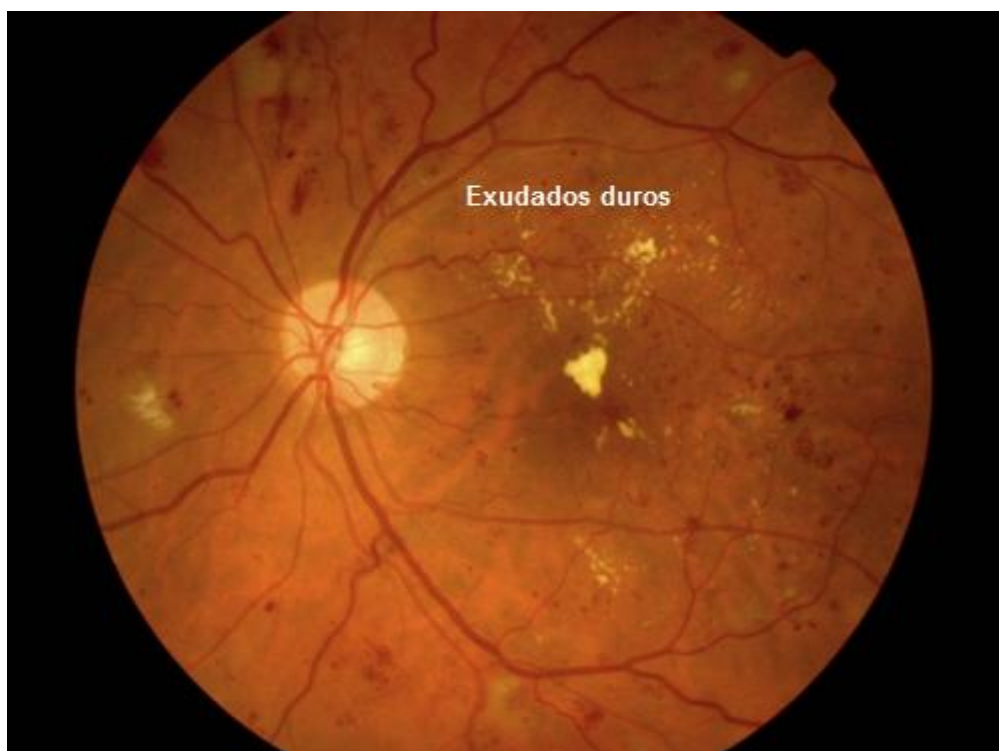


Figura 5. Paciente con exudados duros en todo el polo posterior, con edema macular diabético.

4. *Exudados algodinosos.*

Su nombre se corresponde de forma exquisita con su aspecto de nube o de mota de algodón. Su denominación histórica, aunque incorrecta desde el punto de vista etiopatogénico, se mantiene en la actualidad, aunque algunos autores prefieren la denominación de nódulos algodinosos, dado que no se trata de una verdadera exudación al estilo de los exudados duros, sino que representan infartos focales de la capa de fibras nerviosas con interrupción del transporte axonal, por lo que su localización más habitual es en la proximidad del nervio óptico, y en la mayor parte de casos por dentro de las arcadas vasculares temporales. Suelen persistir un cierto tiempo, a veces incluso meses, y

desaparecen sin dejar ninguna señal visible oftalmoscópicamente, aunque angiográficamente se puede comprobar una zona de no perfusión, en el lugar que previamente ocupaba el nódulo. Durante mucho tiempo se consideró que la presencia de nódulos algodinosos, sobre todo cuando su número era superior a 10, indicaba una evolución hacia retinopatía proliferante. En la actualidad, se considera que su valor como marcador evolutivo es inferior al de los signos de isquemia retiniana (alteraciones venosas o microhemorragias) . (Figura 6).



Figura 6. Exudados algodinosos en un paciente con control brusco de la glicemia, si bien los exudados blandos tienen una coloración blanca, en este caso se ven amarillentos por presentar catarata de tipo nuclear el paciente, que distorsiona el color de la retina con un tono más amarillento.

5. *Anormalidades en el trayecto de los vasos retinianos.*

Existen diferentes alteraciones de las redes vasculares retinianas que se asocian habitualmente con la presencia de áreas de isquemia y no perfusión

capilar. Entre ellas se encuentran la formación de duplicaciones, loops (bucles) y arrosariamiento venoso. En el caso de estas últimas, se utiliza el término de arrosariamiento venoso para describir aquellas áreas de sucesivos estrechamientos y dilataciones venosas. Su fiabilidad como marcador de evolución hacia formas proliferantes es elevada y depende de su localización (28). El número de cuadrantes afectados, determinará la clasificación dentro de la retinopatía no proliferante (Figura 7).

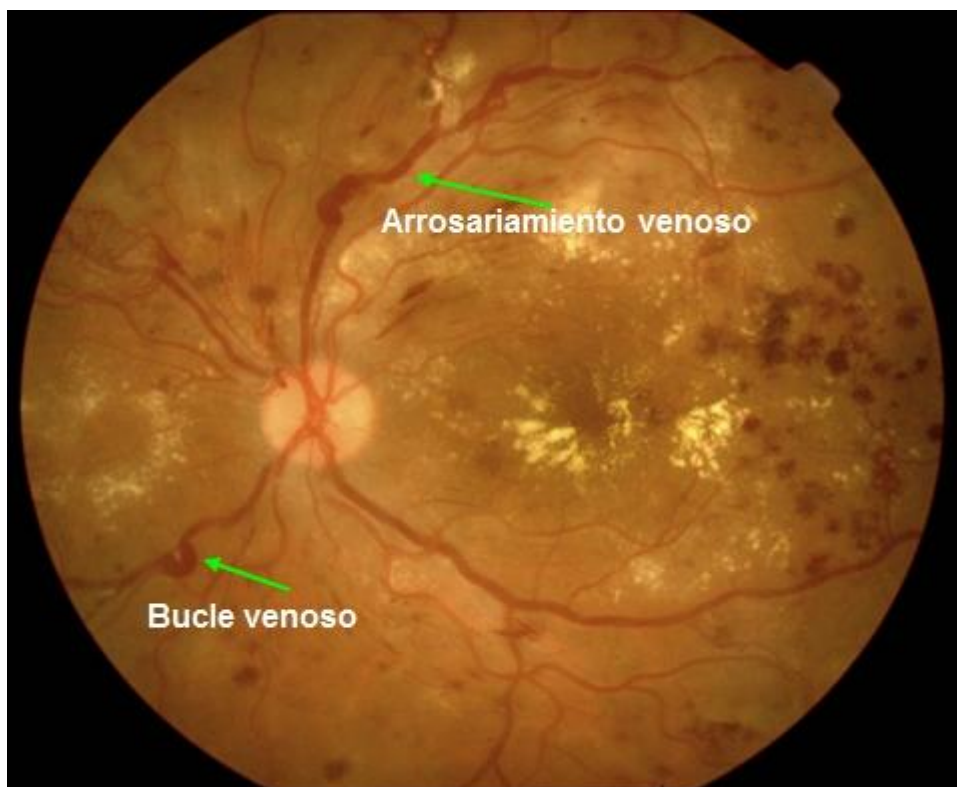


Figura 7, paciente con retinopatía diabética severa en el que se observan bucles venosos y arrosariamiento venoso.

6. Anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMAs).

Representan el crecimiento de nuevos vasos en la superficie de la retina, o la proliferación de células endoteliales de vasos existentes en un intento por interconectar diferentes áreas de no perfusión. Generalmente se localizan próximos a áreas de isquemia, que pueden o no estar marcadas por la presencia de nódulos algodinosos. Constituyen un marcador de retinopatía no

proliferante severa y presagian la evolución a retinopatía proliferante a corto plazo (29), (Figura 8).

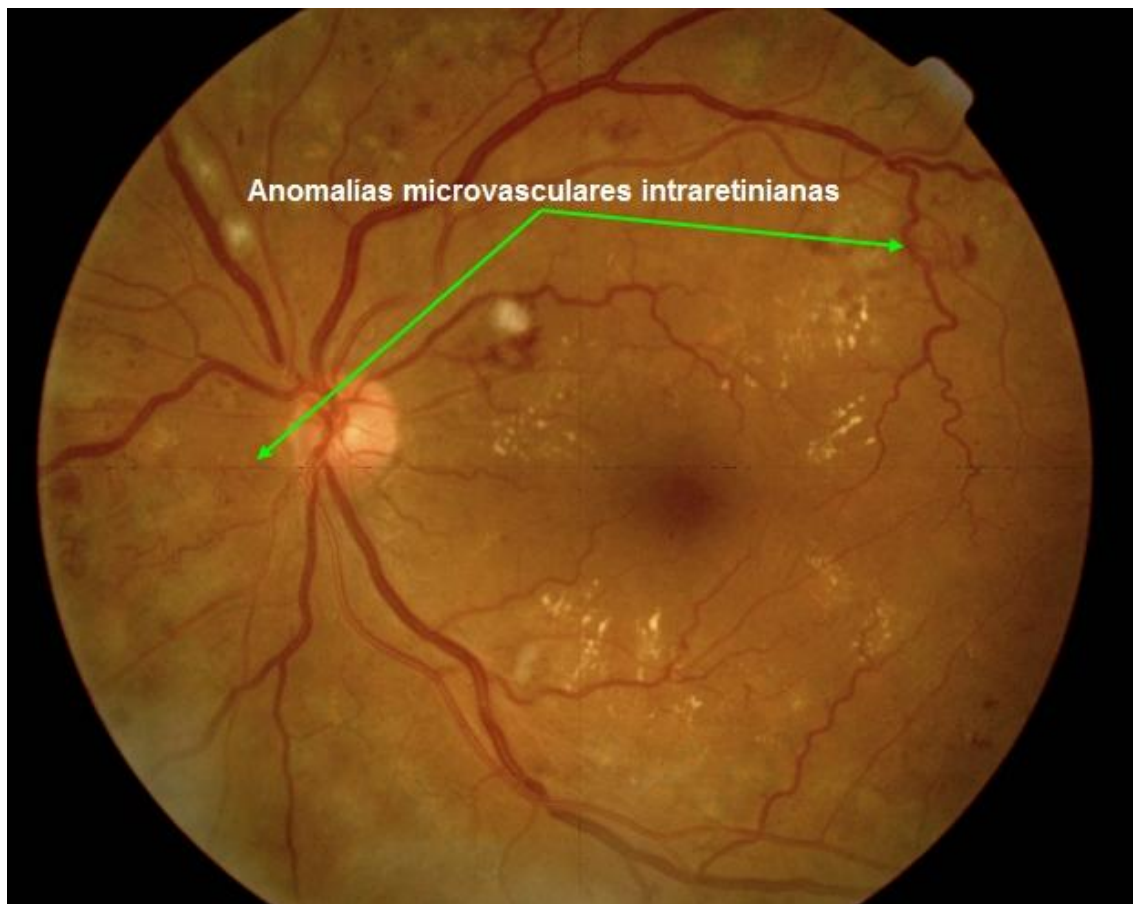


Figura 8. Paciente con retinopatía diabética severa en la que se observan dos áreas de AMIR, una nasal a la papila y una segunda en la arcada temporal superior en el lado temporal a la mácula.

7. Neovascularización retiniana.

La aparición de vasos neoformados constituye un marcador de gravedad y de progresión de la retinopatía y una seria amenaza para la visión. Pueden aparecer en el nervio óptico o en cualquier otro lugar de la retina, y habitualmente se acompañan de la formación de un tejido fibroso que se adhiere al vítreo adyacente, especialmente si no ha existido previamente un desprendimiento de la hialoides posterior. Su aparición, se debe al estímulo que ejerce la isquemia retiniana y que provoca la aparición de capilares fenestrados, de uniones muy débiles entre sus células. Esta característica anatómica, hace que angiográficamente presenten una importante fuga de contraste. Presentan la capacidad de poder involucionar tras el tratamiento de

la retinopatía de base, aunque el tejido fibrótico persiste, habitualmente exangüe por completo, dando lugar al estadio de retinopatía involutiva.

El origen de la neovascularización retiniana ha de buscarse en la afectación microvascular de los capilares retinianos (30). La progresiva hipoperfusión de este lecho capilar provoca isquemia, la cual a su vez se cree que provoca la liberación de factores de crecimiento vasculares. Los vasos neoformados, son fenestrados y extremadamente frágiles, por lo que con facilidad pueden dar lugar a sangrados. Pero por otra parte, estos factores de crecimiento también inducen la proliferación de tejido fibroso y cicatricial, cuya finalidad es servir de soporte a estos neovasos, pero que frecuentemente acaban provocando tracciones vitreoretinianas y desprendimientos de retina. Estos neovasos, al presentar una elevada permeabilidad, pueden contribuir a aumentar un edema retiniano preexistente. La distribución dentro del ojo de estos factores de crecimiento vascular no queda limitada a la retina, por lo que en casos de retinopatía proliferante se puede detectar neovascularización en el iris (rubeosis iridis).

Por tanto, la neovascularización retiniana conlleva un incremento del riesgo de sangrado en vítreo y de desprendiendo de retina traccional, que constituyen las complicaciones de la RD (Figura 9).



Figura 9. Paciente con neovasos en papila.

2. 3. Complicaciones.

1 Hemorragia vítreo.

Localizada en el interior de la cavidad vítreo o bien en la interfase vítreo-retiniana (subhialoidea). La presencia de sangrado en esta localización es indicativa de la existencia De que el vítreo posterior no se ha desprendido por completo de la retina permitiendo el depósito de sangre entre la hialoides posterior y la retina. La presencia de hemorragia en la cavidad vítreo debe hacernos sospechar la presencia de neovasos en alguna parte de la retina; estos de preferencia estarán situados a nivel de la papila o de las arcadas vasculares. En caso de estar ante un paciente vitrectomizado debemos sospechar la presencia de pequeños neovasos a nivel de las esclerotomias practicadas (Figura 10).

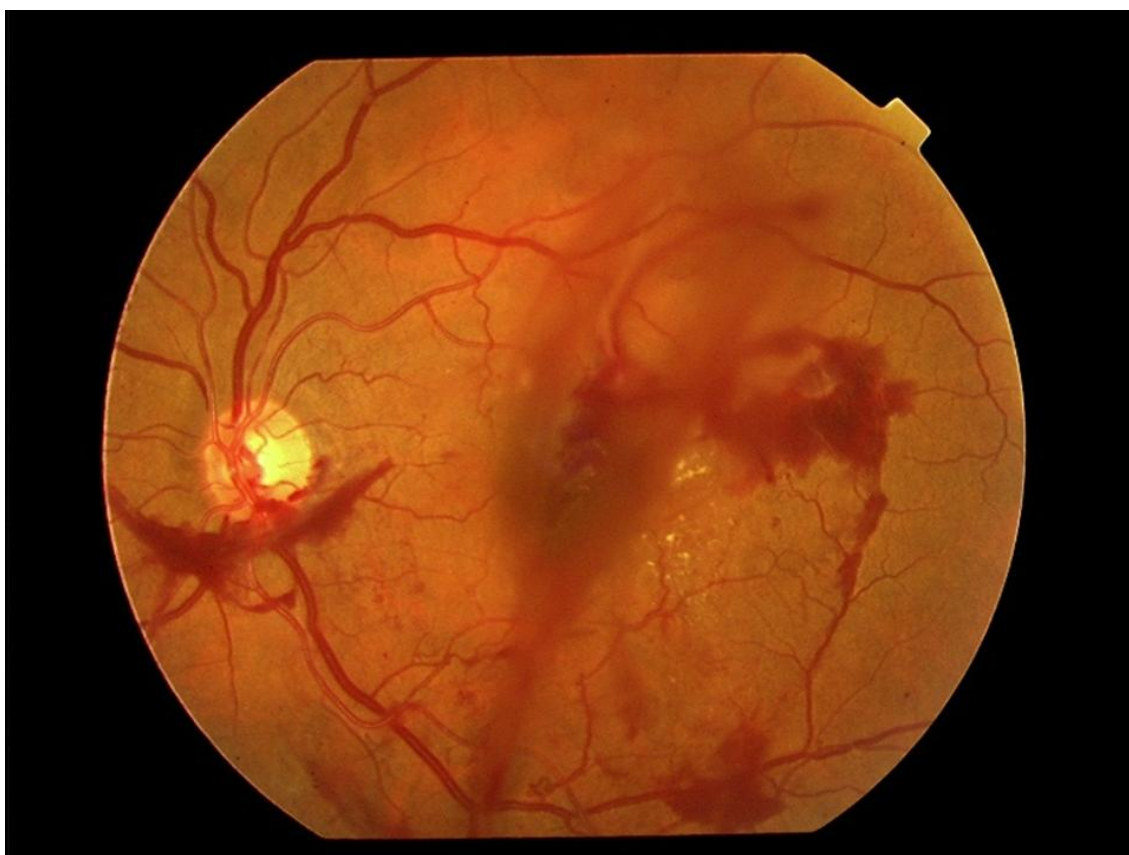


Figura 10. Hemorragia en vítreo en paciente con retinopatía diabética.

2. Desprendimiento de retina traccional .

La proliferación de tejido fibroso que acompaña al desarrollo de los neovasos y que constituye un soporte para los mismos, puede determinar la aparición de desprendimiento de retina traccional (Figura 11).



Figura 11. Observamos tejido fibro-vascular que partiendo de la papila recubre las arcadas vasculares temporales uniéndose en el lado temporal a la papila, este tejido tracciona de la retina subyacente.

3. Neovascularización a nivel del iris.

Esta es una complicación grave en la cual aparecen neovasos a nivel del iris, secundarios a la presencia de factores vasoproliferativos que han pasado al segmento anterior, consecuencia de existir isquemia a nivel de la retina, los

neovasos pueden situarse a nivel del esfínter del iris o a nivel de la raíz del iris, en el primer caso aparecerá dificultad de dilatación pupilar y posible sangrado en cámara anterior (hifema), en el segundo caso se producirá oclusión del trabéculo con el consiguiente aumento de presión intraocular, por dificultad de salida del humor acuoso, lo que dará lugar a un glaucoma secundario denominado glaucoma neovascular. En la historia natural de la RD hay una serie de factores que influyen en su evolución (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo epidemiológico de la retinopatía diabética.

FACTORES DE RIESGO EN LA RETINOPATIA DIABETICA

1. DURACION DE LA ENFERMEDAD
2. CONTROL METABOLICO
3. HIPERTENSION ARTERIAL
4. ENFERMEDAD RENAL CONCOMITANTE
5. EMBARAZO
6. HABITO TABAQUICO
7. DISLIPEMIA
8. OBESIDAD

De ellos la duración de la enfermedad, el principal, el control metabólico y de la hipertensión arterial son los principales.

Sin embargo estos factores no explican la gran variabilidad que caracteriza la forma y el ritmo de progresión de la retinopatía diabética en los distintos pacientes. Son numerosos los pacientes con un tiempo de evolución de la diabetes elevado y que no presentan lesiones retinianas, por el contrario en algunos pacientes aparecen formas isquémicas de evolución rápida que conllevan a la ceguera de los mismos. Asimismo en otro tipo de pacientes predominan las formas exudativas, con la formación de edema macular y consiguiente pérdida de visión. Esta variabilidad individual podría estar controlada por distintos genes, que a su vez darían lugar a tres fenotipos principales, definidos por Cunha-Vaz (31) en tipo A pacientes con degeneración vascular y neuroglial lenta y progresiva; tipo B pacientes con predominio de alteraciones de la barrera hemato-retiniana (BHR) con formación de edema

macular, exudados duros y desaparición crónica de fotorreceptores; Tipo C
pacientes con predominio de fenómenos trombóticos, aparición de áreas de
isquemia y formación de retinopatía proliferativa.

3. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA Y DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

De acuerdo con los resultados de los grandes estudios multicéntricos, la prevención de la ceguera por RD pasa por la realización de revisiones periódicas del fondo de ojo de los pacientes diabéticos, de manera que puedan ser tratadas a tiempo las formas con gran riesgo de pérdida severa de visión o incluso de ceguera. Esto exige, además, el empleo de criterios homogéneos de clasificación y tratamiento de la retinopatía diabética. La clasificación propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (32, 33) perseguía este fin y de hecho está considerada como referente a seguir en los ensayos clínicos.

Sin embargo, no se utiliza en la práctica clínica debido a su complejidad.

En un intento de conseguir un medio de comunicación para todos, un grupo de expertos (Global Diabetic Retinopathy Project Group –GDRPG–) (34) propuso en el año 2002 una nueva clasificación para la retinopatía diabética de más fácil manejo, que es la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía, y es la que este grupo considera que debería de utilizarse en la práctica clínica. Esta nueva clasificación está basada en los resultados del ETDRS y, por lo tanto, se apoya en la evidencia científica, no pretendiendo desplazar a la clasificación original sino proporcionar una base de manejo sencilla y adecuada a la práctica clínica.

En el presente estudio nos basaremos en esta última clasificación, para definir los distintos grupos de los pacientes del estudio, que distribuiremos en: 1. Pacientes con predominio de retinopatía diabética isquémica, 2. Pacientes con edema macular diabético. En la tabla 2 presentamos las equivalencias entre la clasificación del estudio ETDRS y el del GDRPG.

ETDRS	AAO	Lesiones que se observan
10	No retinopatía	Ausencia de lesiones
14, 15	No retinopatía	14 = exudados blandos aislados 15 = hemorragias sin microaneurismas
20, 35	Retinopatía leve	Microaneurismas, hemorragias
43	Retinopatía moderada	Hemorragias (Más de 20 hemos en los 4 cuadrantes) y MA en los 4 cuadrantes + AMIR en 3 cuadrantes
47, 53	Retinopatía severa	Presencia de cualquiera de los siguientes: Más de 20 hemos en los 4 cuadrante Arrosariamiento venoso AMIR en más de 1 cuadrante
61, 65	Retinopatía proliferativa	Presencia de neovasos

Tabla 2. Equivalencias entre las clasificaciones del ETDRS y del Global Diabetic Retinopathy Project Group

El estadio final de la retinopatía diabética proliferante sería la retinopatía diabética avanzada o terminal, caracterizada por hemorragias vítreas densas y membranas vitreoretinianas que condicionan la presencia de un desprendimiento de retina traccional. En estos casos que difícilmente responden a tratamiento láser ni a cirugía vitreoretiniana es frecuente la evolución hacia glaucoma neovascular (proliferación de neovasos en el ángulo camerular que dificulta la salida de humor acuoso y provoca elevaciones importantes de la presión intraocular) e incluso hacia la ptisis bulbi, caracterizada por una progresiva atrofia del globo ocular con pérdida completa de su función. Aunque estas etapas terminales son cada vez más infrecuentes con los modernos tratamientos y técnicas quirúrgicas, todavía es posible encontrar este tipo de pacientes en la práctica clínica diaria.

4. HISTORIA NATURAL DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

La causa más importante de disminución de visión en el paciente diabético no es tanto la proliferación vascular como la presencia de edema macular. Este edema, viene determinado por una rotura de las barreras hematorretinianas (interna y externa) y su acumulación (35), determinada mediante técnicas angiográficas, permite clasificarlo en (36):

- Edema macular focal: habitualmente localizado alrededor de los microaneurismas que extravasan líquido y muchas veces rodeado por una corona de exudados duros. La angiografía muestra la presencia de los aneurismas y el acúmulo progresivo de contraste intrarretiniano, mientras los exudados aparecen como hipofluorescentes. La reabsorción del edema es relativamente rápida tras un tratamiento correcto, mientras la reabsorción de los exudados puede tardar meses (Figura 12).



Figura 12. Paciente con edema macular focal.

- Edema macular difuso: en este caso la difusión de contraste no se lleva a cabo a partir de uno o varios puntos de fuga identificables en la

angiografía sino a partir de un lecho capilar generalmente dilatado en todo el polo posterior. Angiográficamente se aprecia aumento de los espacios intercapilares por rotura de las anastomosis capilares intrarretinianas, ocasionando isquemia macular y rotura de la red anastomótica perifoveal. Probablemente es esta oclusión parcial del lecho capilar la que ocasiona una dilatación compensadora del resto de la red capilar en un intento de disminuir la isquemia retiniana. El edema difuso se caracteriza por un predominio del engrosamiento retiniano frente a la exudación dura, a diferencia del edema macular focal, lo que va a favor de que ambos presenten una etiopatología diferente. La localización del edema también es diferente: en el edema macular focal la acumulación de líquido se verifica en las capas plexiformes de la retina, mientras en el caso del edema difuso esta acumulación se lleva a cabo en las células gliales de la retina. Su respuesta al tratamiento fotocoagulador no acostumbra a ser rápida ni tan efectiva como la del edema macular focal (Figura 13).



Figura 13. Paciente con edema macular difuso

La formación de un edema macular puede verse facilitada por una serie de factores como pueden ser modificaciones de la presión osmótica del líquido intersticial, un aumento de la presión hidrostática (reflejando una hipertensión arterial sistémica) o una alteración en el metabolismo de los lípidos (37), hecho muy frecuente en los pacientes diabéticos. De cara al desarrollo de un edema macular con presencia de exudados duros se puede decir que el principal factor de riesgo es la presencia de una dislipemia (38). Un correcto control metabólico contribuye a mejorar el perfil lipídico, pero si una vez conseguido un buen control de los niveles de glucosa, el perfil lipídico no mejora como sería necesario sería recomendable un tratamiento con hipolipemiantes como las estatinas (39). Además de disminuir su producción, la creación de un gradiente entre un lugar de alta concentración de lipoproteínas (exudados) y otro de baja concentración (suero) facilitarían la reabsorción de los mismos. La persistencia durante mucho tiempo de exudados duros en asociación con repetidas

sesiones de fotocoagulación puede provocar la aparición de fibrosis subretiniana, capaz de ensombrecer el potencial visual del paciente.

Por otra parte a la influencia que la hipertensión arterial puede ejercer sobre la formación de edema aumentando la presión hidrostática se une la alteración de la autorregulación del lecho capilar de los pacientes diabéticos, que hace que no sea capaz de compensar adecuadamente los aumentos de presión lo que permite un aumento del flujo sanguíneo y una mayor salida de líquido.

De cara a sus implicaciones terapéuticas resulta interesante la distinción entre edema macular no clínicamente significativo y edema macular clínicamente significativo (EMCS). La presencia de un EMCS (Figura 14) viene definida por la presencia de un edema macular que amenaza directamente la zona avascular fóveal (la zona de máxima visión), caracterizado por (32).

- Presencia de exudados o engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la fóvea
- Presencia de engrosamiento retiniano de tamaño superior a 1500 micras (aproximadamente un diámetro papilar) cuando al menos una parte de esa zona de engrosamiento retiniano esté dentro de un diámetro papilar del centro de la fóvea.

Las implicaciones de la diferenciación entre un tipo de edema y otro son fundamentalmente de tipo terapéutico, dado que un EMCS amenaza directamente la visión y debe tratarse mediante fotocoagulación en todos los casos, mientras que en el edema no clínicamente significativo la decisión de tratar o no depende del criterio médico.

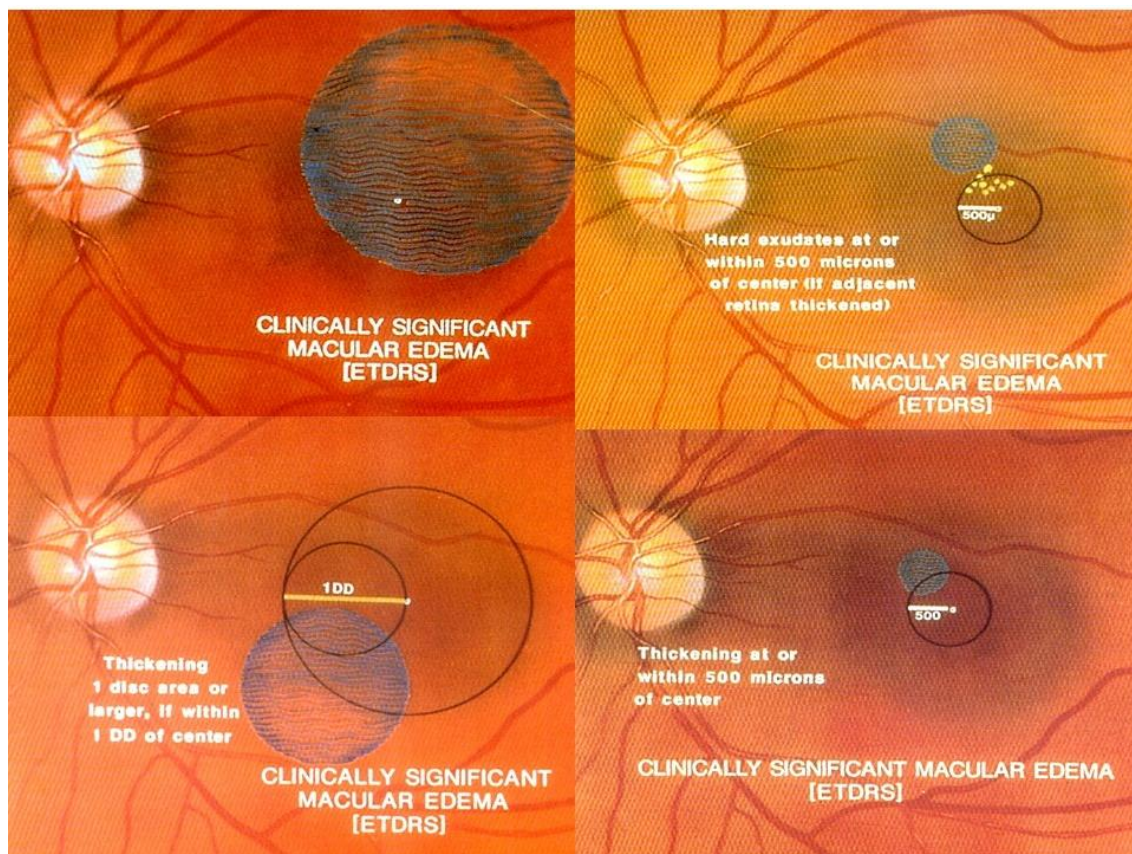


Figura 14. Edema macular clínicamente significativo según la definición del ETDRS.

5. ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR.

El globo ocular está formado por tres capas (40): 1. La más externa estaría formada por la córnea en su parte anterior y la esclerótica a continuación de la misma; 2. La capa intermedia, es la capa vascular del globo ocular y se denomina úvea, (existen tres porciones diferenciadas la úvea anterior o iris con la pupila en su centro, la úvea media formada por el cuerpo ciliar donde se insertan los procesos ciliares que sujetan el cristalino a la pared ocular, y finalmente la úvea posterior formada por la coroides que recubre la retina en su totalidad dando nutrientes a la misma); 3. La capa interna está formada por la retina que recubre toda la porción posterior del globo ocular y donde se encuentran los fotorreceptores y las células encargadas de la transmisión de las imágenes al cerebro (células bipolares y células ganglionares).

En el tercio anterior del globo ocular, suspendido y sujetado a la pared ocular mediante la zónula se encuentra el cristalino, cuya opacificación se denomina catarata y cuyo estudio mediante ultrasonidos es altamente importante.

Todas estas estructuras definen una serie de espacios ocupados por distintos líquidos, que en el globo ocular son dos el humor acuoso y el humor vítreo.

Los espacios referidos son: 1. la cámara anterior que es el espacio definido entre la cara posterior de la córnea (formada por el endotelio corneal) y la cara anterior del iris y del cristalino en su centro, espacio ocupado por humor acuoso, 2. La cámara posterior definida en su cara anterior por la cara posterior del iris y la cara anterior del cristalino, espacio ocupado también por humor acuoso, 3. Cavidad vítrea, espacio definido por la cara posterior del cristalino y la zónula en su cara anterior y por la retina en su totalidad en su cara posterior, este espacio está ocupado por el humor vítreo.

Estos espacios y estructuras oculares los clasificamos en dos segmentos, el segmento anterior que estaría formado por la córnea, el humor acuoso, el iris y el cristalino; y el segmento posterior formado por el humor vítreo, la retina, la coroides y la esclerótica. Ambos segmentos tienen traducción a nivel de la exploración mediante ultrasonidos (41, 42).

5.1. Anatomía vascular.

Los vasos de la órbita van a irrigar las diferentes estructuras que la misma contiene: globo ocular, músculos extra oculares, glándula lagrimal etc.

La irrigación arterial dependerá de la arteria oftálmica, que aportara ramas para todas las estructuras que contiene la órbita.

La arteria oftálmica es la primera rama de la arteria carótida interna, abandonando la misma en localización medial a la clinoides anterior. Se dirige en sentido anterior atravesando el conducto óptico en situación inferior y lateral al nervio óptico. Una vez en la órbita, rodea la cara lateral del nervio, haciéndose superior a la altura del ganglio ciliar, para dirigirse anteriormente a lo largo del borde inferior del musculo oblicuo superior, terminando en el ángulo supero interno de la órbita mediante la arteria dorsal de la nariz o nasal externa que anastomosa con la arteria angular, rama a su vez terminal de la facial. Esta anastomosis constituye un punto de comunicación entre los sistemas carotideos interno y externo (Figura 15).

La arteria oftálmica presenta numerosas colaterales que podemos dividir en tres grupos (43):

- a) Primer grupo de arterias que nacen ínfero-lateralmente al nervio óptico e incluye a la arteria central de la retina y la arteria lagrimal. La central de la retina penetra en el nervio óptico 1 cm posteriormente al globo ocular y alcanza la retina donde se ramifica. La lagrimal se dirige antero-lateralmente siguiendo el borde superior del recto lateral hasta alcanzar la glándula lagrimal. De ella se originan ramas para esta glándula y una rama temporo-cigomática que a través del conducto homónimo se anastomosa con la arteria temporal profunda, rama de la maxilar interna, y por tanto constituye otro punto de anastomosis entre los sistemas carotideos interno y externo.
- b) Segundo grupo que nacen en localización superointerna al nervio óptico constituido por las arterias supraorbitaria, ciliares posteriores cortas y largas así como musculares superior e inferior. La supraorbitaria discurre por la pared superior de la órbita, cefálica al músculo elevador

del párpado superior .Emerge por el agujero supraorbitario dando ramas palpebrales terminales. Las arterias ciliares posteriores largas, en número de dos, se sitúan a ambos lados del nervio óptico dirigiéndose anteriormente a través de la coroides hasta el borde periférico del iris donde se anastomosan para constituir el círculo mayor del iris. Las ciliares posteriores cortas, entre 10 y 20 ramas, nacen de dos o tres troncos y se ramifican a través de la coroides. La arteria muscular superior se distribuye entre los músculos elevador del párpado, recto superior, recto interno y oblicuo superior; mientras que la muscular superior irriga el recto inferior, lateral y oblicuo inferior.

- c) El tercer grupo comprende las arterias etmoidales posterior y anterior, arterias palpebrales y supratroclear. Las etmoidales atraviesan los agujeros homónimos dando ramas para las celdas etmoidales. Las palpebrales se anastomosan con las otras ramas del segundo grupo mientras que la supratroclear, a través de la escotadura frontal da ramas para la región frontal.

Por último recordar la rama terminal dorsal de la nariz que anastomosa con la arteria angular.

Las venas de la órbita van a drenar todas en las dos venas oftálmicas, superior e inferior que van a abandonar la órbita a través de la hendidura esfenoidal drenando al seno cavernoso.

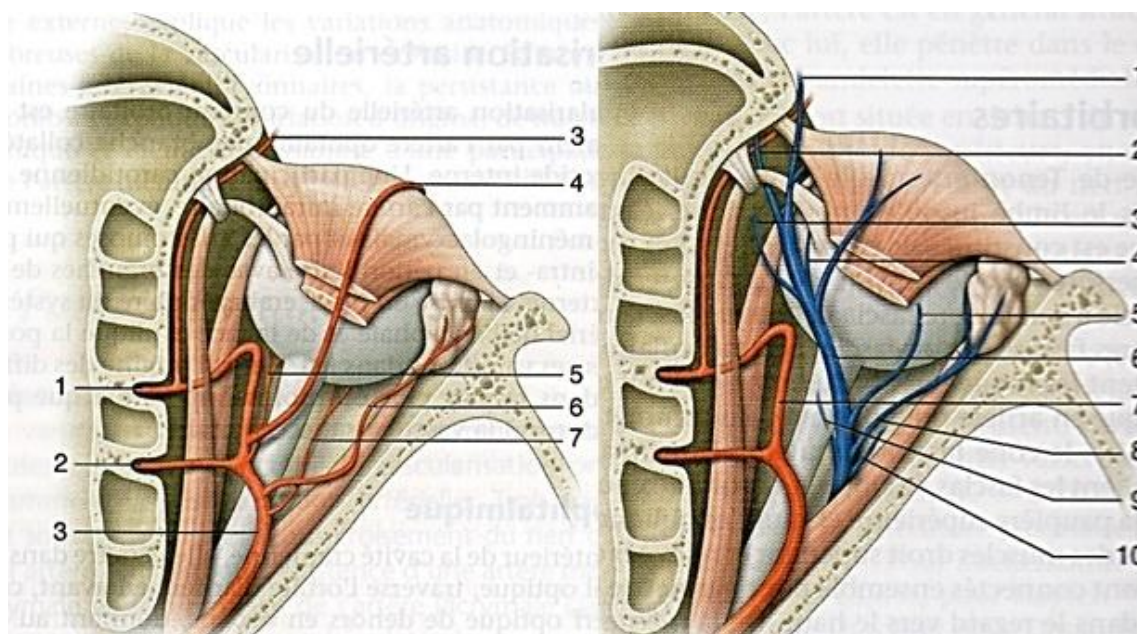


Figura 15. Arterias y venas de la órbita (imagen obtenida de la Encyclopédie Medic Quirurgical – Ophtalmologie 21-006-A-10) (44).

5.2. Vascularización coroidea.

De todas las capas oculares la coroides es la de mayor perfusión, de manera que el flujo sanguíneo es alto comparado con otros tejidos siendo el contenido de oxígeno de la sangre venosa coroidea entre un 2-3 % menor que el de la sangre arterial.

La vascularización proviene de las arterias ciliares cortas y largas posteriores y de las arterias ciliares anteriores perforantes, realizándose el drenaje venoso por el sistema vorticoso (40).

Podemos distinguir tres capas:

1. Coriocalilar, más interna.
2. Capa media, de pequeños vasos.
3. Capa externa, de grandes vasos.

La anatomía de la coriocalilar es de particular importancia para entender los acontecimientos fisiopatológicos que acontecen en la retinopatía diabética. Este lecho coriocalilar, en situación externa al epitelio pigmentario de la retina, se intercala entre las arteriolas y vénulas coroideas. Los capilares están constituidos por las células endoteliales, unidas por las “zónulas ocludens”, y por pericitos.

Las paredes de los vasos de la coriocalilar son muy finas y fenestradas. Estas “ventanas” se sitúan en la superficie retiniana o interna mientras que los pericitos lo hacen en la externa. De las estructuras vasculares mencionadas son de utilidad clínica y valorables por ecografía doppler la oftálmica, ciliares posteriores y central de la retina así como también las venas oftálmicas (Figura 16).

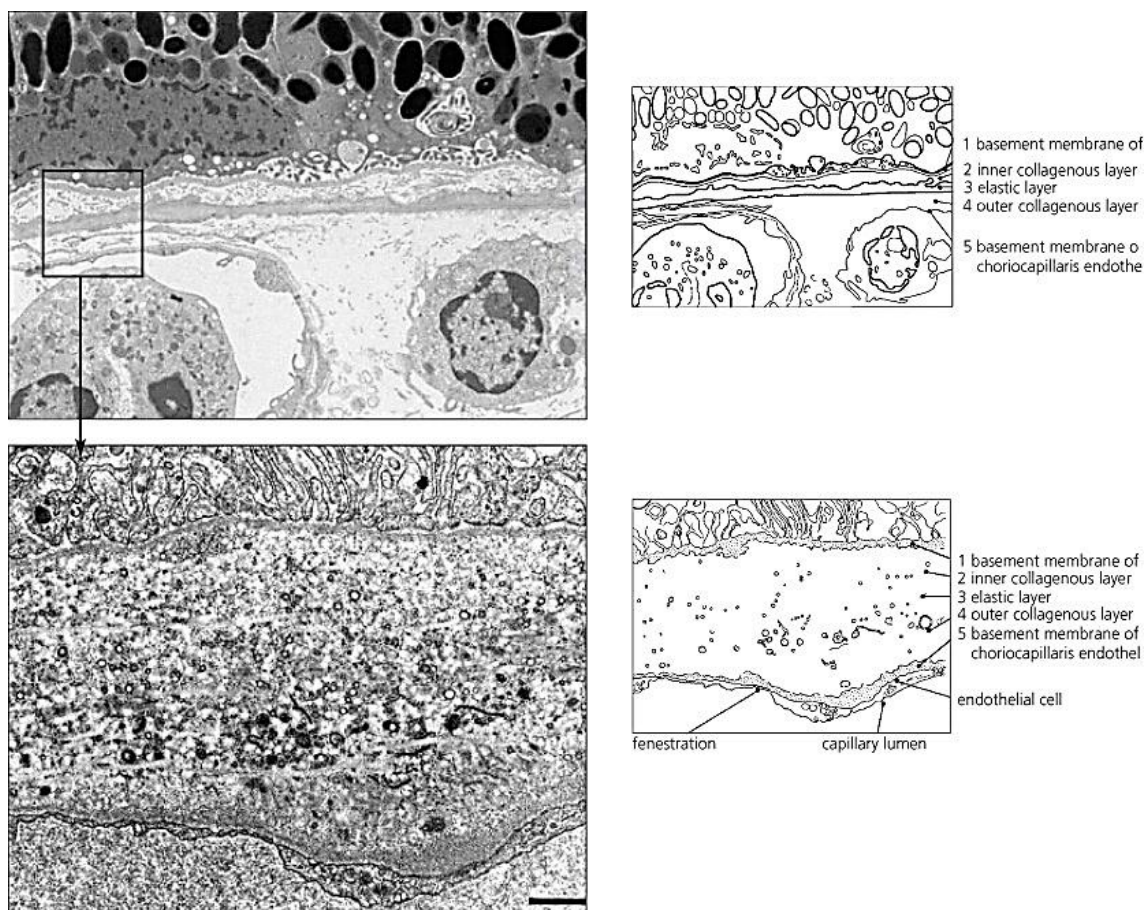


Figura 16. Esquema histológico de los vasos de la coroides (extraído de SPALTON Atlas de Oftalmología Clínica 3ª Edición. 2006).

6. ECOGRAFÍA MODO B GLOBO OCULAR.

6.1. Ultrasonidos y segmento anterior.

La ecografía del segmento anterior se va a centrar en aquellas patologías que van a afectar a las cámaras anterior y posterior, al iris y al cristalino, la córnea si bien puede explorarse mediante ultrasonidos su determinación es bastante difícil y la aplicación del transductor de ultrasonidos a través de los párpados, comprime con frecuencia la misma y va a dificultar su observación sin que esta se va alterada por la misma exploración ecográfica.

La cámara anterior va a tener importancia en la ecografía y se va a observar como un espacio anecoico, es importante determinar si existen áreas de hiperecogenicidad que serían patológicas y la ecografía nos puede informar sobre el ángulo que forma la córnea con la cara anterior del iris, ángulo a través del cual se elimina el humor acuoso y si se encuentra cerrado con las dos caras (córnea e iris) pegadas puede ser el origen de un glaucoma agudo por cierre angular (41).

El iris es interesante de observar y se detecta en forma de formación triangular hiperecogénica que se encuentra en continuidad con la pared del globo ocular, en su centro se halla la pupila que podemos observar como un espacio anecoico. En el iris podemos detectar la presencia de aumento de grosor del mismo como sucede en el caso de los tumores.

El cristalino, que como hemos dicho su opacificación denominamos catarata, es importante determinarlo mediante ultrasonidos, de hecho la utilidad de los ultrasonidos en oftalmología empezó desde el momento que la catarata dificultaba la visión del segmento posterior y por tanto no podíamos saber que sucedía a nivel de la retina en aquellos pacientes que presentaban cataratas avanzadas. El cristalino está formado por una serie de capas constituidas por fibras parecidas al colágeno, que se denominan cristalinas, y cuya disposición paralela entre ellas permite el paso de la luz. En ultrasonidos aparece como un espacio anecoico en el centro del mismo pero con hiperecogenicidad en su

cara anterior y posterior, a medida que el cristalino se opacifica la hiperecogenicidad del mismo aumenta, asimismo en caso de subluxación o luxación del cristalino podremos observar el desplazamiento lateral del mismo en el primer caso, o bien encontrar el cristalino dentro de la cavidad vítrea en el segundo caso.

La aplicación de los ultrasonidos nos permite también observar en los casos de pacientes operados de catarata, la situación y estado de la lente intraocular que llevan, lente que aparecerá en forma de espacio lenticular (más pequeño en diámetro antero posterior, que el cristalino) situado en el espacio retro iridiano donde debería encontrarse el cristalino.

6.2. Ultrasonidos y segmento posterior.

Los ultrasonidos tienen gran importancia en la exploración del segmento posterior, de hecho es la principal causa de peticiones de ecografía ocular, el poder ayudar al diagnóstico de las patologías que existen a nivel de la retina, la coroides o la esclerótica (42).

La cavidad vítrea está ocupada por el humor vítreo que es un elemento anecoico a los ultrasonidos, el interés del humor vítreo para la exploración ecográfica, resulta de las posibles opacidades que en el mismo aparecen y van a dar lugar a la visualización deficiente de la retina, lo que precisará de la exploración ecográfica para poder diagnosticar patologías asociadas como pueda ser la presencia de un desprendimiento de retina en un paciente con hemorragia en la cavidad vítrea.

El humor vítreo sufre una degeneración fisiológica con la edad, que se denomina sinéresis, y es el resultado de la degeneración de las fibras de colágeno tipo II que existen en el mismo, así como la aparición de bolsas de licuefacción en su interior, estos cambios se traducen en la presencia de bandas hiperecogénicas en los ultrasonidos, que se desplazan con los movimientos oculares y no están sujetas a la pared del globo ocular. La exploración del vítreo mediante ultrasonidos es importante ya que nos permite

determinar si se halla anclado a nivel de toda la retina, que sería su posición fisiológica, o bien si se halla desprendido de la misma en alguna parte, lo que se denomina desprendimiento del vítreo posterior, en este caso la parte más posterior del humor vítreo, la que debería hallarse anclada a la retina se encuentra separado de la misma y se observa como una banda de hiperecoica en los ultrasonidos que se desplaza libremente con el movimiento del globo ocular. Muchas veces el desprendimiento del humor vítreo no es completo sino parcial, en estos casos podemos observar que la parte más inferior del mismo se halla aún sujeta a la retina inferior, este hecho es importante para el pronóstico de ciertas patologías retinianas que pueden seguir evolucionando si el desprendimiento del vítreo no es total, como sucede en el caso de la retinopatía diabética proliferativa, en la cual los neovasos de origen retiniano necesitan de la existencia de anclajes en el humor vítreo, para poder crecer en su interior.

Un elemento importante a tener en cuenta en la exploración mediante ultrasonidos, es que en ciertas situaciones el vítreo más periférico y adyacente al área macular, se licuefacción de forma que se forma un menisco líquido cercano al área macular y que simula la existencia de un desprendimiento del humor vítreo a este nivel (espacio precortical de Poquet), este espacio líquido que nos puede confundir, no se desplaza con el movimiento del globo ocular, lo que puede ayudarnos a su identificación (Figura 17).

La siguiente estructura anatómica importante en el segmento posterior es la retina, su exploración mediante ultrasonidos es difícil de diferenciar de las otras dos estructuras adyacentes (la coroides y la esclerótica), ya que las tres tienen un grosor muy pequeño y son hiperecogénicas. Su exploración debe realizarse con transductores de más de 12 MHz, y nos hemos de detener en la exploración concienzuda de la periferia de la retina, el área macular y la zona de ecuador de la misma. Una de las indicaciones más claras de los ultrasonidos en la exploración oftalmológica es la determinación de la presencia de desprendimiento de retina en caso de existir opacidades de los medios, como en el caso de una catarata avanzada o una hemorragia vítrea.

La siguiente capa del segmento posterior es la úvea posterior o coroides, esta es una capa vascularizada en su totalidad, y que nutre a la retina de oxígeno y diferentes sustancias necesarias para su metabolismo. La exploración de la coroides es importante en el caso de existir inflamaciones de la misma o coroiditis, que observaremos en forma de engrosamiento difuso, también podremos observar engrosamiento de la misma de forma focal en caso de existir tumores en la misma. Finalmente la última capa es la esclerótica, que es muy hiperecogénica a los ultrasonidos y que si bien se afecta poco en las patologías oculares, su interés reside en poder observar la presencia de roturas en la misma en caso de perforaciones oculares traumáticas, o bien de su engrosamiento en el caso de inflamaciones de la misma, denominadas escleritis. En la zona central y posterior del segmento posterior encontraremos la papila y el nervio óptico, fácilmente identificable como una estructura hipoeoica y tubular, que nos servirá como referencia para el estudio de los vasos retrobulbares.

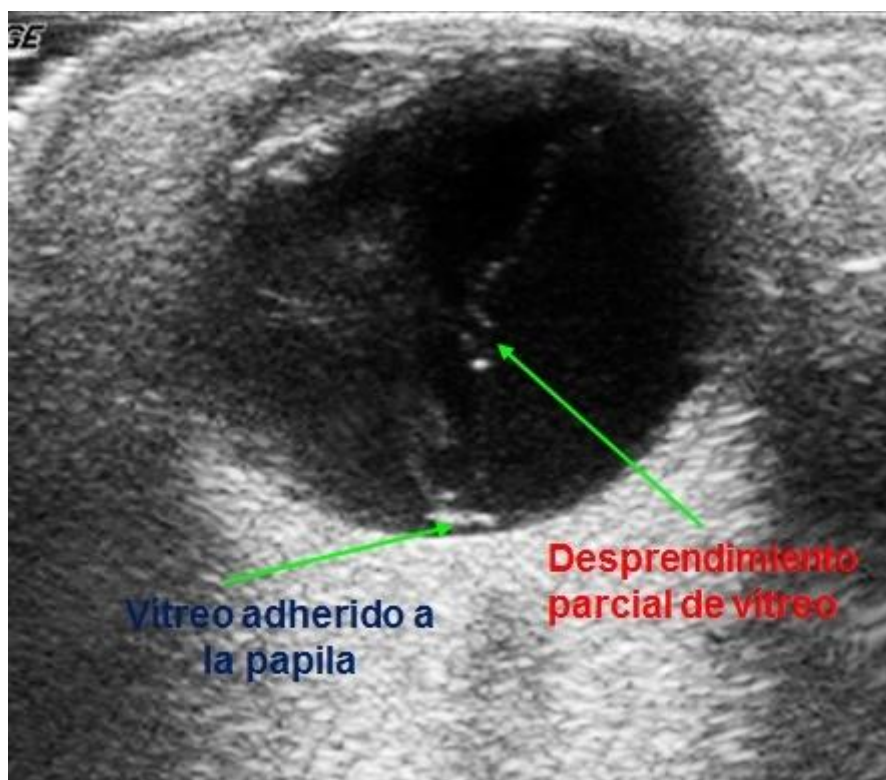


Figura 17. Ecografía ocular en la que se observa desprendimiento parcial de vítreo, con la porción papilar adherida aún a la misma.

7. ECOGRAFÍA DOPPLER OCULAR.

El estudio mediante ecografía doppler – color de la vascularización ocular ha demostrado su utilidad en diversas entidades. Fue Christian Andreas Doppler quien primero describió en el siglo XIX el principio de la medición de la velocidad de un objeto mediante la utilización del cambio de frecuencia de dos ondas luminosas o sonoras (en nuestro caso de utilizar ultrasonidos). La aplicación del principio Doppler (como es conocido actualmente) a los ultrasonidos data del año 1957, quedando establecido como método rutinario de investigación clínica de los grandes vasos sanguíneos del organismo. En los últimos años se ha extendido su uso al estudio de vasos de más pequeño tamaño, siendo introducido el estudio de la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos orbitarios por Erickson (45), Lieb et al (46) y Baxter et al (47). Mediante la ecografía doppler ocular, se superponen los vasos sanguíneos estudiados sobre una ecografía en modo B.

7.1. El efecto doppler.

Cuando una onda es emitida desde un emisor móvil, la frecuencia de la onda recibida difiere de la que ha sido transmitida. Esta diferencia en frecuencia es conocida como "efecto Doppler" y depende, entre otros factores, la velocidad a la que se mueve el emisor y de si el movimiento es hacia el receptor o se aleja de él. Cuando la fuente se aleja del receptor, se reduce la longitud de onda y se detecta una frecuencia menor. Al contrario ocurre cuando la fuente se acerca. Por otra parte, cuanto mayor sea la velocidad del movimiento relativo entre la fuente y el receptor, mayor será el cambio de frecuencia doppler. Así, la velocidad del flujo es calculada a partir de los cambios de frecuencia doppler, que son representados en una onda espectral y/o en una escala de color.

Por tanto, el efecto Doppler consiste en el cambio de frecuencia que experimenta un sonido cuando se desplaza el emisor con respecto a un receptor inmóvil. La expresión matemática de este efecto permite calcular la velocidad de la sangre en las distintas arterias.

Para la medición de la velocidad del flujo, la teoría Doppler puede ser expresada matemáticamente de la siguiente forma (43):

$$DFD = 2 \times (FI / VS) \times VF \times \cos q$$

Donde:

DFD: Diferencia de la Frecuencia Doppler (Frecuencia de incidencia – Frecuencia reflejada)

FI: Frecuencia de incidencia

VS: velocidad del sonido

VF: velocidad del flujo

q: ángulo entre la sonda Doppler y el vector del flujo en el vaso

Todas las variables de esta ecuación son conocidas excepto la VF, que puede entonces ser calculada.

El ángulo formado entre la sonda Doppler y el vector del flujo sanguíneo en el vaso se denomina “ángulo q”. El cálculo de la velocidad del flujo es dependiente del coseno de “q”, siendo la medida de la velocidad, por tanto, ángulo-dependiente. Esta dependencia del ángulo “q” hace necesario mantenerlo entre 40° y 60°, rango en que el ángulo tendrá menos influencia en el resultado final. De lo contrario, los resultados no serían reproducibles ni válidos (48).

La velocidad de flujo se relaciona con el flujo según la fórmula:

$$Q = V \cdot \pi r^2$$

Donde:

Q es el flujo.

V la velocidad.

πr^2 el área del vaso.

En vasos pequeños, como los orbitarios, no es posible medir el radio del vaso, lo que impide medir el flujo de forma directa. No obstante, se ha visto buena correlación de los incrementos de las velocidades con incrementos del flujo en

los vasos cerebrales (49) por lo que podemos asumir dichos parámetros como equiparables.

Los resultados obtenidos son expresados mediante un espectro de velocidades y/o una escala de color. En el primer caso obtendremos un pico sistólico, que corresponde a la velocidad sistólica máxima (VSM) y otro diastólico que corresponde a la velocidad diastólica final (VDF). En la representación por color, el flujo que se aproxima al transductor se codifica mediante el rojo y el que se aleja mediante el azul.

A partir de las velocidades sistólicas y diastólicas podemos calcular el índice de resistencia (IR) de Pourcelot mediante la siguiente fórmula (43):

$$\text{IR} = (\text{VSM} - \text{VDF}) / \text{VSM}$$

Dónde: VSM es la velocidad sistólica máxima, y VDF es la velocidad diastólica final.

Se trata de una proporción, por tanto adimensional, no viéndose influida directamente por el ángulo α . Refleja la resistencia del lecho vascular situado distalmente al punto de insonación, y varía de 0 a 1.

De todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que la VSM se correlaciona con el volumen de flujo.

En casos de estenosis vascular se produciría un incremento de la velocidad y la resistencia y un descenso del volumen de flujo.

Ahora bien, el aumento de velocidad asociado a una disminución del índice de resistencia nos indica que ese incremento de velocidad se corresponde a un aumento de flujo y no a una disminución de la luz del vaso.

Las aplicaciones de la ecografía doppler en la patología ocular y orbitaria son múltiples y su uso se ha incrementado en los últimos años. En la tabla 3 se recogen los más frecuentes.

En cuanto a la sistemática de estudio de los vasos retrobulbares remitimos al lector al capítulo de material y métodos.

Tabla 3. Indicaciones oculares de la ecografía mediante doppler color.

Indicaciones de la ecografía doppler color ocular

1. Masas y tumores oculares

2. Patología vascular ocular

Oclusión de vena central de la retina

Oclusión de la arteria central de la retina

Isquemia retiniana crónica (insuficiencia carotidea)

Glaucoma

Retinopatía diabética

Neuropatías ópticas

3. Masas orbitarias

4. Fístulas carótido - cavernosas

En la órbita el estudio de los vasos que se encuentran la misma, son del mayor interés para conocer la dinámica vascular que irriga el globo ocular. Así determinamos los valores a nivel de la arteria oftálmica, arteria central de la retina y arterias ciliares posteriores, que se verán de color rojo en la ecografía doppler. La determinación de las venas es diferente ya que existen dos venas oftálmicas (superior e inferior), y las venas procedentes de la coroides que drenan en las venas vorticosas y de allí a las venas oftálmicas, frente a estas venas la central de la retina acompaña a la arteria central y se puede ver de color azul al lado de la arteria central de la retina (Figuras 18, 19, 20).



Figura 18. Arteria (color rojo) y vena centrales en de la retina en la ecografía doppler color.

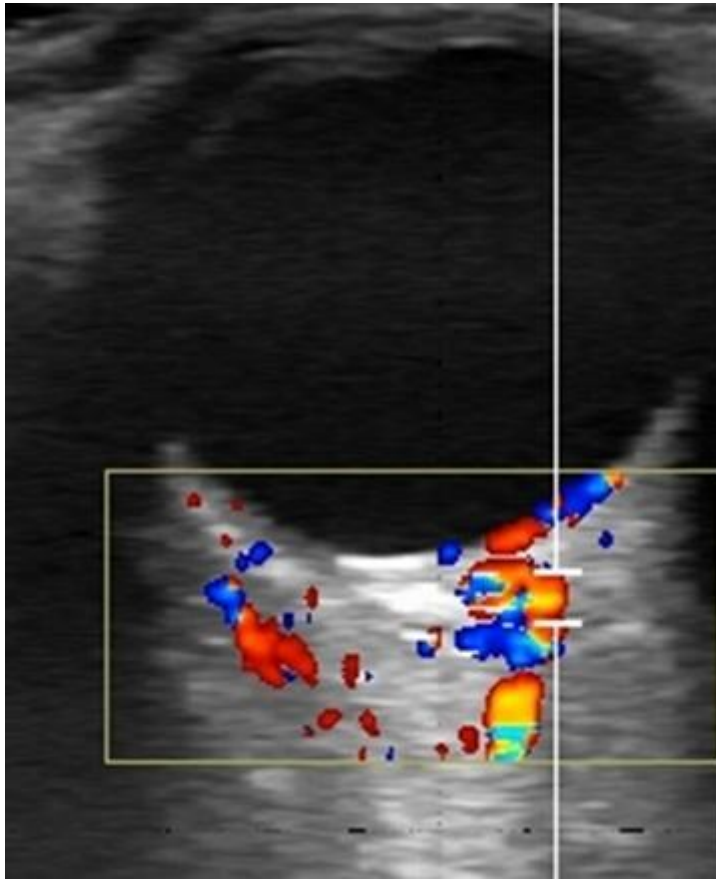


Figura 19. Las arterias ciliares posteriores se observan de color rojo, los vasos de color azul se corresponden con venas que rodean al nervio óptico, pero que no proceden de los vasos ciliares posteriores, ya que estos drenan en la coroides y de allí a las venas vorticosas.

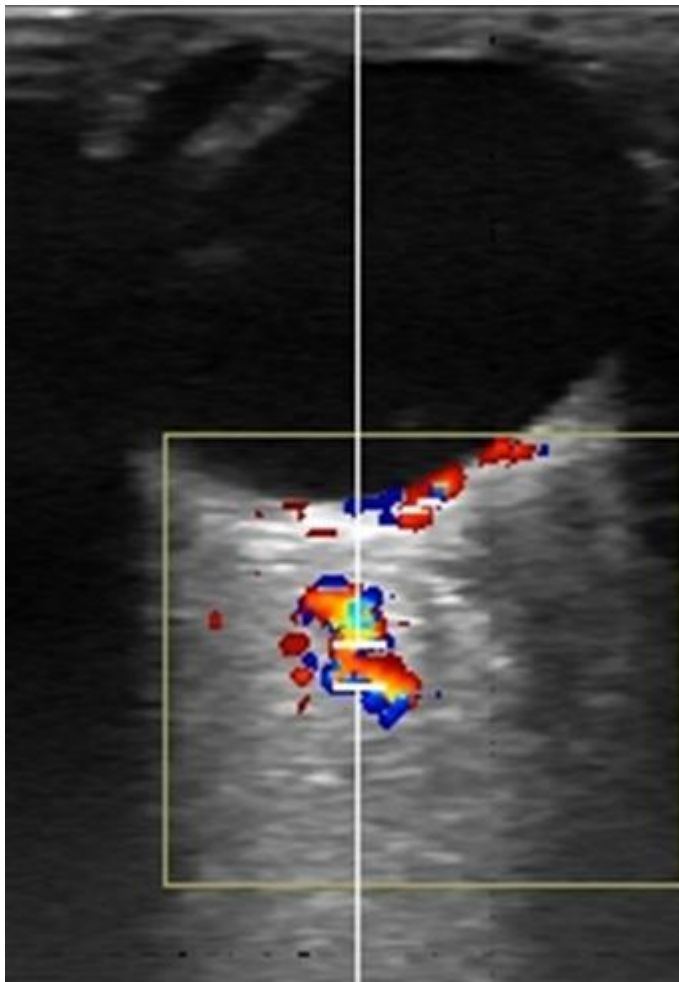


Figura 20. En esta ecografía doppler se puede observar la arteria oftálmica de color rojo, determinada entre las dos líneas blancas horizontales, a su alrededor se observa circulación vascular de bajo flujo, que puede corresponder a venas que rodeen la arteria oftálmica, o que se encuentre en la grasa orbitaria.

8. ECOGRAFIA DOPPLER CAROTIDEA.

La aplicación de la ecografía doppler para el estudio de los vasos periféricos fue descrita por Barnes del grupo de Strandness (50). Desde entonces, con la mejora técnica de los aparatos, este método diagnóstico se ha convertido en la principal exploración hemodinámica no invasiva para el estudio de los troncos supra-aórticos, especialmente en la insuficiencia cerebrovascular (51).

8.1. Valoración morfológica.

Para el examen de los troncos supra-aórticos debemos comenzar por el estudio en modo B, en los planos axial y longitudinal desde las fosas supraclaviculares hasta el ángulo mandibular.

Valoraremos la hipertrofia del complejo intima-media. Corresponde al grosor entre las líneas ecogénicas de la adventicia y la íntima. Su espesor normal es de 0,0 8 cm y se correlaciona con los cambios ateroscleróticos precoces (52, 53).

También analizaremos las características de la placa, considerando su ecogenicidad, estructura interna referida a su homogeneidad o heterogeneidad, y por último sus contornos, lisos o irregulares.

Combinando estas características se han establecido clasificaciones para graduar el poder patógeno de las placas. La clasificación definida por Gray-Weale (54), es la más comúnmente utilizada aunque resulta relativamente vaga y comporta una elevada variabilidad entre exploradores. Se clasifican las placas en cuatro tipos:

- Tipo I, predominantemente hipoecoica.
- Tipo II, principalmente hipoecoica pero con áreas ecogénicas.
- Tipo III, principalmente ecogénica pero con áreas hipoecoicas.
- Tipo IV, uniformemente ecogénica.

Existe un quinto tipo reservado para aquellas placas mal visualizadas o muy calcificadas. Utilizando esta clasificación se ha conseguido establecer que los

pacientes sintomáticos tienen una mayor prevalencia de placas tipo I y II, mientras que los asintomáticos la tienen de los tipos III y IV.

La presencia de ulceración, definida como discontinuidad en la íntima con penetración hacia la media, es de difícil estandarización en el estudio ecográfico dependiendo en gran medida de la calidad del ecógrafo y de la experiencia del explorador.

La valoración morfológica de la placa por ecografía continúa siendo un problema no resuelto (37,38).

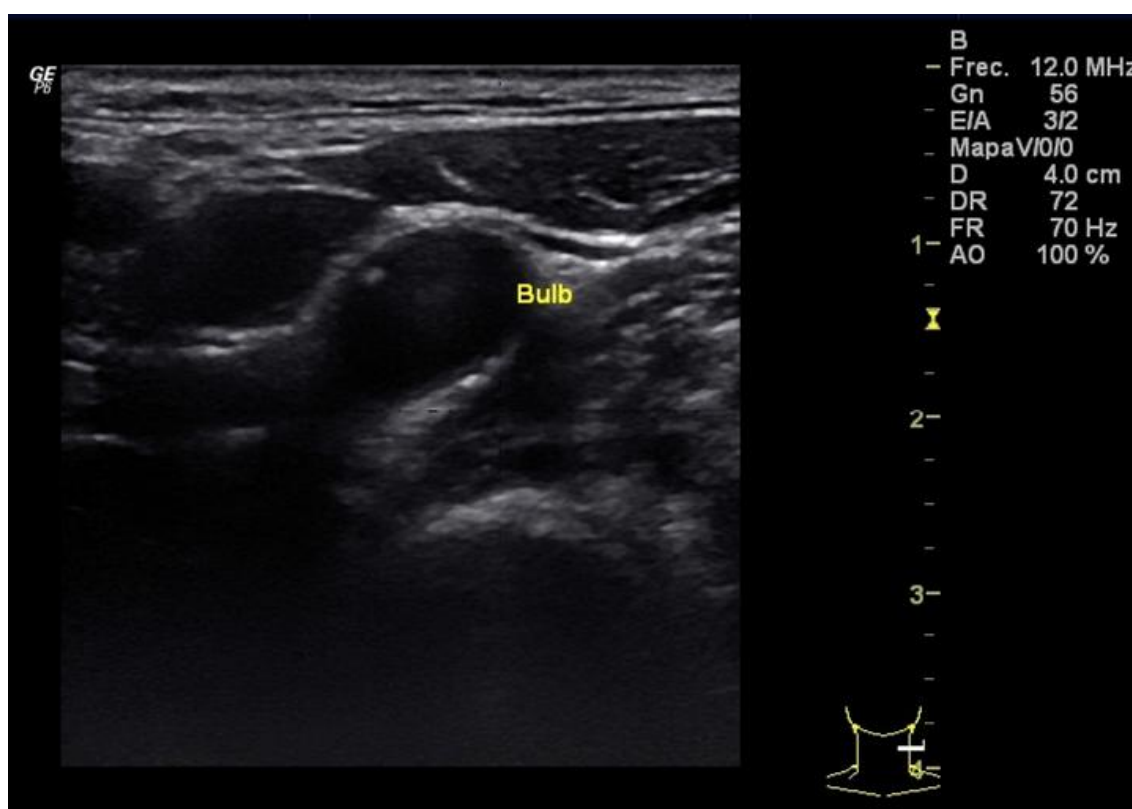


Figura 21. Placa fibrosa con pequeña calcificación.

8.2. Valoración hemodinámica.

A pesar de los avances ecográficos, la valoración del grado de estenosis en los vasos supra-aórticos se basa en criterios hemodinámicos que no morfológicos. Ello es debido al carácter irregular de las lesiones, y a los componentes anecoicos y de calcificación de las mismas, que dificultan enormemente el cálculo de áreas.

La curva de flujo de la carótida interna presenta una diástole siempre positiva como corresponde a una arteria con destino a un territorio de baja resistencia periférica, mientras que en la carótida externa observamos un registro similar al de cualquier arteria periférica. La carótida primitiva mantiene un registro mixto entre las dos.

Se deben obtener registros de velocidad de flujo a nivel de las carótidas comunes, internas y externas, en el punto de máxima aceleración, detectable con la ayuda del color como el área de mayor saturación, insonando el vaso con un ángulo ideal menor de 60 grados, para minimizar los posibles errores instrumentales en el cálculo de las velocidades. También es importante considerar el volumen de muestra, que no debe superar los 1,5 mm.

La relación entre el porcentaje de estenosis y las velocidades sistodiastólicas se exponen en la tabla 4.

% estenosis	Vs ACI/ACC	Vd ACI/ACC	Vs	Vd
0-40%	<1,5	< 2,6	25-110 cm/sg	<40 cm/sg
41-59%	<1,8	< 2,6	>120 cm/sg	<40 cm/sg
60-69%	>1,8	>2,6	>150 cm/sg	>40 cm/sg
70-79%	>3	>3,3	>210 cm/sg	>70 cm/sg
80-99%	>3,7	>5,5	>280 cm/sg < 25 cm/sg	>100 cm/sg
100%			Flujo amortiguado en la ACC y ausente o invertido ACI	

Tabla 4. Análisis del espectro doppler. ACI = arteria carótida interna, ACC = arteria carótida común , Vs= velocidad sistólica , Vd= velocidad diastólica (Tomado de Moneta GL et al. J. Vasc. Surg. 1993; 17:152-159).

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS.

La diabetes mellitus afecta a los vasos sanguíneos de distinta manera según sea el tamaño de los mismos, así existe una afectación de los pequeños vasos o microangiopatía, y una afectación de los grandes vasos o macroangiopatía. A nivel ocular la microangiopatía se corresponde con la retinopatía diabética, extensamente conocida, y la afectación de los vasos a nivel de la papila del nervio óptico que se corresponde con la neuropatía óptica isquémica de origen no arterítico.

Existe asimismo, una afectación de los vasos de la coroides que escasamente conocemos; tampoco conocemos la afectación de los vasos que irrigan el globo ocular como son: la arteria central de la retina en su porción prepapilar, las arterias ciliares posteriores y la arteria oftálmica; estos tres árboles vasculares se afectan seguramente por la diabetes mellitus. Actualmente las técnicas de exploración de los mismos, se limitan a la exploración de las velocidades de flujo a su nivel, mediante ecografía doppler.

En el presente estudio presuponemos que la afectación de los vasos que nutren el globo ocular se produce de forma paralela, o incluso anterior a la aparición de retinopatía diabética, lo que se traduce en trastornos a nivel de las velocidades de flujo a nivel de las mismas; igualmente creemos que las alteraciones de las velocidades de flujo van a ser diferentes según el tipo de retinopatía diabética que presente el paciente. Así por ejemplo, los pacientes diabéticos con retinopatía diabética de predominio isquémico, sabemos que presentan pérdidas de células endoteliales, fenómeno que produce el cierre de extensas áreas de la red capilar, es probable que estos pacientes presenten el mismo fenómeno a nivel de los vasos que nutren el globo ocular, como es la arteria central de la retina o las arterias ciliares posteriores. Igualmente en los pacientes con edema macular diabético, existe una mayor exudación lipídica, por lo tanto es posible que fenómenos similares se produzcan a nivel de los vasos que nutren la coroides como es el caso de las arterias ciliares posteriores.

Atendiendo a lo anterior creemos que los pacientes con predominio de extensas áreas de isquemia retiniana, pueden presentar diferentes alteraciones en las velocidades de flujo a nivel de los vasos retro-oculares, respecto a los pacientes sin retinopatía diabética; igualmente es posible que los pacientes con edema macular diabético puedan presentar también alteraciones características que los hagan diferentes a los pacientes sin retinopatía diabética.

Se conoce que las arterias carótidas internas, tienen su propia afectación en el curso de la diabetes mellitus en forma de macroangiopatía, igualmente la alteración en el flujo a nivel de la carótida interna tiene su traducción a nivel de la vascularización retiniana, si consideramos que la arteria oftálmica es la primera bifurcación que aparece a nivel del trayecto de la arteria carótida interna, cualquier alteración en la misma afectara a la arteria oftálmica y a su vez a los vasos dependientes de la misma (arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores); por lo tanto el estudio de las alteraciones hemoreológicas a nivel de la carótida interna y de la arteria oftálmica, pueden incidir en el curso de la retinopatía diabética.

Finalmente la vascularización coroidea puede medirse de forma indirecta a través de la medición del grosor de la coroides mediante tomografía de coherencia óptica, podemos por lo tanto tener una idea aproximada de la afectación vascular coroidea durante la diabetes mellitus, midiendo el grosor de la misma, si además podemos relacionarla con las alteraciones de las velocidades de flujo a nivel de las arterias ciliares posteriores (que son su origen) y de la arteria oftálmica, podemos intentar relacionar las alteraciones que aparecen en la coroides en los casos de retinopatía diabética (subdiviéndolos en aquellos de predominio isquémico, y aquellos con edema macular sin isquemia), frente a los casos en los que no hay retinopatía diabética basándonos en las alteraciones observadas en la ecografía doppler de los vasos retro oculares.

OBJETIVOS

OBJETIVOS.

Objetivo principal.

Determinar la relación entre los valores de velocidad de flujo a nivel de la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica, con la presencia de retinopatía diabética de predominio isquémico o la presencia de edema macular diabético, frente a los casos en los que no existe retinopatía diabética a pesar de existir diabetes mellitus.

Objetivos secundarios.

Objetivo 1. Determinar las variables sistémicas que influyen en la aparición de retinopatía diabética o edema macular diabético, como son sexo, edad actual de los casos estudiados, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, tratamiento con insulina, presencia de HTA, y niveles de HbA1c.

Objetivo 2. Determinar las variables lipídicas, que influyen en la aparición de retinopatía diabética o edema macular diabético, estudiando la relación con los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, cociente colesterol total/ colesterol HDL y niveles de triglicéridos.

Objetivo 3. Determinar la relación existente entre los casos con retinopatía diabética o edema macular diabético, y las alteraciones a nivel de la carótida interna homolateral: presencia de engrosamiento del complejo íntima – media o presencia de placas de ateroma a nivel carotideo.

Objetivo 4. Determinar las variables sistémicas que influyen en la aparición de índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica: sexo, edad actual de los casos estudiados, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, tratamiento con insulina, presencia de HTA, y niveles de HbA1c.

Objetivo 5. Determinar las variables lipídicas, que influyen en la aparición de índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica: estudiando la relación con los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, cociente colesterol total/colesterol HDL y niveles de triglicéridos.

Objetivo 6. Determinar la relación existente entre los casos con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica, y las alteraciones a nivel de la carótida interna homolateral: presencia de engrosamiento del complejo íntima – media o presencia de placas de ateroma a nivel carotideo.

Objetivo 7. Estudio del grosor de la retina a nivel de la fóvea, mediante OCT, y su relación con los índices de resistencia elevados a nivel de la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica.

Objetivo 8. Estudio del grosor de la coroides a nivel de la fóvea, mediante OCT, y su relación con los índices de resistencia elevados a nivel de la arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO.

Tipo de estudio:

Estudio observacional, y transversal, realizado con tres grupos:

- Grupo 1: pacientes con retinopatía diabética de predominio isquémico, con isquemias evidenciables en la angiografía fluoresceínica y sin edema macular.
- Grupo 2: pacientes con retinopatía diabética con edema macular diabético, de tipo clínicamente significativo, y sin áreas de isquemia evidenciables en la angiografía fluoresceínica (maculares o periféricas).
- Grupo 3: pacientes diabéticos sin retinopatía.

Ámbito:

La población objeto del estudio se ha realizado basándose en 13.723 pacientes censados como diabéticos, en sus distintas Áreas Básicas como diabéticos. Siendo la población total de referencia de 207.174 habitantes en el Sector Sanitario del Baix Camp. Del total de pacientes diabéticos (13.840) 3.803 pacientes (27,48%) presentan retinopatía diabética, según nuestro censo de pacientes con retinopatía diabética (55).

Formas de retinopatía diabética de la población de referencia:

- Retinopatía leve / moderada 2.608 pacientes 18,84%
- Retinopatía severa 645 pacientes 4,66%
- Retinopatía proliferativa 549 pacientes 3,97%
- Edema macular diabético 924 pacientes 6,68%

Sujetos:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La selección de los pacientes se ha realizado, entre los diagnosticados en la Unidad de Retina del Hospital, entre aquellos que presenten las características requeridas en los tres grupos anteriormente citados, ajustándose la inclusión entre grupos de participantes según:

- Género
- Intervalos de edad por década de 40 años a los 75 años
- Hábito tabáquico
- Años desde el diagnóstico de la diabetes

Tamaño y selección de la muestra:

La selección de los casos (número de ojos) de cada grupo se ha hecho de forma aleatoria respecto a los pacientes censados como pertenecientes a cada grupo.

Potencia del estudio.

La muestra se ha determinado basándose en el posible error del equipo de ultrasonidos al realizar la ecografía doppler, utilizando el programa GraphPad StatMate 2.00, para detectar diferencias entre medias con un nivel de significación alfa de 0,05 y una potencia beta del 95%, siendo necesarios 25 ojos en cada grupo.

Consentimiento informado.

El presente estudio se ha hecho según los criterios de Helsinki, siendo el presente estudio sometido a la aprobación del Comité de Ética en Investigaciones Científicas local, obteniendo su aprobación con el número de referencia: 11-05-26/5aclaproj1, con fecha 26 de mayo de 2011 (Anexo 1).

En la primera visita el médico oftalmólogo adscrito al proyecto ha informado al paciente del fin del presente estudio, solicitando su colaboración en el mismo, asegurando la confidencialidad de los datos recogidos, e indicándole el interés del presente estudio en el conocimiento de la retinopatía diabética, todo ello ha sido recogido en el consentimiento informado que hemos hecho firmar al paciente y que ha firmado también el médico oftalmólogo responsable del paciente (Anexo 2).

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

Criterios de inclusión:

Casos (número de ojos) diabéticos tipo 2 necesarios para cada grupo:

- Grupo1: Forma de predominio isquémico de retinopatía diabética, n =25
- Grupo2: Forma con edema macular diabético de tipo clínicamente significativo, sin isquemia en la angiografía fluoresceínica, n=25
- Grupo 3 o control: diabéticos sin retinopatía, n =25

Al finalizar la recogida de casos, se han conseguido:

- Grupo1: Forma de predominio isquémico de retinopatía diabética, n = 33
- Grupo2: Forma con edema macular diabético de tipo clínicamente significativo, sin isquemia en la angiografía fluoresceínica, n = 34
- Grupo 3 o control: diabéticos sin retinopatía, n = 29

Criterios de exclusión:

- Pacientes intervenidos quirúrgicamente de cirugía ocular en los seis meses previos a la inclusión en el estudio, y definitivamente aquellos intervenidos de vitrectomía por cualquier razón, o cirugía filtrante por glaucoma.
- Pacientes con glaucoma de cualquier tipo (crónico, neovascular etc.).
- Pacientes con imposibilidad de visualización correcta del fondo de ojo.
- Pacientes <40 años y > 75 años de edad.
- Pacientes con enfermedad neoplásica activa, enfermedad inflamatoria crónica distinta de la diabetes, pacientes con dificultad para la movilización o enfermedad psiquiátrica que imposibilite la participación en el estudio.
- Pacientes con edema macular diabético traccional
- Pacientes con edema macular de otro origen que no sea diabético, por ejemplo seudofáquico.
- Pacientes con engrosamiento del área macular situados dentro de las 3000 micras centrales pero que no afectan las 500 micras centrales.

3. MÉTODOS Y PROTOCOLOS.

3.1. Exploración oftalmológica.

Se ha procedido a una visita oftalmológica completa determinando:

1. Historia clínica del paciente por parte del médico oftalmólogo.
2. Retinografía, mediante retinógrafo TOPCON TRC NW 7SF.
3. Angiografía fluoresceínica mediante el mismo retinógrafo TOPCON TRC NW 7SF, según pauta que se describe a continuación.
4. Tomografía de coherencia óptica mediante equipo TOPCON 3D OCT-2000, según pauta que se describe a continuación.

Recogida de datos en la historia clínica.

Se procedió a una visita oftalmológica completa que en este caso siempre es el mismo, en la que se han hecho constar los datos de los antecedentes sistémicos y oftalmológicos actuales y pasados del paciente, recogiendo los siguientes datos (Anexo 3):

- Historia clínica del paciente, realizada por parte del médico: Médico de Medicina Familiar y Comunitaria, Endocrinólogo, o Médico de Medicina Interna.
- Recolección de datos de tensión arterial
- Estudio antropométrico
- Petición de los análisis de laboratorio siguientes: HbA1c, perfil lipídico completo incluyendo colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, Colesterol VLDL, Índice aterogénico colesterol Total/ colesterol HDL, Triglicéridos
- Exploración oftalmológica básica determinando: agudeza visual con optotipos E de Snellen, presión intraocular mediante tonómetro de aplanación tipo Goldman, y biomicroscopía de fondo de ojo con lente de Goldman.

Retinografía.

Se han realizado dos retinografías en campos de 45° según las recomendaciones del EURODIAB (3) a la que se ha añadido una tercera retinografía del campo temporal superior siguiendo la recomendación del estudio Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy WESDR (4). En caso de duda se procedió a realizar retinografías en los nueve campos recomendados por el ETDRS (56).

Se consideró que existía retinopatía diabética si existen microaneurismas en el fondo de ojo, de acuerdo a la presencia del nivel 20 de la clasificación del ETDRS, o sea se ha basado en la presencia incuestionable de microaneurismas a nivel del polo posterior de la retina (32).

Angiografía fluoresceínica.

Angiografía fluoresceínica (AGF) mediante retinógrafo TOPCON TRC NW 7SF. Se ha realizado en todos los pacientes para determinar la presencia de isquemia periférica o central, y la presencia de edema macular.

La realización de la AGF ha incluido la toma de imágenes de los siete campos de 30° recomendados por el estudio ETDRS (33).

El estudio del área central macular se ha realizado según la rejilla recomendada por el estudio ETDRS, basándose en la imagen del campo 2F (campo centrado en la fóvea y de 3000 micras de diámetro; dicho campo incluye otros dos concéntricos el primero de diámetro de 1500 micras y el más interno de 500 micras. Los tres campos concéntricos se dividen mediante dos mediante cuatro líneas radiales situadas en los meridianos radiales: 1: 30 , 4:30, 7:30 y 10:30 horas (Figura 1)

Isquemia periférica.

Determinación de isquemia periférica: la angiografía se ha realizado según protocolo ETDRS report número 11 (33) en siete campos de 30° para determinar la presencia de áreas de isquemia retiniana periférica, clasificadas de acuerdo a dicho estudio atendiendo a la pérdida de red capilar en : A (ausente), Q (cuestionable), D/1 (presente definitivamente grado 1), D/2+

(presente definitivamente grado 2), M (moderada), S (severa), CG (no graduable por baja calidad de la imagen).

Isquemia central.

Para el estudio de la isquemia en el área macular, y la pérdida de células endoteliales se ha realizado AGF, centrado en la macula, se han realizado dos estudios del área macular:

1. El primero centrado en la pérdida de capilares dentro de las 1000 micras desde el centro de la misma, centrándose en los campos 1A, 2, 3, 4, 5A, 6 y 7; la gradación se realizará mediante la clasificación: 0 (ausente, A), 1 (cuestionable, Q), 2 (presente definitivamente, D), 3 (moderada, M), y 4 (severa, S).
2. El segundo ha estudiado el tamaño del área avascular de la fóvea (FAZ), clasificándose en: grado 0 = tamaño de FAZ inferior a 300 micras, grado 1 = igual a 300 micras, grado 2 = superior a 300 micras pero inferior a 500 micras, grado 3 = tamaño de FAZ superior a 500 micras, grado 8 = no se puede graduar el área de FAZ (33).

Edema macular.

Determinación de la presencia de edema macular, se ha realizado de acuerdo el estudio ETDRS report 19 (57), atendiendo a la presencia en la exploración del fondo de ojo mediante biomicroscopía, como un engrosamiento de la retina dentro de las 1500 micras centrales, o bien la presencia de exudados duros en esta región; de tal manera que la presencia de pérdida de fluido intravascular al espacio intersticial en la AGF, sin estar asociado a un engrosamiento de la retina no se ha considerado como edema macular.

La exploración mediante AGF del edema macular se ha realizado en las 3000 micras centrales, dividiendo este círculo en nueve subsectores, que incluyen el círculo central de 500 micras de diámetro, el segundo círculo de 1500 micras, y los ocho sectores (superior, inferior, nasal y temporal) que se forman al incluir en el círculo formado entre las 500, las 1500 micras y las 3000 micras más externas (Figura 2).

En cada sector se han analizado la presencia de microaneurismas y la difusión de fluido intravascular, atendiendo al origen del mismo, si es secundario a los microaneurismas o bien si su origen es difuso a partir de la dilatación de los capilares perifoveales.

El diagnóstico de edema macular clínicamente significativo (que es la forma de edema macular utilizada en el presente estudio se ha basado en los criterios recomendados por el ETDRS (32). Según este grupo se define como edema macular clínicamente significativo, si existe la presencia de cualquiera de los siguientes supuestos:

- Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras centrales contando desde el centro de la fovea.
- Presencia de exudados duros dentro de las 500 micras centrales si se asocian a engrosamiento de la retina adyacente; pero no los exudados duros que restan tras desaparecer el engrosamiento retiniano.
- Presencia de zonas de engrosamiento de retina del tamaño de un diámetro de un diámetro papilar o mayor; si alguna parte del mismo está dentro de un diámetro papilar, contando desde el centro de la fovea.

Tomografía de Coherencia Óptica.

Exploración del área macular mediante topógrafo de coherencia óptica (OCT) del área macular mediante equipo TOPCON 3D OCT-2000, que permite una resolución axial de 5 μm y una resolución transversal de 20 μm , con una velocidad de scan de 27.000 scan/segundo; la profundidad de foco es de 2,3 mm que permite la exploración de la coroides. La reproductibilidad de este equipo tiene un coeficiente de variabilidad inferior al 1%, en las medidas maculares, excepto la medición de la fovea que tiene un coeficiente del 2,42%, siendo para la medición del grosor macular total del 0,86% (este dato es muy importante ya que como veremos más adelante en el presente estudio vamos a medir el grosor de la retina y de la coroides a nivel de la fovea).

Exploración morfológica de la retina mediante OCT.

Mediante este equipo se realizó en un primer paso el estudio morfológico del área macular mediante el protocolo de escaneo 3Dmacula de 6.0x6.0 mm; observándose el grosor central de la fovea, y determinado si existía edema de macula, y la afectación del área foveal por el mismo [presencia de quistes o pseudoquistes, presencia de ORT (apoptosis de células fotorreceptoras)]; asimismo se observó si existían tracciones vítreo-retinianas, extendiéndose el estudio a toda el área macular, y reconstruyendo las imágenes en tres D para estudiar las tracciones.

La clasificación del edema macular según el OCT se ha realizado atendiendo a la recomendada por Panozzo et al (59), que clasifica el edema atendiendo a dos observaciones: la morfológica y la existencia de tracción vítreo-retiniana.

Atendiendo a la morfología:

1. E1 Engrosamiento simple de tipo esponjiforme, que afecta las capas más externas de la retina sin observarse espacios cistoides.
2. E2 Engrosamiento cistoideo, en el que se observa engrosamiento retiniano asociado a espacios cistoides. Este tipo se puede subclasificar en: E2a presencia de quistes pequeños <400 μm , E2b edema petaloideo con quistes $\leq 600 \mu\text{m}$, y E2c presencia de quistes coalescentes que simulan una retinosquisis.
3. E3. Desprendimiento de la retina neurosensorial, aislado o asociado a cualquiera de los dos anteriores

Atendiendo al tipo de tracción

1. T0 Ausencia de tracción
2. T1 Presencia de una línea continua hiperreflectante pegada a la retina en al menos uno de los seis cortes que realiza el OCT en el área macular, que no distorsiona el perfil de la retina.
3. T2 Presencia de una o más líneas hiperreflectantes que distorsiona la retina.
4. T3 Presencia de tracción retiniana hacia el vítreo (a veces denominada en alas de gaviota)

Debemos recordar en este punto que es criterio de exclusión del presente estudio la presencia de cualquier tipo de tracción vítreo-retiniana, o sea que

solo los casos T0 sin tracción han sido incluidos, siendo estos cualquiera de las formas definidas en el apartado atendiendo a la morfología, así han sido incluidos casos con engrosamiento difuso de las capas retinianas maculares que afectaban a la fóvea, formas de tipo cistoide y estas dos formas anteriores tanto si se asociaba desprendimiento de retina sensorial o no.

En todos los casos (ojos), se han realizado dos exploraciones mediante el OCT:

- Exploración de las capas de la retina
- Exploración de la coroides

Exploración cuantitativa utilizando el OCT.

Una vez finalizado el estudio morfológico del área macular se pasó a realizar la medición del grosor de la retina y de la coroides a nivel fóveal, para ello se precisó la realización de una exploración mediante el mismo protocolo de escaneo 3D macula 6.0x6.0 mm pero si bien en la fase morfológica se utilizó la forma “retina” de escaneo (la cual nos permite definir claramente las capas de la retina), en esta segunda fase pasamos a realizar el mismo tipo de escaneo pero en la forma “coroides” que suministra el equipo TOPCON 3D OCT-2000.

En primer lugar abrimos la imagen obtenida mediante el sistema retina del protocolo de escaneo 3D macula 6.0x6.0 mm, seguidamente medimos el grosor a nivel fóveal de la retina, para ello nos situamos encima del corte del umbus fóveal, seguidamente convertimos la imagen en blanco y negro inverso (figura 3), que nos permite definir las distintas capas de la retina, y mediante el programa de análisis cuantitativo caliper, procedemos a medir el espesor retiniano desde la membrana limitante interna hasta la capa IS/OS, medida que consideraremos como grosor retiniano fóveal (Figura 3).

En segundo lugar a vamos a proceder a hacer lo mismo a partir de la imagen obtenida mediante el protocolo escaneo 3Dmacula pero en la opción “coroides”, centraremos la imagen en el umbus fóveal y realizaremos la misma operación de cambio de color, a escala de blanco y negro inversa, que nos permite observar la coroides con mayor claridad (Figura 4). Seguidamente procederemos a medir la distancia entre el complejo epitelio pigmentario de la retina / membrana de Bruch / coriocapilar y el complejo coroides – interfase de

la esclerótica, siguiendo las recomendaciones dadas por Esmaeelpour et al (60, 61).

Un problema en la medición del grosor retiniano, se produce en el grupo de pacientes con edema macular diabético, que presentan un aumento de grosor de la retina y a veces dificulta la observación del punto central de la fóvea, si el edema macular es de tipo difuso y afecta la zona fóveal plenamente, en estos casos damos por buena la medición situada en la que consideramos fóvea observando la retinografía que acompaña al escaneado en el protocolo de escaneo 3D macula 6.0x6.0 mm (Figuras 5, 6, 7 ,y 8).

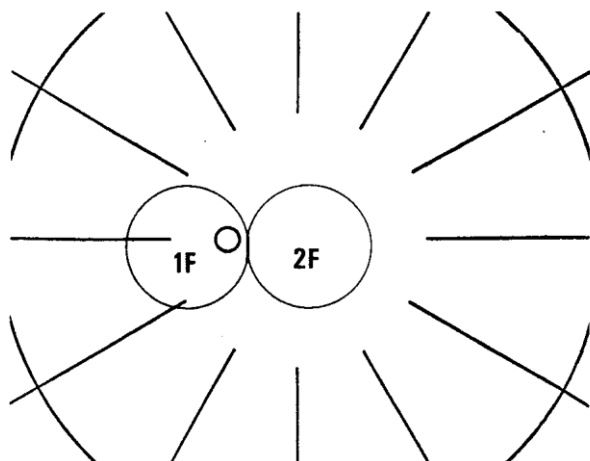


Figura 1 Campos centrales evaluados según la técnica del ETDRS. El campo 2F está centrado en el centro de la mácula

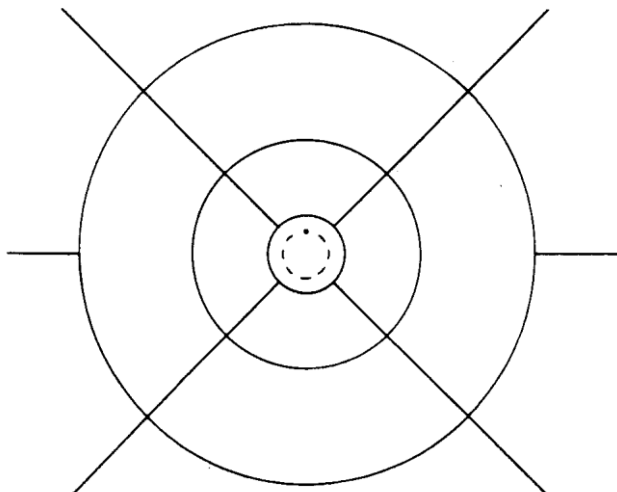


Figura 2. Esquema del área central evaluada por el ETDRS. El círculo interior se corresponde a 500 micras de radio (correspondiente a un tercio del diámetro de la papila), siendo el segundo círculo correspondiente a un radio de 1500 micras (igual al diámetro de la papila), y el más exterior de 3000 micras de radio (correspondiente a dos diámetros papilares). El círculo de líneas discontinuas tiene un diámetro de 300 micras y se corresponde con la zona avascular fóveal. Cuatro líneas radiales cruzan estos círculos en los meridianos: 1 hora 30, 4 horas 30, 7 horas 30 y 10 horas 30, los cuales permiten que se formen 10 subcampos el central, cuatro subcampos interiores (superior, nasal, inferior y temporal) situados entre las 500 y 1500 micras de diámetro, y cuatro subcampos externos (superior, nasal, inferior y temporal), situados entre las 1500 y 3000 micras de diámetro.

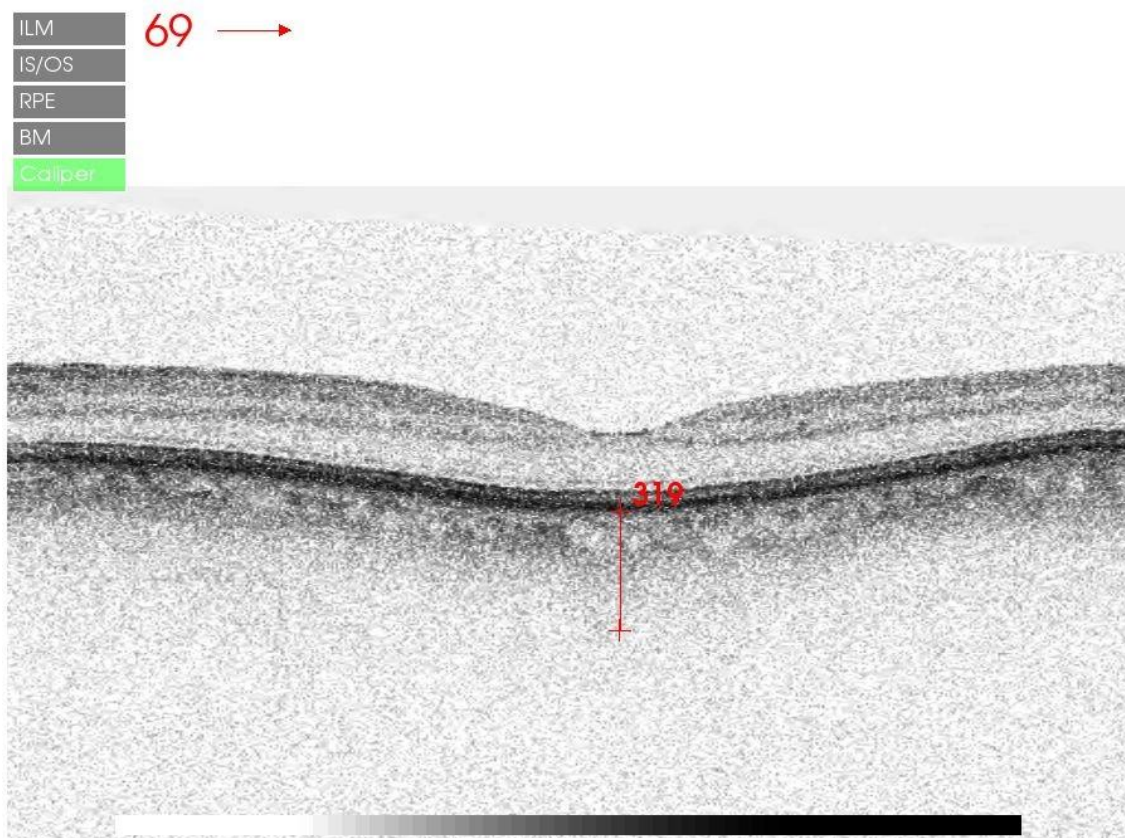


Figura 3. Observamos cómo se realiza la medición del grosor de la retina a nivel de la fovea mediante el OCT.

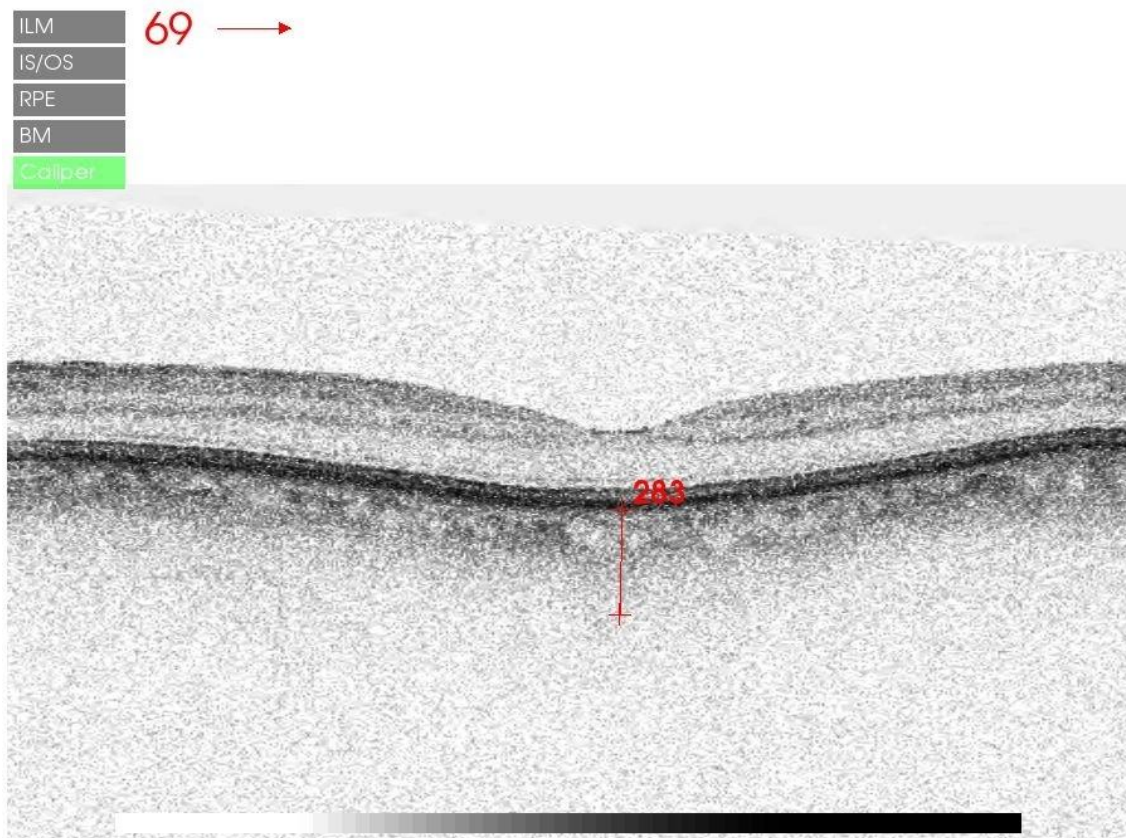


Figura 4. Observamos cómo se realiza la medición del grosor de la coroides a nivel de la fóvea mediante el OCT.

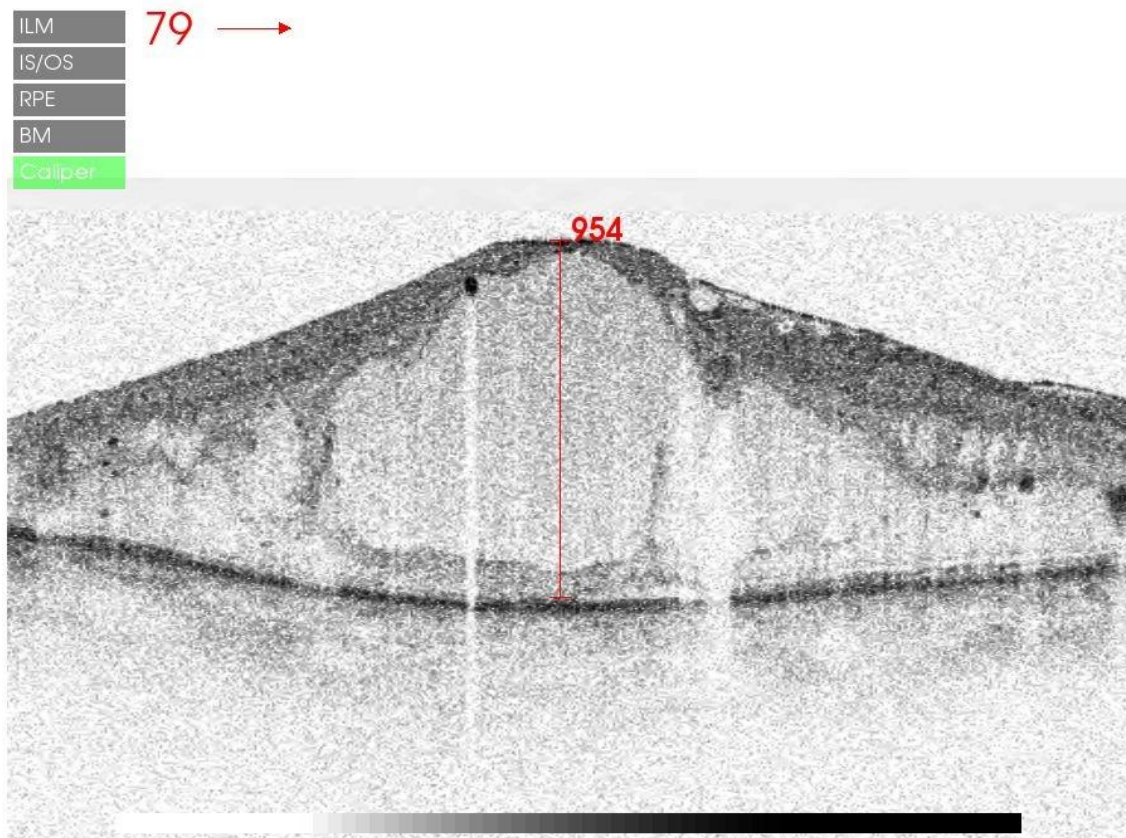


Figura 5. Observamos cómo se realiza la medición del grosor de la retina a nivel de la fóvea mediante el OCT, en un caso con edema macular diabético.

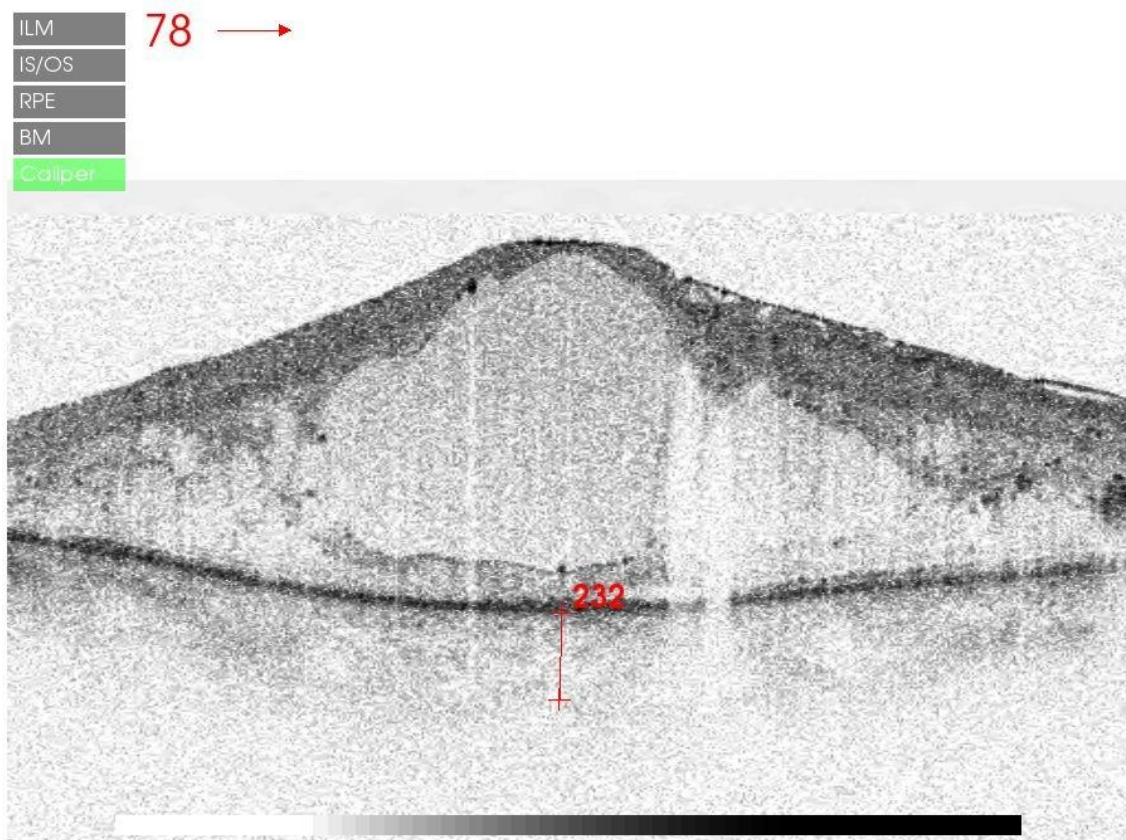


Figura 6. Observamos cómo se realiza la medición del grosor de la coroides a nivel de la fóvea mediante el OCT, en un caso con edema macular diabético.

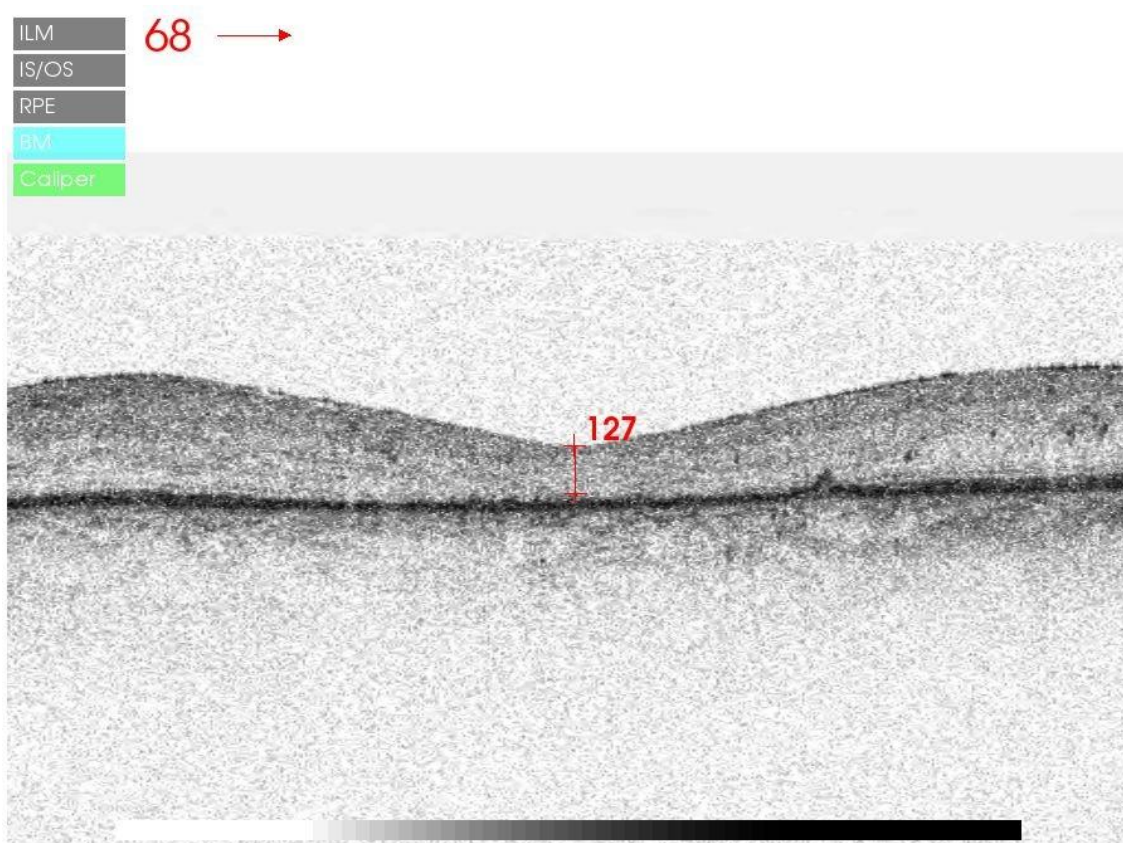


Figura 7. Observamos cómo se realiza la medición del grosor de la retina a nivel de la fovea mediante el OCT, en un caso con retinopatía de predominio isquémico.

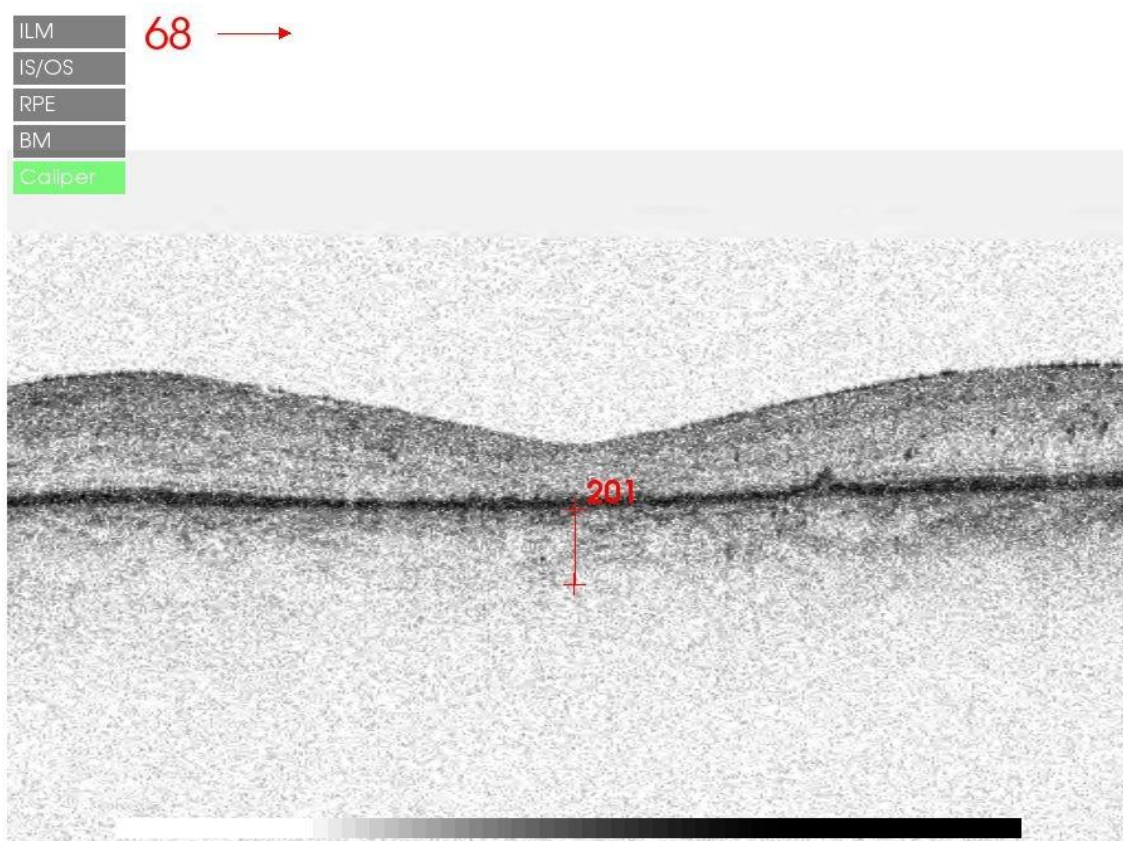


Figura 8. Observamos cómo se realiza la medición del grosor de la coroides a nivel de la fovea mediante el OCT, en un caso con retinopatía de predominio isquémico.

3.2. EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA.

Una vez localizado el nervio óptico aplicamos el doppler color que nos permitió identificar la arteria y vena central de la retina en relación con el trayecto del nervio óptico. Su estudio lo realizamos a unos 2 mm de la papila; en localización temporal y nasal al nervio óptico encontramos las arterias ciliares posteriores. Finalmente, a unos 15-20 mm posterior a la papila y nasal y cefálico al nervio óptico encontramos la arteria oftálmica.

La exploración retrobulbar con ecografía doppler color se ha llevado a cabo con ecógrafo General Electric Logic 6 PRO, utilizando una sonda lineal multifrecuencia de 12 a 7 MHz. Siempre fue realizada por el mismo explorador.

Los pacientes se colocaron en de decúbito supino, con los ojos cerrados y la cabeza levemente inclinada, unos 20-30 ° aproximadamente y con la mirada al frente.

Posteriormente se aplicó gel a nivel de los párpados aplicando suavemente el transductor al objeto de no incrementar la presión intraocular y falsear los datos. También hemos tenido en consideración la disminución de la frecuencia de insonación para mejorar el resultado doppler así como disminución del rango dinámico para minimizar el efecto calórico.

De forma rutinaria, estudiamos el globo ocular y la órbita en modo B para la valoración de lesiones relacionadas con la retinopatía diabética y la presencia de edema macular. Asimismo, durante esta fase de la prueba localizamos el nervio óptico, fácilmente identificable en el polo posterior del globo ocular y que nos sirve de referencia para la localización de los vasos retrobulbares a estudiar.

Localización de los vasos.

En primer lugar obtuvimos una ecografía en modo B del globo ocular, localizando el nervio óptico, que se encuentra medial respecto a la órbita. Seguidamente procedimos a localizar el vaso que queríamos estudiar. Seguidamente procedimos al estudio de las arterias de los tres árboles

vasculares objeto del estudio (arteria oftálmica, arterias ciliares posteriores, y arteria central de la retina, de la forma que describimos a continuación.

Vasos oftálmicos (arteria oftálmica).

Para determinar los valores estudiados mediante ecografía doppler, procedimos a localizar la arteria oftálmica, esta se encuentra detrás del globo ocular situada en plano ligeramente superior al nervio óptico. La forma de la onda vascular de la arteria oftálmica es similar a la de la carótida interna, con un pico sistólico elevado (PSV), seguido de un rápido descenso hasta el pico diastólico (EDV), se puede observar en dicho descenso una escotadura a medio camino, coincidente con el cierre de la válvula aórtica; estos hechos nos permiten diferenciarla claramente de la vena oftálmica, y poder determinar los valores necesarios para el presente estudio (Figura 7).

Para el estudio de los valores de la ecografía doppler en la arteria oftálmica hemos de tener en cuenta, y así lo tuvimos en el presente estudio que la velocidad sanguínea en la arteria oftálmica varía según: la edad, tensión arterial sistémica, y del hábito tabáquico, Asimismo hemos de tener en cuenta que la determinación del ángulo respecto al haz de ultrasonidos es fácil de determinar, pero es muy importante que el sujeto permanezca con los ojos quietos y dirigidos a la posición que recomiende el explorador. Los resultados obtenidos en la porción nasal de la órbita habitualmente son los mejor detectados y fueron los usados en este estudio.

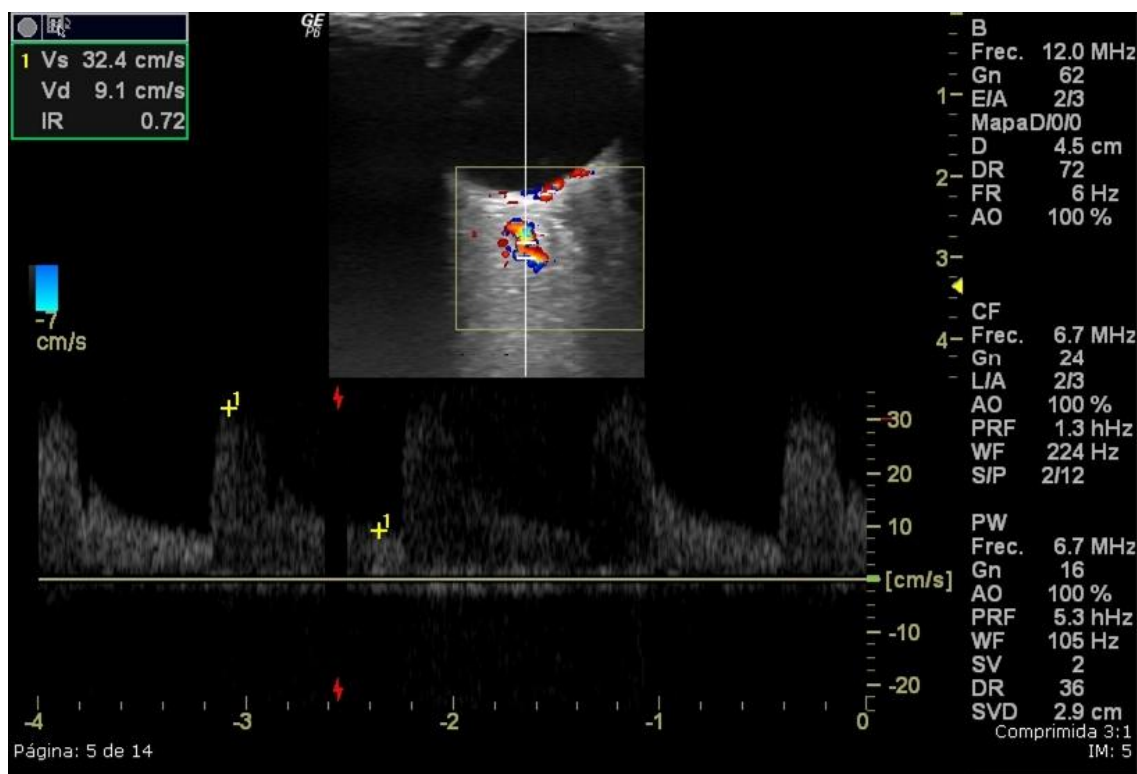


Figura 7. Determinación de la arteria oftálmica.

Vasos ciliares posteriores (arterias ciliares).

Las arterias ciliares posteriores (largas y cortas) forman una serie de troncos vasculares situados aproximadamente 10 a 20 mm detrás del globo ocular, rodeando el nervio óptico en su porción retrobulbar. La forma de las ondas vasculares obtenidas es similar a la de los vasos centrales de la retina, pero con un pico diastólico más acusado. Su examen se realizó en las regiones nasales y temporales al nervio óptico. El número de vasos ciliares es difícil de conocer, variando en número de un sujeto a otro, por tanto es difícil de conocer cuántos vasos se están estudiando mediante la ecografía doppler. La medición de resultados en la porción retro orbitaria es la menos reproducible, debido a la gran tortuosidad de dichos vasos en esa zona; por lo que realizamos el estudio de los vasos ciliares en la porción peri laminar, cerca de la entrada del nervio óptico al globo ocular (Figura 8).

En este punto debemos añadir que la diferenciación entre los dos tipos de vasos ciliares existentes (largos y cortos posteriores), es muy difícil pero que debido a que en la porción peri laminar la mayor proporción de datos obtenidos corresponde a las arterias ciliares posteriores cortas, por el mayor número existente a este nivel de estas, hemos considerado en el presente estudio que los valores obtenidos mediante la ecografía doppler a este nivel se corresponden con los valores de flujo de las arterias ciliares posteriores cortas. De hecho si queremos determinar los valores a nivel de las arterias ciliares largas posteriores hemos de situar el transductor de tal manera que incida en los lados nasal y temporal del nervio óptico a unos 10 mm por detrás de la porción retro laminar.

Dato importante a tener en cuenta es que el flujo sanguíneo a nivel de los vasos ciliares depende mucho de la presión intraocular, por tanto debemos evitar ejercer presión sobre el globo ocular al explorar los vasos ciliares.

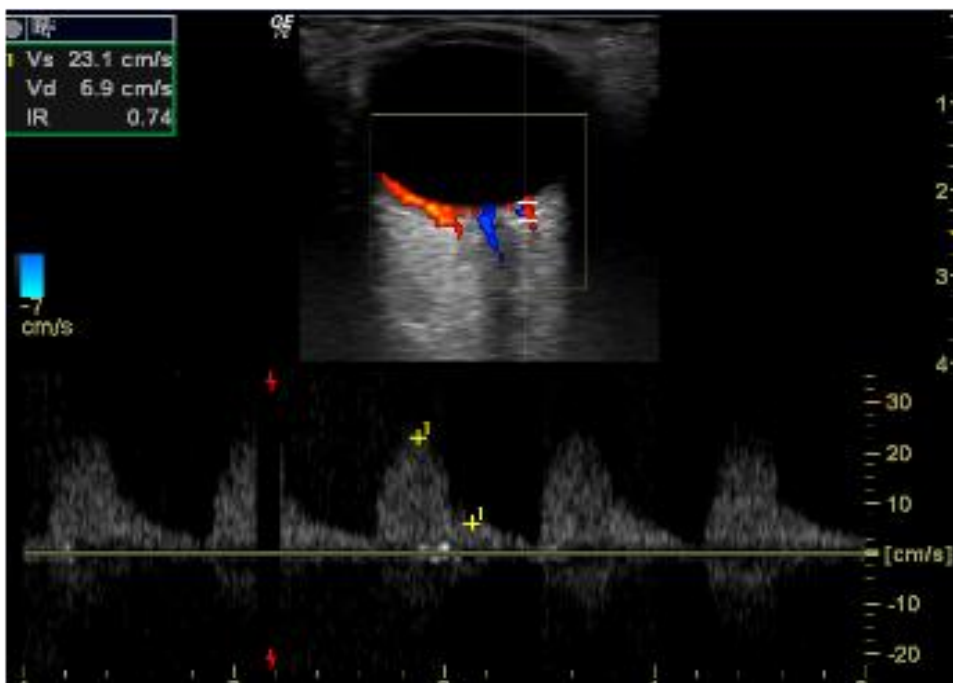


Figura 8. Determinación de las arterias ciliares posteriores.

Vasos centrales de la retina (arteria central de la retina).

La determinación de los valores de flujo medidos mediante la ecografía doppler se detectó dentro del nervio óptico en la porción retrolaminar a lo largo de unos 10 mm de longitud inmediatamente detrás del globo ocular. En esta área la vena se halla situada inmediatamente contigua a la arteria, estando la arteria en el lado nasal y la vena en el temporal, observándose como una banda azul y otra roja en el VDU dentro del nervio óptico, formando un ángulo de unos 15° respecto al eje antero – posterior. La onda producida por la arteria central de la retina es claramente inferior a la de la arteria oftálmica (Figura 9).



Figura 9. Determinación de la arteria central de la retina.

A nivel de las arterias de los tres árboles vasculares estudiados: arteria oftálmica, arterias ciliares posteriores y arteria central de la retina, obtuvimos los valores de los parámetros habituales de estudio de flujo vascular: 1. pico sistólico elevado (PSV) o también de finido como velocidad de flujo sistólico máximo, 2. Pico diastólico (EDV) o también de finido como velocidad de flujo diastólico final y 3. El índice de resistencia. Los valores medios de cada parámetro los podemos observar en la tabla 2 (43, 45, 48, 62 – 66).

De todos los parámetros vasculares el índice de resistencia, que es independiente del ángulo formado por el haz de ultrasonidos, es el parámetro más reproducible y por tanto el que se debe determinar al explorar estos vasos sanguíneos.

En la exploración de estos tres árboles vasculares (arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica), hemos de tener en cuenta que se tratan de vasos tortuosos en los que, debido a su tamaño, no podemos valorar sus paredes ni su sección, siendo muy útil todas estas referencias anatómicas y la utilización del color que nos informa sobre la localización del vaso y la dirección del flujo.

En cada vaso, una vez localizado, se obtuvo la gráfica espectral con picos sistólicos y diastólicos que nos permitieron el cálculo del índice de resistencia. En todos los casos se corrigió el ángulo formado entre el haz de ultrasonidos y la dirección del vaso para mantenerlo entre 30 y 60° al objeto de no alterar los resultados.

Parámetros analizados mediante la ecografía doppler.

En primer lugar hemos de decir que los valores que determinamos mediante la ecografía doppler color, son mediciones de la velocidad sanguínea y no del flujo. El flujo sería el resultado de la siguiente fórmula:

$$F = V \times \pi r^2$$

F = flujo

V = velocidad

r = radio

La interpretación de los resultados de la velocidad sanguínea obtenidos, como medida de perfusión sanguínea de los tejidos estudiados, es puramente especulativa, ya que desconocemos el diámetro de los vasos, medida que con los ultrasonidos no puede determinarse, y puede inducirnos a error. Así en caso de existir una estenosis vascular la velocidad puede estar aumentada, pero el flujo total sanguíneo estar disminuido.

Medidas de flujo arterial.

Las medidas serán diferentes según el vaso estudiado, así el estudio del flujo arterial incluye la determinación de:

- Pico sistólico de velocidad (PSV) = velocidad de flujo sistólico máximo (VS max)
- Pico diastólico de velocidad (EDV) = velocidad de flujo diastólico final (VD final)
- índice de resistencia (IR), o índice de Pourcelot

La velocidad sistólica máxima (VS max) se define como la velocidad más alta durante la fase sistólica del ciclo cardíaco y la velocidad diastólica final (VD final) como la mínima velocidad del flujo al final de la fase diastólica, antes del próximo ciclo cardíaco.

El índice de resistencia se calculó de forma automática según la fórmula de Pourcelot :

$$IR = \frac{VS \text{ max} - VD \text{ final}}{VS \text{ max}}$$

La medición del índice de resistencia, es una de las medidas más importantes y reproducibles en la ecografía doppler color, ya que nos informa de forma bastante aproximada al estado del flujo sanguíneo del vaso explorado, de manera que cuando la resistencia al flujo sanguíneo aumenta en un vaso determinado, los valores del índice de resistencia aumentan significativamente. Además el IR es independiente del ángulo de insonación, teniendo la máxima reproducibilidad, el índice de resistencia (conocido como Pourcelot' ratio) se anota desde el 0% al 100% (0 a 1 cm/seg, según el tipo de gradación), representando 0% ninguna resistencia y 100% la máxima resistencia al flujo sanguíneo.

En la tabla número 1, podemos observar los valores que hemos considerado normales en el presente estudio, para los distintos parámetros estudiados a

nivel de las arterias, estos valores se han obtenido a partir de una muestra previa de pacientes sin patología sistémica y de características demográficas (sexo, edad y raza) similares a las de la muestra del presente estudio, estos valores han sido también ponderados de acuerdo a los valores publicados previamente en la literatura científica (62-66).

Tabla 1. Valores normales de los diferentes parámetros de flujo.

	Arteria oftálmica	Arteria central de la retina	Arterias ciliares posteriores
Pico sistólico de velocidad (PSV)	26,34-33,27 cm/seg	5,56-8,58 cm/seg	8,90-14,18 cm/seg
Pico diastólico de velocidad EDV	2,85-6,81 cm/seg	1,51-2,85 cm/seg	1,85-3,69 cm/seg
Índice de resistencia	83,0% (0,83)	70% (0,70)	65 % (0,65)

Exploración ecográfica de las carótidas y complejo íntima-media.

Las arterias carótidas se exploran con el paciente en decúbito supino siguiendo todo el trayecto de la carótida desde su salida a nivel del cayado o del tronco arterial braquiocefálico derecho hasta el ángulo mandibular una vez pasada la bifurcación. Se realiza tanto en el plano axial como en el sagital mediante modo B para la valoración de la presencia de placas y del grosor del complejo íntima-media.

El complejo íntima-media lo medimos en el plano sagital, en la pared más alejada del transductor, considerando la línea ecogénica próxima a la luz como la íntima y la línea ecogénica externa como la adventicia. La distancia entre

ambos puntos es el grosor del complejo íntima media. El valor normal no debe superar los 0'08 cm.

También con el modo B valoraremos la presencia y características de las placas de ateroma.

El doppler color nos da información sobre la dirección del flujo y también nos da información cualitativa sobre la velocidad. A mayor velocidad mayor saturación del color.

El doppler pulsado nos proporciona información cuantitativa sobre velocidades sistodiastólicas e IR. Al igual que en los vasos retinianos hemos de adaptar el ángulo de insonación a la dirección del vaso .

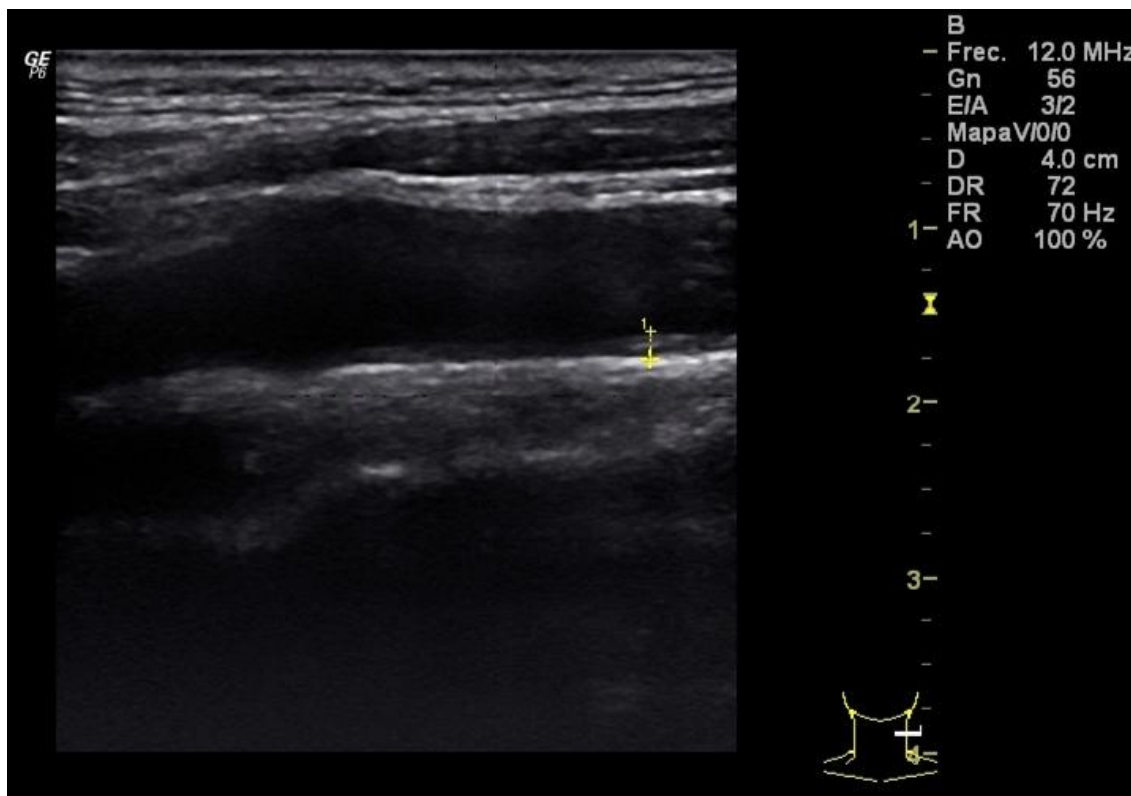


Figura10. Determinación del complejo íntima –media.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Primer estudio, variables independientes: edema macular diabético y retinopatía diabética isquémica.

En el presente estudio las variables independientes son la presencia de edema macular diabético o de retinopatía isquémica, teniendo por grupo control los pacientes sin retinopatía diabética.

El análisis estadístico lo dividimos en una primera parte en el que describimos las frecuencias de los datos de la muestra de pacientes estudiada, con el estudio de frecuencias de las variables cualitativas y el estudio descriptivos de las variables cuantitativas.

Seguidamente procedemos a estudiar las diferencias de las medias de las variables cuantitativas, estudio que realizamos mediante la aplicación del estadístico T de Student.

Una vez determinadas las frecuencias y los estadísticos descriptivos, y habiendo estudiado las diferencias de las medias, procedemos a un estudio univariante mediante la aplicación del estadígrafo Chi cuadrado, obteniendo el grado de significación para cada variable dependiente y la Odds ratio de la misma. de las variables cualitativas, y las cuantitativas convertidas a números binarios,

Una vez finalizado el estudio univariante, que enfrenta cada variable independiente con cada variable dependiente, procedemos a introducir las variables dependientes que han resultado significativas en un estudio multivariante, en el que aplicamos la regresión logística binaria.

La aplicación de la misma la realizamos de forma progresiva en tres fases o pasos:

1. En el primero análisis introducimos primero aquellas variables dependientes de riesgo conocido en el desarrollo de la retinopatía diabética (edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus, tratamiento de la misma, presencia

de hipertensión arterial, niveles de HbA1c y niveles de las distintas fracciones lipídicas estudiadas).

2. En el segundo análisis determinamos la influencia de los valores de riesgo vascular determinados a nivel de la arteria carótida (presencia de placas y/o aumento de grosor del complejo íntima – media) con cada una de las variables independientes.

3. En el tercero análisis valoramos el efecto de los factores de riesgo significativos en el estudio univariante por lo que respecta a las variables dependientes determinadas mediante el uso de la ecografía doppler (índice de resistencia y velocidades sistólicas y diastólicas de flujo) en cada uno de los árboles arteriales estudiados (arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica).

Segundo estudio, variables independientes: índices de resistencia de los tres árboles vasculares estudiados.

Una vez terminado el estudio de las variables independientes edema macular diabético y retinopatía diabética isquémica, pasamos al estudio del factor vascular medido mediante ecografía doppler, que hemos visto, más relacionado con estas dos variables, que en este caso son los índices elevados de resistencia, que encontramos a nivel de los tres árboles vasculares (arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores y arteria oftálmica), y que vemos que son significativos con Odds Ratio elevadas en el desarrollo de las dos variables independientes que hemos estudiado, de tal manera que los tres índices de resistencia los convertimos en variables independientes, respecto a las variables dependientes que definimos como factores de riesgo vascular y que son unas las propias de la diabetes mellitus (tiempo de evolución de la DM, tratamiento de la misma, niveles de HbA1c, niveles elevados de lípidos en especial colesterol LDL) y la alteración a nivel de la carótida (presencia de placas o engrosamiento del complejo íntima – media).

Las variables independientes tendrán en esta fase los valores de presencia o ausencia de índice de resistencia elevado. En esta segunda fase del estudio realizamos también un estudio estadístico univariante, mediante el estadígrafo Chi Cuadrado, en el que confrontamos la variable independiente estudiada con cada una de las variables dependientes, y finalmente realizamos un estudio multivariante, mediante la aplicación de la regresión logística binaria en la que introducimos aquellas variables dependientes que han sido significativas en el estudio univariante.

Tercer estudio, relación entre grosos en OCT de la retina y coroides a nivel de la fóvea y los índices de resistencia de los tres árboles vasculares estudiados.

Finalmente analizamos la relación entre el grosor de la retina y de la coroides observado a nivel de la fóvea y las alteraciones en los índices de resistencia vascular de los tres árboles vasculares estudiados.

Este estudio lo realizamos también en dos fases:

En la primera parte de los resultados donde describimos las frecuencias y estudios descriptivos, al final incluimos el estudio de los distintos parámetros estudiados en la determinación del grosor retiniano y coroideo, a nivel fóveal.

Seguidamente procedemos a estudiar mediante el estadístico T de Student, las diferencias de medias entre los grupos de casos para los dos grupos de variables independientes:

1. Primer grupo de variables independientes: casos sin retinopatía diabética como grupo control frente a los grupos casos con edema macular diabético y casos con retinopatía isquémica.
2. Segundo grupo de variables independientes: estudio de los casos con índices de resistencia elevados, frente a los normales a nivel de los tres árboles vasculares estudiados: arteria oftálmica, arterias ciliares posteriores, y arteria central de la retina.

RESULTADOS

1. INTRODUCCIÓN A LOS RESULTADOS.

En el presente apartado presentamos los resultados obtenidos en el estudio, la distribución de los mismos, se basa en el orden de estudio analítico que hemos descrito en el subapartado análisis estadístico.

1. En primer lugar presentamos la descripción de las frecuencias y análisis descriptivo de los datos obtenidos en la muestra de pacientes estudiados.

2. Seguidamente pasamos a analizar las diferencias de medias obtenidas en el análisis descriptivo mediante el estadístico T de Student.

3. Análisis estadístico univariante y multivariante de las variables independientes:

- Estudio estadístico de las variables independientes:

Casos con edema macular diabético.

Casos con retinopatía diabética isquémica.

- Estudio estadístico de las variables independientes.

Casos con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina.

Casos con índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores.

Casos con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica.

4. Estudio estadístico del grosor de la retina y de la coroides, a nivel de la fóvea, medido mediante la tomografía de coherencia óptica, y su relación con los índices de resistencia elevados a nivel de los res árboles vasculares estudiados.

2. ESTUDIO DE LAS FRECUENCIAS OBSERVADAS EN LA MUESTRA, Y ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MISMA.

2.1. FRECUENCIAS DE LA MUESTRA.

Denominamos casos a cada uno de los ojos introducidos en el estudio, que se corresponden a un total de 96 ojos (casos, en la descripción que sigue).

1. Número de pacientes y ojos de la muestra.

- Número de ojos = 96 ojos que representan los 96 casos de la muestra estudiada.
- Número de pacientes = los 96 ojos (casos) se corresponden en total con 50 pacientes.

2. Frecuencia según el sexo de los pacientes.

- Mujeres en total 38 casos (39,6%).
- Hombres en total 58 casos (60,5%).

3. Frecuencia según el tipo de diabetes mellitus.

- Diabetes mellitus tipo 1 en 15 casos (15,62%).
- Diabetes mellitus tipo 2 en 81 casos (84,38%).

4. Frecuencia de los casos según el tipo de afectación retiniana estudiado.

- Pacientes sin retinopatía diabética = 29 casos.
- Pacientes con edema macular diabético = 34 casos.
- Pacientes con retinopatía isquémica (severa o proliferativa) = 33 casos.

5. Frecuencia según el tipo de retinopatía diabética

- Ojos con retinopatía diabética leve 12 casos (12,5% del total de la muestra).
- Ojos con retinopatía diabética moderada 24 casos (25% del total de la muestra).
- Ojos con retinopatía diabética severa 13 casos (13,54% del total de la muestra).
- Ojos con retinopatía proliferativa 20 casos (20,83% del total de la muestra).

6. Distribución de los casos según el tratamiento de la diabetes mellitus

- Antidiabéticos orales = 30 casos (31,25%).
- Antidiabéticos orales e insulina = 16 casos (16,67%).
- Insulina = 50 casos (52,08%).

7. Frecuencia de casos con hipertensión arterial, en total 71 casos presentaban HTA (74%)

8. Número de casos que presentaban placas en la carótida: en total en 42 casos (43,8%) hemos observado placas en la carótida en la exploración mediante ultrasonidos de la misma.

9. Número de casos que presentaban engrosamiento del complejo íntima – media de la carótida, en total en 46 casos (47,9%) hemos encontrado un engrosamiento considerado patológico.

2.2. VALORES DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA.

1. Valores descriptivos de la edad de los casos de la muestra.

La media de edad de todos los casos ha sido $67,64 \pm 10,42$ años (44 - 70 años).

2. Valores descriptivos del tiempo de evolución de los casos de la muestra.

La media del tiempo de evolución de la diabetes mellitus (DM) de todos los casos ha sido $22,84 \pm 7,90$ años (8-43 años).

3. Valores descriptivos de la agudeza visual de los casos de la muestra

- Casos con edema macular diabético: Media de AV $0,34 \pm 0,16$ (0,10 – 0,60).
- Casos con retinopatía isquémica: Media de AV $0,24 \pm 0,16$ (0,05 – 0,60).
- Casos sin retinopatía diabética: Media de AV $0,67 \pm 0,15$ (0,20 – 0,80).

Agudeza visual	Edema macular diabético	Retinopatía diabética isquémica	No retinopatía diabética
0,05	0	5	0
0,10	4	9	01
0,20	7	3	0
0,30	9	9	2
0,40	6	1	2
0,50	2	5	2
0,60	6	0	12
0,70	0	0	10
0,80	0		

Tabla 1. Distribución de la agudeza visual según la escala decimal de los tres grupos estudiados.

4. Valores descriptivos de los niveles de HbA1c.

La media de los valores de HbA1c de todos los casos ha sido $8,24 \pm 1,40\%$ (6 – 13%).

5. Valores descriptivos de las fracciones lipídicas estudiadas.

	Colesterol total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos	Cociente Total / HDL
Media \pm DE*	5,17 \pm 1,11	3,43 \pm 1,01	0,95 \pm 0,34	1,11 \pm 0,35	3,04 \pm 1,16
Mediana	5	3,15	0,9	1	2,62
Mínimo	3	1,3	0,53	0,3	1,78
Máximo	11	5,99	3,03	2	6,79

Tabla 2. Descripción de los valores medios de cada una de las fracciones lipídicas. DE* = desviación estándar.

6. Valores descriptivos de la velocidad de flujo en cada uno de los árboles vasculares estudiados (arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores, arteria oftálmica)

	Media	DE*	Mínimo	Máximo
ACRVS	6,29	1,87	2,40	11,8
ACRVD	2,07	0,69	0,9	5,4
ACPVS	9,44	2,68	3,5	15,9
ACPVD	2,81	0,85	1,1	5
AOVS	22,96	8,25	10	41
AOVD	4,94	1,97	1,7	10,3

Tabla 3. Descripción de los valores medios de las velocidades de flujo de los tres árboles vasculares estudiados. DE* = desviación estándar; ACRVS = arteria central de la retina, velocidad sistólica; ACRVD = arteria central de la retina, velocidad diastólica; ACPVS = arterias ciliares posteriores, velocidad sistólica; ACPVD = arterias ciliares posteriores, velocidad diastólica; AOVS = arteria oftálmica, velocidad sistólica; AOVD = arteria oftálmica velocidad diastólica.

7. Estudio de la media de los valores observados en la tomografía de coherencia óptica (OCT) de retina y en la OCT de coroides.
- Valor medio del grosor de la retina a nivel de la fóvea, en todos los casos del presente estudio $290,98 \pm 212,25 \mu$ (101 -923).
 - Valor medio del grosor de la coroides a nivel de la fóvea, en todos los casos del presente estudio $210,21 \pm 55,11 \mu$ (105 - 340).
8. Estudio de la media de los valores observados en la tomografía de coherencia óptica (OCT) de retina y en la OCT de coroides, en los pacientes del estudio según grupo de pertenencia.

		OCT de la coroides	OCT de la retina
No retinopatía diabética	Media± DE	278,21 ± 30,22 μ	185,17 ± 27,91 μ
	Mínimo	225 μ	134 μ
	Máximo	251 μ	251 μ
Edema macular diabético	Media± DE	195,94 ± 27,78 μ	538,06 ± 170,94 μ
	Mínimo	148 μ	248 μ
	Máximo	259 μ	923 μ
Retinopatía diabética isquémica	Media± DE	165,15 ± 30,37 μ	129,42 ± 31,66 μ
	Mínimo	105 μ	101 μ
	Máximo	260 μ	208 μ

Tabla 4. Descripción de los valores de espesor medio de la coroides y de la retina.

2.3. ESTUDIO MEDIANTE LA APLICACIÓN DEL ESTADÍSTICO T DE STUDENT, DE LAS DIFERENCIAS DE LAS MEDIAS DE LA MUESTRA.

Estudio mediante la aplicación de la t de Student de las diferencias de las medias de la muestra.

1. Estudio de la media de edad entre los pacientes de los tres grupos estudiados.
 - Valor medio de la edad en casos sin retinopatía $69,31 \pm 12,48$.
 - Valor medio de la edad en casos con edema macular diabético $66,73 \pm 7,63$ significación 0,006.
 - Valor medio de la edad en casos con retinopatía isquémica $67,12 \pm 11,05$ significación 0,603.

2. Estudio de la media del tiempo de evolución de la diabetes mellitus de los tres grupos estudiados.
 - Valor medio del tiempo de evolución en casos sin retinopatía $22,03 \pm 6,16$.
 - Valor medio del tiempo de evolución en casos con edema macular diabético $8,71 \pm 1,31$ significación 0,21.
 - Valor medio del tiempo de evolución en casos con retinopatía isquémica $8,86 \pm 1,35$ significación $<0,001$.

3. Estudio de la media de los niveles de HbA1c de los tres grupos estudiados.
 - Valor medio de la HbA1c en casos sin retinopatía $6,99 \pm 0,5$.
 - Valor medio de la HbA1c en casos con edema macular diabético $8,71 \pm 1,31$ significación $<0,001$.

- Valor medio de la HbA1c en casos con retinopatía isquémica $8,86 \pm 1,35$ significación $<0,001$.

4. Estudio de la media de los valores de las fracciones lipídicas de los tres grupos estudiados.

Estudio de los niveles del colesterol total.

- Valor medio de la colesterol total en casos sin retinopatía $4,61 \pm 0,83$
- Valor medio de la colesterol total en casos con edema macular diabético $5,83 \pm 1,18$ significación $0,023$.
- Valor medio de la colesterol total en casos con retinopatía isquémica $4,99 \pm 0,90$ significación $<0,001$.

Estudio de los niveles del colesterol LDL.

- Valor medio de la colesterol LDL en casos sin retinopatía $2,75 \pm 0,78$.
- Valor medio de la colesterol LDL en casos con edema macular diabético $4,17 \pm 0,87$ significación $0,515$.
- Valor medio de la colesterol LDL en casos con retinopatía isquémica $3,25 \pm 0,82$ significación $0,217$.

Estudio de los niveles del colesterol HDL.

- Valor medio de la colesterol HDL en casos sin retinopatía $0,87 \pm 0,17$.
- Valor medio de la colesterol HDL en casos con edema macular diabético $1 \pm 0,4$ significación $0,124$.
- Valor medio de la colesterol HDL en casos con retinopatía isquémica $0,98 \pm 0,38$ significación $0,405$.

Estudio de los niveles de los triglicéridos.

- Valor medio de la triglicéridos en casos sin retinopatía $1,13 \pm 0,37$.

- Valor medio de la triglicéridos en casos con edema macular diabético $1,16 \pm 0,38$ significación 0,795.
- Valor medio de la triglicéridos en casos con retinopatía isquémica $1,04 \pm 0,35$ significación 0,147.

Estudio de los niveles de la razón colesterol total / colesterol HDL.

- Valor medio de la colesterol total / colesterol HDL en casos sin retinopatía $2,59 \pm 0,87$.
- Valor medio de la colesterol total / colesterol HDL en casos con edema macular diabético $3,45 \pm 1,52$ significación 0,003.
- Valor medio de la colesterol total / colesterol HDL en casos con retinopatía isquémica $8,86 \pm 1,35$ significación 0,188.

5. Estudio de la media de las medias de los índices de resistencia en los tres árboles vasculares estudiados de los tres grupos estudiados

Estudio de las medias del índice de resistencia en la arteria central de la retina.

- Valor medio del índice de resistencia de la arteria central de la retina en casos sin retinopatía $0,64 \pm 0,09$.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria central de la retina en casos con edema macular diabético $0,68 \pm 0,63$ significación 0,05.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria central de la retina en casos con retinopatía isquémica $0,75 \pm 0,04$ significación $<0,001$.

Estudio de las medias del índice de resistencia en las arterias ciliares posteriores.

- Valor medio del índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores en casos sin retinopatía $0,59 \pm 0,65$.

- Valor medio del índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores en casos con edema macular diabético $0,69 \pm 0,05$ significación 0,003
- Valor medio del índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores en casos con retinopatía isquémica $0,77 \pm 0,03$ significación 0,003

Estudio de las medias del índice de resistencia en la arteria oftálmica.

- Valor medio del índice de resistencia de la arteria oftálmica en casos sin retinopatía $0,76 \pm 0,05$.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria oftálmica en casos con edema macular diabético $0,79 \pm 0,07$ significación 0,001.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria oftálmica en casos con retinopatía isquémica $0,85 \pm 0,03$ significación 0,42.

6. Estudio de la media de las medias de los valores de velocidad de flujo sistólico en los tres árboles vasculares estudiados de los tres grupos estudiados:

A. Arteria central de la retina.

- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria central de la retina en casos sin retinopatía $7,07 \pm 1,51$
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria central de la retina en casos con edema macular diabético $6,31 \pm 1,85$ significación 0,211.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria central de la retina en casos con retinopatía isquémica $5,59 \pm 1,94$ significación 0,133.

B. Arterias ciliares posteriores.

- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de las arterias ciliares posteriores en casos sin retinopatía $11,58 \pm 1,85$.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de las arterias ciliares posteriores en casos con edema macular diabético $9,52 \pm 2,31$ significación 0,092.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de las arterias ciliares posteriores en casos con retinopatía isquémica $7,49 \pm 1,2$ significación $<0,001$.

C. Arteria oftálmica.

- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria oftálmica en casos sin retinopatía $26,81 \pm 6,47$.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria oftálmica en casos con edema macular diabético $23,7 \pm 9,27$ significación 0,008.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria oftálmica en casos con retinopatía isquémica $18,81 \pm 6,71$ significación 0,759.

7. Estudio de la media de las medias de los valores de velocidad flujo diastólico en los tres árboles vasculares estudiados de los tres grupos estudiados.

A. Arteria central de la retina.

- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de la arteria central de la retina en casos sin retinopatía $2,17 \pm 0,66$.
- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de la arteria central de la retina en casos con edema macular diabético $1,95 \pm 0,65$ significación 0,526.

- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de la arteria central de la retina en casos con retinopatía isquémica $2,1 \pm 0,79$ significación 0,949

B. Arterias ciliares posteriores.

- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de las arterias ciliares posteriores en casos sin retinopatía $2,77 \pm 0,92$
- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de las arterias ciliares posteriores en casos con edema macular diabético $2,7 \pm 0,94$ significación 0,759.
- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de las arterias ciliares posteriores en casos con retinopatía isquémica $2,94 \pm 0,67$ significación 0,336.

C. Arteria oftálmica.

- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de la arteria oftálmica en casos sin retinopatía $4,87 \pm 2,01$.
- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de la arteria oftálmica en casos con edema macular diabético $5,13 \pm 2,34$ significación 0,656.
- Valor medio de la velocidad de flujo diastólico de la arteria oftálmica en casos con retinopatía isquémica $4,8 \pm 1,51$ significación 0,095.

8. Estudio del grosor de la retina y de la coroides a nivel de la fóvea.

A. Estudio mediante la aplicación de la t de Student de las diferencias de las medias de la muestra de los valores observados en la tomografía de coherencia óptica (OCT) de retina.

- Valor medio del grosor de la retina a nivel de la fóvea, en los pacientes sin retinopatía diabética $185,17 \pm 27,91 \mu$ (134 - 251).
- Valor medio del grosor de la retina a nivel de la fóvea, en los pacientes con edema macular diabético $538,06 \pm 170,94 \mu$ (248 - 923), significación $<0,001$.
- Valor medio del grosor de la retina a nivel de la fóvea, en los pacientes con retinopatía diabética isquémica $129,42 \pm 31,66 \mu$ (91 - 208), significación $<0,001$.

B. Estudio mediante la aplicación de la t de Student de las diferencias de las medias de la muestra de los valores observados en la tomografía de coherencia óptica (OCT) de la coroides.

- Valor medio del grosor de la coroides a nivel de la fóvea, en los pacientes sin retinopatía diabética $278,21 \pm 30,22 \mu$ (225 - 340).
- Valor medio del grosor de la coroides a nivel de la fóvea, en los pacientes con edema macular diabético $195,94 \pm 27,78 \mu$ (148 - 259), significación $<0,001$.
- Valor medio del grosor de la coroides a nivel de la fóvea, en los pacientes con retinopatía diabética isquémica $165,15 \pm 30,37 \mu$ (95 - 260), significación $<0,001$.

Resumen del análisis mediante la aplicación de la t de Student.

En el estudio comparativo de las medias aplicando el estadígrafo t de Student, han resultado significativos las siguientes variables dependientes:

1. Para los pacientes con edema macular diabético han sido significativos:

- Valor medio de la edad en casos con edema macular diabético $66,73 \pm 7,63$ significación 0,006.
- Valor medio de la HbA1c en casos con edema macular diabético $8,71 \pm 1,31$ significación $<0,001$.
- Valor medio de la colesterol total en casos con edema macular diabético $5,83 \pm 1,18$ significación 0,023.
- Valor medio de la colesterol total / colesterol HDL en casos con edema macular diabético $3,45 \pm 1,52$ significación 0,003.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria central de la retina en casos con edema macular diabético $0,68 \pm 0,63$ significación 0,05.
- Valor medio del índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores en casos con edema macular diabético $0,69 \pm 0,05$ significación 0,003.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria oftálmica en casos con edema macular diabético $0,79 \pm 0,07$ significación 0,001.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de la arteria oftálmica en casos con edema macular diabético $23,7 \pm 9,27$ significación 0,008.

2. Para los pacientes con retinopatía isquémica han sido significativos:

- Valor medio del tiempo de evolución en casos con retinopatía isquémica $8,86 \pm 1,35$ significación $<0,001$.
- Valor medio de la HbA1c en casos con retinopatía isquémica $8,86 \pm 1,35$ significación $<0,001$.

- Valor medio de la colesterol total en casos con retinopatía isquémica $4,99 \pm 0,90$ significación $<0,001$.
- Valor medio del índice de resistencia de la arteria central de la retina en casos con retinopatía isquémica $0,75 \pm 0,04$ significación $<0,001$.
- Valor medio del índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores en casos con retinopatía isquémica $0,77 \pm 0,03$ significación $0,003$.
- Valor medio de la velocidad de flujo sistólico de las arterias ciliares posteriores en casos con retinopatía isquémica $7,49 \pm 1,2$ significación $<0,001$.

3. ESTUDIO UNIVARIANTE DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO Y RETINOPATÍA DIABÉTICA.

Estudio univariante de edema macular diabético.

Aplicación del estadístico Chi cuadrado de Pearson en el estudio de los casos de edema macular diabético (EMD) y determinación de la Odds ratio de cada variable analizada.

A. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo demográficos y niveles de HbA1c.

La aplicación ha resultado no significativa para:

- Edad actual de los casos $p = 0,402$ Odds Ratio para edad superior 68 años = 1,21 Intervalo de confianza del 95% 0,76-1,95.
- Duración de la diabetes mellitus (DM) $p = 0,120$ Odds Ratio para duración de la DM superior a 23 años = 1,47 Intervalo de confianza del 95% 0,88-2,45.

La aplicación ha resultado significativa para:

- Sexo varón $p = 0,009$ Odds Ratio para sexo = varón 1,92 Intervalo de confianza del 95% 1,11-3,32.
- Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p = 0,01$ Odds Ratio para presencia de HTA 4,13 Intervalo de confianza del 95% 1,36-12,48.
- Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para el tratamiento con insulina 4,13 Intervalo de confianza del 95% 1,36-12,48.
- Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 2,84 Intervalo de confianza del 95% 1,64-4,91.

B. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los niveles de lípidos:

La aplicación ha resultado no significativa para:

- Niveles bajos de colesterol-HDL $p=0,247$ Odds Ratio para niveles bajos de colesterol-HDL 1,29 Intervalo de confianza del 95% 0,47-2,61.
- Niveles elevados de triglicéridos $p = 0,268$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de triglicéridos 1,35 Intervalo de confianza del 95% 0,79-2,32.

La aplicación ha resultado significativa para:

- Niveles elevados de colesterol total $p = 0,021$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol total 1,86 Intervalo de confianza del 95% 1,11-3,12.
- Niveles elevados de colesterol-LDL $p < 0,01$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol-LDL 2,85 Intervalo de confianza del 95% 1,43-5,71.
- Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p= 0,03$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados del cociente 3,47 Intervalo de confianza del 95% 1,19-6,01.

C. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo vasculares:

La aplicación ha resultado significativa para:

- Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 3,05 Intervalo de confianza del 95% 1,77-5,24.
- Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para la presencia de placas 9,53 Intervalo de confianza del 95% 3,21-28,29.

D. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los índices de resistencia al flujo vascular medidos mediante eco doppler.

La aplicación ha resultado no significativa para:

- Índice de resistencia de la arteria central de la retina (ACR) $p = 0,113$ Odds Ratio para presencia de índice de resistencia elevado en la ACR 1,61 Intervalo de confianza del 95% 0,85-3,05

La aplicación ha resultado significativa para:

- Índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores (ACP) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de índice de resistencia elevado en las ACP 7,29 Intervalo de confianza del 95% 3,21-16,57
- Índice de resistencia de la arteria oftálmica (AO) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de índice de resistencia elevado en la AO 4,03 Intervalo de confianza del 95% 1,38-11,78.

E. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de flujo vascular medidos mediante eco doppler. Los resultados de flujo se analizan de dos maneras, la primera es del flujo sistólico y la segunda del flujo diastólico, a su vez cada una las analizamos de dos maneras diferentes: 1. en forma de flujo normal o bajo frente a flujo alto, 2. como flujo normal o alto frente a flujo bajo.

E.1. Estudio de los flujos sistólicos de los tres árboles vasculares estudiados (Arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores, arteria oftálmica):

La aplicación ha resultado no significativa para:

- Árbol vascular Arteria central de la retina: Estudio del flujo bajo: $p = 0,532$ Odds Ratio para presencia del flujo bajo ACR 1,29 Intervalo de confianza del 95% 0,53-3,13. Estudio del flujo alto: $p = 0,155$ Odds Ratio para presencia de flujo alto ACR 1,39 Intervalo de confianza del 95% 0,87-2,21.
- Árbol vascular Arterias ciliares posteriores: Estudio del flujo alto: $p = 0,108$ Odds Ratio para presencia del flujo alto ACP 1,47 Intervalo de confianza del 95% 0,96-2,27.

- Árbol vascular Arteria oftálmica: Estudio del flujo bajo: $p = 0,604$ Odds Ratio para presencia del flujo sistólico bajo AO1, 26 Intervalo de confianza del 95% 0,94-3,21. Estudio del flujo sistólico alto: $p = 0,059$ Odds Ratio para presencia de flujo sistólico alto AO 1,56 Intervalo de confianza del 95% 0,96-2,54.

La aplicación ha resultado significativa para:

- Árbol vascular Arterias ciliares posteriores: Estudio del flujo bajo: $p = 0,005$ Odds Ratio para la presencia del flujo diastólico bajo en ACP 4,12 Intervalo de confianza del 95% 1,63-12,65.

E.2. Estudio de los flujos diastólicos de los tres árboles vasculares estudiados (Arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores, arteria oftálmica):

La aplicación ha resultado no significativa para:

- Árbol vascular Arteria central de la retina: Estudio del flujo bajo: $p = 0,812$ Odds Ratio para presencia de flujo bajo ACR 1,09 Intervalo de confianza del 95% 0,57-2,27. Estudio del flujo alto: $p = 0,966$ Odds Ratio para presencia de flujo alto ACR 1,01 Intervalo de confianza del 95% 0,56-1,83.
- Árbol vascular Arterias ciliares posteriores: Estudio del flujo bajo: $p = 0,479$ Odds Ratio para la presencia del flujo diastólico bajo en ACP 1,32 Intervalo de confianza del 95% 0,57-3,03. Estudio del flujo alto: $p = 0,056$ Odds Ratio para presencia del flujo alto ACP 1,07 Intervalo de confianza del 95% 0,86-2,52.
- Árbol vascular Arteria oftálmica: Estudio del flujo bajo: $p = 0,787$ Odds Ratio para presencia del flujo bajo AO 1,09 Intervalo de confianza del 95% 0,56-2,14. Estudio del flujo alto: $p = 0,810$ Odds Ratio para presencia del flujo alto AO 1,10 Intervalo de confianza del 95% 0,52-2,33.

La aplicación no ha resultado significativa para ningún parámetro del flujo diastólico, respecto la presencia de edema macular diabético.

Resumen del estudio univariante del análisis de los casos de edema macular diabético.

En el estudio univariante aplicando el estadístico Chi cuadrado han sido encontrados significativas las siguientes variables:

1. Sexo varón $p = 0,009$ Odds Ratio para sexo = varón 1,92 Intervalo de confianza del 95% 1,11-3,32.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p = 0,01$ Odds Ratio para presencia de HTA 4,13.
3. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para tratamiento con insulina = 4,13.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 2,84.
5. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,021$ Odds Ratio 1,86.
6. Niveles elevados de Colesterol-LDL $p < 0,01$ Odds Ratio 2,85.
7. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$.
8. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 3,05.
9. Relación con la presencia de placas de ateroma en la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio 9,53.
10. Índice de resistencia elevado de las arterias ciliares posteriores $p < 0,001$ Odds Ratio 7,29.
11. Índice de resistencia elevado de la arteria oftálmica $p < 0,001$ Odds Ratio 4,00.
12. Flujo diastólico bajo en las arterias ciliares posteriores $p = 0,005$ Odds Ratio 4,12.

13. 3.2. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LA RETINOPATIA DIABÉTICA ISQUÉMICA.

Aplicación del estadístico Chi cuadrado de Pearson en el estudio de los casos de edema macular diabético (EMD) y determinación de la Odds ratio de cada variable analizada.

F. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo demográficos y niveles de HbA1c.

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Edad actual de los casos $p = 0,482$ Odds Ratio para edad superior a 68 = 0,84 Intervalo de confianza del 95% 0,51 -1,39.
2. Duración de la diabetes mellitus (DM) $p = 0,482$ Odds Ratio para duración de la DM superior a 23 años = 0,83 Intervalo de confianza del 95% 0,51-1,36.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Sexo varón $p = 0,012$ Odds Ratio para sexo = varón 1,89 Intervalo de confianza del 95% 1,09-3,27.
2. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 2,42 Intervalo de confianza del 95% 1,39 -4,20.
3. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82 Intervalo de confianza del 95% 2,55-13,28.
4. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,61 Intervalo de confianza del 95% 1,62-4,23.

G. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los niveles de lípidos:

La aplicación no ha resultado no significativa para:

1. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,799$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol total 1,07 Intervalo de confianza del 95% 0,63-1,82.

2. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,2$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol-LDL 1,49 Intervalo de confianza del 95% 0,77-2,91.
3. Niveles bajos de colesterol-HDL $p = 0,177$ Odds Ratio para presencia de niveles bajos de colesterol-HDL 1,46 Intervalo de confianza del 95% 0,82-2,63.
4. Niveles elevados de triglicéridos $p = 0,354$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de triglicéridos 1,26 Intervalo de confianza del 95% 0,75-2,11.

La aplicación ha resultado significativa para:

5. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados del cociente 3,47 Intervalo de confianza del 95% 0,59-3,2 1.

H. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo vasculares:

La aplicación no ha resultado significativa para:

1. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p = 0,092$ Odds Ratio para la presencia de placas 2,08 Intervalo de confianza del 95% 0,75-5,74.

La aplicación ha resultado significativa para:

2. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 2,77 Intervalo de confianza del 95% 1,61-4,76.

I. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los índices de resistencia al flujo vascular medidos mediante eco doppler.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Índice de resistencia de la arteria central de la retina (ACR) $p < 0,001$
Odds Ratio para presencia de índice de resistencia elevado en la ACR 4,77 Intervalo de confianza del 95% 2,55-8,93.
2. Índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores (ACP) $p < 0,001$
Odds Ratio para presencia de índice de resistencia elevado en las ACP 7,60 Intervalo de confianza del 95% 3,35-17,20.
3. Índice de resistencia de la arteria oftálmica (AO) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de índice de resistencia elevado en la AO 9,24 Intervalo de confianza del 95% 3,12-27,39.

J. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de flujo vascular medidos mediante eco doppler. Los resultados de flujo se analizan de dos maneras, la primera es del flujo sistólico y la segunda del flujo diastólico, a su vez cada una las analizamos de dos maneras diferentes: 1. en forma de flujo normal o bajo frente a flujo alto, 2. como flujo normal o alto frente a flujo bajo.

E.1. Estudio de los flujos sistólicos de los tres árboles vasculares estudiados (Arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores, arteria oftálmica):

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Árbol vascular Arteria central de la retina: Estudio del flujo bajo: $p = 0,304$ Odds Ratio para presencia del flujo bajo ACR 1,66 Intervalo de confianza del 95% 0,52-5,27.
2. Árbol vascular Arteria oftálmica: Estudio del flujo bajo: $p = 0,058$ Odds Ratio para presencia del flujo sistólico bajo AO 0,44 Intervalo de confianza del 95% 0,33-1,58.

La aplicaci3n ha resultado significativa para:

1. rbol vascular Arteria central de la retina Estudio del flujo alto: $p = 0,006$
Odds Ratio para presencia de flujo alto ACR 2,06 Intervalo de confianza
del 95% 1,15-3,65.
2. rbol vascular Arterias ciliares posteriores: Estudio del flujo bajo: $p = 0,006$
Odds Ratio para la presencia del flujo diast3lico bajo en ACP 2,77
Intervalo de confianza del 95% 1,54-9,32. Estudio del flujo alto: $p < 0,001$
Odds Ratio para presencia del flujo alto ACP 4,92 Intervalo de
confianza del 95% 2,18-11,06.
3. rbol vascular Arteria oft3lmica: Estudio del flujo sist3lico alto:
 $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de flujo sist3lico alto AO 2,51
Intervalo de confianza del 95% 1,29-4,86.

E.2. Estudio de los flujos diast3licos de los tres árboles vasculares estudiados (Arteria central de la retina, arterias ciliares posteriores, arteria oft3lmica):

La aplicaci3n ha resultado no significativa para:

1. rbol vascular Arteria central de la retina: Estudio del flujo bajo: $p = 0,845$
Odds Ratio para presencia de flujo bajo ACR 1,07 Intervalo de
confianza del 95% 0,51-2,24. Estudio del flujo alto: $p = 0,823$ Odds Ratio
para presencia de flujo alto ACR 1,08 Intervalo de confianza del 95%
0,54-2,15.
2. rbol vascular Arterias ciliares posteriores: Estudio del flujo bajo: $p = 0,445$
Odds Ratio para la presencia del flujo diast3lico bajo en ACP 1,34
Intervalo de confianza del 95% 0,58-3,09. Estudio del flujo alto: $p = 0,178$
Odds Ratio para presencia del flujo alto ACP 1,93 Intervalo de
confianza del 95% 0,86-2,47.
3. rbol vascular Arteria oft3lmica: Estudio del flujo bajo: $p = 0,339$ Odds
Ratio para presencia del flujo bajo AO 1,48 Intervalo de confianza del
95% 0,58-3,79. Estudio del flujo alto: $p = 0,845$ Odds Ratio para
presencia del flujo alto AO 1,08 Intervalo de confianza del 95% 0,51-
2,38.

La aplicaci3n no ha resultado significativa para ning3n par3metro del flujo diast3lico, respecto la presencia de edema macular diab3tico.

Resumen del estudio univariante del análisis de los casos de retinopatía diabética isquémica.

En el estudio univariante aplicando el estadístico Chi cuadrado han sido encontrados significativas las siguientes variables:

1. Sexo varón $p = 0,012$ Odds Ratio para sexo = varón 1,89.
2. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 2,42.
3. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82.
4. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,61.
5. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$.
6. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 2,77.
7. Índice de resistencia de la arteria central de la retina (ACR) $p < 0,001$ Odds Ratio 4,77.
8. Índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores (ACP) $p < 0,001$ Odds Ratio 7,60.
9. Índice de resistencia de la arteria oftálmica (AO) $p < 0,001$ Odds 9,24.
10. Flujo sistólico alto de arteria central de la retina: $p = 0,006$ Odds Ratio 2,06.
11. Flujo sistólico bajo de arterias ciliares posteriores $p = 0,006$ Odds Ratio 2,77.
12. Flujo sistólico alto de arterias ciliares posteriores $p < 0,001$ Odds Ratio 4,92.
13. Flujo sistólico alto arteria oftálmica $p < 0,001$ Odds Ratio 2,51.

4. ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO Y LA RETINOPATÍA DIABÉTICA ISQUÉMICA.

4.1. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO.

Aplicación de la regresión logística en el estudio de los casos de edema macular diabético (EMD) y determinación del Riesgo Relativo de cada variable analizada.

K. Estudio estadístico multivariante mediante la aplicación de la regresión logística para los factores de riesgo sistémicos y de análisis de laboratorio

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Sexo varón $p = 0,009$ Odds Ratio para sexo = varón 1,92 Intervalo de confianza del 95% 1,11-3,32.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p = 0,01$ Odds Ratio para presencia de HTA 4,13.
3. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio tratamiento con insulina = 4,13.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 2,84.
5. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,021$ Odds Ratio 1,86.
6. Niveles elevados de colesterol-LDL $p < 0,001$ Odds Ratio 2,85.
7. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para los niveles elevados de HbA1c superiores a 7,5% ($p < 0,001$), niveles bajos de colesterol HDL ($p = 0,02$) y niveles elevados de colesterol LDL ($p = 0,05$).

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Sexo varón	0,009	0,100	1,57	0,21-2,45
Tratamiento con insulina	<0,001	0,214	1,31	0,39-3,17
Niveles de HbA1c >7,5%	<0,001	<0,001	5,24	2,94-10,39
Presencia de HTA	0,01	0,821	0,25	0,14-3,55
Niveles elevados de Colesterol-LDL	<0,001	0,05	2,61	1,14-7,51
Niveles elevados de colesterol total	0,021	0,586	0,45	0,12-3,27
Niveles elevados de HDL/ colesterol total	0,03	0,06	1,95	0,67-2,95

Tabla 1. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con edema macular diabético en relación a los factores de riesgo sistémico significativos en el estudio univariante.

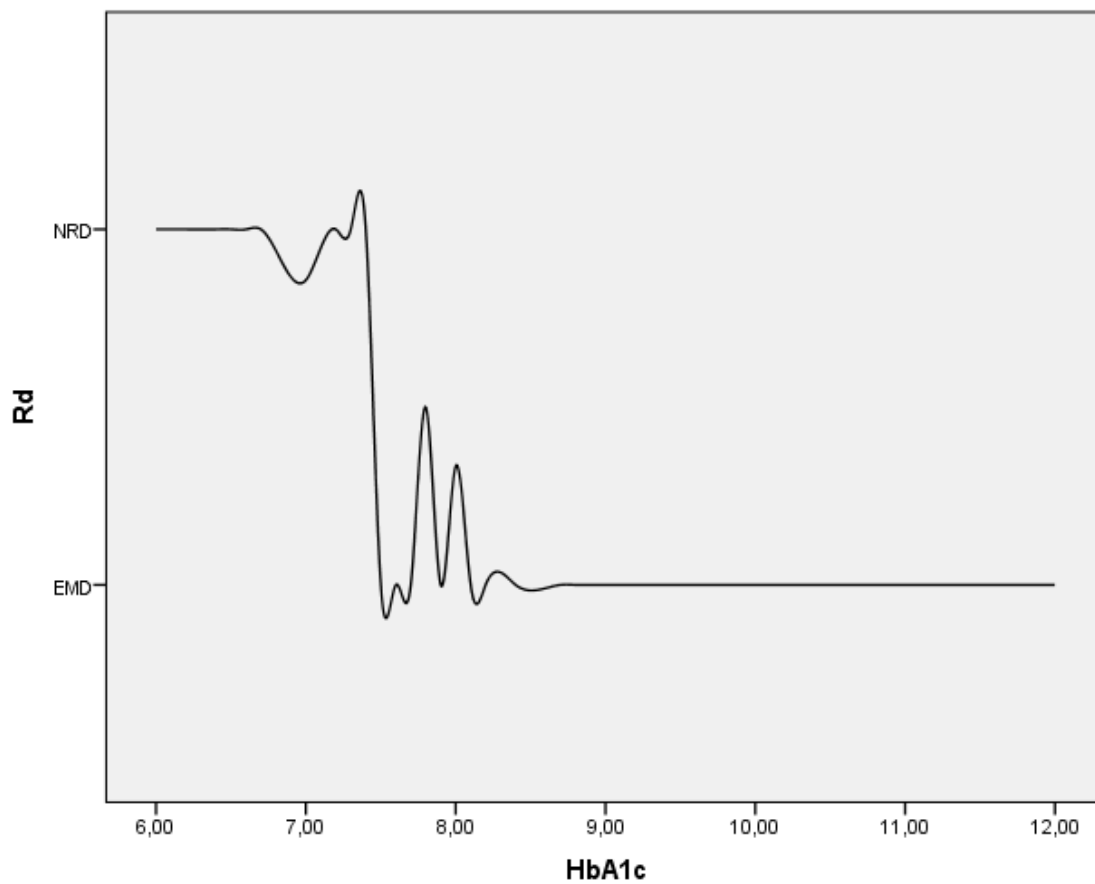


Figura 1. Gráfica en la que observamos que al aumentar los niveles de HbA1c aumenta el número de pacientes con edema macular diabético. [EMD = edema macular diabético, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD)].

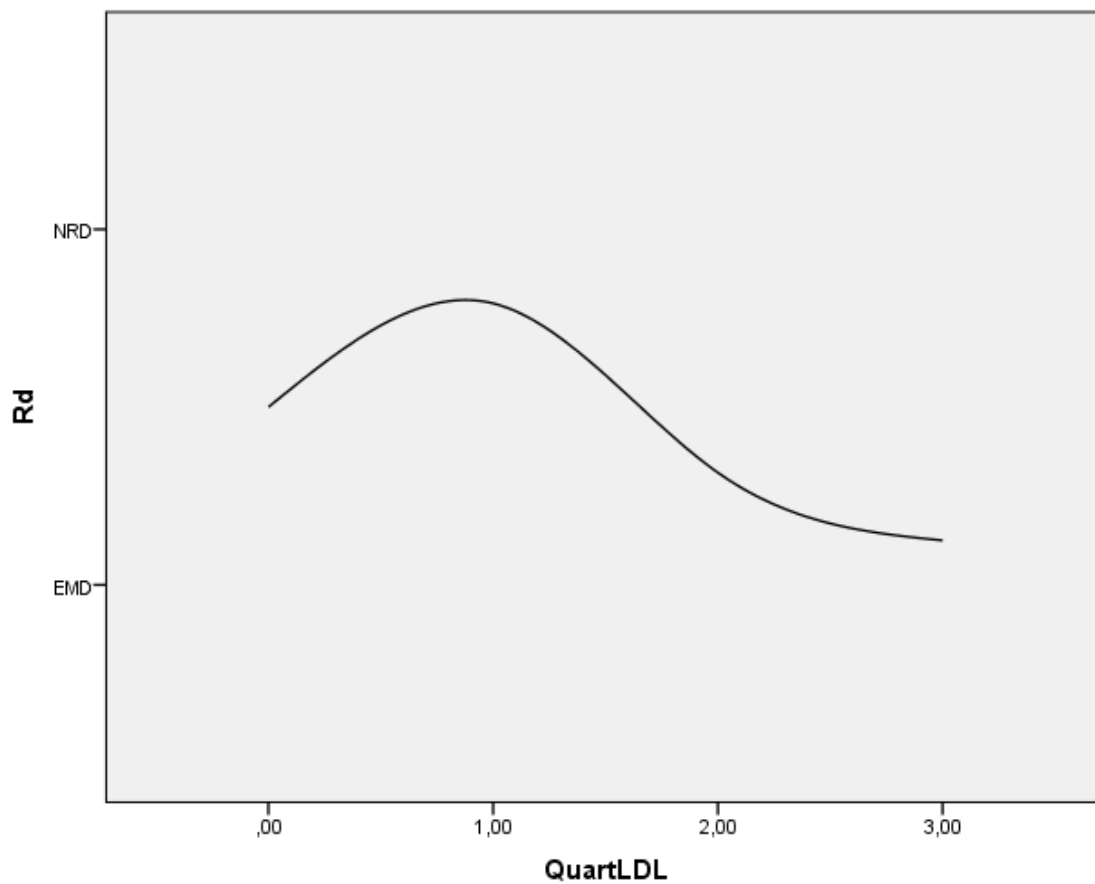


Figura 2. Gráfica en la que observamos las variaciones en el número de pacientes con edema macular diabético según el cuartil de Colesterol-LDL, así partiendo de una mayor presencia de pacientes con EMD en el primer cuartil, desciende este número en el segundo, para aumentar progresivamente en los cuartiles tercero y cuarto. [EMD = edema macular diabético, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD), Quart LDL = cuartiles del Colesterol-LDL].

L. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas a nivel de la arteria carótida.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$
Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 3,05.
2. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio 9,53.

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Relación con el complejo íntima -media	$<0,001$	0,487	1,95	0,67 – 3,16
Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida	$<0,001$	$<0,001$	5,34	3,20 – 8, 24

Tabla 2. El resultado de la aplicación de la regresión logística, ha sido la presencia de placas de ateroma en la carótida ($p < 0,001$).

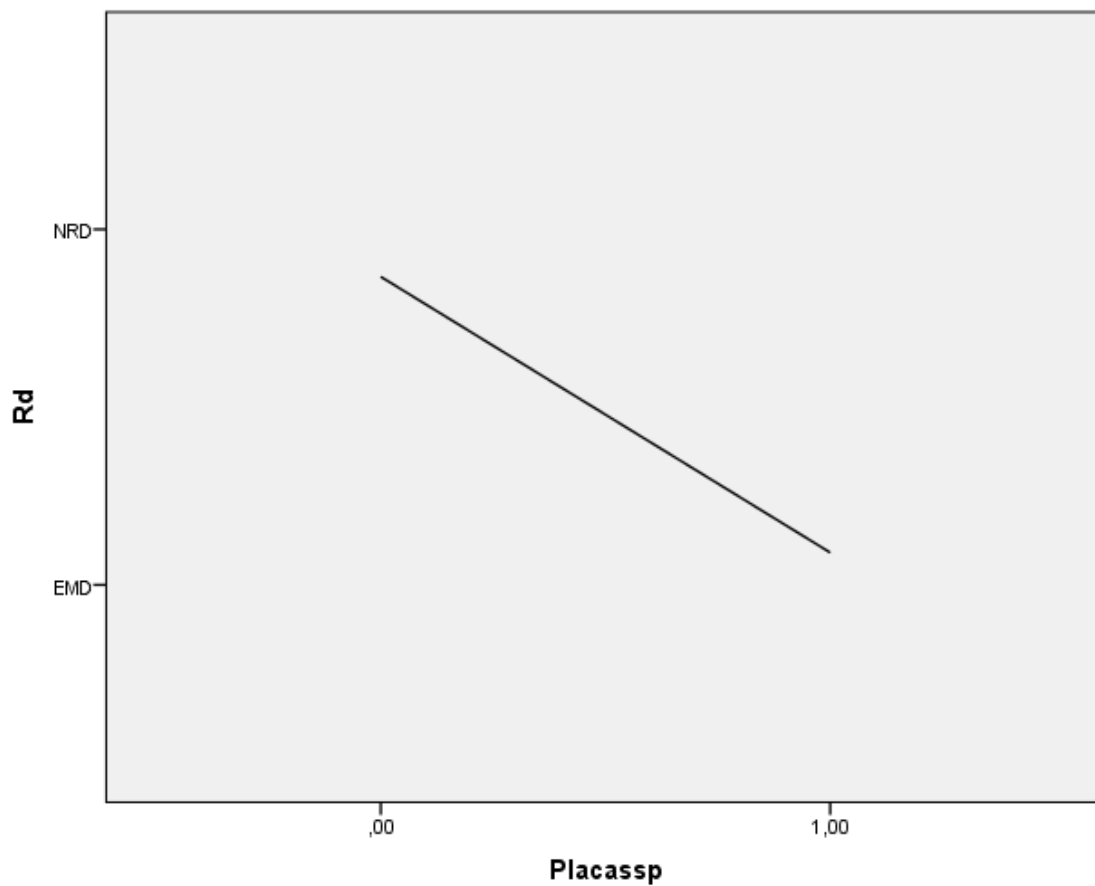


Figura 3. En esta gráfica observamos que la presencia de placas (valor = 1), implica una mayor presencia de pacientes con edema macular diabético. [EMD = edema macular diabético, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD), Placassp = presencia de placas (1), o no (0)].

M. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas en el eco doppler a nivel de las arterias oftálmica, ciliares posteriores y central de la retina.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Índice de resistencia elevado de las arterias ciliares posteriores $p < 0,001$ Odds Ratio 7,29.
2. Índice de resistencia elevado de la arteria oftálmica $p < 0,001$ Odds Ratio 4,00.
3. Flujo diastólico bajo en las arterias ciliares posteriores $p = 0,005$ Odds 4,12.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores ($p < 0,001$), índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica ($p = 0,037$) y flujo diastólico bajo en las arterias ciliares posteriores $p = 0,04$

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica	<0,001	0,047	2,61	1,17 – 15,8
Índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores	<0,001	<0,001	6,21	3,47 – 10,33
Flujo diastólico bajo en las arterias ciliares posteriores	0,005	0,04	1,96	1,12 – 4,35

Tabla 3. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con edema macular diabético en relación a los índices de resistencia elevados a nivel de las arterias oftálmica, ciliares posteriores y central de la retina.

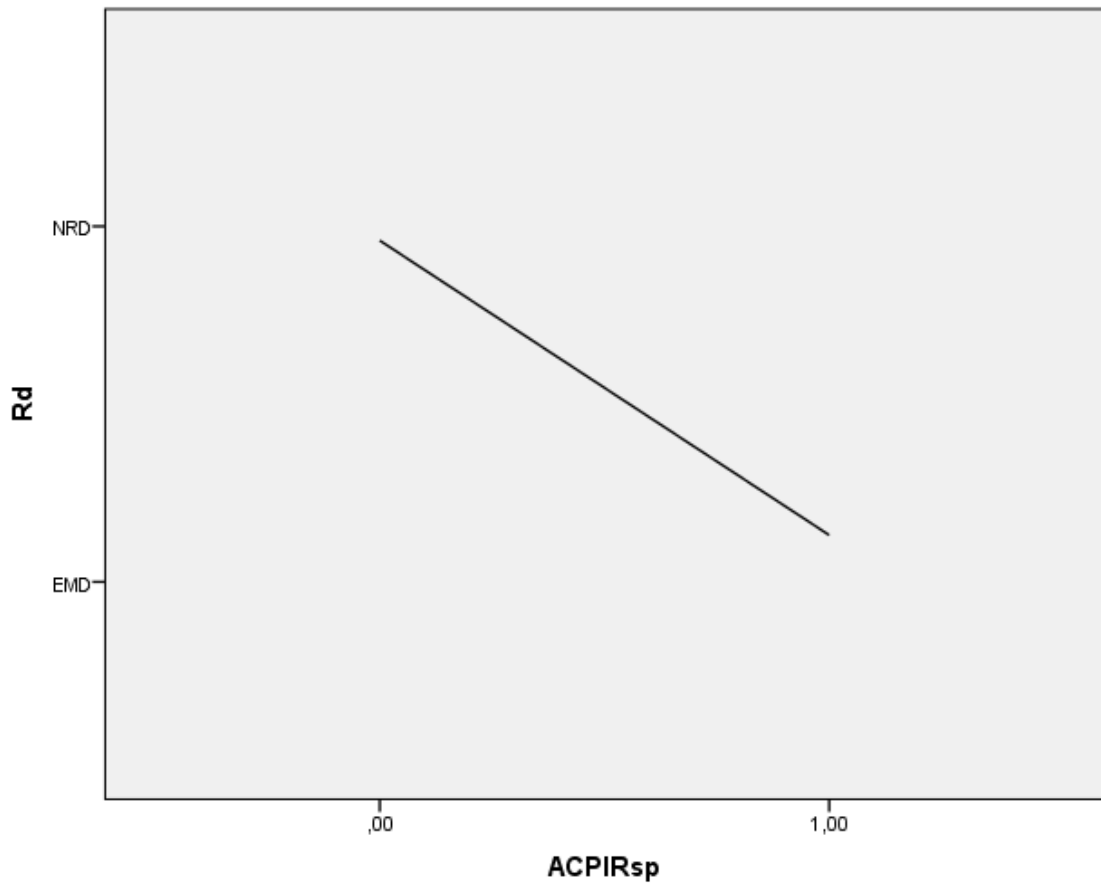


Figura 4. En esta gráfica observamos que la relación entre edema macular diabético e índice de resistencia a nivel de las arterias ciliares posteriores, el nivel elevado de resistencia en las arterias ciliares posteriores viene representado por el valor = 1, valor para el que existe un mayor número de pacientes con EMD. [EMD = edema macular diabético, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD), ACPIRsp = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores: elevado (1), normal (0)].

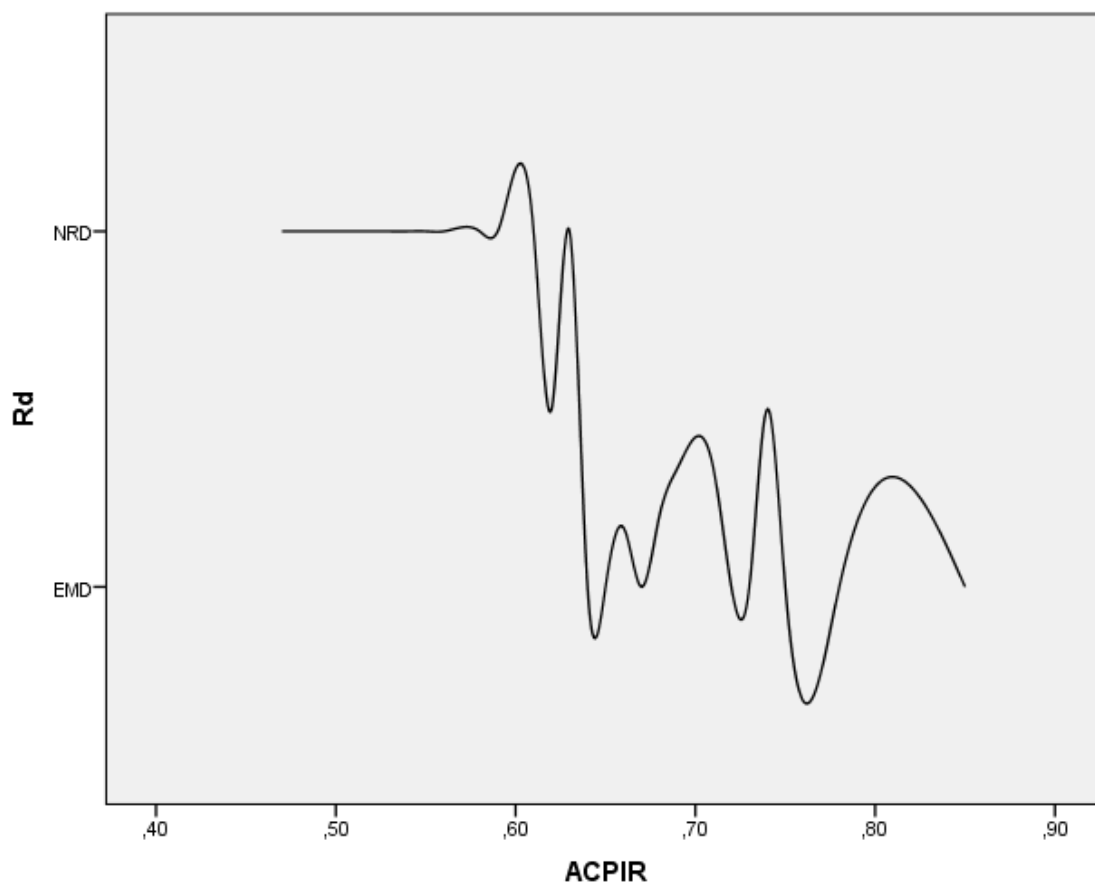


Figura 5. Misma gráfica que la anterior, pero en la que hemos sustituido los valores absolutos de índice de resistencia elevados (no = 0, si = 1), a nivel de las arterias ciliares posteriores, por los valores continuos del mismo índice de resistencia vascular, así podemos observar más claramente la variación del número de pacientes con EMD respecto al aumento del índice de resistencia vascular en las arterias ciliares posteriores. [EMD = edema macular diabético, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD), ACPIR = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores: el valor numérico se corresponde con el valor del índice de resistencia en decimales].

4.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LA RETINOPATIA DIABÉTICA ISQUÉMICA.

Aplicación de la regresión logística en el estudio de los casos de edema macular diabético (EMD) y determinación del Riesgo Relativo de cada variable analizada.

N. Estudio estadístico multivariante mediante la aplicación de la regresión logística para los factores de riesgo sistémicos, HbA1c y lípidos.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Sexo varón $p = 0,012$ Odds Ratio para sexo = varón 1,89.
2. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 2,42.
3. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82.
4. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,61.
5. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para los niveles elevados de HbA1c superiores a 7,5% ($p < 0,001$), y presencia de HTA ($p = 0,007$)

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Sexo varón	0,012	0,229	0,71	0,13-1,62
Tratamiento con insulina	<0,001	0,404	0,94	0,04-3,54
Niveles de HbA1c >7,5%	<0,001	<0,001	6,21	2,81-12,93
Presencia de HTA	<0,001	0,007	4,92	3,77-10,68
Niveles elevados de HDL/ colesterol total	0,03	0,254	1,04	0,42-2,54

Tabla 5. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con retinopatía diabética isquémica en relación a los factores de riesgo sistémico significativos en el estudio univariante.

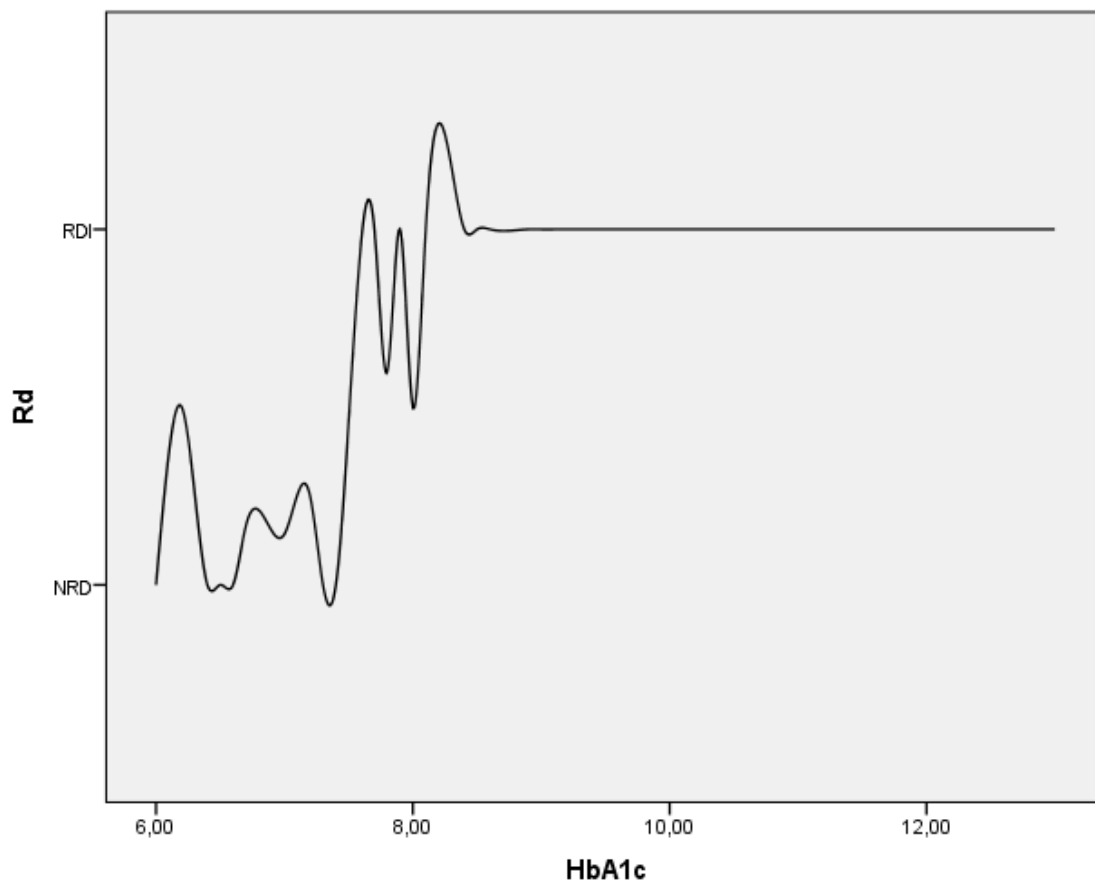


Figura 6. Gráfica en la que observamos que al aumentar los niveles de HbA1c aumenta el número de pacientes con retinopatía diabética de tipo isquémico. [RDI = pacientes con retinopatía diabética isquémica, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD)].

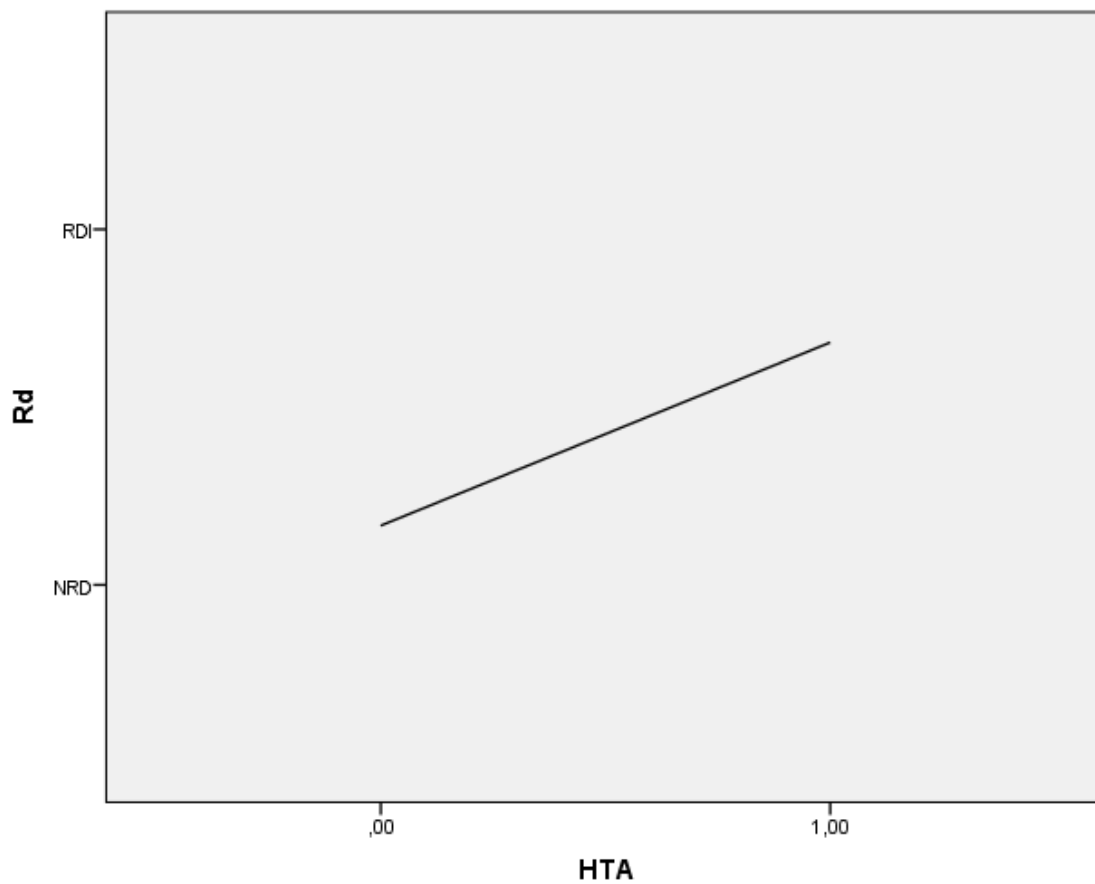


Figura 7. Gráfica en la que observamos que la presencia de hipertensión arterial (HTA, valor = 1) se asocia con un aumento de pacientes con retinopatía diabética de tipo isquémico. [RDI = pacientes con retinopatía diabética isquémica, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD), HTA = presencia de hipertensión arterial (1), ausencia de la misma (0)].

O. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas a nivel de la arteria carótida.

Debido a que en el estudio univariante solo uno de los dos factores de riesgo vascular ha sido encontrado significativo, no realizamos la aplicación del estadígrafo regresión logística binaria.

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 2,77.

P. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas en el eco doppler a nivel de las arterias oftálmica, ciliares posteriores y central de la retina.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Índice de resistencia de la arteria central de la retina (ACR) $p < 0,001$ Odds Ratio 4,77.
2. Índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores (ACP) $p < 0,001$ Odds Ratio 7,60.
3. Índice de resistencia de la arteria oftálmica (AO) $p < 0,001$ Odds 9,24
4. Flujo sistólico alto de arteria central de la retina: $p = 0,006$ Odds Ratio 2,06.
5. Flujo sistólico bajo de arterias ciliares posteriores $p = 0,006$ Odds Ratio 2,77.
6. Flujo sistólico alto de arterias ciliares posteriores $p < 0,001$ Odds Ratio 4,92.
7. Flujo sistólico alto arteria oftálmica $p < 0,001$ Odds Ratio 2,51.

El estudio lo hemos realizado atendiendo a dos grupos de alteraciones observadas en la ecografía doppler: en un primer paso hemos incluido los índices de resistencia elevados a nivel de los tres árboles vasculares, y en un segundo paso lo hemos realizado a nivel de las alteraciones observadas a nivel de las velocidades de flujo de los árboles vasculares estudiados.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para índice de resistencia elevado a nivel arteria central de la retina ($p=0,012$).

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
IR elevado a nivel de la arteria central de la retina	<0,001	0,012	3,45	1,20 – 11,85
IR elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores	<0,001	0,135	1,98	0,57 – 2, 67
IR elevado a nivel de la arteria oftálmica	<0,001	0,215	1,32	0,72 – 1,24

Tabla 6. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con retinopatía diabética isquémica en relación a los índices de resistencia elevados a nivel de las arterias oftálmica, ciliares posteriores y central de la retina.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para la velocidad de flujo sistólico elevado a nivel arteria central de la retina ($p=0,024$).

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Flujo sistólico alto de arteria central de la retina	0,006	0,024	2,01	0,23 – 1,77
Flujo sistólico bajo de arterias ciliares posteriores	0,006	0,877	1,33	0,47 – 2,89
Flujo sistólico alto de arterias ciliares posteriores	<0,001	<0,001	3,21	1,51 – 5,35
Flujo sistólico alto arteria oftálmica	<0,001	0,123	1,31	0,27-1,42

Tabla 7. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con retinopatía diabética isquémica en relación a los valores de velocidad de flujo elevado a nivel de las arterias oftálmica, ciliares posteriores y central de la retina.

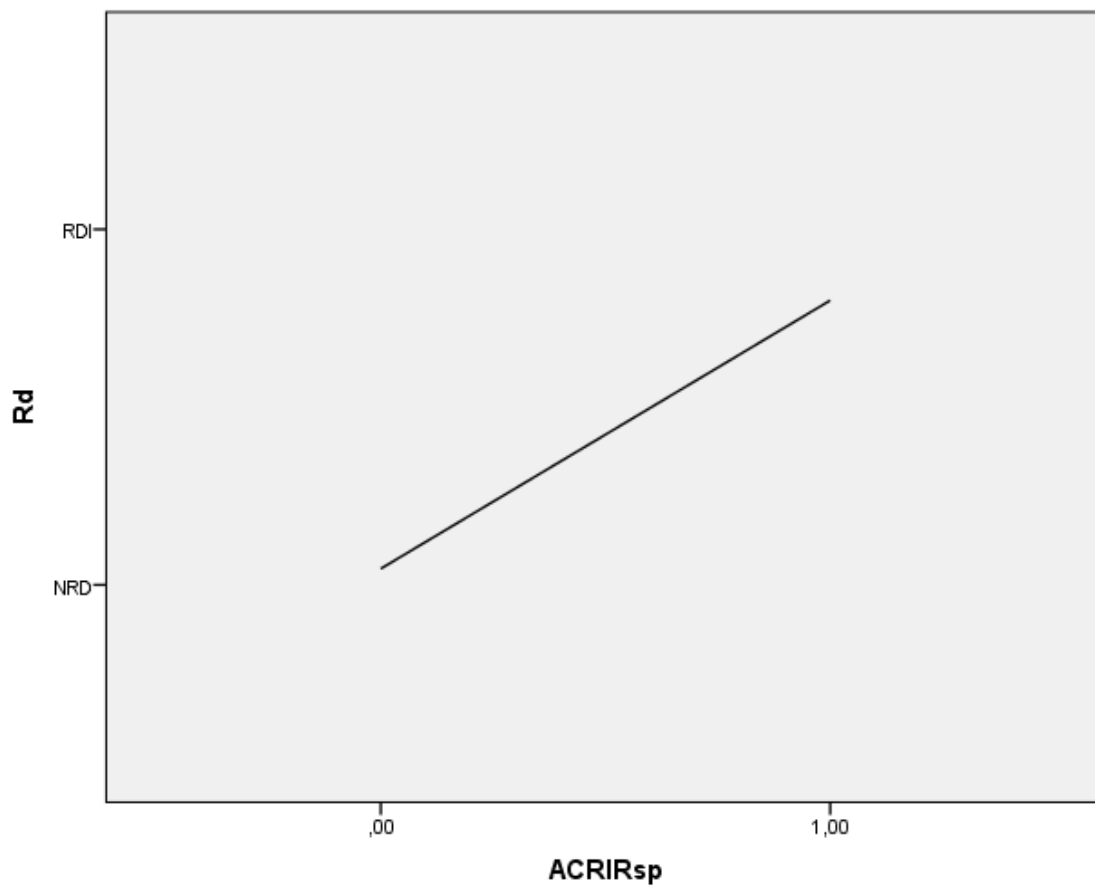


Figura 8. Gráfica en la que observamos un aumento de pacientes con retinopatía diabética de tipo isquémico, con la presencia de valores de índice de resistencia vascular patológicos a nivel de la arteria central de la retina (ACRIRsp = 1). [RDI = pacientes con retinopatía diabética isquémica, NRD = pacientes sin retinopatía diabética, Rd = Grupo estudiado (EMD o NRD), ACRIRsp = índice de resistencia de la arteria central de la retina: elevado (1), normal (0)].

5. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LAS ARBOLES ARTERIALES ESTUDIADOS (ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA, ARTERIAS CILIARES POSTERIORES, ARTERIA OFTÁLMICA).

5.1. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA.

Aplicación del estadístico Chi cuadrado de Pearson en el estudio la presencia de índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, y determinación de la Odds ratio de cada variable analizada.

Q. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo demográficos y niveles de HbA1c.

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Edad actual de los casos $p = 0,482$ Odds Ratio para edad superior a 68 = 0,84 Intervalo de confianza del 95% 0,52-1,36.
2. Duración de la diabetes mellitus (DM) $p = 0,482$ Odds Ratio para duración de la DM superior a 23 años = 1,21 Intervalo de confianza del 95% 0,71-2,05.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Sexo varón $p = 0,012$ Odds Ratio para sexo = varón 1,84 Intervalo de confianza del 95% 1,09-3,27.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,62 Intervalo de confianza del 95% 1,62-4,23.
3. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 2,42 Intervalo de confianza del 95% 1,39-4,21.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82 Intervalo de confianza del 95% 2,55-13,28.

R. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los niveles de lípidos:

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Niveles bajos de colesterol-HDL $p = 0,205$ Odds Ratio para presencia de niveles bajos de colesterol-HDL 1,02 Intervalo de confianza del 95% 0,67-2,33.
2. Niveles elevados de triglicéridos $p = 0,207$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de triglicéridos 1,28 Intervalo de confianza del 95% 0,87-1,89.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,043$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol total 1,49 Intervalo de confianza del 95% 1,03-2,14.
2. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,004$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol-LDL 1,81 Intervalo de confianza del 95% 1,16-2,84.
3. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados del cociente 3,47 Intervalo de confianza del 95% 1,19-6,01.

S. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo vasculares:

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p = 0,017$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 1,59 Intervalo de confianza del 95% 1,11-2,28.
2. Relación con la presencia de placas de ateromatosis en la carótida $p = 0,005$ Odds Ratio para la presencia de placas 1,76 Intervalo de confianza del 95% 1,16-2,64.

Resumen del estudio univariante del análisis de los factores de riesgo en el estudio de la arteria central de la retina.

En el estudio univariante aplicando el estadístico Chi cuadrado han sido encontrados significativas las siguientes variables:

1. Sexo varón $p = 0,012$ Odds Ratio para sexo = varón 1,84.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,62.
3. Tratamiento con insulina $p < 0,001$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 2,42.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82.
5. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,043$ Odds Ratio 1,49.
6. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,004$ Odds Ratio 1,81.
7. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p = 0,017$ Odds 1,59.
8. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p = 0,005$ Odds Ratio para la presencia de placas 1,76 .

5.2. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LAS ARTERIAS CILIARES POSTERIORES.

Aplicación del estadístico Chi cuadrado de Pearson en el estudio la presencia de índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores, y determinación de la Odds ratio de cada variable analizada.

T. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo demográficos y niveles de HbA1c.

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Edad actual de los casos $p = 0,799$ Odds Ratio para edad superior a 68 = 1,05 Intervalo de confianza del 95% 0,7-1,57.
2. Duración de la diabetes mellitus (DM) $p = 0,482$ Odds Ratio para duración de la DM superior a 23 años = 1,21 Intervalo de confianza del 95% 0,71-2,05.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Sexo varón $p = 0,011$ Odds Ratio para sexo = varón 1,73 Intervalo de confianza del 95% 1,08-2,77.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p = 0,004$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,37 Intervalo de confianza del 95% 1,30-4,3.
3. Tratamiento con insulina $p = 0,002$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 5,33 Intervalo de confianza del 95% 2,29-12,39.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82 Intervalo de confianza del 95% 2,55-13,28.

U. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los niveles de lípidos:

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,124$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol total 0,71 Intervalo de confianza del 95% 0,43-1,14.

2. Niveles bajos de colesterol-HDL $p = 0,466$ Odds Ratio para presencia de niveles bajos de colesterol-HDL 1,13 Intervalo de confianza del 95% 0,54-1,77.
3. Niveles elevados de triglicéridos $p = 0,280$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de triglicéridos 0,8 Intervalo de confianza del 95% 0,53-1,20.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,011$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol-LDL 2,33 Intervalo de confianza del 95% 1,14-4,8.
2. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados del cociente 3,47 Intervalo de confianza del 95% 1,19-6,01.

V. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo vasculares:

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 2,79 Intervalo de confianza del 95% 1,15-5,14.
2. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio para la presencia de placas 12,65 Intervalo de confianza del 95% 3,25-49,17.

Resumen del estudio univariante del análisis de los factores de riesgo en el estudio de las arterias ciliares posteriores.

En el estudio univariante aplicando el estadístico Chi cuadrado han sido encontrados significativas las siguientes variables:

1. Sexo varón $p = 0,011$ Odds Ratio para sexo = varón 1,73.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p = 0,004$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,37.
3. Tratamiento con insulina $p = 0,002$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 5,33.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 5,82.
5. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,011$ Odds Ratio 2,33.
6. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,03$.
7. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio 2,79.
8. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p < 0,001$ Odds Ratio 12,65.

5.3. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LA ARTERIA OFTÁLMICA.

Aplicación del estadístico Chi cuadrado de Pearson en el estudio la presencia de índice de resistencia elevado a nivel de arteria oftálmica, y determinación de la Odds ratio de cada variable analizada.

W. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo demográficos y niveles de HbA1c.

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Edad actual de los casos $p = 0,416$ Odds Ratio para edad superior a 68 = 0,85 Intervalo de confianza del 95% 0,57-1,26.
2. Sexo varón $p = 0,156$ Odds Ratio para sexo = varón 1,35 Intervalo de confianza del 95% 0,87-2,08.
3. Duración de la diabetes mellitus (DM) $p = 0,845$ Odds Ratio para duración de la DM superior a 23 años = 1,04 Intervalo de confianza del 95% 0,7-1,5.
4. Tratamiento con insulina $p = 0,057$ Odds Ratio para tratamiento con insulina 0,63 Intervalo de confianza del 95% 0,38-1,06.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,1 Intervalo de confianza del 95% 1,47-3.
2. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 2,38 Intervalo de confianza del 95% 1,68-3,44.

X. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los niveles de lípidos:

La aplicación ha resultado no significativa para ninguno de los parámetros lipídicos estudiados:

1. Niveles bajos de colesterol-HDL $p = 0,205$ Odds Ratio para presencia de niveles bajos de colesterol-HDL 1,02 Intervalo de confianza del 95% 0,67-2,33.
2. Niveles elevados de triglicéridos $p = 0,851$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de triglicéridos 1,03 Intervalo de confianza del 95% 0,7-1,54.

3. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,969$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol total 1 Intervalo de confianza del 95% 0,67-1,5.
4. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,210$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados de colesterol-LDL 0,78 Intervalo de confianza del 95% 0,52-1,15.
5. Niveles elevados del cociente colesterol total / colesterol HDL $p = 0,244$ Odds Ratio para presencia de niveles elevados del cociente 1,55 Intervalo de confianza del 95% 0,57-2,01.

Y. Estudio de Chi cuadrado de Pearson para los factores de riesgo vasculares:

La aplicación ha resultado no significativa para:

1. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p = 0,817$ Odds Ratio para la presencia de placas 1,05 Intervalo de confianza del 95% 0,69-1,59.

La aplicación ha resultado significativa para:

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p = 0,002$ Odds Ratio para grosor de CIM $> 0,9$ mm 1,89 Intervalo de confianza del 95% 1,31-2,74.

Resumen del estudio univariante del análisis de los factores de riesgo en el estudio de la arteria oftálmica.

En el estudio univariante aplicando el estadístico Chi cuadrado han sido encontrados significativas las siguientes variables:

1. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$ Odds Ratio para presencia de HTA 2,1.
2. Niveles de HbA1c $p < 0,001$ Odds Ratio para niveles de HbA1c superiores a 7,5% = 2,38 Intervalo de confianza del 95% 1,68-3,44.
3. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p = 0,002$ Odds Ratio 1,89.

6. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA A NIVEL DE LOS ÁRBOLES ARTERIALES ESTUDIADOS (ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA, ARTERIAS CILIARES POSTERIORES, ARTERIA OFTÁLMICA).

6.1. ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA A NIVEL DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA.

Aplicación de la regresión logística en el estudio de los casos de índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, y determinación del Riesgo Relativo de cada variable analizada.

Z. Estudio estadístico multivariante mediante la aplicación de la regresión logística para los factores de riesgo sistémicos y de análisis de laboratorio.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Sexo varón $p = 0,012$ Odds Ratio para sexo = varón 1,84.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$.
3. Tratamiento con insulina $p < 0,001$.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$.
5. Niveles elevados de colesterol total $p = 0,043$.
6. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,004$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para los niveles elevados de HbA1c superiores a 7,5% ($p=0,04$), y niveles elevados de colesterol LDL ($p=0,05$).

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Sexo varón	0,0012	0,308	0,66	0,14-1,84
Presencia de HTA	<0,001	0,174	2,11	0,65-3,44
Tratamiento con insulina	<0,001	0,108	1,28	0,58-1,85
Niveles de HbA1c >7,5%	<0,001	0,04	2,94	1,14-5,67
Niveles elevados de colesterol total	0,043	0,62	1,61	0,32-6,78
Niveles elevados de colesterol-LDL	0,004	0,05	2,64	1,8-5,89

Tabla 1. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con índice de resistencia vascular elevado a nivel de la arteria central de la retina en relación a los factores de riesgo sistémico significativos en el estudio univariante.

AA. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas a nivel de la arteria carótida.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p = 0,017$.
2. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p = 0,005$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para el engrosamiento patológico del complejo íntima-media ($p=0,037$).

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Relación con el complejo íntima -media	0,017	0,037	2,03	1,09 – 4,89
Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida	0,005	0,149	1,28	0,63 – 3, 63

Tabla 2. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con índice de resistencia vascular elevado a nivel de la arteria central de la retina en relación a los factores de riesgo carotideo significativos en el estudio univariante.

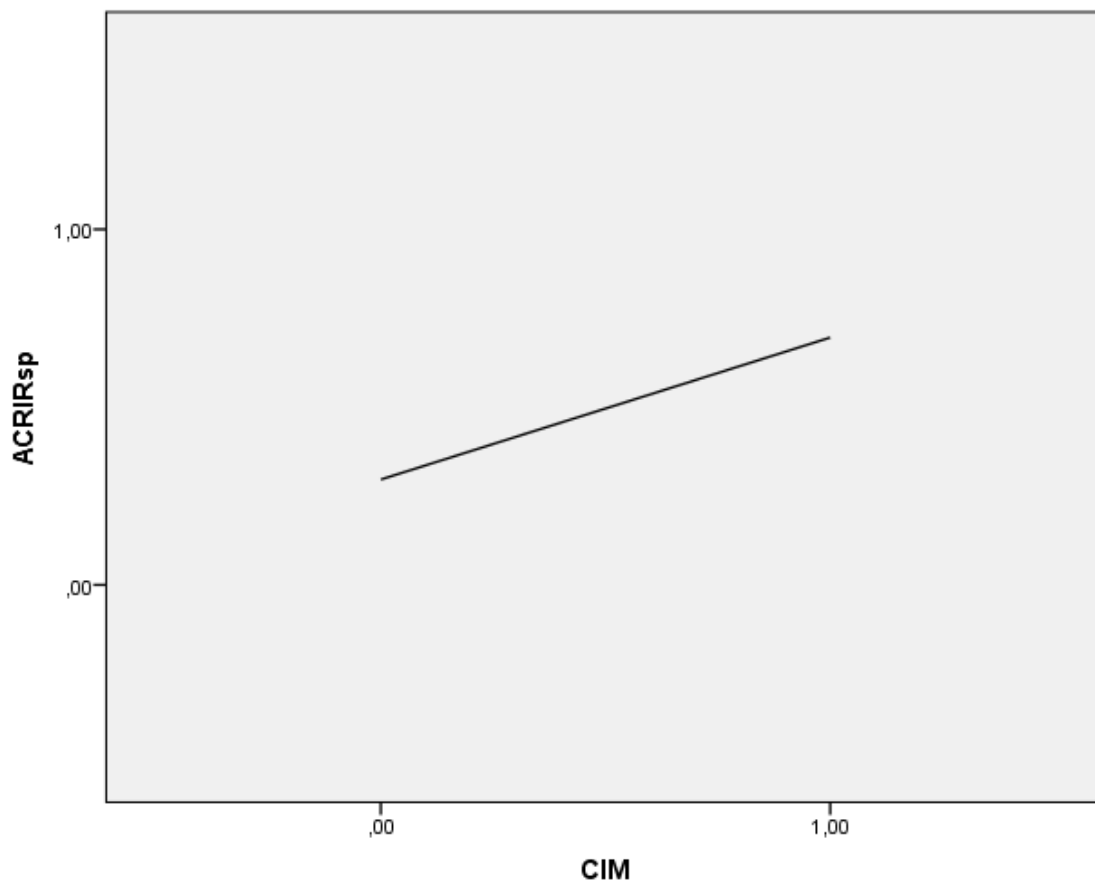


Figura 9. Gráfica en la que observamos que en el caso de existir un complejo íntima-media (CIM) de grosor aumentado (valor de CIM = 1), el índice de resistencia vascular a nivel de la arteria central de la retina aumenta (valor=1). [ACIRsp = índice de resistencia de la arteria central de la retina: elevado (1), o normal (0); CIM = complejo íntima-media: de grosor elevado (1), o normal (0)].

6.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA A NIVEL DE LAS ARTERIAS CILIARES POSTERIORES.

Aplicación de la regresión logística en el estudio de los casos de índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores, y determinación del Riesgo Relativo de cada variable analizada.

1. Estudio estadístico multivariante mediante la aplicación de la regresión logística para los factores de riesgo sistémicos, HbA1c y lípidos.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Sexo varón $p = 0,011$.
2. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p = 0,004$.
3. Tratamiento con insulina $p = 0,002$.
4. Niveles de HbA1c $p < 0,001$.
5. Niveles elevados de colesterol-LDL $p = 0,011$.
6. Niveles elevados del cociente colesterol Total / colesterol-HDL $p = 0,03$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para los niveles elevados de HbA1c superiores a 7,5% ($p < 0,001$).

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Sexo varón	0,011	0,056	0,51	0,04-1,04
Presencia de HTA	0,004	0,199	0,99	0,52-2,46
Tratamiento con insulina	0,002	0,07	1,85	0,81-3,93
Niveles de HbA1c >7,5%	<0,001	<0,001	5,32	3,69-10,11
Niveles elevados de colesterol-LDL	0,011	0,254	1,04	0,49-4,34
Niveles elevados de colesterol total / colesterol HDL	0,03	0,341	0,81	0,42-1,89

Tabla 3. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores, en relación a los factores de riesgo sistémico significativos en el estudio univariante.

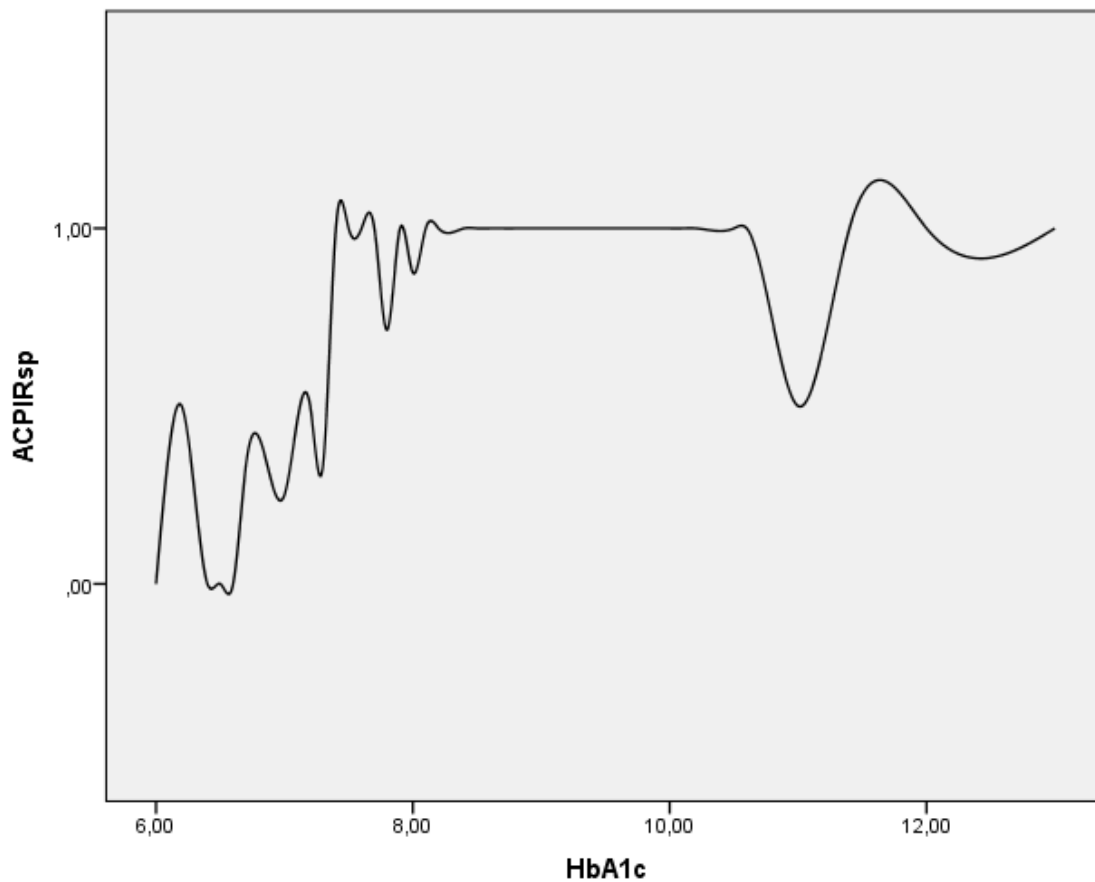


Figura 10. Gráfica en la que observamos la variación que se produce al aumentar los niveles de HbA1c, respecto al índice de resistencia vascular a nivel de las arterias ciliares posteriores (ACPIRsp), de tal manera que al aumentar el porcentaje de HbA1c aumenta el índice de resistencia vascular (valor= 1). [ACPIRsp = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores: elevado (1), o normal (0)].

2. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas a nivel de la arteria carótida.

Debido a que en el estudio univariante solo uno de los dos factores de riesgo vascular ha sido encontrado significativo, no realizamos la aplicación del estadígrafo regresión logística binaria

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p < 0,001$.
2. Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida $p < 0,001$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para el engrosamiento patológico del complejo íntima-media ($p=0,036$)

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Relación con el complejo íntima -media	< 0,001	0,295	0,98	0,42 – 1, 93
Relación con la presencia de placas de ateromas en la carótida	< 0,001	0,036	2,4	1,37 – 4,89

Tabla 4. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los pacientes con índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores, en relación a los factores de riesgo carotideo significativos en el estudio univariante.

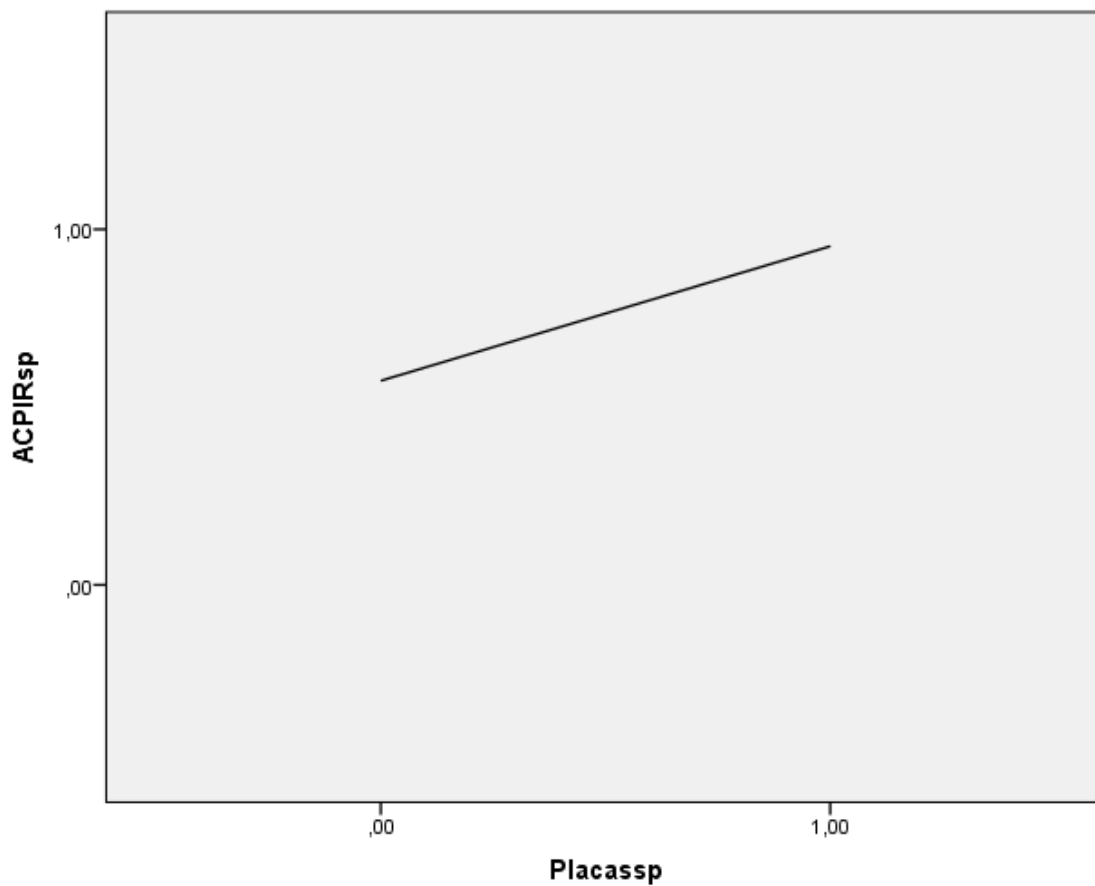


Figura 11. Gràfica en la que observamos que la presencia de placas (Placasp) a nivel de la carótida (Valor = 1), se asocia a un aumento en el índice de resistencia vascular a nivel de las arterias ciliares posteriores (ACPIRsp = 1). [ACPIRsp = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores: elevado (1), o normal (0); Placassp = presencia de placas (1), o no (0)].

6.3. ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA A NIVEL DE LA ARTERIA OFTÁLMICA.

Aplicación de la regresión logística en el estudio de los casos de índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica, y determinación del Riesgo Relativo de cada variable analizada.

3. Estudio estadístico multivariante mediante la aplicación de la regresión logística para los factores de riesgo sistémicos, HbA1c y lípidos.

En este estudio hemos incluido aquellos factores de riesgo que han resultado positivos en el estudio univariante y que han sido:

1. Asociación de hipertensión arterial (HTA) $p < 0,001$.
2. Niveles de HbA1c $p < 0,001$.

El resultado de la aplicación de la regresión logística ha sido, significativo solamente para los niveles elevados de HbA1c superiores a 7,5% ($p=0,044$), y presencia de HTA ($p=0,036$)

Factor de riesgo	Significación en Univariante	Significación (p)	Riesgo relativo	IC 95%
Presencia de HTA	<0,001	0,044	1,72	1,04-3,01
Niveles de HbA1c >7,5%	<0,001	0,036	1,91	1,13-3,91

Tabla 5. Análisis de la aplicación de la regresión logística en los casos con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica, en relación a los factores de riesgo sistémico significativos en el estudio univariante.

4. Estudio multivariante mediante la aplicación de la regresión logística de las alteraciones observadas a nivel de la arteria carótida.

Debido a que en el estudio univariante solo uno de los dos factores de riesgo vascular ha sido encontrado significativo, no realizamos la aplicación del estadígrafo regresión logística binaria

1. Relación con el complejo íntima – media de la carótida $p = 0,002$.

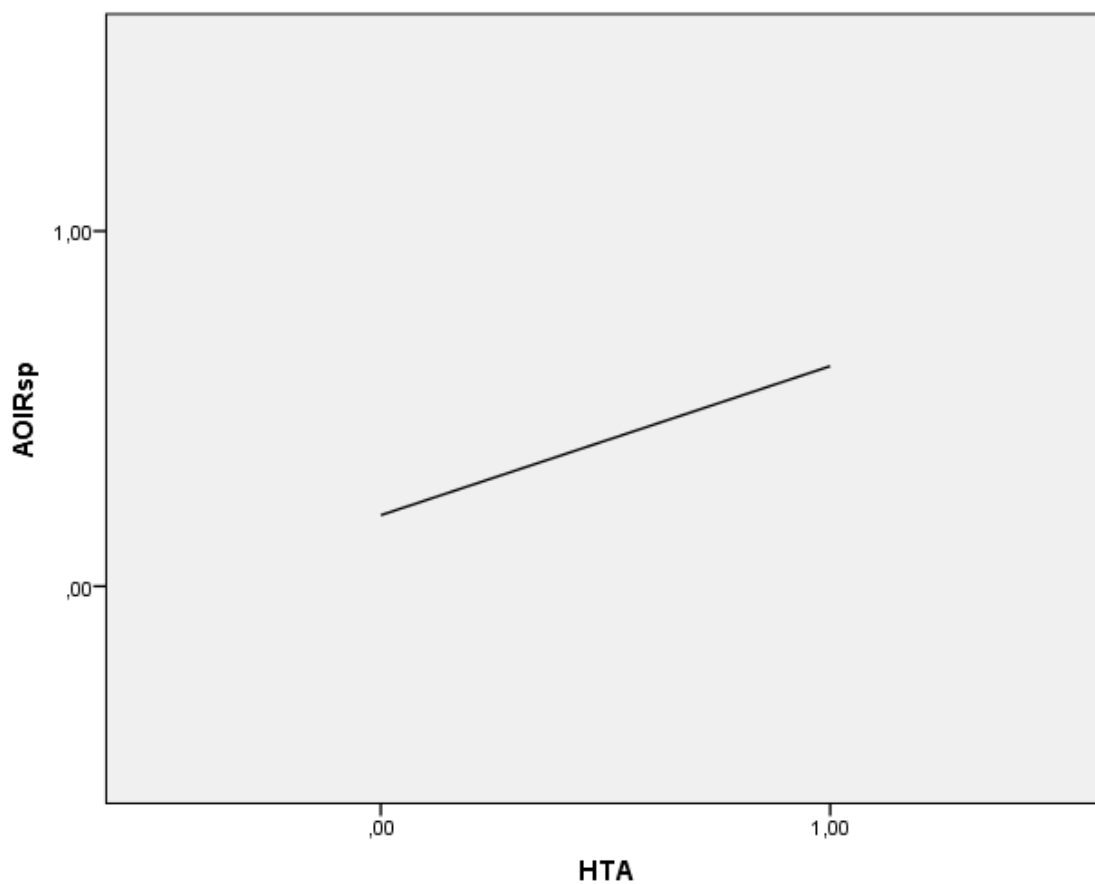


Figura 12. Gráfico en el que observamos la relación entre la presencia del índice de resistencia a nivel de la arteria oftálmica y la presencia o no de hipertensión arterial. [AOIRsp = índice de resistencia de la arteria oftálmica: elevado (1), o normal (0); HTA = presencia de hipertensión arterial (1), o ausencia de la misma (0)].

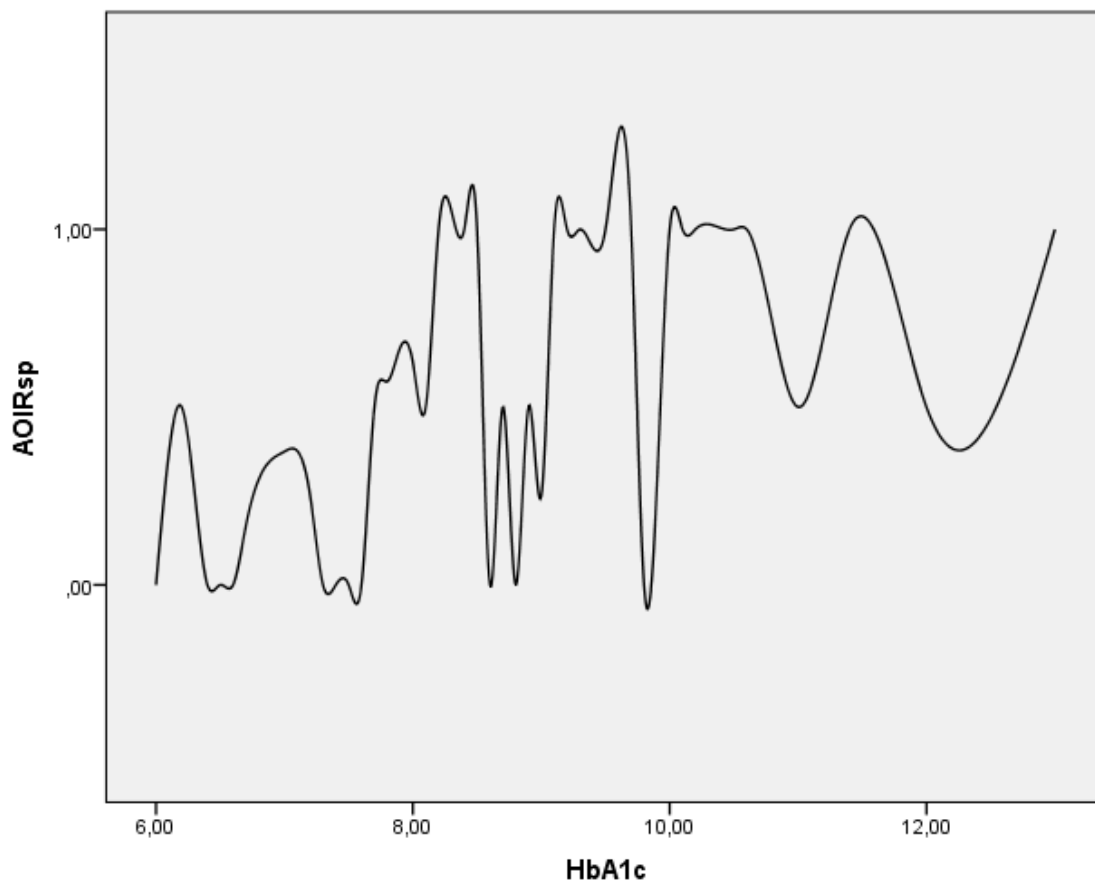


Figura13. Gráfico en el que observamos la relación entre la presencia del índice de resistencia a nivel de la arteria oftálmica y los niveles de HbA1c. [AOIRsp = índice de resistencia de la arteria oftálmica: elevado (1), o normal (0)].

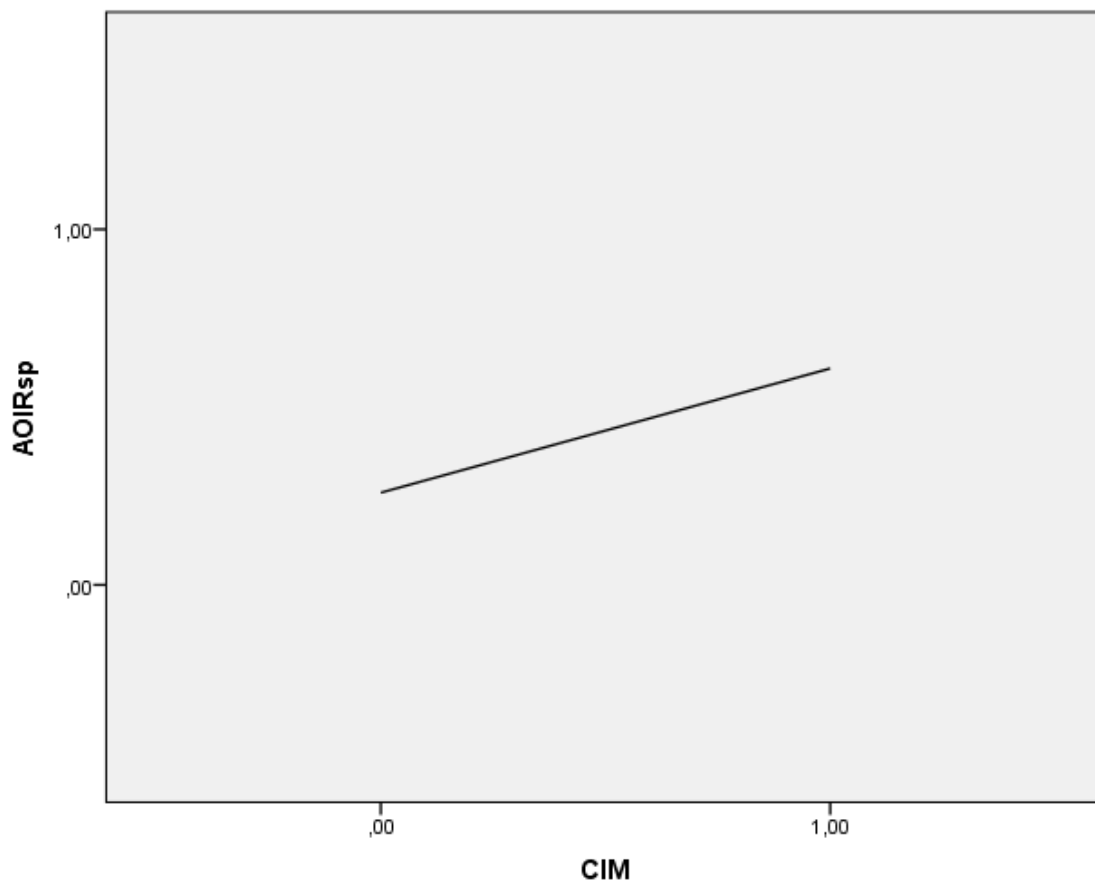


Figura 14. Gráfico en el que observamos la relación entre la presencia del índice de resistencia a nivel de la arteria oftálmica y la presencia de grosor aumentado a nivel del complejo íntima – media. [AOIRsp = índice de resistencia de la arteria oftálmica: elevado (1), o normal (0); CIM = complejo íntima-media: de grosor elevado (1), o normal (0)].

7. ESTUDIO ESTADÍSTICO DEL GROSOR DE LA RETINA Y DE LA COROIDES, A NIVEL DE LA FÓVEA, MEDIDO MEDIANTE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA, Y SU RELACIÓN CON LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA ELEVADOS A NIVEL DE LOS TRES ÁRBOLES VASCULARES ESTUDIADOS.

7.1. ESTUDIO DEL GROSOR DE RETINA Y COROIDES A NIVEL DE LA FÓVEA RESPECTO A LA PRESENCIA DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO O RETINOPATÍA ISQUÉMICA.

Estudio mediante el estadístico T de Student de las medias del grosor determinado en la retina a nivel de la fovea mediante la tomografía de coherencia óptica:

- Valor medio del grosor de la retina a nivel de la fovea, en los pacientes con edema macular diabético $538,06 \pm 170,94 \mu$ significación $<0,001$.
- Valor medio del grosor de la retina a nivel de la fovea, en los pacientes con retinopatía diabética isquémica $129,42 \pm 31,66 \mu$ significación $<0,001$.

Estudio de las medias mediante el estadístico T de Student del grosor de la coroides a nivel de la fovea, mediante la tomografía de coherencia óptica:

- Valor medio del grosor de la coroides a nivel de la fovea, en los pacientes con edema macular diabético $195,94 \pm 27,78 \mu$ (148 - 259), significación $<0,001$.
- Valor medio del grosor de la coroides a nivel de la fovea, en los pacientes con retinopatía diabética isquémica $165,15 \pm 30,37 \mu$ (95 - 260), significación $<0,001$.

7.2. ESTUDIO DEL GROSOR DE RETINA Y COROIDES A NIVEL DE LA FOVEA RESPECTO A LOS ÍNDICES DE RESISTENCIA DE LOS TRES ÁRBOLES VASCULARES ESTUDIADOS.

ESTUDIO RESPECTO DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA.

Aplicación del estadístico t de Student, de las diferencias de las medias observadas entre los pacientes con índice de resistencia elevado respecto al grosor de la fovea y de la coroides a nivel de la fovea, estudiado mediante OCT.

1. Grosor de la coroides a nivel de la fovea.
 - Valor medio en pacientes con índice de resistencia bajo $240,15 \pm 53,68$.
 - Valor medio en pacientes con índice de resistencia elevado $188,82 \pm 45,66$; significación $p < 0.001$.

2. Grosor de la retina a nivel de la fovea.
 - Valor medio en pacientes con índice de resistencia bajo $343,85 \pm 32,31$.
 - Valor medio en pacientes con índice de resistencia elevado $253,23 \pm 28,25$; significación $p = 0.039$.

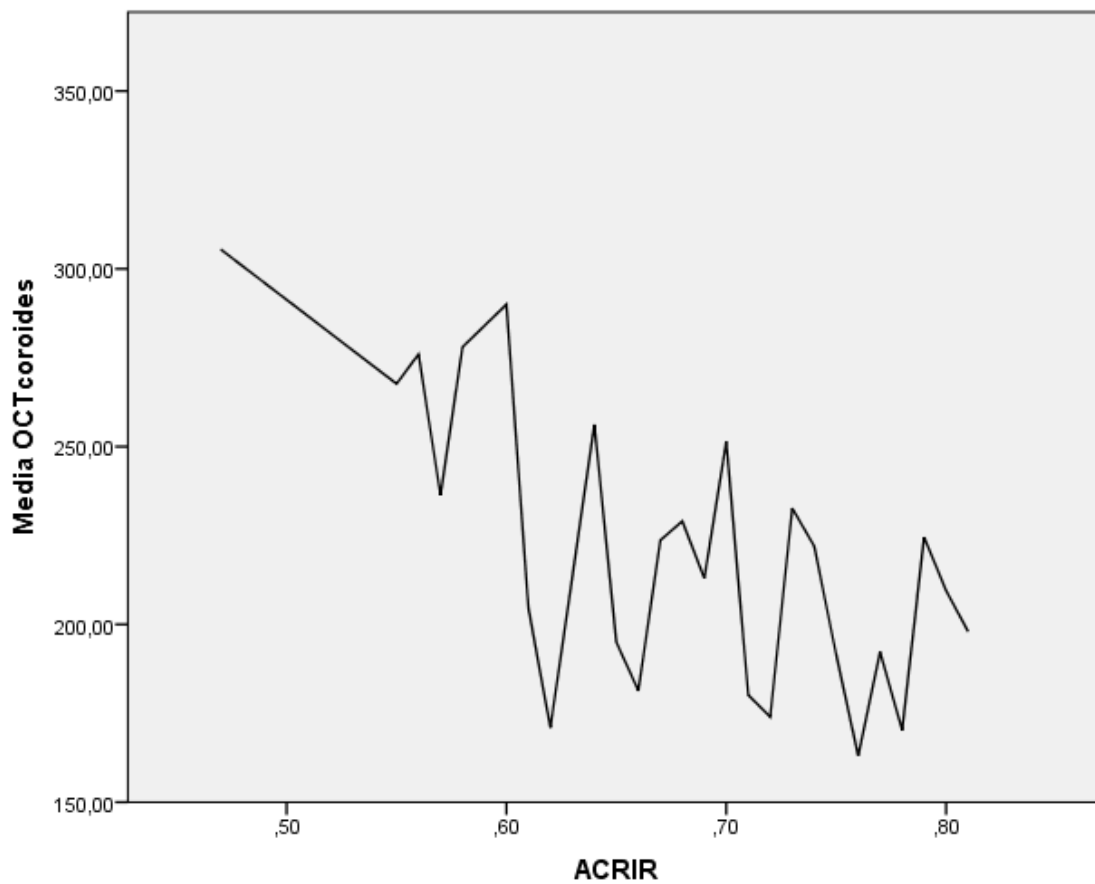


Figura 12. Gráfico en el que se observa como el grosor de la coroides a nivel de la fóvea, disminuye al aumentar el valor del índice de resistencia de la arteria central de la retina. [Media OCT coroides = valor numérico del grosor de la coroides; ACRIR = índice de resistencia de la arteria central de la retina, en valor numérico en escala decimal].

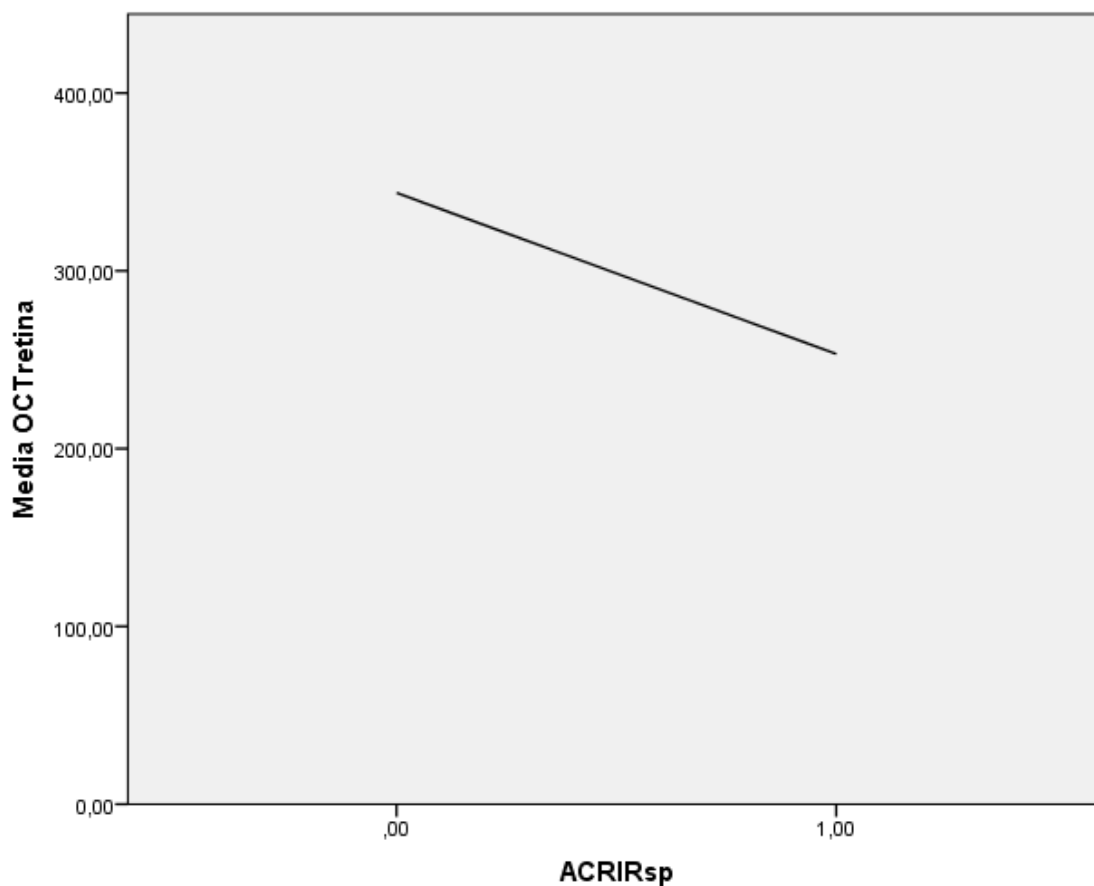


Figura 13. En la que se observa la disminución del grosor de la retina a nivel de la fóvea al aumentar el índice de resistencia a nivel de la arteria central de la retina. [Media OCT retina = valor numérico del grosor de la retina; ACRIRsp = índice de resistencia de la arteria central de la retina: elevado (1), normal (0)].

ESTUDIO RESPECTO DE LAS ARTERIAS CILIARES POSTERIORES.

Aplicación del estadístico t de Student, de las diferencias de las medias observadas entre los pacientes con índice de resistencia elevado respecto al grosos de la fóvea y de la coroides a nivel de la fóvea, estudiado mediante OCT.

1. Grosor de la coroides a nivel de la fóvea

- Valor medio en pacientes con índice de resistencia bajo $276,68 \pm 39,03$.
- Valor medio en pacientes con índice de resistencia elevado $186,81 \pm 38,29$; significación $p < 0.001$.

2. Grosor de la retina a nivel de la fóvea

- Valor medio en pacientes con índice de resistencia bajo $206,04 \pm 22,88$.
- Valor medio en pacientes con índice de resistencia elevado $320,91 \pm 27,36$; significación $p = 0.002$.

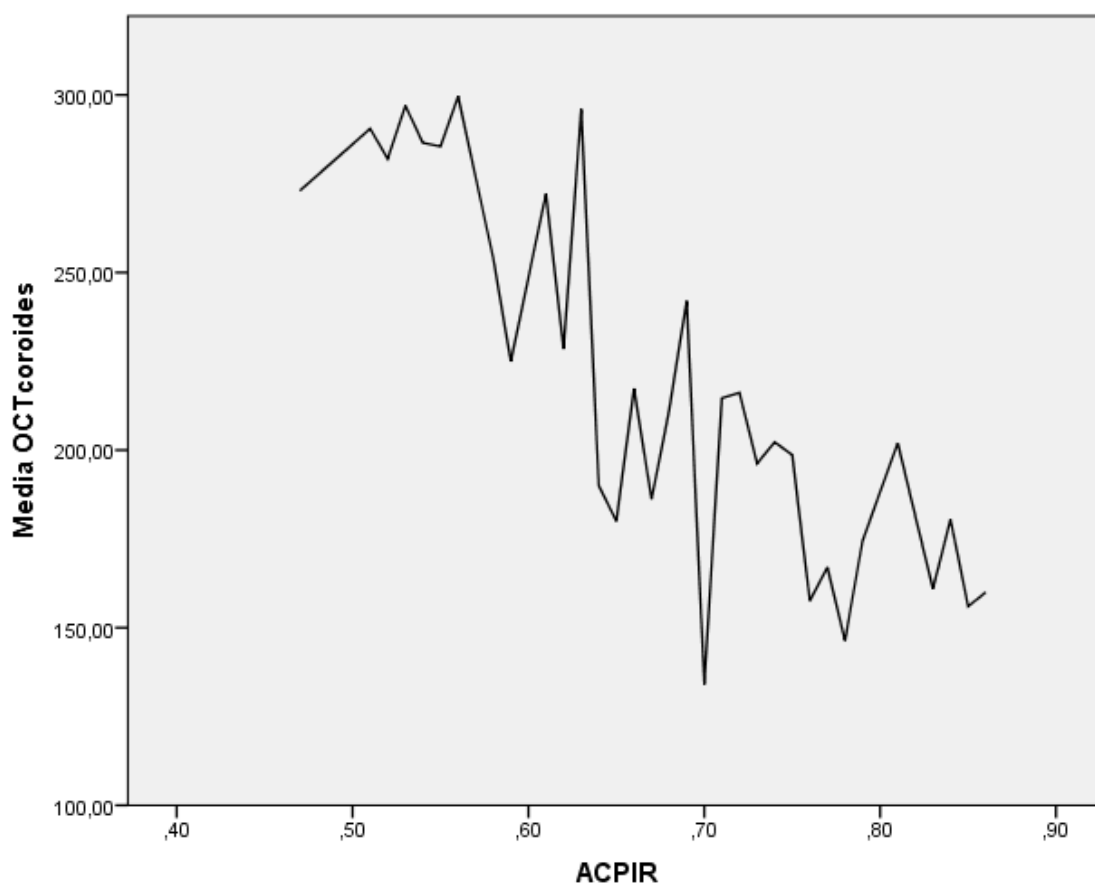


Figura 14. Gráfico en el que se observa como el grosor de la coroides a nivel de la fóvea, disminuye al aumentar el valor del índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores. ACPIR = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores. [Media OCT coroides = valor numérico del grosor de la coroides; ACPIR = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores, en valor numérico en escala decimal].

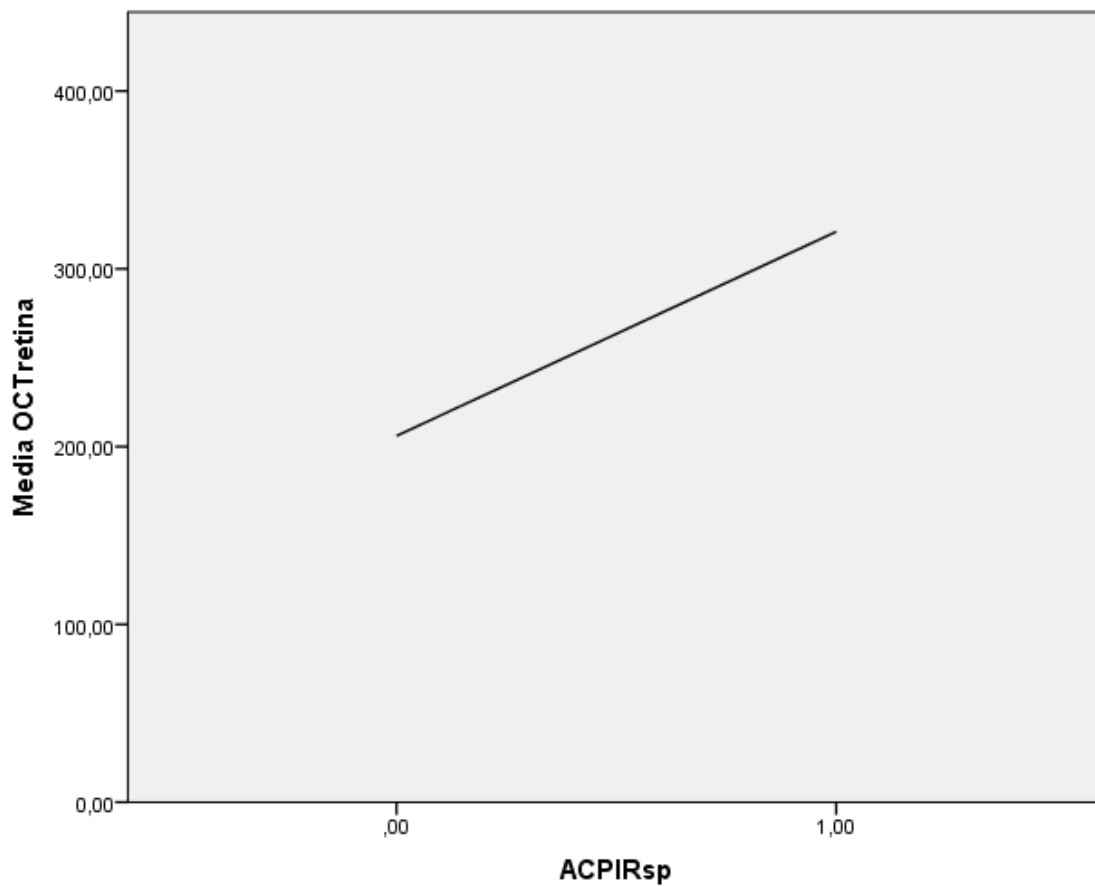


Figura 15. En la que se observa el aumento del grosor de la retina a nivel de la fóvea al aumentar el índice de resistencia a nivel de las arterias ciliares posteriores. [Media OCT retina = valor numérico del grosor de la retina; ACPIR = índice de resistencia de las arterias ciliares posteriores: elevado (1), normal (0)].

ESTUDIO RESPECTO DE LA ARTERIA OFTÁLMICA.

Aplicación del estadístico t de Student, de las diferencias de las medias observadas entre los pacientes con índice de resistencia elevado respecto al grosor de la fóvea y de la coroides a nivel de la fóvea, estudiado mediante OCT.

1. Grosor de la coroides a nivel de la fóvea.

- Valor medio en pacientes con índice de resistencia bajo $240,25 \pm 54,92$.
- Valor medio en pacientes con índice de resistencia elevado $181,38 \pm 37,27$; significación $p = 0.002$.

2. Grosor de la retina a nivel de la fóvea.

- Valor medio en pacientes con índice de resistencia bajo $315,89 \pm 31,81$.
- Valor medio en pacientes con índice de resistencia elevado $267,11 \pm 29,42$; significación $p = 0.753$.

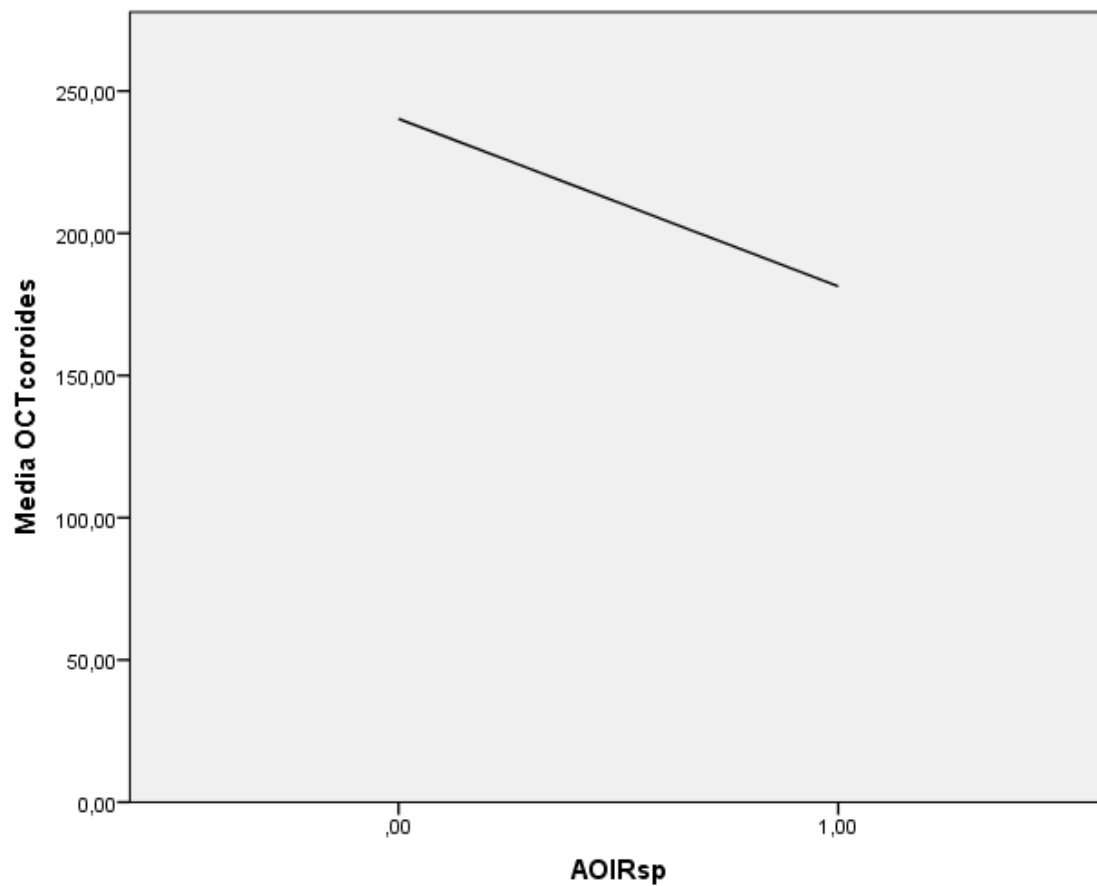


Figura 16. Gráfico en el que se observa como el grosor de la coroides a nivel de la fóvea, disminuye al aumentar el valor del índice de resistencia de la arteria oftálmica. AOIR = índice de resistencia de la arteria oftálmica. [Media OCT coroides = valor numérico del grosor de la coroides; AOIRsp = índice de resistencia de arteria oftálmica: elevado (1), normal (0)].

8. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL PRESENTE ESTUDIO.

8.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

Resumen de los dos grupos de pacientes del presente estudio según presenten edema macular diabético o retinopatía diabética isquémica.

1. Resumen del análisis estadístico de los pacientes con edema macular diabético.

En el análisis de los casos con EMD, en el presente estudio, después de aplicar los análisis univariante y multivariante, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

La relación con respecto al objetivo del estudio, que es el análisis de los efectos de la velocidad de flujo sanguíneo de las arterias oculares, nos indica que el factor de riesgo más importante, para la aparición de EMD, es la presencia de un índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores y en menor medida con el índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, igualmente se asocia el edema macular diabético con una velocidad de flujo diastólico bajo a nivel de las arterias ciliares posteriores (si bien hemos de considerar que las velocidades de flujo diastólicas varían mucho entre los pacientes, lo que convierte esta variable en poco importante).

Atendiendo a la relación con la patología de la carótida, la presencia de edema macular se asocia a la presencia de placas de ateroma a nivel de la arteria carótida homolateral. Es significativo en este punto que el EMD no se relaciona con el aumento de grosor a nivel de la capa íntima – media a nivel de la carótida.

Respecto a los factores de riesgo metabólicos estudiados podemos decir que el factor de riesgo metabólico más importante es la presencia de niveles elevados de Hba1c. Siendo la relación con los lípidos se centra en dos fracciones lipídicas:

2. En primer lugar, los niveles elevados de colesterol-LDL (que son significativos tanto en el análisis univariante como en la aplicación de la regresión logística realizada entre los factores de riesgo sistémicos), asimismo el análisis estadístico según los valores clasificados en cuartiles de colesterol-LDL, el cuartil más elevado de colesterol-LDL se corresponde con un mayor riesgo de sufrir EMD.
3. 2. en segundo lugar los niveles bajos de colesterol HDL que son significativos en el análisis univariante y en la aplicación de la regresión logística.

Otros factores de riesgo sistémicos como son el tratamiento con insulina de los pacientes o la presencia de hipertensión arterial, no resultan significativos en el presente estudio cuando se relacionan en el estudio multivariante con los anteriormente citados factores de riesgo significativos, quedaría pues su efecto enmascarado por estos.

2. Resumen del análisis estadístico de los pacientes con retinopatía diabética isquémica.

En el análisis de los casos con retinopatía diabética isquémica (RDI), en el presente estudio, después de aplicar los análisis univariante y multivariante, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

La relación con respecto al objetivo del estudio, que es el análisis de los efectos de la velocidad de flujo sanguíneo de las arterias oculares, nos indica que el factor de riesgo más importante, para la aparición de RDI, es la presencia de un índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, asimismo también se asocia en el caso que exista un aumento de la velocidad de flujo sistólico a nivel de la misma arteria central de la retina.

Atendiendo a la relación con la patología de la carótida, la presencia de retinopatía isquémica, se asocia a la presencia del engrosamiento patológico a nivel del complejo íntima - media en la arteria carótida homolateral, pero no a la presencia de placas de ateroma (situación inversa a lo que sucedía con el grupo de pacientes con edema macular diabético).

Respecto a los factores de riesgo metabólicos estudiados podemos decir que el factor el factor de riesgo metabólico más importante es la presencia de niveles elevados de Hba1c, no siendo significativa la relación con los lípidos, para ninguna de sus fracciones. De los otros factores de riesgo sistémico estudiados, la asociación de HTA es el único factor de riesgo que ha demostrado ser significativo.

8.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Resumen de los resultados del presente estudio, según la presencia de índice de resistencia elevado en cada uno de los tres árboles vasculares estudiados.

1. Resumen del análisis estadístico de los pacientes con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina.

En el análisis de los casos con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria central de la retina, en el presente estudio, después de aplicar los análisis univariante y multivariante, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

El factor de riesgo metabólico más importante es la presencia de niveles elevados de HbA1c. La relación con los lípidos se centra en los niveles elevados de colesterol LDL.

Atendiendo a la relación con la patología de la carótida, el engrosamiento patológico del complejo íntima-media a nivel de la carótida, es el factor de riesgo más significativo.

2. Resumen del análisis estadístico de los pacientes con índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores.

En el análisis de los pacientes con índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores en el presente estudio, después de aplicar los análisis univariante y multivariante, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

El factor de riesgo metabólico más importante es la presencia de niveles elevados de HbA1c. Atendiendo a la relación con la patología de la carótida, la presencia de placas a nivel de la carótida se asocia con un índice de resistencia elevado a nivel de las arterias ciliares posteriores.

3. Resumen del análisis estadístico de los pacientes con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica.

En el análisis de los casos con índice de resistencia elevado a nivel de la arteria oftálmica, en el presente estudio, después de aplicar los análisis univariante y multivariante, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

El factor de riesgo metabólico más importante es la presencia de niveles elevados de HbA1c, el segundo factor de riesgo metabólico es la presencia de HTA.

Atendiendo a la relación con la patología de la carótida, el engrosamiento a nivel del complejo íntima-media, es el factor de riesgo más significativo.

Resumen del estudio de la medición del grosor de la retina y de la coroides a nivel de la fóvea, respecto a los índices de resistencia elevados estudiados.

1. Resultados del análisis de la medición del grosor de la coroides.

Del análisis de la variación del grosor a nivel de la coroides a nivel de la fóvea, respecto a los índices de resistencia vascular, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

A nivel de la arteria central de la retina observamos que un índice de resistencia elevado se relaciona con un **menor** grosor de la coroides.

A nivel de las arterias ciliares posteriores observamos que un índice de resistencia elevado se relaciona con un **menor** grosor de la coroides.

A nivel de arteria oftálmica observamos que un índice de resistencia elevado se relaciona con un **menor** grosor de la coroides. Conclusión un índice de resistencia elevado en los tres árboles vasculares estudiados se relacionan con una disminución del grosor de la coroides.

2. Resultados del análisis de la medición del grosor de la retina.

Del análisis de la variación del grosor a nivel de la retina a nivel de la fóvea, respecto a los índices de resistencia vascular, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

A nivel de la arteria central de la retina observamos que un índice de resistencia elevado se relaciona con un **menor** grosor de la retina.

A nivel de las arterias ciliares posteriores observamos que un índice de resistencia elevado se relaciona con un **mayor** grosor de la retina.

A nivel de arteria oftálmica observamos que un índice de resistencia elevado no tiene ninguna relación significativa con el grosor de la retina

DISCUSIÓN

DISCUSION.

De los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden establecerse tres niveles de discusión:

- Nivel vascular, con referencia a los parámetros valorados en la circulación retrobulbar.
- Nivel metabólico, en referencia a la relación de trastornos metabólicos y grupos estudiados.
- Nivel morfológico, correlación entre medición por OCT del grosor de la coroides y retina con los grupos estudiados.

1. NIVEL VASCULAR.

Los pacientes diabéticos pueden desarrollar edema macular diabético con predominio de fenómenos exudativos o bien retinopatía isquémica diabética (31). En los casos estudiados de edema macular diabético, las alteraciones encontradas en los vasos retrobulbares establecen como factor de riesgo más importante la elevación del índice de resistencia en las arterias ciliares posteriores y, en menor medida, una elevación del índice de resistencia en la arteria central de la retina, así como también una disminución del flujo diastólico a nivel de ciliares posteriores. En relación a las arterias carótidas, encontramos una mayor incidencia de placas de ateroma en la carótida homolateral.

En la retinopatía diabética isquémica, la alteración hemodinámica más significativa es el incremento del índice de resistencia en la arteria central de la retina. También encontramos relación con el engrosamiento del complejo íntima media en la carótida homolateral, pero no con la presencia de placas.

He comentado en la introducción la gran cantidad de factores que inciden en el desarrollo de la retinopatía diabética, no obstante, no acaban de explicar la gran variabilidad que caracteriza la forma y grado de progresión de la misma en los distintos pacientes.

Pero estas diferencias en la expresividad de la enfermedad, en cuanto a la afectación retiniana, podrían explicarse por la variabilidad en la carga genética que daría lugar a tres fenotipos, descritos por Cunha-Vaz (31):

- a) Un primer grupo constituido por pacientes con degeneración neuroglial y vascular lenta, con escasa expresividad clínica.
- b) Un segundo grupo con predominio de los fenómenos inflamatorios y alteración de la barrera hematoretiniana, formación de edema macular diabético, exudados duros y destrucción de fotorreceptores. Nos encontraríamos ante procesos predominantemente exudativos, con cambios inflamatorios.
- c) El tercer grupo encuadra a pacientes con predominio de fenómenos trombóticos, aparición de áreas de isquemia y formación de retinopatía proliferativa. En este tercer fenotipo serían predominantes los fenómenos isquémicos.

En los estudios publicados hasta la fecha, donde se valora el flujo en los vasos retrobulbares de los pacientes diabéticos, se pone de manifiesto una gran variabilidad en los resultados , incluso con métodos similares (67-72)

Probablemente estas variaciones puedan atribuirse a factores como el tipo de diabetes, edad, método y localización anatómica, así como terapia para otras patologías concomitantes (hipertensión arterial, dislipemia.) que influyen en la circulación ocular.

Otros, han valorado también el flujo venoso en la ACR (73), destacando el incremento de la velocidad de flujo. Pero este parámetro, en los pacientes diabéticos, puede alterarse por múltiples factores, entre ellos la presencia de edema en el nervio óptico y el incremento de la rigidez en la arteria central de la retina, que condicionaría incremento de la velocidad de flujo.

La utilización del índice de resistencia, no dependiente de factores técnicos como el ángulo de incidencia, y por el hecho de reflejar los cambios que se producen en el lecho vascular distal al punto de insonación, constituye un parámetro reproducible y útil. Además, resulta de especial valor en los vasos retrobulbares donde no es posible el cálculo del área del vaso para la

determinación del flujo. Tanto es así que en todos los estudios donde es utilizado para la valoración de la circulación retrobulbar su valor se incrementa directamente con la progresión de la retinopatía diabética en todos los vasos estudiados (70,74, 75).

En todos los estudios referenciados se hace hincapié en la correlación entre los parámetros hemodinámicos y el estadio-clasificación de la diabetes según el GDRPG (34) que constituyen hallazgos transversales no relacionados con la fisiopatología ni con la variabilidad y expresividad de la enfermedad, aunque si constituyen, hasta la fecha, una herramienta fundamental para la estadificación y manejo terapéutico de la retinopatía diabética.

En nuestro trabajo tratamos de correlacionar los parámetros hemodinámicos , básicamente el índice de resistencia , con las diferentes formas de expresión fenotípicas descritas por Chuna-Vaz (31), especialmente las formas exudativo-inflamatoria y la isquémica ya que la forma de degeneración neuroglial y vascular lenta tiene poca expresividad clínica , intentando establecer , por tanto una correlación radiopatológica entre los hallazgos del doppler y los mecanismos subyacentes al desarrollo de la retinopatía diabética.

1.1. *Pacientes con edema macular diabético.*

La respuesta exudativo-inflamatoria, con edema macular diabético como fenómeno morfológico principal, se correlaciona con el incremento del índice de resistencia en las arterias ciliares posteriores. La circulación coroidea, como se ha mencionado, supone el 80-90% del aporte vascular del globo ocular y proporciona vascularización a la capa externa de la retina y coroides y por tanto a la mácula.

La aparición de una elevación en el índice de resistencia de dichas arterias debería considerarse un marcador precoz hacia la respuesta exudativo-inflamatoria, que a su vez se asocia a una afectación macrovascular, según nuestros resultados, con presencia de placas en los vasos carotídeos.

El papel fisiopatológico de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis fue establecido por Ross en 1999 (76). Desde entonces han sido muchos los estudios y publicaciones que han puesto el énfasis en este hecho (77, 78)

En la formación de la placa de ateroma existe un reclutamiento de macrófagos en la pared arterial, en concreto en el espacio subintimal. Una vez se sitúan en el espesor de la pared, captarán lipoproteínas de baja densidad (LDL) transformándose así en células espumosas e iniciando la formación de la placa de ateroma por el acúmulo de colesterol proveniente del LDL (79). Cabe recordar que, aunque se comentará en esta discusión a nivel del apartado metabólico, los pacientes que desarrollan edema macular diabético muestran niveles más elevados de LDL y disminución de los niveles de lipoproteínas de alta densidad.

Este reclutamiento de macrófagos se realiza mediante una quimioquina denominada MCP-1 (Proteína quimioatrayente de macrófagos) que es secretada por el endotelio vascular (80). El receptor de la MCP-1 se encuentra en la superficie celular de los macrófagos y se denomina CCR-2. Cuando MCP-1 interacciona con su receptor CCR-2 el macrófago migra hacia el lugar donde MCP-1 ha sido secretada.

El papel de MCP-1 y su receptor CCR-2 en la formación de la placa de ateroma está bien definido (81, 82). En modelos experimentales animales, cuando el receptor CCR-2 no existe, la interacción con MCP-1 no es posible y la placa de ateroma no se forma, probablemente por la incapacidad de reclutar macrófagos. En ratones la ausencia o deficiencia tanto de MCP-1 o CCR-2 se asocia con reducción de la aterogénesis y las lesiones ateromatosas presentes enlentecen su progresión, haciéndose estables (83, 84).

El pleomorfismo genético para MCP-1 y CCR-2 determina la mayor o menor incidencia de aterogénesis. Así el alelo 2518G de la MCP-1 está asociado con niveles elevados de MCP-1 (84) y los pacientes diagnosticados de patología isquémica cardíaca muestran mayor prevalencia de genotipo MCP-1-2518 G/G. También en pacientes con síndrome coronario agudo, los niveles elevados de MCP-1 se asocian con mayor incidencia de infarto de miocardio o muerte (85).

También el polimorfismo genético en el gen CCR-2 (A190G o V64I) se ha asociado a reducción en la calcificación de arterias coronarias (85) y los individuos homocigóticos para el gen CCR-2 64I tienen efecto protector sobre el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (85).

Atendiendo al aspecto de afectación retiniana, sobre todo el edema macular diabético y su posible relación con fenómenos inflamatorios en los que participan la MCP-1, queremos mencionar que en un estudio nuestro no publicado, encontramos la presencia de macrófagos y astrocitos fibrosos en las membranas epimaculares extraídas de pacientes con edema macular diabético traccional, células que no se encontraron en los pacientes no diabéticos afectados de membrana epiretiniana idiopática, en estos últimos solamente pudimos hallar células epiteliales de origen desconocido. Estos hallazgos histológicos realizados por nuestro grupo de investigación sugerirían la presencia de fenómenos inflamatorios coexistentes en los pacientes con edema macular diabético, que podrían explicar la respuesta del mismo ante la inyección de corticoides intravítreos.

En los pacientes diabéticos también se ha descrito una mayor incidencia de procesos infecciosos con mayor tendencia a la cronificación y/ o evolución menos favorable.

En trabajos publicados por nosotros se ha descrito la relación que tienen los procesos infecciosos crónicos, fundamentalmente referidos a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tienen con la activación de las quimioquinas y, en especial, de la MCP-1 y el desarrollo de aterosclerosis (82, 86,87). Sería por lo tanto objeto de estudios posteriores, la determinación de la presencia de genes que codifiquen la síntesis de receptores y quimioquinas implicadas en el desarrollo de la aterogénesis en pacientes diabéticos con predominio de los fenómenos exudativos-inflamatorios.

En síntesis, la fisiopatología de la aterosclerosis como fenómeno inflamatorio podría resumirse como sigue:

A) Fase inicial de disfunción endotelial .Entre las causas de disfunción endotelial figuran el incremento del colesterol LDL , los radicales libres , hábito tabáquico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, infecciones crónicas (88) El resultado es un incremento de la permeabilidad endotelial a lipoproteínas entre otras sustancias, migración leucocitaria y monocítica, incremento de la adhesividad endotelial (Figura 1).



Figura 1 Podemos observar en este esquema el aumento de la permeabilidad de la pared vascular

B) Fase de formación de lesión elemental o estrías grasas constituidas por macrófagos cargado de lípidos (células espumosas) junto a linfocitos intercalados con músculo liso. En esta fase el complejo intima-media se va engrosando, pero la luz permanece inalterada ya que puede compensarse con dilatación (89, 90) (Figura 2).

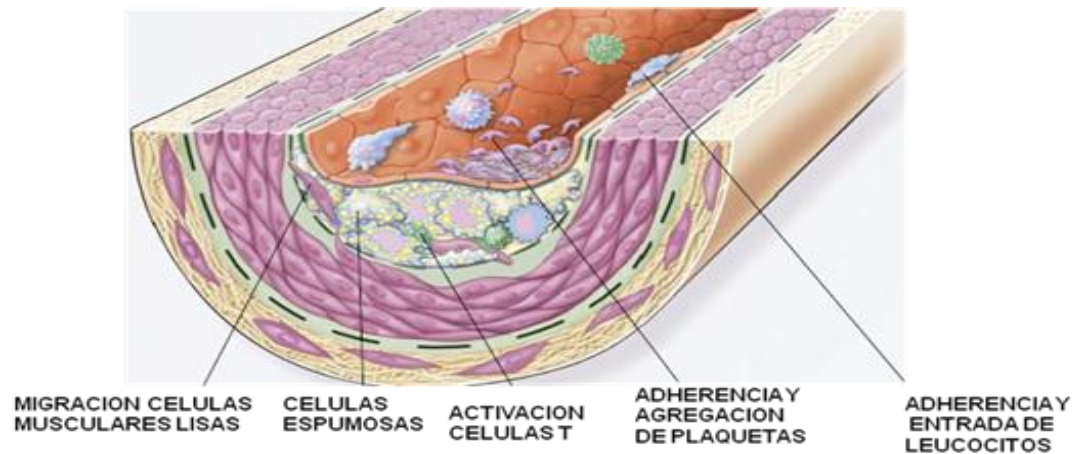


Figura 2. Observamos el engrosamiento del complejo íntima-media.

C) Fase de formación de lesión avanzada en la que las células inflamatorias se incrementan (91, 92) formándose una lesión constituida por un núcleo necro-lipídico y una cubierta fibromuscular (Figura 3)

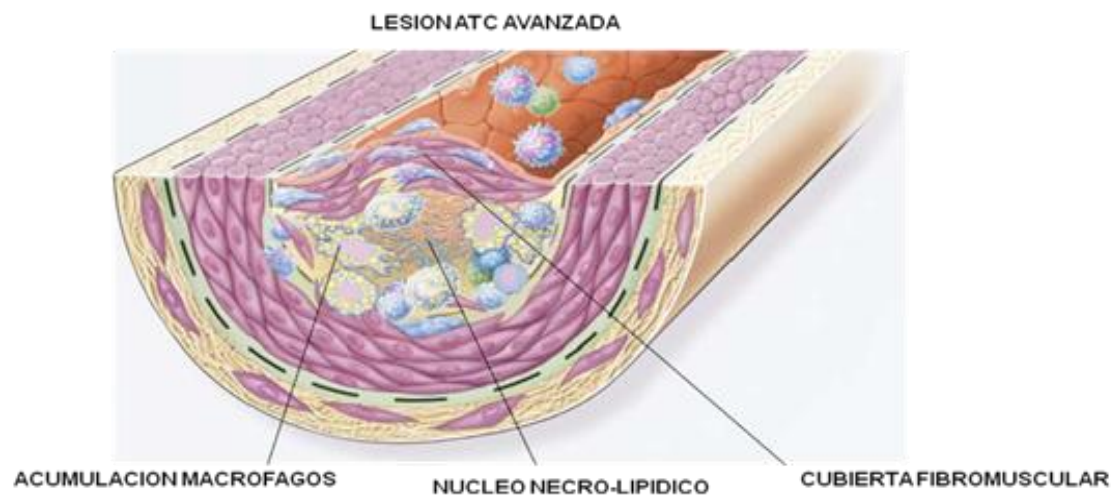


Figura 3. Lesión aterosclerótica avanzada.

D) Placa fibrosa inestable (Figura 4). Se caracteriza por rotura de la cubierta fibrosa y la presencia de hemorragia intraplaca. La presencia de hemorragia intraplaca se ha correlacionado con el desarrollo de ictus (93). En este sentido la resonancia magnética es capaz de detectar los diferentes componente de la placa. Nosotros hemos realizado un estudio de la placa por RM en los pacientes VIH, aun no publicado, acerca del valor de la RM en la detección de placas complicadas y en su composición (93).

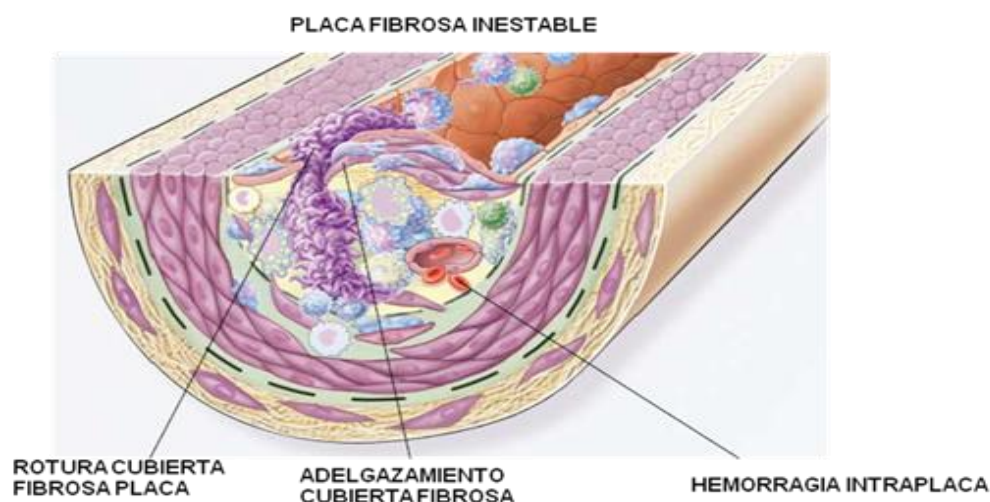


Figura 4. Esquema de una placa inestable, con hemorragia intraplaca.

1.2. Pacientes con predominio de fenómenos isquémicos.

En el segundo grupo de pacientes, aquellos con predominio de fenómenos isquémicos que se correlacionarían con el grupo C de Cunha-Vaz (31), hemos detectado como factor hemodinámico principal en la circulación retrobulbar el incremento del índice de resistencia a nivel de la arteria central de la retina.

De los factores de riesgo vascular estudiados extraoculares hemos encontrado relación con la presencia de hipertensión arterial (HTA) y también con el engrosamiento del complejo intima-media.

La retinopatía diabética, como se ha mencionado en la introducción, es una microangiopatía responsable de la mayoría de casos de ceguera en los autodenominados países desarrollados. La hipertensión arterial (HTA) es un factor añadido para la progresión e incidencia de retinopatía diabética (94, 95).

Las complicaciones microvasculares presentes en ambas entidades muestran aspectos semiológicos similares como: anomalías en el calibre vascular, oclusión vascular, isquemia y neovascularización (96). Así, cuando ambas entidades sean coincidentes en el mismo paciente las anomalías circulatorias de ambas entidades pueden complementarse y acelerar la evolución patológica.

En este sentido, es interesante mencionar que la circulación macular no muestra diferencias significativas entre los pacientes diabéticos con y sin HTA (97). Este hallazgo apoya nuestros resultados en relación a la diferente evolución de los pacientes diabéticos según expresen edema macular o isquemia retiniana. Según los estudios experimentales de Patel et al (98), los pacientes diabéticos mostraban una pérdida de la autorregulación del flujo retiniano independientemente de la glicemia y de la presencia de HTA.

El desarrollo de la forma isquémica tendría su base en la pérdida de la autorregulación del flujo. A este hecho se sumaría la HTA, asociada a la mayoría de los casos.

A diferencia de la circulación retiniana profunda que posee capacidad de autorregulación, la circulación coroidea carece de la misma, a pesar de suponer más del 80% de la circulación ocular, dependiendo en gran parte de los sistemas simpático-parasimpático.

La autorregulación retiniana se produce a dos niveles: morfológico y metabólico. El nivel morfológico es básicamente miogénico, dependiendo de las paredes arteriolas y de los pericitos, mientras que el metabólico dependería de factores iónicos y moleculares que alcanzaría los vasos bien por vía sanguínea o liberados por el tejido glial periarterioles (99). Estos mecanismos de autorregulación sólo serían útiles en un rango de perfusión máxima y mínima.

Por lo tanto en los casos de expresividad isquémica, los fenómenos fisiopatológicos, serían más evidentes para el estudio doppler a nivel de la circulación retiniana profunda que se reflejaría en un incremento del índice de resistencia a nivel de la arteria central de la retina. Estos pacientes mostrarían mayor incidencia de HTA. Estudios recientes han demostrado el efecto de los inhibidores de los receptores tipo I de la angiotensina II pueden constituir los nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de la retinopatía diabética isquémica (100).

Por otro lado, el otro hallazgo vascular significativo es el incremento del grosor del complejo íntima media. Este parámetro morfológico desarrollado por Pignoli (101) y aceptado como marcador evolutivo de la aterosclerosis (ATC), se asocia significativamente a la forma isquémica de la retinopatía diabética.

Aunque esté aceptado como marcador de la progresión de la ATC, en nuestro estudio los pacientes no presentaban placas de ateroma. Probablemente se relacione con una mayor rigidez de la pared arterial y se asocie a HTA, mientras que el desarrollo de placas precise de otros factores, fundamentalmente de carácter inflamatorio.

En efecto existen estudios que relacionan el engrosamiento del complejo íntima-media y la rigidez de la pared arterial con la HTA (101, 102). En cambio, pocos estudios han relacionado el parámetro morfológico, engrosamiento del complejo íntima-media, y el parámetro funcional, rigidez de la pared arterial, con la retinopatía diabética (103-105).

Nuestros pacientes con retinopatía diabética isquémica, además del aumento del índice de resistencia en la arteria central de la retina, expresión de la pérdida de la autorregulación debido a los cambios en la microcirculación de la capa interna de la retina, presentan engrosamiento del complejo íntima –media, lo que una vez más muestra que en la diabetes existe afectación micro y macrovascular. Además, como se comentará más adelante, estos pacientes tienen mayor asociación con hipertensión arterial.

2. DISCUSIÓN DE LOS FACTORES METABÓLICOS Y DE RIESGO.

El factor metabólico que mayor correlación tiene con la alteración hemodinámica en los vasos retrobulbares es el mal control de la diabetes expresado por los niveles elevados de HB A1c .En todos los casos existe una correlación positiva con el índice de resistencia. Varios estudios han demostrado los efectos del mal control glicémico sobre la circulación retrobulbar (72, 74, 76).

En estudio mediante angiofluoresceina de pacientes con buen control glicémico (HbA1c<8g/dl) se aprecia que muestran tiempos menores de paso arteriovenoso que los mal controlados (HbA1c > 9,5 g / dl).

Todos estos hallazgos son concordantes con los encontrados por nosotros en relación a la relación del índice de resistencia con los niveles de HBA1c.

El otro factor metabólico a considerar es la alteración en el perfil lipídico con incremento del colesterol LDL y disminución de los niveles de colesterol HDL , especialmente relacionados con el fenotipo B que asocia edema macular diabético y la presencia de placas de ateroma en la carótida homolateral.

El colesterol LDL puede ser modificado por múltiples procesos como la glicosilación, oxidación, agregación, asociación a proteoglicanos o bien ser incorporado a complejos inmunes (88-91) , constituyendo la causa principal de lesión del endotelio y músculo liso subyacente (91-93).

Al quedar atrapado en una arteria, el colesterol LDL, sufre un proceso de oxidación siendo fagocitado por los macrófagos con liberación de peroxidasas, acumulación de esteres de colesterol y formación de células espumosas (90-94).En todo este proceso hay liberación de radicales libres. El proceso de oxidación del colesterol LDL es un hecho en las lesiones aterosclerosas humanas (105). Además el colesterol LDL condiciona quimiotaxis sobre otros monocitos aumentando también el factor estimulante de colonias de macrófagos (106); a su vez los mediadores de la inflamación incrementan el número de receptores de las células endoteliales para el LDL (107, 108).

Todos estos procesos se retroalimentan positivamente perpetuando la respuesta inflamatoria, especialmente si se mantiene la presencia de colesterol LDL.

Ya mencioné en el apartado anterior la asociación de HTA con nuestros pacientes que mostraban retinopatía diabética isquémica además de engrosamiento del complejo íntima-media. En la mayor parte de los pacientes con HTA se observa un incremento de la angiotensina II, producto principal del sistema renina-angiotensina–aldosterona. Se trata de un potente vasoconstrictor que además estimula el crecimiento del músculo liso contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis (109). La angiotensina II se une a receptores específicos del músculo liso, activando la fosfolipasa C que incrementa el calcio intracelular y la contracción muscular (109), la síntesis de proteasas y la hipertrofia muscular (110). También incrementa la actividad de la lipo-oxigenasa que a su vez incrementa la actividad inflamatoria y la oxidación del colesterol LDL. (110-112) con incremento de radicales libres.

Por lo tanto bien sea por el incremento del colesterol LDL y / o de la presencia de hipertensión arterial se produce un incremento de los radicales libres que disminuyen la síntesis de óxido nítrico por el endotelio (potente vasodilatador) incrementando la resistencia periférica (113).

3. DISCUSIÓN DE LOS FACTORES MORFOLOGICOS OCULARES.

En todos los casos estudiados hemos encontrado una disminución del grosor de la coroides y de la retina medidos por tomografía de coherencia óptica (OCT) a medida que el índice de resistencia se incrementaba. La evidencia de los estudios histológicos apunta a una atrofia del endotelio coriocapilar en los pacientes diabéticos (114).

La circulación de la retina externa tiene menor reserva vasodilatadora que la retina interna, es decir una menor autorregulación, dependiendo, en gran parte de la circulación coroidea (coriocapilar) (115). Si como apuntan los estudios histológicos ya mencionados anteriormente en esta discusión, el adelgazamiento coroideo es indicativo de la pérdida de capilares coroideos, sería un hallazgo que explicaría la susceptibilidad a la isquemia de esta región retiniana y el desarrollo de fenómenos “compensadores” fundamentalmente la neovascularización (116). Aunque el manejo clínico de la diabetes se base en los hallazgos retinianos externos, los cambios coroideos, manifestados en este caso por un adelgazamiento, constituirían un marcador subclínico de la retinopatía diabética.

CONCLUSIONES

Como consecuencia de los resultados obtenidos y , en relación a los objetivos planteados podemos establecer las siguientes conclusiones:

- 1) El IR es un parámetro reproducible que se encuentra alterado en los pacientes con EMD y retinopatía diabética isquémica. En el primer caso , a nivel de las ciliares posteriores , y en el segundo a nivel de la arteria central de la retina.
- 2) En los pacientes diabéticos la micro y macroangiopatía no constituyen procesos separados. Los pacientes con EMD muestran incidencia significativa de placas en la carótida homolateral y, los que presentaban retinopatía diabética isquémica asociaban engrosamiento del complejo íntima media e HTA.
- 3) La variabilidad en la expresividad de la RD y su asociación con afectación macrovascular puede tener un trasfondo genético. Los tipos B y C de Cunha – Vaz se correlacionan con nuestros grupos de pacientes que desarrollan EMD, en los que predominan fenómenos exudativos e inflamatorios, y los que desarrollan fenómenos isquémicos. Tal y como se ha demostrado en estudios publicados , algunos realizados por nosotros, la aterosclerosis es una patología inflamatoria con marcadores condicionados genéticamente , fundamentalmente el MCP-1 y CCR-2 , cuya mayor o menor expresividad condiciona la aparición de aterosclerosis y sus consecuencias. Sería objeto de estudios posteriores estudiar la existencia de pleomorfismo genético en los pacientes diabéticos que condicionasen respuesta en el sentido exudativo-inflamatorio o isquémico.
- 4) Se aprecia correlación significativa entre el IR y alteraciones metabólicas. El aumento de HbAc1 conlleva aumento del IR en todos los vasos retrobulbares. También los pacientes con aumento del IR en las ciliares posteriores muestran elevación del colesterol LDL.

- 5) Se observa correlación significativa entre la elevación del IR y la disminución del grosor de la coroides a nivel foveal, medido por tomografía de coherencia óptica, en todos los vasos retrobulbares. En cambio, la disminución del grosor de la retina a nivel foveal solo se correlaciona con el aumento del IR en la arteria central de la retina.
- 6) Por, tanto, la variabilidad en la expresividad de la RD podría tener un trasfondo genético siendo el IR un marcador precoz, tanto diagnóstico, como diferenciador en la evolución hacia EMD o bien retinopatía diabética isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. - J.E. Shaw*, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diab Research Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
2. - American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1201.
3. - ESCA 2002. Encuesta de salud de 2002 realizada por el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña.
4. - Fernandez-Vigo J, Macarro A. Fernandez J. Epidemiologia de la Retinopatía diabética. Estudios epidemiológicos. Consorci Sanitari de Terrassa. Centre d'Atenció Primària Terrassa-Nord. Cap. 3, pp 53-71. Luzán 5, S.A. De Ees, Madrid 1996.
5. - Rogers D, Bitner-Glindzicz M. Harris C. Yukdin JS. Non-Mydriatic retinal photography. A screening service for general practitioner. *Doab Med* 1990; 7: 165-67.
- 6.- Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. "Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2: cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes" *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 209-218.
7. - Gutierrez A, Asua J. Anàlisis coste-efectividad de la cámara de retina no midriática en el diagnóstico de Retinopatía Diabética. *Osteba*. Departamento. de Sanidad. Gobierno Vasco. Diciembre de 1996; 1-47.
- 8.- Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, Martinez-Salcedo I, Méndez- Marín I, Salvat-Serra M, Buil-Calvo JA. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications*. 2009; 23(4):229-38.

9. - Thakur R, Banerjee A, Nikumb V. Health problems among the elderly: a cross-sectional study. *Ann Med Health Sci Res.* 2013; 3(1):19-25.
- 10.- Koo E, Chang JR, Agrón E, Clemons TE, Sperduto RD, Ferris FL 3rd, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Ten-year incidence rates of age-related cataract in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 33. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013; 20(2):71-81.
- 11.- Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Donmoyer CM, Ma W, Rong LL, Buciarelli LG, Wendt T, Hörig H, Hudson BI, Qu W, Weinberg AD, Yan SF, Schmidt AM. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2916—2924.
- 12.- McDonald DM, Coleman G, Bhatwadekar A, Gardiner TA, Stitt AW. Advanced glycation of the Arg-Gly-Asp (RGD) tripeptide motif modulates retinal microvascular endothelial cell dysfunction. *Mol Vis.* 2009 ; 15:1509-20.
- 13.- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluids of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331:1480—1487.
- 14.- 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.
- 15.- Martin BT, List EO, Kopchick JJ, Sauvé Y, Harvey S. Selective inner retinal dysfunction in growth hormone transgenic mice. *Growth Horm IGF Res.* 2011; 21(4):219-27
- 16.- Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, Juul A, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res.* 2011; 21(1):25-30
- 17.- Sheetz MJ, Aiello LP, Davis MD, Danis R, Bek T, Cunha-Vaz J, Shahri N, Berg PH; MBDL and MBCU Study Groups. The effect of the oral PKC β inhibitor

ruboxistaurin on vision loss in two phase 3 studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(3):1750-7.

18.- Sheetz MJ, Aiello LP, Davis MD, Danis R, Bek T, Cunha-Vaz J, Shahri N, Berg PH; MBDL and MBCU Study Groups. The effect of the oral PKC β inhibitor ruboxistaurin on vision loss in two phase 3 studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(3):1750-7.

19.- Lightman S. Does aldose reductase have a role in the development of the ocular complications of diabetes? *Eye (Lond).* 1993; 7 (Pt 2):238-41.

20.- Lupachyk S, Stavniichuk R, Komissarenko JI, Drel VR, Obrosova AA, El-Remessy AB, Pacher P, Obrosova IG. Na⁺/H⁺-exchanger-1 inhibition counteracts diabetic cataract formation and retinal oxidative-nitrative stress and apoptosis. *Int J Mol Med.* 2012; 29(6):989-98.

21.- Sheetz MJ, Aiello LP, Davis MD, Danis R, Bek T, Cunha-Vaz J, Shahri N, Berg PH; MBDL and MBCU Study Groups. The effect of the oral PKC β inhibitor ruboxistaurin on vision loss in two phase 3 studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 54(3):1750-7.

22.- Li SY, Fu ZJ, Lo AC. Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012:426769.

23.- Gericke A, Goloborodko E, Sniatecki JJ, Steege A, Wojnowski L, Pfeiffer N. Contribution of nitric oxide synthase isoforms to cholinergic vasodilation in murine retinal arterioles. *Exp Eye Res.* 2013; 109:60-6.

24. - Hein TW, Ren Y, Potts LB, Yuan Z, Kuo E, Rosa RH Jr, Kuo L. Acute retinal ischemia inhibits endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of retinal arterioles via enhanced superoxide production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1):30-6.

25. - Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2005; 37 Suppl 1:39-43.

- 26.- Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(1):53-63.
- 27.- Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2013; 36(5):1254-9.
- 28.- Stolk RP, van Schooneveld MJ, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, Patel A, Thom SA, Grobbee DE, Vingerling JR; AdRem Project Team and ADVANCE Management Committee. Retinal vascular lesions in patients of Caucasian and Asian origin with type 2 diabetes: baseline results from the ADVANCE Retinal Measurements (AdRem) study. *Diabetes Care.* 2008; 31(4):708-13.
29. - Feman SS. The natural history of the first clinically visible features of diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994; 92:745-73.
- 30.- Campochiaro PA. Ocular neovascularization. *J Mol Med (Berl).* 2013 Mar;91(3):311-21.
31. - Cunha –Vaz J. Retinopatía diabética. Editorial MAC LINE SL. Barcelona 2006 . Capítulo 10: 288-315.
32. - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airli House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98:786-806
33. - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airli House classification. ETDRS report number 11. *Ophthalmology* 1991; 98:807-822.

- 34.- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, 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.
35. - Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21 Suppl 6:S3-9.
36. - Cunha-Vaz J. Diabetic macular oedema. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8:127-30.
37. - Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2010 Nov;33(11):2484-5.
38. - Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, Plana-Gil N, Soler-Lluis N, Mendez-Marin I, Bautista-Perez A. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(1):126-32.
39. - Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, Prunte C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012; 26(4):485-93.
40. – Testut L, Latarjet A. Anatomía Humana. Capítulo IV Sentido de la vista. Editorial SALVAT SA Barcelona 1980. Pag 555-729.
41. - Lorente-Ramos RM, Armán JA, Muñoz-Hernández A, Gómez JM, de la Torre SB. US of the eye made easy: a comprehensive how-to review with ophthalmoscopic correlation. *Radiographics*. 2012 Sep-Oct;32(5):175-200.
42. - Herwig MC, Löffler KU, Wells JR, Grossniklaus HE. Clinico-pathological correlations: posterior compartment of the eye and orbit. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012 Jul;229(7):705-15.
43. - Harris A, Kagemann L, Cioffi G. Assessment of human ocular hemodynamics. *Surv Ophthalmol* 1998; 42:509.
44. - SPALTON Atlas de Oftalmología Clínica 3ª Edición. 2006.

45. - Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit. *Radiology* 1989; 173:511.
46. - Lieb WE, Flaharty PM, Ho A, et al. Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400- case experience. *Acta Ophthalmol* 1992; 204:50.
47. - Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler flow imaging in central retinal vein occlusion: a new diagnostic technique?. *Radiology* 1993; 187:847
48. - Braband K, Kerty E, Jakobsen JA. Contrast enhanced ultrasound Doppler examination of the retrobulbar arteries. *Acta Radiol* 2001; 42:135.
49. - Turek G, Kochanowicz J, Rutkowski R, Krejza J, Lyson T, Gorbacz K, Zielinska-Turek J, Mariak Z. Accuracy of transcranial colour-coded sonography in the diagnosis of anterior cerebral artery vasospasm. *Neurol Neurochir Pol.* 2012; 46(3):233-8.
50. - Barnes RW, Ross EA, Strandness DE Jr. Differentiation of primary from secondary varicose veins by Doppler ultrasound and strain gauge plethysmography. *Surg Gynecol Obstet.* 1975; 141(2):207-11.
51. - Thiele BL, Young JV, Chikos PM, Hirsch JH, Strandness DE Jr. Correlation of arteriographic findings and symptoms in cerebrovascular disease. *Neurology.* 1980; 30(10):1041-6.
52. - Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S, Montero M, Calvo N, Tous M, Joven J, Masana L. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation* 2004 12; 110(15):2204-9.
53. - Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, Aragonés G, Montero M, Camps J, Joven J, Masana L. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke* 2007; 38(9):2477-84.
54. - Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1988; 29(6):676-81.

- 55.- Romero-Aroca P, Sagarra-Aalmo R, Baget-beraldiz M, Fernandez Ballart J, Mendez Marin 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 Aug;17(4):251-65.
56. - Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjolie AK. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy : The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 437-444.
57. - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effects to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS Report No. 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
- 59.- Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic Macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology* 2004: 19: 13-20.
- 60.- Marieh Esmaelpour, Boris Povaz'ay, Boris Hermann,1,2 Bernd Hofer, Vedran Kajic, Ketan Kapoor, Nik J. L. Sheen,1 Rachel V. North,1 and Wolfgang Drexler Three-Dimensional 1060-nm OCT: Choroidal Thickness Maps in Normal Subjects and Improved Posterior Segment Visualization in Cataract Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:5260–5266.
- 61.- Marieh Esmaelpour, Boris Povaz'ay, Boris Hermann,3 Bernd Hofer, Vedran Kajic, Sarah L. Hale, Rachel V. North, Wolfgang Drexler, Nik J. L. Sheen1 Mapping Choroidal and Retinal Thickness Variation in Type 2 Diabetes using Three-Dimensional 1060-nm Optical Coherence Tomography *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5311–5316.
62. Berger RW, Guthoff R, Helmke K, et al. Colorcoded Doppler sonography of orbital blood vessels with special reference to the central retinal artery and vein. *Fortschr Ophthalmol* 1991; 88:690.
63. Guthoff RF, Berger RW, Winkler P, et al. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:532.

64. Kaiser HJ, Sho"tzau A, Stu"mpfig D, et al. Bloodflow velocities of the extraocular vessels in patients with high-tension and normal-tension primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 320.
65. Lieb WE. Color Doppler imaging of the eye and orbit. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:1059.
66. Williamson TH, Baxter GM, Pyott A, et al. A comparison of colour Doppler imaging of orbital vessels and other methods of blood flow assessment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 80.
67. - Arai T, Numata K, Tanaka K, et al. Ocular arterial flow hemodynamics in patients with diabetes mellitus. *J Ultrasound Med.* 1998; 17: 675—81.
68. - Langham ME, Grebe R, Hopkins S, et al. Choroidal blood flow in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.* 1991;52: 167—73.
69. - Modrzejewska M, Pienkowska-Machoy E, Grzesiak W, et al. Predictive value of color Doppler imaging in an evaluation of retrobulbar blood flow perturbation in young type 1 diabetic patients with regard to dyslipidemia. *Med Sci Monit.* 2008; 14(10):47—52.
69. - Dimitrova G, Kato S, Tamaki Y, et al. Choroidal circulation in diabetic patients. *Eye.* 2001; 15:602—7.
70. - MacKinnon JR, McKillop G, O'Brien C, et al. Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(4):386—9.
71. - Mendivil A, Cuartero V, Mendivil MP. Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79:413—6.
72. - Li-Ping S. The clinical study of retinal hemodynamics in patients with diabetic retinopathy. *Chinese Ocular Fundus Dis.* 1997; 13: 210—2.
73. - Tamaki Y, Nagahara M, Yamashita H, Kikuchi M. Blood velocity in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in normal subjects and diabetics. *Jpn J Ophthalmol.* 1993; 37: 385—92.

74. - Kawagishi T, Nishizawa Y, Emoto M, et al. Impaired retinal artery blood flow in IDDM patients before clinical manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1995; 18: 1544—9.
75. - Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
76. - Shin WS, Szuba A, Rockson SG. The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights. *Atherosclerosis* 2002; 160:91-102.
77. - Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-36.
78. - Han KH, Tangirala RK , Green SR , et al. Chemokine receptor CCR2. Expression and Monocyte Chemoattractant Protein-1-mediated chemotaxis in Human Monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1983-91.
79. - Gu L, Rutledge B, Fiorillo J, et al . In vivo properties of monocyte chemoattractant protein-1. *J Leukoc Biol* 1997; 62: 577-80.
80. - Lemos JA , Morrow DA , Sabatine MS , et al . Association between plasma levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and long- term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:690-5.
81. - Alonso-Villaverde C, Coll B, Parra S , Montero M, Calvo N, Tous M , Joven J, Masana L. Atherosclerosis in patients infected with HIV is influenced by a mutant monocyte chemoattractant protein-1 allele. *Circulation* 2004;110(15):2204-9.
82. - Boring L, Gosling J, Clery M , Charo IF. Decrease lesion formation in CCR2/ mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-7.
83. - Gosling J, Slaymaker S, Gu L , et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that over express human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999;103: 773-8.
84. - Valdes AM , Wolfe ML , O'Brien EJ , et al . Val64Ile polymorphism in the C-C chemokine receptor 2 is associated with reduced coronary artery calcification. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2002;22:194-8.
85. - Parra S , Marsillach J , Aragonés G , Beltrán R , Montero M , Coll B, Mackness B , Mackness M, Alonso-Villaverde C, Joven J, Camps J.

Paraoxonase-1 gene haplotypes are associated with metabolic disturbances, atherosclerosis, and immunologic outcome in HIV-infected patients. *The Journal of infectious diseases* 2010; 201(4): 627-34.

86. - Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C , Aragonés G, Montero M , Camps J, Joven J , Masana L. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007; 38(9): 2477-84.

87. - Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.

88. - . Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-5.

89. - Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6:131-8.

90. - van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D, van der Loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989; 61:166-70.

91. -Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:539-55.

92. - Oppenheim C, Naggara O, Touzé E et al. High-Resolution MR Imaging of the cervical arterial wall. *Radiographics* 2009;29:1413-21.

93. - Gillow JT , Gibson JM , Dodson PM .Hypertension and diabetic retinopathy-what's the story? *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1083-87.

94. - United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703-13.

95. - Kim SK, Christlieb R, Mieler WF , Jakobiec FA . Hypertension and its ocular manifestation .*Principles and practice of ophthalmology*. 2nd edn. 2000. Saunders, Philadelphia , pp 4506-4524.

96. - Arend O, Ruffer M, Remky A. Macular circulation in patients with diabetes mellitus with and without arterial hypertension. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1392-96.
97. - Patel V, Rassam SMB, Chen HC et al. Oxygen reactivity in diabetes mellitus: effect of hypertension and hyperglycaemia. *Clin Sci* 1994;86:689-95.
98. - Alm A, Bill A. Ocular circulation. *Alder's Physiology of the Eye*. St. Louis. Mosby –Year Book 1987. pp 183 – 203.
99. - Clertmon A , Bursell SE , Feener EP . Role of the angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of the diabetic retinopathy: effects of blood pressure control and beyond. *J Hypertens* 2006; 24: S73-S80.
100. - Pignoli P , Tremoli E , Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
101. - Wilkinson IB , Fuchs SA , Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998 ,16:2079-84.
102. - Klein R , Marino EK, Kuller LH et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:84-90.
103. - Visona A , Luisiani L , Papesso B , et al. Wall thickening of common carotid arteries in patients affected by noninsulin –dependent diabetes mellitus: relationship to microvascular complications. *Angiology* 1995 ;45:779-793.
104. - Mohan Rema V et al. Association of carotid Intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27, 8 : 1962-67.
105. - Ylä-Herttua S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84:1086-95.
106. - Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* 1990; 11:97-101.
107. - Stopeck AT, Nicholson AC, Mancini FP, Hajjar DP. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268:17489-94.

108. - Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular. Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997; 272: 22975-8.
109. - Chobanian AV, Dzau VJ. Renin angiotensin system and atherosclerotic vascular disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:237-42.
110. - Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90: 456-61.
111. - Lacy F, O'Connor DT, Schmid-Schönbein GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:291-303.
112. - Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension* 1997;30:1628-33.
113. - Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995; 18:87-98.
114. - Bill A, Sperber GO. Aspects of oxygen and glucose consumption in the retina: effects of high intraocular pressure and light. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990; 228(2):124-7.
115. - Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, Hosking SL, Martin BJ. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(10):2448-53
116. - Bearnse MA Jr, Han Y, Schneck ME, Adams AJ. Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(1):296-304.

ANEXO 1

Informe del comité de ética en investigaciones científicas (CEIC)



DE: DR. JORGE JOVEN MARIED - PRESIDENTE DEL CEIC
A: DR. PERE ROMERO AROCA - OFTALMOLOGIA

Assumpte: Projecte Investigació

Ref. : 11-05-26/Sadaproj1

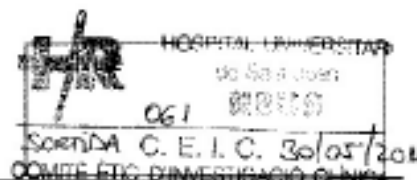
Benvolgut Dr. Romero,

Et comunico que amb data 26 de maig de 2011, l'informe del projecte d'investigació titulat "Estudio de relación entre la retinopatía diabética isquémica y la presencia de isquemia vascular periférica", del qual ets investigador principal, ha sigut considerat **favorable**.

Cordialment,

Dr. Jorge Joven Maried
Presidente Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica
Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Reus, 26 de maig de 2011



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Jorge Joven Mariel , Presidente del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE REUS.

HACE CONSTAR QUE:

Que en la reunión de fecha 26 de Mayo de 2011, acta 05/2011, se ha evaluado el proyecto de Investigación titulado " **Estudio de relación entre la retinopatía diabética isquémica y la presencia de isquemia vascular periférica** ", a instancias del Investigador Principal **Dr. Pere Romero** del **servicio de Oftalmología** del **Hospital Universitari Sant Joan de Reus**.

De acuerdo con las normas de funcionamiento interno del CEIC y las especificaciones de las diferentes convocatorias de financiación para proyectos de investigación con fondos públicos y privados, se decide pronunciarse **Favorablemente** respecto al proyecto anteriormente reseñado.

Dicha aprobación tiene lugar después de asegurarse que se cumplen los requisitos éticos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que la capacidad del investigador y los medios disponibles son los apropiados. Se recuerda al investigador principal, la necesidad de informar al CEIC sobre la marcha del proyecto y que al finalizar el mismo serán inspeccionados los consentimientos informados firmados por los sujetos incluidos en el estudio.

La composición actual del CEIC del Hospital Universitari Sant Joan de Reus es la siguiente:

Presidente

Dr. Jorge Joven Mariel
Director dels Laboratoris Clínics de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Representant de la Comissió d'Investigació.

Secretaria

Dr. Josep M^o Alegret Colomé
Cardiòleg. Servei de Medicina Interna del Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Vocals

Dr. Joan Fernández Ballart
Professor Titular de la Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Dra. Eixebet Vilela Cuadrada
Departament de Formació i Investigació de l'Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Representant de la Comissió d'Investigació.

Dr. Jordi Mollat Mirón
Catedràtic de Farmacologia, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili.

Sra. Mercè Vilella Papaselt
Representant de la Societat Civil.

Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle
Professor Titular de Farmacologia, Universitat Rovira i Virgili.

C/ Sant Joan, s/n. 43001 - REUS
Tel. Directe: 977 50 65 51
Tel. HUISJR: 977 31 03 03 - Fax: 5547
orio@grupspageses.com



Sra. Maria José Rojas Cecilia
Diplomada Universitària d'Infermeria. Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Sr. Pere López Bruno.
Director de Comunicació i Relacions Externes Grup Sagessa.

Sra. M^a Mar Granell Barceló
Advocada i Assessora Jurídica del Comitè.

Sra. M^a Francisca Jiménez Herrera
Professora d'Ètica i Legislació en la "Universitat Rovira i Virgili" Departament d'Infermeria. Mèster en Bioètica i Dret.

Dra. Montserrat Boj Borbones
Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Sant Joan.

Dra. Isabel Rosich Martí
Farmacèutica Atenció Primària

Dr. Joaquín Escribano Súbias
Metge del Servei de Pediatria. Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial. Membre de la Comissió d'Investigació.

Dra. Núria Plans Gil
Metge Adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Pediatra.

Dra. Cristina Martí Blanco
Metge Adjunt. Servei Oncologia, Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Dra. Laura Fernández Sender
Resident del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Dra. Anna Lafuerza Torres
Metge Adjunt Radioteràpia. Representant de la Comissió de Bioètica Assistencial.

Firma

Dr. Jorge Joven Mariel
Presidente CEIC

Reus, 26 de Mayo de 2011

Ref.: 11-05-26/SaClaproj2

ANEXO 2

Modelo de consentimiento informado

MODELO HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Naturaleza del proyecto

El proyecto de investigación para el que le pedimos su participación tiene por título “.....**Estudio de relación entre la retinopatía diabética isquémica y la presencia de isquemia vascular**”. El objetivo del estudio es relacionar la presencia de isquemia retiniana y la isquemia a nivel de los vasos retrooculares (arterias oftálmica, central de la retina y ciliares, que se encuentran en la órbita, y que se analizan mediante ecografía ocular, procedimiento que no es invasivo ni requiere aplicar ningún tipo de anestesia local o general, para poder explorarlos. Para el estudio se pedirá la participación a.....

Los investigadores responsables de este estudio pertenecen al Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Se prevé que el estudio durará 3 años.

Procedimientos

La participación en el estudio consiste en:

- Permitir que los investigadores puedan conocer y trabajar con datos como el diagnóstico, la edad, la evolución de la enfermedad, etc.
- Responder a tests y cuestionarios específicos de investigación, además de la entrevista y pruebas necesarias para poder hacer el diagnóstico.
- Permitir que le practiquen una extracción de sangre en ayunas.

Todos los datos recogidos para la investigación se guardan informatizados en unos ficheros especialmente diseñados para la investigación y en ellos no aparece ni su nombre ni ningún dato que pueda identificarlo.

Las muestras de sangre son procesadas para separar el plasma de las células. El plasma se guarda congelado para los análisis bioquímicos.

Parte del plasma de su muestra se depositará congelado en el banco de muestras de nuestro centro para análisis futuros con el mismo objetivo. Este material podrá ser compartido con otros grupos de investigación tanto de centros públicos como de empresas privadas, procedimiento que siempre se hará bajo las normas de seguridad

y confidencialidad necesarias. Estos procedimientos están sujetos a lo que dispone la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Beneficios y riesgos

El beneficio del estudio es profundizar en el conocimiento de la enfermedad con el fin de mejorar la detección, el diagnóstico y el tratamiento. A corto plazo no se prevé que los resultados obtenidos en el estudio puedan beneficiar directamente al participante, sino que serán unos resultados que beneficiarán a la población en general.

Este estudio puede contribuir a llevar a nuevos diagnósticos, nuevos fármacos o nuevas situaciones de interés comercial pero en ningún caso Vd. como participante no recibirá ninguna compensación económica.

El estudio no supone ningún riesgo que no sea el derivado de la extracción de sangre.

Garantía de participación voluntaria

Los investigadores le garantizamos que sea cual sea su decisión respecto a la participación en el proyecto, su atención sanitaria por parte del personal del hospital no se verá afectada. Además en el caso de que Vd. acepte participar, sepa que se puede retirar en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y en tal caso su muestra sería retirada del banco de muestras y sus datos de los ficheros informáticos.

Confidencialidad

El hospital y los investigadores se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación y los datos del participante. El nombre y los datos que permitirán identificar al paciente solo constan en la historia clínica. Los investigadores utilizan códigos de identificación sin conocer el nombre de la persona a la que pertenece la muestra. Estos procedimientos están sujetos a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Preguntas

Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga preguntas. Le responderemos lo mejor que podamos.

ANEXO 3

Tabla de datos de los casos del estudio

OCT retina	CIM	PLACASsp	ATEROS	AV	SEXO	EDAT	EVOL	Ttosp	TT	HTA	HbA1c
159	1	1	1	0,1	1	80	22		1 IT	1	9,3
137	1	0	0	0,2	1	80	22		1 IT	1	9,1
235	0	0	1	0,7	0	80	29		0 ADO	1	7,3
210	0	0	1	0,7	0	80	29		0 ADO	1	7,3
346	0	1	1	0,2	0	71	20		1 IT	0	7,5
323	0	1	1	0,3	0	71	20		1 IT	0	7,6
202	0	0	0	0,7	0	65	33		1 IT	1	6,2
198	0	0	0	0,7	0	65	33		1 IT	1	7
189	0	1	0	0,8	1	71	25		1 ADO+IT	1	7
171	0	0	1	0,8	1	84	25		1 ADO+IT	1	7
678	1	1	1	0,3	0	83	30		1 IT	0	7,7
701	1	1	1	0,4	0	84	30		1 IT	0	7
537	1	1	1	0,3	0	82	20		1 IT	1	7,6
706	0	1	1	0,4	0	69	20		1 IT	1	7,8
200	0	0	0	0,7	0	68	22		0 ADO	1	6,7
251	1	1	0	0,8	0	66	22		0 ADO	1	7,2
198	0	0	0	0,6	0	69	8		1 IT	1	10,5
200	1	0	1	0,05	0	69	8		1 ADO+IT	1	10
175	1	0	1	0,1	0	66	35		1 ADO+IT	1	9,2
514	0	1	1	0,3	0	66	35		1 IT	1	8,4
622	1	1	1	0,4	0	75	10		0 ADO	0	8,8
185	1	0	0	0,5	0	74	10		0 ADO	0	7
101	1	1	1	0,1	0	51	14		1 IT	1	10,2
121	1	0	1	0,05	0	51	13		1 IT	1	10,1
498	0	1	1	0,2	0	64	12		1 IT	1	8
187	0	0	0	0,7	0	64	12		1 IT	1	7
615	0	1	1	0,6	1	68	12		0 ADO	1	8,2
538	0	1	1	0,6	1	69	12		0 ADO	1	8
155	1	0	1	0,05	1	79	20		0 ADO	0	13
236	1	0	0	0,4	1	79	20		0 ADO	0	7
174	1	0	0	0,7	1	72	27		1 IT	0	7,2
190	1	0	1	0,7	1	72	27		1 IT	0	7,8
201	1	0	1	0,8	1	81	10		0 ADO	0	6,7
173	1	0	1	0,7	1	81	10		0 ADO	0	6,6
201	0	0	1	0,6	1	90	23		0 ADO	0	6
164	0	0	1	0,7	1	90	22		0 ADO	0	7,2
160	1	0	0	0,7	1	52	25		0 ADO	0	7,8
134	1	0	0	0,8	1	52	19		0 ADO	0	8
168	0	0	0	0,8	1	77	17		0 ADO	1	7,3
158	0	1	1	0,4	1	77	15		0 ADO	1	7,4
158	0	0	0	0,2	0	81	20		1 IT	0	8
699	0	1	1	0,3	0	71	20		1 IT	1	8,4
426	0	1	1	0,4	0	71	18		1 ADO+IT	1	8,1
723	0	1	1	0,3	0	64	18		1 ADO+IT	1	7,9
350	0	1	1	0,2	0	64	35		1 IT	1	8,7
417	0	1	1	0,2	0	64	35		1 IT	1	8,2
161	0	0	0	0,5	1	64	25		1 IT	1	6,7
319	1	1	0	0,1	1	65	25		1 IT	1	7,9
248	0	1	1	0,6	0	59	15		1 IT	1	11,4

744	0	1	1	0,1	0	59	15	1 IT	1	11
919	0	1	1	0,1	1	60	17	0 ADO	1	12
923	1	1	1	0,6	1	60	17	0 ADO	1	12
525	1	1	0	0,6	0	58	17	1 ADO+IT	1	7,8
336	1	1	0	0,5	0	58	17	1 ADO+IT	1	8,1
168	0	0	0	0,6	1	57	24	0 ADO	0	6,7
159	0	0	0	0,8	1	58	25	0 ADO	0	6,6
484	0	0	0	0,5	0	59	14	1 IT	0	8,7
599	0	1	0	0,2	0	60	12	1 IT	0	8,9
181	0	0	0	0,8	1	61	22	1 IT	1	6,5
141	0	0	0	0,8	1	61	22	1 IT	1	6,5
117	1	1	1	0,5	0	56	12	1 ADO+IT	1	9,8
109	0	0	1	0,4	0	55	12	1 ADO+IT	1	9,7
783	0	1	1	0,2	0	65	23	1 IT	1	9
594	0	0	0	0,1	0	65	23	1 IT	1	9
171	1	0	1	0,3	0	58	22	1 IT	1	7,9
91	1	0	1	0,05	0	58	22	1 IT	1	8
97	1	1	1	0,1	1	74	24	1 ADO+IT	0	8,4
98	1	0	1	0,2	1	74	24	1 ADO+IT	0	8,5
302	0	1	1	0,3	1	60	17	1 ADO+IT	1	8
423	0	1	1	0,3	1	60	17	1 ADO+IT	1	8
102	1	0	1	0,3	0	70	37	1 ADO+IT	1	9,1
100	1	0	1	0,3	0	70	37	1 ADO+IT	1	9,5
443	1	1	1	0,2	1	79	33	1 IT	1	9
118	0	1	1	0,1	1	79	33	1 IT	1	9
460	1	1	1	0,3	1	59	30	1 IT	1	8,1
491	1	1	1	0,4	1	59	30	1 IT	1	8,2
118	1	0	1	0,05	1	50	26	1 IT	1	10,2
120	1	0	1	0,1	1	50	26	1 IT	1	10,6
215	0	0	0	0,7	0	44	23	0 ADO	0	6,4
200	0	0	0	0,8	0	44	23	0 ADO	0	6,7
124	1	1	1	0,1	1	61	33	0 ADO	1	6,2
110	0	1	1	0,3	1	62	33	0 ADO	1	6,7
117	1	0	1	0,3	0	70	30	1 IT	1	8,9
107	1	0	1	0,3	0	70	30	1 IT	1	8
144	1	1	1	0,5	0	76	22	0 ADO	1	7,8
140	0	0	1	0,3	0	76	22	0 ADO	1	7,8
110	0	0	1	0,2	0	77	43	0 ADO	1	9,3
121	1	0	1	0,1	0	77	43	0 ADO	1	9,2
534	0	0	1	0,6	0	74	20	1 IT	1	11
474	0	0	0	0,4	0	74	20	1 IT	1	10
130	0	0	1	0,3	0	83	32	1 IT	1	7,8
131	1	0	1	0,3	0	83	33	1 IT	1	7,7
144	1	1	1	0,5	0	71	30	1 IT	1	7,2
208	1	0	0	0,1	0	72	30	1 IT	1	7
98	1	0	0	0,5	0	49	24	1 IT	1	8,1
100	1	0	0	0,5	0	49	23	1 IT	1	8,6

CTsp	CT	LDLsp	LDL	HDLsp	HDL	TGsp	TG	ATEsp	ATE	Masp	MA	RDsp
1	6,55	1	4,22		1,1	0	1		4,77	0	7	2
1	6,6	1	4,21		1,1	0	1		4,76	0	7	2
0	3,7	0	2,48		0,97	0	0,6		2,54	0	8	0
0	3,7	0	2,48		0,97	0	0,6		2,54	0	8	0
1	5,4	1	4,05		0,53	1	1,8		6,79	0	0	1
1	5,4	1	4,05		0,53	1	1,8		6,79	0	0	1
1	5,5	1	3,95		0,6	0	1,2		2,4	0	0	0
1	5,5	1	3,85		0,57	0	1,1		2,23	0	0	0
1	5	1	3,35		1,35	0	0,7		2,47	0	2,91	0
1	5,1	1	3,4		1,4	0	0,8		2,47	0	2	0
1	5	1	3,2		1,3	0	0,8		2,25	0	1	1
1	5	0	3,1		1,32	0	0,8		2,25	0	1	1
1	5	0	3		1,22	0	0,7		2	0	1,1	1
1	5	0	3		1,24	0	0,8		2	0	1,2	1
1	5,4	0	2,96		1,03	0	1		2,34	0	0	0
1	5,3	0	2,8		1	0	1		2,2	0	0	0
1	5,7	1	4,17		1,02	0	1,2		3,73	1	76	2
1	5,7	1	4,2		1,03	0	1,2		3,8	1	79	2
1	7,4	1	4,6		3,03	0	0,9		3,41	0	1,5	2
1	7,4	1	4,6		3,03	0	0,9		3,41	0	1,5	1
1	11	1	5,4		0,65	1	1,35		2,67	0	3,1	1
1	6,8	1	5		0,75	1	1,25		2,67	0	1,2	0
1	5,5	1	4,8		1,01	1	1,4		3,23	1	68	2
1	5,55	1	4,76		0,9	1	1,8		3,4	1	69	2
1	5,45	1	3,98		0,8	1	1,2		2,24	0	0	1
1	5,45	1	4,16		0,9	0	1		6,7	0	0	0
1	5,55	1	4,2		0,8	0	1		6,7	0	0	1
1	5,45	1	4,2		0,8	1	1,3		2,6	0	0	1
0	4,5	0	2,9		0,85	1	1,7		3,54	0	0	2
0	4	0	2,3		0,8	1	1,3		3	0	0	0
1	5,4	0	2,4		0,9	0	1,2		2,66	0	0	0
0	4,7	0	2,2		0,8	0	0,3		2,44	0	0	0
0	4,3	0	2,34		0,7	1	1,2		2,54	0	0	0
0	4,2	0	2,56		0,7	1	1,7		2,45	0	0	0
0	4	0	3,01		0,98	1	1,5		2,43	0	0	0
0	4,1	0	2,18		0,8	1	1,3		2,35	0	0	0
1	5	0	2,4		0,85	1	1,3		3,01	0	0	0
0	4,3	0	2,6		0,89	1	1,7		1,78	0	0	0
1	5,2	0	2,1		0,87	1	1,5		1,9	0	0	0
0	4,1	0	2,7		0,89	1	1,4		2,22	0	0	0
0	4,2	0	2,8		0,8	1	1,5		2,54	0	0	0
0	4,7	0	2,3		0,9	1	1,6		2,67	0	0	1
0	4,7	0	3,03		0,93	1	1,3		2,54	0	0	1
1	5,5	1	4,22		0,92	1	1,3		2,4	0	0	1
1	5,65	1	4,18		1,1	1	1,2		3,31	0	0	1
1	5,67	1	4,21		1	1	1,2		3,34	0	0	1
1	5	1	3,2		0,9	0	0,9		2,2	0	0	0
1	5	1	3,44		0,8	0	0,9		2,3	0	0	1
1	5,2	1	3,4		0,9	0	0,86		3,3	0	0	1

1	5,3	1	4,22	0,9	0	0,85	3,2	0	0	1
1	7,7	1	5,98	0,82	1	2	6,26	0	0	1
1	7,7	1	5,99	0,8	1	2	6,26	0	0	1
0	6	0	4,9	0,9	0	1	5,4	0	0	1
0	6	0	4,9	0,9	1	1	5,4	0	0	1
0	3	0	1,3	0,89	1	1,7	2,25	0	0	0
0	3	0	1,35	0,88	1	1,7	2,25	0	0	0
1	6	1	5,1	0,9	1	1,7	3,44	0	0	1
1	6	1	4,8	1	1	1,8	3,45	0	0	1
0	4	0	2,8	0,8	0	0,9	3,33	0	0	0
0	4	0	2,8	0,8	0	0,9	3,33	0	0	0
1	5,4	1	3,8	0,83	1	1,8	4,34	1	56	2
1	5,4	1	3,76	0,83	1	1,8	4,34	1	70	2
0	4,8	1	3,27	1,16	0	0,8	2,76	0	0	1
0	4,8	1	3,27	1,16	0	0,8	2,76	0	0	1
0	5,1	0	3	1,1	0	0,9	2,5	1	88	2
0	5	0	3	1	0	0,8	2,45	1	78	2
0	5,5	0	2,54	1	1	0,89	2,33	0	0	2
0	5	0	2,44	0,9	1	0,86	2,34	0	0	2
1	6	0	4,33	0,8	1	0,78	3,1	1	38	1
1	6	0	4,55	0,9	1	1,4	3,45	1	33	1
1	5	1	4	1,2	0	1,2	3,55	0	0	2
1	5	1	3	1	0	1,1	3,44	0	0	2
1	6	1	4,33	1	1	1	3,4	1	98	1
1	4	1	4	1	0	0,88	2,23	1	80	2
0	6	0	4,23	1,2	1	0,97	2,34	1	77	1
0	6	0	4,34	0,9	1	0,87	2,55	1	78	1
0	5	0	3	0,9	1	0,85	2,33	1	78	2
0	5	0	3	0,8	1	0,8	2,77	1	90	2
1	5	0	2,2	0,8	0	0,8	2	0	0	0
1	5	0	2,3	0,9	0	0,8	2	0	0	0
1	6	0	4,33	0,8	0	0,85	2,5	0	0	2
0	5	0	3	0,8	0	0,88	2,7	0	0	2
1	5	1	3	0,8	0	0,87	2,4	0	0	2
1	5	0	3	0,81	0	0,81	2,2	0	0	2
0	3,4	0	2,18	0,84	0	0,8	2,7	0	6,5	2
0	3,4	0	2,18	0,84	0	0,8	2,7	0	6,49	2
0	4	0	3	0,91	1	0,98	2,31	0	0	2
0	4	0	2,22	0,92	1	0,99	2,22	0	0	2
1	6	1	5,4	0,9	0	0,98	2,22	0	4,4	1
1	6	1	4,8	0,99	0	0,89	2	0	4,4	1
0	4	0	2,12	0,92	0	0,84	2,65	0	0	2
0	4	0	2,44	0,87	0	0,88	2,98	0	0	2
0	5	0	2,44	0,78	0	0,87	2,25	0	0	2
0	5	0	2,55	0,88	0	0,89	2,33	0	0	2
1	4	0	2,56	0,78	0	0,9	3,4	0	0	2
1	4	0	3	0,79	0	0,9	3,4	0	0	2

Tipus RD	Rdfondo	ACR D IR	ACRIRsp	ACRSNabajo	ACRSNalto	ACR D VS	ACRDsp	ACRDNabajo
RDI	PDR	0,81	1	1	1	8,8	0	0
RDI	PDR	0,81	1	0	1	8,2	0	0
NRD	NDR	0,57	0	0	1	8	0	0
NRD	NDR	0,63	0	0	1	7,7	0	0
EMD	MDR	0,62	0	0	0	4	0	0
EMD	MDR	0,73	1	0	0	4,6	1	0
NRD	NDR	0,74	1	0	0	5,9	0	0
NRD	NDR	0,81	1	0	0	4,6	1	0
NRD	NDR	0,58	0	0	0	4,4	0	0
NRD	NDR	0,69	0	0	1	6,8	0	0
EMD	MDR	0,58	0	0	0	3,2	1	0
EMD	LDR	0,61	0	0	0	3,5	2	1
EMD	LDR	0,57	0	0	1	8,1	2	1
EMD	LDR	0,57	0	0	1	8,1	2	1
NRD	NDR	0,55	0	0	1	8	2	1
NRD	NDR	0,79	1	1	1	8,8	0	0
RDI	SDR	0,71	1	0	0	4,7	0	0
RDI	PDR	0,78	1	0	0	3,9	1	0
RDI	PDR	0,78	1	0	0	3,8	1	0
EMD	MDR	0,76	1	0	0	6	1	0
EMD	LDR	0,68	0	0	1	8,1	0	0
NRD	NDR	0,73	1	0	1	7,7	0	0
RDI	PDR	0,71	1	0	0	3,4	0	0
RDI	PDR	0,78	1	0	0	3,4	1	0
EMD	LDR	0,78	1	0	1	8,1	0	0
NRD	LDR	0,55	0	1	1	9,2	1	0
EMD	MDR	0,75	1	0	1	8,3	0	0
EMD	MDR	0,79	1	0	1	6,6	1	0
RDI	PDR	0,76	1	0	0	4,8	0	0
NRD	NDR	0,67	0	0	0	6	1	0
NRD	NDR	0,64	0	0	0	6,1	0	0
NRD	NDR	0,68	0	0	1	7,2	0	0
NRD	NDR	0,47	0	1	1	11,8	2	1
NRD	NDR	0,64	0	0	0	6,1	0	0
NRD	NDR	0,58	0	0	1	8,4	2	1
NRD	NDR	0,55	0	0	1	8,1	0	0
NRD	NDR	0,72	1	0	1	6,9	0	0
NRD	NDR	0,47	0	0	1	6,6	0	0
NRD	NDR	0,58	0	0	1	8	2	1
NRD	NDR	0,77	1	0	1	6,4	1	0
NRD	NDR	0,71	1	0	0	5,2	0	0
EMD	MDR	0,76	1	0	0	5,2	1	0
EMD	MDR	0,69	0	1	1	11	2	1
EMD	MDR	0,71	1	0	0	5,8	0	0
EMD	LDR	0,8	1	0	0	5	1	0
EMD	LDR	0,7	1	0	0	5	0	0
NRD	NDR	0,74	1	0	0	5,8	0	0
EMD	LDR	0,78	1	1	1	9,6	0	0
EMD	MDR	0,72	1	0	0	5,3	0	0

EMD	MDR	0,69	0	0	0	5,4	0	0
EMD	MDR	0,76	1	0	1	7,1	0	0
EMD	MDR	0,73	1	0	1	7	0	0
EMD	LDR	0,65	1	0	0	5	0	0
EMD	MDR	0,71	1	0	0	6,3	0	0
NRD	NDR	0,64	0	1	1	8,3	0	0
NRD	NDR	0,64	0	0	1	7,8	0	0
EMD	LDR	0,69	0	1	1	9,7	0	0
EMD	MDR	0,71	1	0	1	6,9	0	0
NRD	NDR	0,68	0	0	0	6,3	0	0
NRD	NDR	0,58	0	0	1	6,8	0	0
RDI	SDR	0,72	1	0	0	5	0	0
RDI	SDR	0,63	0	1	1	8,7	2	1
EMD	MDR	0,67	0	0	1	7,3	0	0
EMD	MDR	0,66	0	0	1	7,5	0	0
RDI	PDR	0,72	1	0	0	5,1	0	0
RDI	PDR	0,77	1	0	0	4,9	0	0
RDI	PDR	0,76	1	0	0	5,8	0	0
RDI	PDR	0,78	1	0	1	7,6	0	0
EMD	MDR	0,64	0	0	0	5,6	0	0
EMD	MDR	0,66	0	0	0	4,5	0	0
RDI	PDR	0,77	1	0	0	2,4	1	0
RDI	SDR	0,76	1	0	0	4,9	1	0
EMD	MDR	0,64	0	0	1	6,7	0	0
RDI	PDR	0,78	1	0	0	5,2	0	0
EMD	MDR	0,66	0	0	0	6,2	0	0
EMD	MDR	0,68	0	0	0	5,9	0	0
RDI	PDR	0,71	1	0	1	8,4	0	0
RDI	PDR	0,72	1	0	1	8,1	0	0
NRD	NDR	0,56	0	0	0	6,3	0	0
NRD	NDR	0,6	0	0	0	6	0	0
RDI	PDR	0,78	1	0	1	8,6	0	0
RDI	SDR	0,71	1	0	1	6,7	0	0
RDI	PDR	0,8	1	0	0	5,7	0	0
RDI	SDR	0,77	1	0	0	4,2	0	0
RDI	SDR	0,77	1	0	0	4,6	0	0
RDI	SDR	0,7	1	0	0	4,9	0	0
RDI	SDR	0,74	1	0	0	5,8	0	0
RDI	PDR	0,77	1	0	0	5,1	0	0
EMD	MDR	0,67	0	0	0	5,1	0	0
EMD	MDR	0,61	0	0	0	4,9	0	0
RDI	SDR	0,72	1	0	0	3,3	0	0
RDI	PDR	0,77	1	0	0	4,2	0	0
RDI	SDR	0,76	1	0	0	5,9	0	0
RDI	PDR	0,78	1	0	1	9,9	2	1
RDI	SDR	0,76	1	0	0	3,6	2	1
RDI	SDR	0,75	1	0	0	3,9	2	1

ACRDNalto	ACR D VD	ACR D IR	ACPSsp	ACPSNbajo	ACPSNalto	ACP D VS	ACPDsp	ACPDNbajo
1	1,9	0,81	1	0	0	8	0	0
1	1,5	0,81	1	0	0	6,7	0	0
1	2,4	0,57	1	0	0	8	0	0
1	2,8	0,63	1	0	0	8,2	0	0
1	1,6	0,62	0	0	1	9,8	0	0
0	1,2	0,73	0	0	1	9,3	0	0
1	1,5	0,74	0	0	1	10,8	0	0
0	0,9	0,81	0	0	1	9,3	0	0
0	1,9	0,58	1	0	0	8,6	0	0
1	2,1	0,69	0	0	1	9,3	0	0
0	1,3	0,58	1	0	0	3,5	1	1
1	1,3	0,61	0	0	1	10,3	0	0
1	3,5	0,57	0	0	1	10,1	0	0
1	3,5	0,57	0	0	1	9,8	0	0
1	3,4	0,55	0	0	1	9,9	0	0
1	1,9	0,79	0	0	1	13,9	0	0
1	1,5	0,71	1	0	0	5,3	0	0
0	1,2	0,78	1	0	0	6,8	0	0
0	1,1	0,78	0	0	1	10,5	1	0
0	1,4	0,76	0	0	1	14	0	0
1	2,4	0,68	0	0	1	9,1	0	0
1	2,1	0,73	0	0	1	10,7	0	0
1	2	0,71	1	0	0	6,2	0	0
0	1,1	0,78	1	0	0	6,7	0	0
1	1,8	0,78	0	0	1	11	2	1
0	1,4	0,55	2	1	1	15,9	0	0
1	2,1	0,75	0	0	1	10,2	0	0
0	1,4	0,79	0	0	1	13,1	0	0
1	1,6	0,76	0	0	1	9,3	0	0
0	1,4	0,67	0	0	1	14	0	0
1	2,2	0,64	0	0	1	11,2	0	0
1	2,3	0,68	0		1	9,7	0	0
1	3,5	0,47	2	1	1	15,9	2	1
1	2,2	0,64	0	0	1	9,4	0	0
1	3,5	0,58	2	1	1	15,3	2	1
1	2,2	0,55	0	0	1	13,3	0	0
1	1,9	0,72	0	0	1	11,3	0	0
1	1,9	0,47	0	0	1	12,4	0	0
1	2,9	0,58	0	0	1	11,9	0	0
0	1,2	0,77	0	0	1	13,7	0	0
1	1,5	0,71	2	1	1	14,4	0	0
0	1,1	0,76	1	0	0	8,1	1	0
1	3,5	0,69	0	0	1	11,7	2	1
1	1,7	0,71	0	0	1	9,2	0	0
0	1	0,8	0	0	1	9,3	0	0
1	1,7	0,7	1	0	0	8,7	0	0
1	1,5	0,74	0	0	1	10,2	0	0
1	2,1	0,78	1	0	0	7	1	0
1	1,5	0,72	1	0	0	8,5	0	0

1	1,7	0,69	1	0	0	6,2	0	0
1	1,7	0,76	0	0	1	11,5	2	1
1	1,9	0,73	1	0	0	7,3	0	0
1	1,7	0,65	1	0	0	5	0	0
1	1,9	0,71	1	0	0	8,5	0	0
1	2,2	0,64	1	0	0	6,9	0	0
1	2,9	0,64	1	0	0	7,8	0	0
1	2,1	0,69	0	0	1	10,5	2	1
1	2,1	0,71	0	0	1	11,8	0	0
1	2	0,68	2	1	1	15,1	2	1
1	2,4	0,58	0	0	1	13,7	2	1
1	2,3	0,72	1	0	0	7,2	0	0
1	3,2	0,63	1	0	0	6,1	0	0
1	2,4	0,67	0	0	1	14,3	2	1
1	1,9	0,66	1	0	0	8,3	0	0
1	2	0,72	1	0	0	8,1	0	0
1	2,4	0,77	1	0	0	6,5	0	0
1	2,3	0,76	1	0	0	6,2	2	1
1	2,2	0,78	1	0	0	7,6	2	1
1	2	0,64	0	0	1	9,7	0	0
1	2	0,66	0	0	1	11,4	0	0
0	1,1	0,77	1	0	0	6,5	0	0
0	1,3	0,76	1	0	0	6,2	0	0
1	2,4	0,64	0	0	1	9,7	0	0
1	1,9	0,78	1	0	0	5,3	2	1
1	2,4	0,66	1	0	0	7,2	1	0
1	1,9	0,68	0	0	1	11,1	0	0
1	2,7	0,71	1	0	0	8,4	0	0
1	2,4	0,72	1	0	0	8,1	0	0
1	2,8	0,56	0	0	1	10,3	0	0
1	2,3	0,6	2	1	1	14,8	0	0
1	2,4	0,78	0	0	1	9,2	2	1
1	2	0,71	1	0	0	8,3	0	0
1	2,5	0,8	1	0	0	7,9	0	0
1	1,8	0,77	0	0	1	8,9	2	1
1	2	0,77	0	0	1	9	2	1
1	2,4	0,7	1	0	0	6,5	0	0
1	2	0,74	1	0	0	7,2	0	0
1	2,1	0,77	1	0	0	7	0	0
1	2,2	0,67	0	0	1	10,9	2	1
1	1,9	0,61	1	0	0	7,7	0	0
1	1,9	0,72	1	0	0	7	0	0
1	1,8	0,77	1	0	0	7	0	0
1	2,6	0,76	1	0	0	8,6	0	0
1	3,4	0,78	1	0	0	8,5	0	0
1	3	0,76	1	0	0	7,9	2	1
1	1,8	0,75	1	0	0	8,7	1	0

ACPDNalto	ACP DVD	ACP DIR	ACPIRsp	TAS	TAD	AOSsp	AOSNbajo	AOSNalto	AO VS
1	3,7	0,78	1	140	85	1	0	0	16,6
1	3,1	0,77	1	145	90	1	0	0	15,6
1	1,9	0,66	1			1	0	0	21,6
1	2,1	0,54	0			0	0	1	30,1
1	2,4	0,67	1	110	60	0	0	1	26,2
1	2,1	0,72	1	100	60	1	0	0	22,1
1	2,4	0,56	0			1	0	0	13,5
1	2,1	0,58	0			1	0	0	24,6
1	2,3	0,53	0			2	1	1	35
1	2	0,54	0			2	1	1	36,4
0	1,1	0,69	1			1	0	0	19
1	2	0,67	1			1	0	0	18
1	2,1	0,66	1			0	0	1	28,7
1	2	0,66	1			1	0	0	23,4
1	1,9	0,55	0			0	0	1	26,2
1	2,2	0,74	1			0	0	1	27,1
1	2,1	0,79	1			0	0	1	28,9
1	2,2	0,81	1			0		1	28
0	1,6	0,84	1	130	70	1	0	0	20
1	2,8	0,78	1	125	60	1	0	0	21
1	3,1	0,74	1	145	70	1	0	0	17
1	2,8	0,63	0	130	70	1	0	0	23
1	2,8	0,74	1	120	80	1	0	0	16,5
1	2,8	0,79	1	120	80	1	0	0	13,8
1	3,7	0,75	1			1	0	0	25
1	1,7	0,58	0			1	0	0	22,4
1	2,5	0,72	1			1	0	0	13,4
1	2	0,85	1			1	0	0	15
1	3,2	0,75	1			1	0	0	10
1	3,2	0,61	0			2	1	1	40
1	3,2	0,61	0			0	0	1	26,5
1	2,5	0,61	0			0	0	1	26,3
1	4,3	0,47	0			0	0	1	30,7
1	1,5	0,62	0			1	0	0	22,2
1	4,7	0,52	0			0	0	1	29
1	2,2	0,55	0			0	0	1	33,4
1	2,8	0,59	0			0	0	1	30,9
1	2,9	0,56	0			0	0	1	29
1	3,1	0,51	0			0	0	1	28,1
1	2	0,69	1			0	0	1	26,1
1	3,2	0,68	1			0	0	1	31
0	1,9	0,71	1			1	0	0	14,5
1	3,8	0,68	1			1	0	0	16,7
1	2,5	0,73	1			1	0	0	17,8
1	2,6	0,72	1			1	0	0	20
1	3	0,68	1			2	1	1	41
1	3	0,71	1			1	0	0	16
0	1,7	0,71	1			2	1	1	41
1	2,2	0,69	1			1	0	0	14,5

1	2	0,62	0	2	1	1	35
1	3,9	0,67	1	1	0	0	14,4
1	2	0,73	1	1	0	0	20
1	2,7	0,65	1	1	0	0	13
1	1,9	0,66	1	1	0	0	13,8
1	2,7	0,61	0	1	0	0	21,1
1	2,9	0,53	0	1	0	0	22,3
1	4,9	0,66	1	0	0	1	31
1	5	0,72	1	0	0	1	32,4
1	4,9	0,56	0	0	0	1	29
1	5	0,51	0	0	0	1	39
1	2,1	0,72	1	0	0	1	29
1	2,6	0,74	1	1	0	0	16,2
1	4,1	0,67	1	1	0	0	17,1
1	3	0,64	1	2	1	1	41
1	3,1	0,76	1	1	0	0	16,5
1	2,3	0,77	1	1	0	0	15,3
1	3,7	0,78	1	1	0	0	14
1	3,8	0,78	1	0	0	1	30,4
1	2,6	0,66	1	1	0	0	12
1	2,9	0,65	1	1	0	0	15,4
1	3,3	0,78	1	1	0	0	18,1
1	3,1	0,73	1	1	0	0	19,5
1	3,2	0,67	1	0	0	1	33,7
1	3,9	0,78	1	0	0	1	34,9
0	1,2	0,64	1	0	0	1	30,6
1	2,1	0,68	1	0	0	1	35,7
1	2,7	0,78	1	1	0	0	19,2
1	2,4	0,7	1	1	0	0	11,3
1	2,2	0,61	0	1	0	0	19
1	2,7	0,53	0	1	0	0	18,1
1	3,9	0,78	1	1	0	0	13
1	3,2	0,84	1	1	0	0	13,6
1	3,5	0,86	1	1	0	0	17
1	3,7	0,76	1	1	0	0	18
1	3,9	0,75	1	0	0	1	30
1	2,4	0,73	1	1	0	0	14
1	3	0,76	1	1	0	0	23,3
1	2,6	0,78	1	1	0	0	13
1	4	0,68	1	2	1	1	38,5
1	2,9	0,65	1	0	0	1	27,9
1	2,4	0,76	1	1	0	0	19
1	2,4	0,76	1	1	0	0	10
1	3,5	0,78	1	1	0	0	10,4
1	3	0,85	1	1	0	0	14,9
1	3,8	0,83	1	0	0	1	27,9
0	1,5	0,78	1	1	0	0	23

AODsp	AODNbajo	AODNalto	AO VD	AO IR	AOIRsp	PLC	TTO ANTICOAG	Ctsp
0	0	1	4	0,83	1	1 AAS	1	
0	0	1	3,9	0,83	1	0 AAS	1	
0	0	1	3,8	0,76	0	0 N	0	
0	0	1	4,2	0,7	0	0 N	0	
0	0	1	5	0,8	0	1 AAS	1	
0	0	1	5,2	0,75	0	1 AAS	1	
1	0	0	1,9	0,76	0	1 AAS	1	
0	0	1	3,5	0,76	0	0 N	0	
1	0	0	2,6	0,72	0	1 N	0	
2	1	1	9,1	0,75	0	0 N	0	
1	0	0	1,7	0,64	0	1 AAS	1	
1	0	0	2,5	0,67	0	1 AAS	1	
0	0	1	4,1	0,74	0	1 AAS	1	
0	0	1	3,9	0,69	0	1 AAS	1	
0	0	1	3,3	0,79	0	0 N	0	
0	0	1	4,3	0,81	0	1 N	0	
0	0	1	4,4	0,84	1	0 sintrom	1	
0	0	1	4,1	0,89	1	0 sintrom	1	
0	0	1	4,4	0,88	1	0 AAS	1	
0	0	1	4,9	0,85	1	1 AAS	1	
0	0	1	4,3	0,76	0	1 AAS	1	
0	0	1	2,8	0,88	1	0 N	0	
1	0	0	2,6	0,88	1	1 Plavix	1	
0	0	1	4,9	0,84	1	0 Plavix	1	
0	0	1	3,8	0,87	1	1 AAS	1	
1	0	0	2,4	0,89	1	0 N	0	
1	0	0	2,4	0,84	1	1 N	0	
0	0	1	6	0,89	1	1 N	0	
0	0	1	4	0,84	1	0 N	0	
2	1	1	7	0,79	0	0 N	0	
0	0	1	6,1	0,77	0	0 AAS	1	
0	0	1	4,2	0,84	1	0 AAS	1	
0	0	1	6,8	0,78	0	0 N	0	
0	0	1	4,4	0,78	0	0 N	0	
0	0	1	6,8	0,65	0	0 N	0	
0	0	1	4	0,77	0	0 N	0	
2	2	1	6,9	0,78	0	0 N	0	
0	0	1	3,7	0,78	0	0 N	0	
0	0	1	4,6	0,78	0	0 N	0	
0	0	1	4,7	0,73	0	1 N	0	
0	0	1	4	0,77	0	0 N	0	
0	0	1	4	0,83	1	1 AAS	1	
0	0	1	4,2	0,84	1	1 N	0	
0	0	1	3,9	0,84	1	1 N	0	
0	0	1	3	0,85	1	1 sintrom	1	
0	0	1	5,4	0,87	1	1 AAS	1	
1	0	0	2,2	0,76	0	0 N	0	
0	0	1	5,4	0,77	0	1 AAS	1	
1	0	0	2,4	0,83	1	1 AAS	1	

2	1	1	10,3	0,68	0	1 AAS	1
0	0	1	3,9	0,73	0	1 AAS	1
0	0	1	2,8	0,86	1	1 N	0
0	0	1	6	0,85	1	1 N	0
0	0	1	5	0,75	0	1 N	0
0	0	1	6,3	0,7	0	0 N	0
0	0	1	5,4	0,72	0	0 N	0
2	1	1	8	0,72	0	1 AAS	1
2	1	1	9,1	0,72	0	1 AAS	1
2	1	1	8,9	0,79	0	0 N	0
2	1	1	9	0,75	0	0 N	0
2	1	1	8	0,78	0	0 N	0
0	0	1	3,2	0,84	1	0 N	0
0	0	1	4,5	0,76	0	1 N	0
2	1	1	10	0,76	0	1 N	0
0	0	1	5,8	0,87	1	0 N	0
0	0	1	4,6	0,89	1	0 N	0
0	0	1	3,9	0,87	1	0 AAS	1
0	0	1	6,5	0,89	1	0 AAS	1
0	0	1	3	0,85	1	1 sintrom	1
0	0	1	4,5	0,71	0	1 sintrom	1
0	0	1	5,2	0,87	1	0 hemovas	1
0	0	1	5,6	0,81	1	0 hemovas	1
2	1	1	6,9	0,83	1	1 sintrom	1
0	0	1	6,1	0,87	0	1 sintrom	1
0	0	1	3,7	0,88	0	1 AAS	1
2	1	1	9	0,75	1	1 AAS	1
0	0	1	4,1	0,83	1	0 AAS	1
0	0	1	3,8	0,87	1	0 AAS	1
0	0	1	4	0,77	0	0 AAS	1
0	0	1	4,3	0,76	0	0 AAS	1
1	0	0	2,6	0,88	1	1 sintrom	1
1	0	0	2,8	0,88	1	1 sintrom	1
0	0	1	4,9	0,87	1	0 sintrom	1
0	0	1	5	0,84	1	0 sintrom	1
2	1	1	7	0,87	1	0 Plavix	1
1	0	0	2,6	0,88	1	0 Plavix	1
0	0	1	5,3	0,84	1	0 AAS	1
2	1	1	8,9	0,89	1	0 AAS	1
2	1	1	10,3	0,84	1	1 N	0
0	0	1	5,4	0,84	1	1 N	0
0	0	1	5	0,79	0	0 AAS	1
0	0	1	3,2	0,87	1	0 AAS	1
0	0	1	4	0,86	1	0 AAS	1
0	0	1	5,7	0,86	1	0 AAS	1
0	0	1	5,8	0,84	1	0 sintrom	1
0	0	1	6,7	0,75	0	0 sintrom	1

CT	LDL	HDL	TG	ATE	ATE sp
6,55	4,22	1,1	1	4,77	1
6,6	4,21	1,1	1	4,76	1
3,7	2,48	0,97	0,6	2,54	0
3,7	2,48	0,97	0,6	2,54	0
5,4	4,05	0,53	1,8	6,79	1
5,4	4,05	0,53	1,8	6,79	1
5,5	3,95	0,6	1,2	2,4	0
5,5	3,85	0,57	1,1	2,23	0
5	3,35	1,35	0,7	2,47	0
5,1	3,4	1,4	0,8	2,47	0
5	3,2	1,3	0,8	2,25	0
5	3,1	1,32	0,8	2,25	0
5	3	1,22	0,7	2	0
5	3	1,24	0,8	2	0
5,4	2,96	1,03	1	2,34	0
5,3	2,8	1	1	2,2	0
5,7	4,17	1,02	1,2	3,73	1
5,7	4,2	1,03	1,2	3,8	1
7,4	4,6	3,03	0,9	3,41	1
7,4	4,6	3,03	0,9	3,41	1
11	5,4	0,65	1,35	2,67	0
6,8	5	0,75	1,25	2,67	0
5,5	4,8	1,01	1,4	3,23	1
5,55	4,76	0,9	1,8	3,4	1
5,45	3,98	0,8	1,2	2,24	0
5,45	4,16	0,9	1	6,7	1
5,55	4,2	0,8	1	6,7	1
5,45	4,2	0,8	1,3	2,6	0
4,5	2,9	0,85	1,7	3,54	1
4	2,3	0,8	1,3	3	0
5,4	2,4	0,9	1,2	2,66	0
4,7	2,2	0,8	0,3	2,44	0
4,3	2,34	0,7	1,2	2,54	0
4,2	2,56	0,7	1,7	2,45	0
4	3,01	0,98	1,5	2,43	0
4,1	2,18	0,8	1,3	2,35	0
5	2,4	0,85	1,3	3,01	0
4,3	2,6	0,89	1,7	1,78	0
5,2	2,1	0,87	1,5	1,9	0
4,1	2,7	0,89	1,4	2,22	0
4,2	2,8	0,8	1,5	2,54	0
4,7	2,3	0,9	1,6	2,67	0
4,7	3,03	0,93	1,3	2,54	0
5,5	4,22	0,92	1,3	2,4	0
5,65	4,18	1,1	1,2	3,31	1
5,67	4,21	1	1,2	3,34	1
5	3,2	0,9	0,9	2,2	0
5	3,44	0,8	0,9	2,3	0
5,2	3,4	0,9	0,86	3,3	1

5,3	4,22	0,9	0,85	3,2	0
7,7	5,98	0,82	2	6,26	1
7,7	5,99	0,8	2	6,26	1
6	4,9	0,9	1	5,4	1
6	4,9	0,9	1	5,4	1
3	1,3	0,89	1,7	2,25	0
3	1,35	0,88	1,7	2,25	0
6	5,1	0,9	1,7	3,44	1
6	4,8	1	1,8	3,45	1
4	2,8	0,8	0,9	3,33	1
4	2,8	0,8	0,9	3,33	1
5,4	3,8	0,83	1,8	4,34	1
5,4	3,76	0,83	1,8	4,34	1
4,8	3,27	1,16	0,8	2,76	0
4,8	3,27	1,16	0,8	2,76	0
5,1	3	1,1	0,9	2,5	0
5	3	1	0,8	2,45	0
5,5	2,54	1	0,89	2,33	0
5	2,44	0,9	0,86	2,34	0
6	4,33	0,8	0,78	3,1	0
6	4,55	0,9	1,4	3,45	1
5	4	1,2	1,2	3,55	1
5	3	1	1,1	3,44	1
6	4,33	1	1	3,4	1
4	4	1	0,88	2,23	0
6	4,23	1,2	0,97	2,34	0
6	4,34	0,9	0,87	2,55	0
5	3	0,9	0,85	2,33	0
5	3	0,8	0,8	2,77	0
5	2,2	0,8	0,8	2	0
5	2,3	0,9	0,8	2	0
6	4,33	0,8	0,85	2,5	0
5	3	0,8	0,88	2,7	0
5	3	0,8	0,87	2,4	0
5	3	0,81	0,81	2,2	0
3,4	2,18	0,84	0,8	2,7	0
3,4	2,18	0,84	0,8	2,7	0
4	3	0,91	0,98	2,31	0
4	2,22	0,92	0,99	2,22	0
6	5,4	0,9	0,98	2,22	0
6	4,8	0,99	0,89	2	0
4	2,12	0,92	0,84	2,65	0
4	2,44	0,87	0,88	2,98	0
5	2,44	0,78	0,87	2,25	0
5	2,55	0,88	0,89	2,33	0
4	2,56	0,78	0,9	3,4	1
4	3	0,79	0,9	3,4	1