

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**EFFECTIVIDAD ACTUAL DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA DE SODIO ANTE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA DETERMINAR EL ÁREA DE TRATAMIENTO EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

**Por**

**DRA. MARIANA FERNÁNDEZ MAR**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA**

**Febrero, 2017**

**EFFECTIVIDAD ACTUAL DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA DE SODIO ANTE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA DETERMINAR EL ÁREA DE TRATAMIENTO EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

**Aprobación de la tesis:**



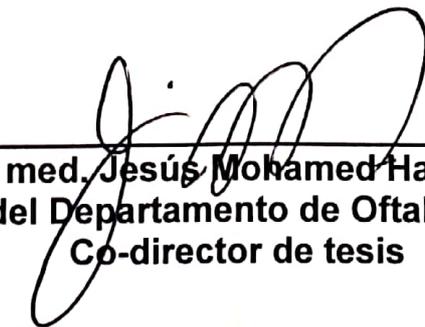
**Dr. med. Jesús Hernán González Cortés**  
Director de tesis



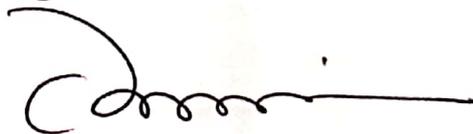
**Dra. Sandra Luz Treviño Rodríguez**  
Co-director de tesis



**Dr. med. Alejandro Martínez López-Portillo**  
Co-director de tesis



**Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho**  
Jefe del Departamento de Oftalmología  
Co-director de tesis



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA

A mis padres, **Salvador y Ana Delia**; por sembrar en mí los ideales y valores que hoy cosecho.

A mis hermanas, **Ana Julieta y Cecilia Berenice**; por ser mis cómplices y compañeras de vida.

A **Julio Sergio**; por ser y darme el amor que necesitaba.

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por bendecirme tanto y darme el privilegio de ser parte de ésta hermosa profesión.

Al **Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsho**, por darme la oportunidad de formarme en ésta institución que me llena de orgullo; por apadrinarme con sus consejos, enseñanzas y apoyo incondicional.

Al **Dr. Med. Jesús Hernán González Cortés**, por permitirme ser parte de su proyecto de tesis, por sus enseñanzas, por ser un ejemplo a seguir, y generar en mí, una fuente de admiración, inspiración y respeto.

A mis profesores **Dr. Med. Karim Mohamed, Dr. Med. Martín César Fernández, Dr. Med. Ezequiel Treviño, Dr. Med. Humberto Cavazos, Dr. Med. Alejandro Martínez, Dr. Gerardo Villarreal, Dr. Edgar Cuervo, Dr. Med. Hugo Treviño, Dra. Sandra Luz Treviño, Dra. Marissa Fernández y Dr. Jibrán Mohamed** por todos y cada uno de sus conocimientos compartidos, por su guía en la realización de mi preparación como oftalmóloga. Llevaré conmigo siempre una parte de ustedes en el ejercicio de ésta profesión.

A **Elena Tovar**, por todo su esfuerzo, tiempo y consejos, pero sobretodo por su apoyo incondicional durante ésta etapa de formación.

A mis compañeros de generación, amigos, casi hermanos **Fer, Abraham, Rubis y Susy**, gracias por hacerme sentir querida, apoyada, comprendida en éstos tres años juntos; estoy segura que seguiremos creando nuevas experiencias juntos.

A mis amigos residentes **Idi, Vero, Jero, Marissi, Dante, Gonzo, Beto, Efri, Lily, Julio, Yuni, Yara, Mara, Corral, Cepeda, Iker, Caty, César, Alan y Jonathan**, gracias por las anécdotas, enseñanzas y risas compartidas.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN. ....	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN. ....	12
2.1 ANTECEDENTES. ....	24
2.1.1 MARCO TEÓRICO . ....	28
2.2 JUSTIFICACIÓN. ....	29
2.3 ORIGINALIDAD. ....	30
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS. ....	31
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS. ....	32
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	34
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. ....	40

Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN. ....	45
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN. ....	48
Capítulo IX	
9. ANEXOS	
9.1 Carta de aprobación del Comité de ética en Investigación	49
9.2 Listado de procedimientos de estudio. ....	51
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA. ....	52
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO. ....	59

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Escala Final de gravedad de la retinopatía diabética . . . . .	17
2. Escala de severidad del edema macular diabético . . . . .	18
3. Clasificación Angiográfica del EMD . . . . .	20
4. Clasificación morfológica del EMD según la OCT. . . . .	21
5. Estudios previos que correlacionan FAG y OCT para la evaluación del EMD . . . . .	28
6. Características de los casos en estudio según la OCT . . . . .	40
7. Área de EMD cuando la OCT y FAG se observaron de forma separada . . . . .	41
8. Área de EMD delimitada en la OCT y FAG, cuando se observaron al mismo tiempo por Examinador 1, 2 y 3 . . . . .	41
9. Diferencia del área marcada en FAG y OCT en la primera (por separado) y segunda (juntos) etapa del estudio . . . . .	42
10. Concordancia entre el tratamiento sugerido al ver la OCT ó FAG por separado (primera etapa) contra la decisión terapéutica al ver ambos estudios juntos (segunda etapa). (Concordancia Intraobservador) . . . . .	43
11. Concordancia entre el tratamiento sugerido por Examinador 1 y 2 al evaluar la OCT y FAG por separado (primera etapa) ó juntos (segunda etapa) con la evaluación del examinador 3 al ver ambos estudios juntos (Estándar de Oro del estudio) (Concordancia Inter-observador) . . . . .	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

**DM:** Diabetes Mellitus

**ENEC:** Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas

**RD:** Retinopatía diabética

**EMD:** Edema macular diabético

**WESDR:** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study

**HbA1c:** hemoglobina glucosilada

**TDCC:** Trial Diabetes Control and Complications

**OCT:** Tomografía de coherencia óptica

**FAG:** Angiografía con fluoresceína de sodio

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular

**IGF-I:** Factor de crecimiento insulínico tipo 1

**GDRPG:** Global Diabetic Retinopathy Project Group

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

**RDNP:** Retinopatía Diabética No Proliferativa

**RDP:** Retinopatía Diabética Proliferativa

**CAR:** Características de alto riesgo

**EMCS:** Edema macular clínicamente significativo

**EMCNS:** Edema Macular Clínicamente No Significativo

**SD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

**AMIR:** Anomalías microvasculares intraretinianas

**AngioOCT:** Angiografía de la tomografía de coherencia óptica

## **CAPITULO I**

### **1. RESUMEN**

**Mariana Fernández Mar**

**Fecha de Obtención de Grado:  
Febrero, 2017**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Medicina**

**Título del Estudio: EFECTIVIDAD ACTUAL DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA DE SODIO ANTE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA DETERMINAR EL ÁREA DE TRATAMIENTO EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

**Número de páginas: 59**

**Candidato para el grado de  
Especialidad en Oftalmología**

**Área de Estudio: Ciencias de la Salud**

- **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:**

El EMD es la causa más común de disminución de la agudeza visual en diabéticos. Es importante actualizar el método diagnóstico más eficaz para su evaluación y plan de tratamiento. El objetivo del estudio fue demostrar la efectividad de la OCT en relación a la FAG para determinar el tratamiento en el

EMD. Se realizó un estudio transversal, observacional y no ciego; que incluyó 100 casos de 75 pacientes; se analizó la FAG y la OCT de cada caso (de manera aislada y de forma simultánea), por 3 examinadores (con un grado académico distinto de conocimientos en Retina: Residente de 3er año, Oftalmólogo general y Oftalmólogo especialista en Retina) y se delimitó en cada caso el área de EMD y se indicó el tratamiento sugerido: Anti-VEGF, fotocoagulación láser, terapia combinada (Anti-VEGF + Fotocoagulación láser), esteroide intravítreo ú observación.

- **Resultados:**

El área media de edema macular en la OCT de  $8.3 \text{ mm}^2 (\pm 7)$ ,  $7.5 \text{ mm}^2 (\pm 6.1)$ ,  $9.4 \text{ mm}^2 (\pm 8.3)$ , para examinador 1, 2 y 3 respectivamente; y un área media de edema macular en la FAG de  $12.5 \text{ mm}^2 (\pm 9.7)$  para el examinador 1,  $11 \text{ mm}^2 (\pm 9.9)$  para el examinador 2 y  $12.4 \text{ mm}^2 (\pm 11.0)$  para el examinador 3. La diferencia del área de edema macular marcada en la primer evaluación de la OCT (sin ver la FAG) con el área de edema macular marcada en la segunda evaluación de la misma (viendo FAG y OCT simultáneas), fue menor a 1 mm para el examinador 1 y 2; y menor a 2 mm para el examinador 3, lo cuál no representó ninguna significancia estadística en la decisión terapéutica del EMD. No hubo ninguna relación estadísticamente significativa entre la cantidad de edema macular y el tratamiento indicado. La concordancia del tratamiento indicado basado en la OCT y el indicado basado en la OCT y FAG (simultáneas)

fue de más del 80% para los 3 examinadores, sin presentar una relación lineal a su nivel de conocimientos en Retina.

Se encontró como limitación a la OCT la dificultad para diagnosticar la isquemia macular, aún para el examinador 3; sin embargo, en este estudio, el 100% de los casos con isquemia macular tenían un componente edematoso, por lo que la presencia de isquemia en la FAG no modificó el tratamiento indicado al observar sólo la OCT.

- **Conclusiones y Contribuciones:**

La OCT es una herramienta diagnóstica que permite planear de forma certera el tratamiento en los pacientes con EMD, siendo innecesario en la mayoría de los casos complementarla con la FAG.

Dr. med. Jesús Hernán González Cortés  
Profesor del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario “Dr. José E. González”  
Facultad de Medicina, U.A.N.L.  
Director de Tesis

## CAPITULO II

### 2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública mundial. En el año 2011, se estimaron 347 millones de personas afectadas en el mundo, cifra que se espera aumente a 552 millones para el año 2030<sup>1</sup>.

En México, la encuesta nacional de enfermedades crónicas (ENEC) la ha identificado, como un problema de salud pública de alta prioridad, ya que se estima la padecen entre 12 a 14 millones de personas, con una prevalencia del 6.7% en el grupo de edad de 20 a 29 años, del 9.6% entre los 30 y 39 años, del 13.8% entre los 40 y 49 años, y del 17.9% en mayores de 50 años<sup>2,3</sup>.

Existen múltiples complicaciones sistémicas asociadas a la DM, presentándose la retinopatía diabética (RD) hasta en el 40% de los afectados<sup>3,4</sup>, representando la principal causa de ceguera en personas en edad productiva, y siendo, el edema macular diabético (EMD), la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual relacionado a diabetes<sup>5,6</sup>.

#### **Factores de Riesgo**

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar retinopatía diabética se encuentra el tiempo de evolución de la diabetes y el tipo de diabetes. De manera que, 98% de los diabéticos tipo 1 y el 60% de los tipo 2, sufren RD en algunos de sus grados después de 20 años de evolución de su enfermedad<sup>7</sup>.

*El Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)*, estudio epidemiológico con un seguimiento a 4, 10 y 14 años, permitió conocer la historia natural de la RD y su relación con diferentes factores sistémicos. Sus principales hallazgos son: evidenciar que la RD severa es muy rara en los cinco primeros años de diagnóstico, que el riesgo de progresión de la RD a una forma severa aumenta con la duración de la enfermedad y que los pacientes con cifras altas de HbA1c o con microalbuminuria tienen un riesgo tres veces mayor de presentar RD a corto plazo<sup>5,7</sup>.

*El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, estudio de cohorte de pacientes con DM tipo 2, evaluaron el beneficio del tratamiento optimizado con insulina, en relación a, la aparición de complicaciones microvasculares, no sólo a nivel ocular, sino también sobre la nefropatía, la neuropatía y la enfermedad cardiovascular. Su principal hallazgo fue observar que conforme se tenía un nivel óptimo de hemoglobina glucosilada (HbA1c), de menos del 7.0 %, se disminuía el riesgo de progresión de la RD, de aplicación de fotocoagulación láser, de hemorragia vítrea y de cirugía de catarata. También demostró que el control de la hipertensión arterial y la hiperlipemia disminuía la aparición y progresión del EMD<sup>8</sup>.

*El Trial Diabetes Control and Complications (TDCC)*, estudio prospectivo aleatorizado sobre dos cohortes de pacientes diabéticos tipo 1, una sin RD y otra con RD leve-moderada, en los que se investigó el efecto de la terapia con insulina sobre la aparición y progresión de RD en cada grupo. Sus principales conclusiones son que el tratamiento optimizado con insulina es benéfico con cualquier tiempo o grado de evolución de la enfermedad, si bien su beneficio es mayor cuanto antes

se instaure; además concluyeron que, la terapia intensiva disminuye significativamente la incidencia de nuevos casos de RD y la progresión de la RD a forma severas y proliferantes, así como de edema macular<sup>9</sup>.

Dentro de otros factores de riesgo, están los cambios hormonales asociados como la pubertad y el embarazo que pueden acelerar la aparición de la RD; además, factores genéticos relacionados con el desarrollo y la progresión de la RD, como las personas con HLA-DR4, quienes tienen una mayor prevalencia de retinopatía proliferativa. La aparición de microalbuminuria como marcador de enfermedad microvascular aumenta la probabilidad de desarrollar RD<sup>10,11</sup>.

Desde el punto de vista ocular existen algunos factores que pueden ser considerados de riesgo para el desarrollo y progresión de RD como son la hipertensión ocular, el antecedente de oclusión venosa retiniana, la presencia de inflamación ocular, traumatismos oculares y el tratamiento con radioterapia. De igual manera existen factores locales que protegen frente al desarrollo de la RD, como la miopía, la atrofia del epitelio pigmentado retiniano o el desprendimiento de vítreo posterior<sup>7</sup>.

## **Etiopatogenia**

*Teoría de daño neuronal:* En la retina, el metabolismo de la glucosa es principalmente por glicólisis, y los metabolitos se dirigen del endotelio vascular, pasando por los astrocitos, hacia las neuronas; mientras que, en las capas externas el metabolismo es por fosforilación oxidativa y los metabolitos llegan a las células de Müller y a los fotorreceptores desde la coroides, pasando por el epitelio

pigmentado. De tal manera que, las capas internas de la retina son más susceptibles a los cambios hipóxicos que las capas externas que reciben mayor presión de oxígeno. Una posible relación entre las anomalías vasculares y las neurológicas pueden ser los cambios en las células gliales en la fase precoz de la RD. La barrera hemoretiniana puede alterarse por los niveles altos de glutamato, lo que puede conducir a la muerte neuronal debido a la alteración en la homeostasis del calcio por sobre-estimulación del glutamato<sup>7,12</sup>.

La teoría del daño neuronal en la RD se demuestra en las pruebas funcionales, como pruebas de discriminación en los colores, campos visuales y prueba de sensibilidad de contraste, que presentan alteraciones antes que los cambios microvasculares observados por tomografía de coherencia óptica (OCT) o por angiografía con fluoresceína de sodio (FAG).

La microglia se activa debido a la alteración de la expresión de los ligandos o receptores, lo cual produce citocinas proinflamatorias y expresión de moléculas de adhesión, que promueve la leucocitosis. La expresión de citocinas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés Vascular Endothelial Growth Factor) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I, por sus siglas en inglés Insulin-like Growth Factor 1), está aumentada en la diabetes, cerrando el círculo de hipoxia retiniana con un daño vascular progresivo resultando en edema macular y neovascularización<sup>13</sup>. El estrés del retículo endoplásmico en el paciente diabético también participa en la pérdida de los pericitos y la neovascularización<sup>14</sup>.

La visión en la diabetes se afecta por incremento de la permeabilidad vascular y falta de perfusión capilar, con el consecuente engrosamiento de la retina, edema macular y exudación de lípidos. Además, la disfunción neuronal se manifiesta con disminución a la adaptación en la oscuridad y discromatopsia<sup>14</sup>.

### **Clasificación de la Retinopatía Diabética**

En la actualidad, existe una clasificación elaborada por un grupo multidisciplinario, el *Global Diabetic Retinopathy Project Group* (GDRPG), la cual, está basada en el trabajo realizado por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

La clasificación actual de la retinopatía diabética se divide en los siguientes estadios según ETDRS (Tabla 1):

- *Sin retinopatía*: No se observan lesiones características al examen oftalmoscópico. (nivel 10 de la EDTRS).
- *Retinopatía diabética no proliferativa*: A su vez se divide en leve, moderada, severa y muy severa. Al inicio sólo se encuentran microaneurismas retinianos, se observan como puntos rojos pequeños de bordes muy nítidos. Le siguen las hemorragias retinianas en número inferior a 20 en los cuatro cuadrantes. Pueden existir exudados duros o lipídicos y blandos o algodinosos y además dilataciones venosas arrosariadas en un solo cuadrante. Las dilataciones venosas consisten en zonas bien localizadas de dilatación con zonas de estrechez venosa, como cuentas de un

rosario. El trayecto venoso se vuelve tortuoso y en ocasiones parece bifurcado (niveles 35 y 43) con probabilidad de progresión a RD proliferativa.

- *Retinopatía proliferativa:* En estricto criterio corresponde a la presencia de vasos de neoformación con bandas por gliosis que terminan con tracción de la retina.

Tabla 1. Escala Final de gravedad de la retinopatía diabética <sup>15</sup>	
<b>No RD aparente</b>	DM sin lesiones en funduscopia.
<b>Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP)</b>	
<i>RDNP leve:</i>	Microaneurismas con hemorragias retinianas leves, exudados duros, exudados blandos.
<i>RDNP moderada:</i>	Lesiones más avanzadas que en la leve, pero menos que en la severa.
<i>RDNP severa:</i>	Uno de los siguientes criterios: Microaneurismas ó hemorragias severas en los 4 cuadrantes. Arrosamiento venosos en al menos 2 cuadrantes. Anomalías microvasculares intraretinianas moderado ó extenso en al menos un cuadrante.
<i>RDNP muy severa:</i>	Al menos dos de los criterios de RDNP Severa, sin neovascularización.
<b>Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)</b>	
Sin Características de alto riesgo (CAR) (Temprana ó inicial):	Neovascularización extrapapilar en cualquier extensión sin Hemorragia vítrea ó preretiniana, Neovascularización papilar de extensión menor a un cuarto del área papilar.
<i>Con CAR:</i>	Neovascularización a un cuarto del área papilar, Hemorragia preretiniana ó vítrea con neovascularización papilar de cualquier extensión ó con neovascularización extrapapilar a media área papilar.
<i>Avanzada ó grave:</i>	Hemorragias vítreas muy extensas, Desprendimiento de retina traccional, glaucoma neovascular, ptisis bulbi.

Además, la ETDRS introdujo el término “Edema macular clínicamente significativo (EMCS)” y lo clasificó como muestra la Tabla 2.

Tabla 2. Escala de severidad del edema macular diabético <sup>16</sup>	
<b>Edema Macular Clínicamente Significativo:</b> Uno ó más de los siguientes:	
1. SEVERO:	Engrosamiento de la retina a menos de 500 $\mu\text{m}$ del centro de la mácula.
2. MODERADO:	Exudados duros a menos de 500 $\mu\text{m}$ del centro de la mácula con engrosamiento de retina adyacente.
3. LEVE:	Una zona de engrosamiento de la retina de un área de disco ó mayor, localizada a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.
<b>Edema Macular Clínicamente No Significativo (EMCNS):</b> Ninguno de los anteriores.	

## Diagnóstico

El diagnóstico de la RD se basa en la semiología clínica e identificación oftalmoscópica de las alteraciones retinianas descritas, documentando la presencia o ausencia de alteraciones vasculares con estudios diagnósticos como la FAG y la angiografía con verde de indocianina, que permiten evaluar las estructuras del fondo ocular y detectar fugas de éstos materiales o daños causados a los vasos sanguíneos que nutren la retina; y complementando la evaluación de la región macular con la OCT.

La angiografía con fluoresceína de sodio es el mejor estudio para evaluar la circulación retiniana, mientras que, la angiografía con verde de indocianina lo es

para el estudio de los vasos profundos de la capa coroidea<sup>17</sup>. Ambos son colorantes que fluorescen (foto sensitivos) en presencia de la luz visible (fluoresceína) o rayos infrarrojos que son invisibles (indocianina) y requieren de cámaras fotográficas sensibles a estos rayos de luz.

El estudio de la FAG comprende tres fases: la *temprana*, formada por una fase prearterial, fase arterial, fase arteriovenosa y venosa; fase *media* o *de recirculación* y fase *tardía*. En la RD hay lesiones hemorrágicas, exudativas y necróticas o isquémicas<sup>18</sup>. Dentro de los efectos secundarios por el uso del colorante se encuentran los considerados “normales” (coloración amarilla de piel y orina), transitorios (náusea y vómito, alérgicas severas, anafilaxia, edema de glotis, colapso cardiovascular) y por extravasación del colorante (dolor local o necrosis)<sup>19,20</sup>.

En relación al edema macular, la FAG se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico de ésta patología, provee una evaluación cualitativa de la fuga vascular, esencial para el tratamiento de las lesiones<sup>21</sup>, es un estudio altamente efectivo para evaluar los vasos sanguíneos retinianos, la perfusión macular y el patrón de fuga causando edema. Aunque clínicamente es muy útil, no contribuye mucho a la evaluación de la morfología retiniana y su patrón de engrosamiento.

En 1991 se patentó la técnica de la OCT, convirtiéndose en una herramienta que revolucionaría la práctica clínica de la oftalmología<sup>22,23,24</sup>; es una técnica de imagen no invasiva que permite la evaluación morfológica mediante la producción de imágenes bi- ó tridimensionales de la retina de alta resolución, así como, medidas cuantitativas. En el año 2006, se comercializó por primera vez la OCT de

dominio espectral (SD-OCT). La SD-OCT emplea la detección de ecos de luz simultáneos, midiendo el espectro de interferencia, usando un interferómetro con un espectrómetro de alta velocidad, alcanzando una tasa de escaneos de 20,000 a 52,000 A-scans por segundo y una resolución de 5 a 7  $\mu\text{m}$  en tejido.

La OCT es actualmente la técnica más precisa para la medición in vivo del grosor retiniano, lo que la convierte en una herramienta esencial para el diagnóstico y el monitoreo del tratamiento del EMD<sup>25,26</sup>, aunque aún hay discrepancia en cuanto a utilizar el grosor central medido por la OCT como estándar de oro para el diagnóstico y tratamiento del EMCS<sup>27,28,29</sup>.

Se ha clasificado el EMD según los hallazgos observados por FAG y OCT, como se indica en la Tabla 3 y 4.

Tabla 3. Clasificación Angiográfica del EMD <sup>30</sup>	
<b>Focal</b>	La fuga de fluoresceína proviene de lesiones capilares específicas (microaneurismas), que pueden ser varias simultáneas.
<b>Difuso</b>	La fuga se origina en plexos capilares dilatados, adyacentes a zonas sin perfusión, en fases tardías de la angiografía.
<b>Patrón cistoide petaloide</b>	
<b>Patrón cistoide en panal de abejas</b>	
<b>Isquémico</b>	

Tabla 4. Clasificación morfológica del EMD según la OCT <sup>31</sup>
1. Engrosamiento difuso de la retina
2. Edema macular cistoide
3. Edema con desprendimiento seroso del neuroepitelio
4. Engrosamiento de la hialoides posterior
5. Desprendimiento traccional de la retina

## Tratamiento

Un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre y de la hipertensión arterial, una dieta sana, ejercicio frecuente y una buena educación sanitaria del paciente diabético son los elementos esenciales que pueden prevenir o demorar la aparición de la retinopatía diabética. Los estudios DCCT y el UKPDS realizados en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, han demostrado claramente la importancia del control glicémico bajo tratamientos intensivos en la prevención y estabilización de la retinopatía diabética<sup>8,9,32,33</sup>.

El seguimiento de la glicemia ha de realizarse en base a los niveles de HbA1c por ser un parámetro de la glucemia media en las cuatro a seis últimas semanas. Desde el punto de vista oftalmológico, la prevención secundaria se basará en una detección temprana de la retinopatía y un adecuado seguimiento. De acuerdo a la Academia Americana de Oftalmología la frecuencia de revisiones del fondo de ojo deberá ser al momento del diagnóstico de la DM en los diabéticos tipo 2 y en los tipo 1 después de tres a cinco años de su diagnóstico y la norma será una revisión anual. Cuando se realice tratamiento médico, y en especial si es con insulina, las

revisiones oftalmoscópicas se realizarán anualmente. Cuando exista una retinopatía no proliferativa leve o moderada se debe hacer una FAG misma que tiene sus indicaciones en retinopatía diabética las cuales son: guía para establecer el patrón de tratamiento del edema macular clínicamente significativo, evaluar pérdida visual inexplicable, determinar zonas de no perfusión, diferenciar neovasos de anomalías microvasculares intraretinianas (AMIR). Cuando la severidad es mayor se reforzará la idea de que un control estricto con terapia intensiva con insulina puede frenar una mala evolución de la retinopatía, si bien se planteará ya el tratamiento con láser<sup>34</sup>.

La fotocoagulación láser es hoy en día el estándar de tratamiento de la RD; recomendándose la aplicación de cerca de 2500 disparos (dividido en sesiones) a través de la retina para considerarlo un tratamiento adecuado, que disminuye hasta en 50% de los casos el riesgo de pérdida severa de la visión. En la RDP con CAR la panfotocoagulación disminuye el riesgo de pérdida visual severa: en ojos no tratados, el riesgo es de 50%, en los tratados, de 20%<sup>35</sup>

Los factores de crecimiento vascular endotelial aumentan significativamente en el vítreo de pacientes con RDP y disminuyen con la panfotocoagulación, el uso de antagonistas de los factores de crecimiento vascular en inyecciones intravítreas han demostrado que reducen la neovascularización y el edema macular, facilitando la terapia con láser, pero se caracterizan por tener un efecto temporalmente limitado, se requieren hasta cuatro aplicaciones intravítreas, que además de costosas pueden complicarse con desarrollo de catarata, uveítis, desprendimiento de retina y endoftalmitis.<sup>7</sup>

En los últimos 5 años, el uso de corticoesteroides y agentes anti-VEGF intravítreos se han convertido de su común en la práctica clínica para el manejo del EMD y diversos ensayos clínicos han mostrado su mayor efectividad comparada con laser focal ó en rejilla<sup>36,37</sup>.

Cuando una retinopatía diabética proliferativa presenta hemorragia vítrea que impide el tratamiento láser, se valorará la realización de una vitrectomía con endofotocoagulación láser. Cuando la retinopatía proliferativa sea severa con proliferación fibrovascular que traccione la retina o la mácula, la panfotocoagulación parece aumentar la contracción de la proliferación, por tanto, la afectación macular, por lo que está indicada la vitrectomía con la remoción de las membranas y posterior endofotocoagulación. En resumen, la vitrectomía vía pars plana está indicada en aquellos casos en donde existe la presencia de una hemorragia vítrea que no se ha resuelto, hemorragia subhialoidea, glaucoma de células fantasma, desprendimiento traccional de la retina y edema traccional de la macula<sup>38,39</sup>.

## 2.1 ANTECEDENTES

Se han realizado estudios que comparan diversas técnicas de imagen para la evaluación y tratamiento del EMD.

Kang et al. en 2004<sup>40</sup>, en una serie de casos, retrospectivo observacional involucrando 145 ojos con EMCS, comparó mediante FAG y OCT los patrones observados en cada estudio concluyendo que la correlación de los cambios observados en la OCT con el patrón de fuga de la FAG es importante, sin embargo, concluyó que tener ambos estudios nos da un mejor entendimiento de las características del edema macular.

Así mismo, Soliman et al. en 2008<sup>41</sup>, estudiaron la relación entre los hallazgos observados por OCT y FAG en ojos con EMD, en un estudio retrospectivo observacional, obteniendo que el patrón de fuga focal por FAG no corresponde a ningún cambio anormal obvio en la OCT; que un engrosamiento localizado en la capa nuclear externa en OCT corresponde a fuga focal de microaneurisma en la FAG; que un engrosamiento difuso en la capa nuclear externa en la OCT corresponde a fuga difusa por angiografía; además que, una expansión cistoide de la capa nuclear externa se correlaciona con un patrón de fuga petaloide por angiografía y que una expansión cistoide de la capa nuclear interna se correlaciona con un patrón de fuga en panal de abejas, así mismo, un desprendimiento seroso foveal en la OCT no se correlacionó con ningún patrón claro por FAG; además, no hubo relación del patrón de fuga focal observado por FAG teniendo cambios obvios anormales en OCT en 4 ojos; concluyendo que la combinación de FAG y OCT

facilitaría el entendimiento y diagnóstico de los cambios ocurridos en el EMD, sin lograr determinar la utilidad individual de cada uno para establecer el tratamiento del mismo.

Yeung et al. en 2009<sup>42</sup>, en un estudio retrospectivo incluyendo 59 ojos, correlacionaron los cambios entre OCT y FAG, encontrando que hay una buena correlación entre el edema retiniano en capas externa por OCT y FAG, así como, cuando se observan cambios cistoides en las capas internas y externas, sin embargo, este estudio recomienda estudios prospectivos para definir la indicación actual tanto de la OCT como de la FAG.

Por su parte, Bolz et al. en 2009<sup>23</sup>, en un estudio prospectivo incluyendo 10 ojos comparó el patrón de fuga observado por FAG y los cambios morfológicos observados en OCT de alta definición en pacientes con EMD, y observaron alta consistencia entre el patrón petaloide y en panal de abejas de la FAG, con los espacios cistoides observados en la OCT; en cambio, no encontraron una correlación característica al observar patrones de fuga difusa. Además, encontraron que la presencia de fluido subretiniano sólo pudo ser identificado por la OCT, concluyendo que la combinación de ambos estudios mejoran el conocimiento de la patofisiología y patomorfología del EMD.

Danis et al. en 2010<sup>43</sup>, en un estudio multicéntrico evaluaron la asociación de los cambios en la FAG con la agudeza visual, OCT y fotografías funduscópicas para tratar de definir el rol actual de la OCT. Analizaron retrospectivamente 526 ojos de 79 clínicas, encontrando que algunas características de la FAG se correlacionan con las medidas de grosor retiniano de la OCT y la agudeza visual, pero otras no.

El grosor retiniano y el patrón de fuga de la FAG no siempre se correlacionan y refirieron como no clara la importancia de identificar el patrón de fuga por FAG.

Lima Gómez y Ramírez Sánchez en 2010<sup>44</sup>, publicaron un estudio observacional retrospectivo, incluyendo pacientes con EMCS, a los que se calificó el tipo angiográfico de filtración (difuso ó focal) y se comparó con el promedio de grosor retiniano y volumen macular. Encontrando una correlación significativa en los cambios observados para el patrón de filtración difusa, y concluyendo que es necesario continuar evaluando si la OCT puede sustituir a la FAG en la planeación del tratamiento del EMCS con filtración focal, ya que, en su revisión, la correlación no fue significativa.

Popa et al. en 2011<sup>45</sup>, compararon el patrón de resultados obtenidos por OCT y FAG en pacientes con EMD, obteniendo que el desprendimiento seroso foveal sólo puede distinguirse mediante OCT, mientras que la isquemia macular sólo podía distinguirse por FAG. El EMD debe ser diferenciado de la isquemia macular producida por oclusión de capilares del centro de la macula con ensanchamiento de la zona foveal avascular. La isquemia macular aislada no se trata con fotocoagulación láser. Además mostraron que la OCT permite la mejor examinación de la interfase vitreoretiniana y facilita el diagnóstico de EM traccional, identificando el componente traccional, habiendo una correlación significativa entre la presencia de tracción vitreoretinal y degradación funcional. El diagnóstico de componente traccional en el edema macular es importante ya que el abordaje terapéutico es distinto, ya que se ha demostrado que este tipo de edema no responde bien a tratamiento láser. En estos pacientes la cirugía vitreoretiniana puede ser considerada para liberar la tracción macular. El desprendimiento seroso de fovea

acompañado al edema macular se identifica sólo por OCT y no se logró identificar por FAG. Ellos concluyen que la OCT complementa la evaluación del edema macular sin descartar a la FAG.

Gallego-Pinazo et al., en 2011<sup>46</sup>, compararon la eficacia de la OCT y de la FAG para guiar la fotocoagulación laser en el EMD, realizaron un estudio prospectivo intervencional incluyendo 40 ojos, a un grupo se le realizó OCT y a otro FAG, los estudios se realizaron primero previo a su tratamiento y nuevamente a los 2 meses postratamiento, se evaluó la eficacia del tratamiento comparando la mejoría en la agudeza visual mejor corregida y los cambios observados en la OCT ó FAG según el grupo. El estudio mostró que la OCT es una técnica segura y efectiva equiparable a la FAG para guiar el tratamiento con fotocoagulación laser en el EMD.

Kozak et al, en 2014<sup>47</sup> comparó el plan de tratamiento con fotocoagulación láser para el EMD usando laser navegado (NAVILAS<sup>®</sup>), realizando FAG y la OCT antes del tratamiento y superimponiendo la imagen de éstos a la una foto de color de la retina, resultando el área promedio de fuga en la FAG significativamente menor al área de grosor macular elevado en la OCT, y reportando una mayor tendencia a poner más spots cuando la fotocoagulación láser se guiaba por la OCT.

## 2.1.1 MARCO TEÓRICO

<b>Tabla 5. Estudios previos que correlacionan FAG y OCT para la evaluación del EMD.</b>						
<b>Autor</b>	<b>Journal</b>	<b>Año</b>	<b>N</b>	<b>Resultados</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Ventajas</b>
Soliman, Sander <sup>17</sup>	Acta Ophthalmologica	2008	30	Fuga focal no se relacionó con ningún patrón en OCT. Fuga difusa y edema cistoide si se correlacionaron. Desprendimiento seroso foveal no se relacionó con ningún patrón en FA.	Retrospectivo Observacional	Alinean imágenes FAG y OCT con Corel Paint Shop Pro
Bolz, Ritter <sup>12</sup>	Ophthalmology	2009	10	Alta consistencia entre FA y OCT en edema macular cistoide. Los patrones de hiperfluorescencia difusa no se correlacionaron con cambios característicos en OCT. Líquido subretinal sólo se identificó por OCT.	Prospectivo	HD-OCT Superimponen una rejilla con Photoshop y comparan cada recuadro.
Yeung et al <sup>10</sup>	Ophthalmology	2009	59	Buena correlación entre cambios OCT y FA, excepto desprendimiento seroso foveal (No en FA). Pérdida de capas retina en OCT signo de isquemia.	Retrospectivo, observacional, transversal.	Spectralis domain OCT Alinean imágenes con Photoshop
Popa et al. <sup>15</sup>	Acta Médica Transilvanica	2011	228	Desprendimiento seroso foveal sólo puede distinguirse mediante OCT. Isquemia macular sólo podía distinguirse por FAG. OCT permite la mejor examinación de la interfase vitreoretiniana. OCT complementa la evaluación del edema macular sin descartar a la FAG	Retrospectivo	Tamaño muestra
Kozak et al.	Retina	2014	14	Tendencia a aplicar mayor cantidad de disparos cuando el tratamiento es guiado por OCT	Prospectivo	NAVILAS Spectralis OCT

## 2.2 JUSTIFICACIÓN

El edema macular es la principal causa de pérdida moderada de visión en los pacientes diabéticos. Es importante definir si la FAG sigue siendo el método diagnóstico más eficaz para determinar su tratamiento.

La FAG es un procedimiento invasivo que aunque es relativamente seguro al compararlo con otros procedimientos angiográficos, se han reportado complicaciones que van desde el 1.1% al 13% en pacientes diabéticos<sup>48,49</sup>.

En la OCT se puede cuantificar el edema macular, así como, evaluar su morfología, éstas ventajas y el ser un método no invasivo le han hecho ganar importancia en la práctica diaria oftalmológica para la evaluación del paciente con EMD. Considerando, que los pacientes con EMD, debido a su enfermedad de base (DM), tienen mayor riesgo de nefropatía, la OCT nos permite un seguimiento frecuente del edema macular, ya que, al no requerir algún medio de contraste, se disminuye el riesgo de nefrotoxicidad.

Es necesario comparar la información ofrecida por la OCT y la FAG para determinar si la OCT podría ser una herramienta suficiente para diagnosticar, tratar y seguir a los pacientes con EMD.

### **2.3 ORIGINALIDAD**

Existen diversos estudios que han tratado de correlacionar la información obtenida por la OCT y la FAG, sin embargo, ninguno ha podido determinar si la OCT podría ser suficiente para establecer el diagnóstico y un plan de tratamiento para el EMD, sin requerir a la FAG.

## **CAPITULO III**

### **3. HIPÓTESIS**

El plan terapéutico del EMD, basado en la FAG, es menos preciso, a diferencia de su planeación basada en la OCT, y puede generar una terapia insuficiente ó un sobretratamiento del mismo.

## **CAPITULO IV**

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo general**

Demostrar la efectividad de la tomografía de coherencia óptica en relación a la angiografía con fluoresceína de sodio para determinar el área de tratamiento en el edema macular diabético.

#### **4. 2 Objetivos específicos**

1. Evaluar la concordancia entre la OCT y la FAG para determinar el área de EMD.
2. Determinar el área de sobre tratamiento ó de terapia insuficiente al evaluar sólo con FAG y al evaluar sólo con OCT. (Se considerará como estándar de oro el resultado de observar ambos estudios juntos)
3. Evaluar la concordancia de la terapéutica indicada (fotocoagulación láser, aplicación de antiangiogénico intravítreo, terapia combinada, esteroide intravítreo, observación), entre la decisión guiada sólo por OCT, guiada sólo por FAG, y guiada al observar ambas pruebas diagnósticas.

4. Evaluar la concordancia interobservador e intraobservador para determinar el área de tratamiento de EMD al observar la OCT y la FAG de manera aislada y simultánea.
  
5. Evaluar la concordancia de la decisión terapéutica entre examinadores: Examinador 2 (Oftalmólogo sin subespecialidad en retina) y examinador 1 (Residente de 3er año) al observar solo OCT, sólo FAG ó al observar ambos estudios, en relación a la decisión terapéutica del examinador 3 (Especialista en Retina) cuando observó ambos estudios (Estándar de oro).

## **CAPÍTULO V**

### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **A.- Diseño metodológico del estudio**

Observacional, transversal, comparativo y no ciego.

#### **B.- Tipo de estudio**

Estudio descriptivo.

#### **C.- Población de estudio:**

Pacientes del Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con diagnóstico de edema macular diabético, a quienes se les solicitó para su evaluación FAG y OCT.

#### **D.- Criterios de inclusión y exclusión**

##### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus
- Pacientes con diagnóstico clínico de edema macular basado en: Mejor agudeza visual corregida (cartilla de Snellen), Tonometría por aplanamiento (Goldmann), biomicroscopía con lámpara de hendidura y fundoscopia estereoscópica directa con lupa de 90 dioptrías.

- Pacientes a los que se les solicitó FAG y OCT macular.
- Pacientes con diagnóstico de EMCS (con ó sin involucro central) por FAG o por OCT.

#### Criterios de Exclusión

- Pacientes que no padezcan diabetes mellitus.
- Pacientes que no presenten diagnóstico de edema macular clínicamente significativo.
- Pacientes con hemovítreo.
- Pacientes a los que no se les solicitó ambos estudios (FAG y OCT)
- Pacientes con las siguientes alteraciones de la interfase vitreoretiniana: Edema macular tractivo o por engrosamiento de la hialoides posterior, membranas epirretinianas, Agujero ó Pseudoagujero macular basados en la OCT.
- Pacientes con degeneración macular asociada a la edad, Obstrucciones vasculares de la retina ú otra maculopatía.

#### Criterios de Eliminación

- No lograr obtener una buena calidad de FAG y de la OCT por opacidad de medios.

## **E.- Descripción del diseño**

Se realizó un estudio observacional, transversal, comparativo, no ciego; en el que se incluyeron a pacientes del departamento de oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, que fueron programados en el área de laboratorio diagnóstico para FAG y OCT macular, que contaban con el diagnóstico edema macular diabético.

Se verifican los criterios de inclusión, exclusión y eliminación en cada caso y se elabora una base de datos con los pacientes incluidos, asignando a cada caso un número.

En cada caso, se seleccionan de cada juego de imágenes de FAG, sólo 6 que sean representativas del estudio, incluyendo la retinografía, imagen libre de rojo, una imagen en etapa inicial, una imagen en etapa intermedia y una imagen en etapa tardía. Se selecciona una de las imágenes de etapa inicial ó intermedia, en la que se pueda observar el patrón de fuga en el área macular; y utilizando el programa Photoshop<sup>®</sup>, se iguala la escala de dicha imagen, a una equivalente en la OCT, tomando como referencia dos puntos equidistantes de la papila óptica y se sobrepone un cuadrado de 6 x 6 mm, correspondiente al macular cube de la OCT; se verifica que la posición del macular cube sea muy similar en la OCT y FAG, revisando los puntos en los que éste cruza los vasos de la retina. Ya teniendo las 6 imágenes de la FAG editadas, se acomodan de forma cronológica en una plantilla del programa PowerPoint<sup>®</sup>, se agrupan en una sola imagen y se guarda como archivo .jpg, asignándole, como nombre de archivo, el número de caso más la

palabra FAG.

De ambas páginas (la que incluye el grosor macular, y la que incluye imágenes de alta definición) de la OCT, se recorta el nombre y registro; y se agrupan ambas imágenes en una sola plantilla de PowerPoint®, se guarda como archivo .jpg y se asigna, como nombre de archivo, el número de caso más la palabra OCT.

Se agrupa en una plantilla de PowerPoint®, ambas imágenes previamente editadas (FAG y OCT), y se guarda como archivo .jpg y se asigna, como nombre de archivo, el número de caso más la palabra AMBOS.

Se procede a realizar copias de cada archivo para cada Examinador (1, 2, 3 y marcaje subjetivo) y se guardan en carpetas con el nombre de cada examinador.

En un primer tiempo se marca el área de edema macular de la OCT por el examinador 1 y se escribe el tratamiento sugerido; posteriormente se marca el área de edema macular (dentro del macular cube sobrepuesto) de la FAG por el mismo examinador y se escribe el tratamiento sugerido; y en un tercer tiempo, se observan ambos estudios juntos y se marcan el área de edema macular en ambos estudios y se escribe el tratamiento sugerido. Una vez completado el marcaje de todos los casos del examinador 1, se repite este proceso para el examinador 2 y para el examinador 3.

Se marcó el área de hiperfluorescencia observada en la FAG y el área en tonos naranja y rojo en la OCT.

Utilizando el software imageJ se mide, en  $\text{mm}^2$ , el área de edema marcada en cada archivo de imagen (FAG, OCT y AMBOS), de cada caso, revisado por cada examinador.

## Análisis e Interpretación de la información

Basándonos en el total de área de tratamiento con EMD marcada cuando el experto evaluador utiliza ambos estudios (FAG y la OCT), se calculará el porcentaje del área de tratamiento con EMD delimitada usando sólo FAG ó usando sólo la OCT en cada caso.

Basándonos en el total de área de hiperfluorescencia marcada en la FAG y del área en tonos naranja y rojo marcada en la OCT, se calculará el porcentaje del área de tratamiento con EMD delimitada por cada experto usando sólo FAG ó usando sólo la OCT, ó usando ambos estudios en cada caso.

Se realizó un análisis descriptivo utilizando software IBM® SPSS® Statistics versión 24.0.0.0; analizando media, promedio, desviación estándar; además para variables categóricas, se utilizaron pruebas de concordancia kappa, prueba chi-cuadrada, y además, para variables cuantitativas análisis de la varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni.

### **F.- Definir el evento de interés y diferentes variables**

- Área de EMD en Angiografía con fluoresceína de sodio
- Área de EMD en Tomografía de coherencia óptica
- Examinador 1 (Residente de 3er año)
- Examinador 2 (Oftalmólogo General)
- Examinador 3 (Oftalmólogo especialista en Retina)

- Tipos de tratamiento: Láser, Anti-VEGF, otros (Observación, esteroides, Terapia Combinada)

#### **G.- Métodos de Evaluación**

- Cirrus HD-OCT Scan Carl Zeiss Meditec Inc.
- Visucam Lite Fundus Camera Carl Zeiss Meditec Inc.
- Software ImageJ, se delinearé el área macular ya marcada, generando el valor del área en mm<sup>2</sup>.

## CAPÍTULO VI

### 6. RESULTADOS

Dentro de este estudio se analizaron las imágenes de la FAG y de la OCT de 100 casos de 75 pacientes; siendo 34 (45%) pacientes femenino y 66 (55%) pacientes masculino; 49 (49%) de los casos fueron ojos derecho y 51 (51%) ojos izquierdos, la edad media fue de 58.8 años con una desviación estándar de 8.7 años.

Las características generales de la OCT de los 100 casos evaluados, se encuentran en la Tabla 6; la media de grosor del subcampo central fue de 341.9  $\mu\text{m}$  ( $\pm 128.3$ ), la media del volumen del cubo fue de 12.3  $\text{mm}^3$  ( $\pm 1.7$ ), la media de grosor promedio del cubo fue de 341.7  $\mu\text{m}$  ( $\pm 128.3$ ).

Tabla 6. Características de los casos en estudio según la OCT (n=100 casos)			
	Grosor del Subcampo Central ( $\mu\text{m}$ )	Volumen del cubo ( $\text{mm}^3$ )	Grosor promedio del cubo ( $\mu\text{m}$ )
Media	341.9	12.3	341.7
Desviación estándar	128.3	1.7	46.3
Mínimo	175	9.8	273
Máximo	885	18.5	515

Durante el estudio cada examinador delimitó el área de EMD en la OCT y en la FAG (de manera no simultánea), obteniendo área media de edema macular en la OCT de 8.3  $\text{mm}^2$  ( $\pm 7$ ), 7.5  $\text{mm}^2$  ( $\pm 6.1$ ), 9.4  $\text{mm}^2$  ( $\pm 8.3$ ), para examinador 1, 2 y 3

respectivamente; y un área media de edema macular en la FAG de 12.5 mm<sup>2</sup> (±9.7) para el examinador 1, 11 mm<sup>2</sup> (±9.9) para el examinador 2 y 12.4 mm<sup>2</sup> (±11) para el examinador 3. (Tabla 7)

n=100 casos	OCT		FAG	
	Media (mm <sup>2</sup> )	Desviación estándar	Media (mm <sup>2</sup> )	Desviación estándar
Examinador 1	8.3	7	12.5	9.7
Examinador 2	7.5	6.1	11	9.9
Examinador 3	9.4	8.3	12.4	11

Posteriormente, cada examinador delimitó nuevamente el área de EMD en la OCT y en la FAG, pero esta vez evaluando de forma simultánea ambos estudios resultando el área media de edema macular marcada en la OCT de 8.9 mm<sup>2</sup> (±6.6), 8 mm<sup>2</sup> (±5), 11.1 mm<sup>2</sup> (±7.3), para el examinador 1, 2 y 3 respectivamente; y un área media de edema macular marcada en la FAG de 13 mm<sup>2</sup> (±8.4) para el examinador 1, 9.4 mm<sup>2</sup> (±5.5) para el examinador 2, 11.2 mm<sup>2</sup> (±7.3) para el examinador 3.

n=100 casos	OCT		FAG	
	Media (mm <sup>2</sup> )	Desviación estándar	Media (mm <sup>2</sup> )	Desviación estándar
Examinador 1	8.9	6.6	13	8.4
Examinador 2	8	5	9.4	5.5
Examinador 3	11.1	7.3	11.2	7.3

Se comparó la diferencia del área de edema macular marcada en la primer evaluación (sin ver FAG y OCT de forma simultánea) con el área de edema macular marcada en la segunda evaluación (ver FAG y OCT simultáneas), obteniendo la diferencia del área que muestra la tabla 9; teniendo como datos con significancia estadística la diferencia del área marcada media en la OCT evaluada por el examinador 1 y examinador 3, la cual fue de  $-0.7 \text{ mm}^2 \pm 2.9$  ( $p=0.03$ ) y  $-1.8 \text{ mm}^2 \pm 4.8$  ( $p=0.00$ ) respectivamente; así como, la diferencia del área marcada media en la FAG evaluada por el examinador 2, la cual fue de  $1.6 \text{ mm}^2 \pm 5.2$  ( $p=0.00$ ).

Tabla 9. Diferencia del área marcada en FAG y OCT en la primera (por separado) y segunda (juntos) etapa del estudio.							
n=100 casos	OCT		FAG		pOCT	pFAG	
	Diferencia media (mm <sup>2</sup> )	Desviación Estándar	Diferencia media (mm <sup>2</sup> )	Desviación Estándar			
Examinador 1	-0.7	2.9	-0.5	6.3	0.03	0.46	
Examinador 2	-0.5	2.8	1.6	5.2	0.07	0.00	
Examinador 3	-1.8	4.8	1.2	5.9	0.00	0.05	

En el momento de delimitar el área de EMD en la OCT y FAG se sugirió el tratamiento ideal para cada caso, tanto en las pruebas diagnósticas por separado, como en la evaluación observando ambas pruebas diagnósticas de forma simultánea; en la Tabla 10 se muestra la concordancia del tratamiento con cada prueba diagnóstica entre la primera y segunda fase de evaluación del estudio, resultando un valor de *kappa* ( $\kappa$ ) alto para las evaluaciones por OCT del examinador

1 ( $\kappa = 0.755$ ) y examinador 3 ( $\kappa = 0.624$ ); y para las evaluaciones por FAG del examinador 1 ( $\kappa = 0.756$ ).

Tabla 10. Concordancia entre el tratamiento sugerido al ver la OCT ó FAG por separado (primera etapa) contra la decisión terapéutica al ver ambos estudios juntos (segunda etapa). (Concordancia Intraobservador)					
N= 100 casos	Tratamiento			Total	$\kappa$
	Laser	Anti-VEGF	Otros		
Examinador 1					
OCT	35	52	0	87 (87%)	0.755
FAG	36	44	6	86 (86%)	0.756
Examinador 2					
OCT	4	78	0	82 (82%)	0.213
FAG	2	72	0	74 (74%)	-0.012
Examinador 3					
OCT	17	56	7	80 (80%)	0.624
FAG	16	52	1	69 (69%)	0.365

En la Tabla 11 se muestra la concordancia entre el tratamiento sugerido por el examinador 1 y 2 en cada fase del estudio, y la decisión terapéutica del Examinador 3 evaluando ambos estudios juntos (Gold Standard de éste estudio).

Tabla 11. Concordancia entre el tratamiento sugerido por Examinador 1 y 2 al evaluar la OCT y FAG por separado (primera etapa) ó juntos (segunda etapa) vs la evaluación del examinador 3 al ver ambos estudios juntos (Estándar de Oro del estudio)  
(Concordancia Interobservador)

N= 100 casos	Tratamiento Examinador 3 evaluando ambos estudios juntos (Gold Standard del estudio)				
	Laser	Anti-VEGF	Otros	Total	$\kappa$
Examinador 1					
Evaluando sólo OCT	22	55	1	78 (78%)	0.566
Evaluando sólo FAG	21	39	0	60 (60%)	0.308
Evaluando OCT y FAG	23	49	0	62 (62%)	0.477
Examinador 2					
Evaluando sólo OCT	2	55	0	57 (57%)	-0.096
Evaluando sólo FAG	4	55	0	59 (59%)	-0.011
Evaluando OCT y FAG	6	62	0	68 (68%)	0.159

## CAPÍTULO VII

### 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se utilizaron la FAG y la OCT para evaluar el área de EMD de 100 casos.

Uno de los objetivos principales del estudio fue determinar el área de EMD mediante la FAG y la OCT; Kozak et al<sup>47</sup> reportaron que el área promedio de fuga en la FAG era significativamente menor al área de grosor macular elevada en la OCT; resultando el área promedio de fuga en la FAG significativamente menor al área de grosor macular elevado en la OCT; en nuestro estudio la media de área de fuga en la FAG ( $11.2 \pm 7.3$ ), fue muy similar al área de grosor macular elevado en la OCT ( $11.1 \pm 7.3$ ); y la cantidad de EMD no mostró relación estadísticamente significativa con el tratamiento elegido; aunque hubo una ligera tendencia a indicar anti-VEGF cuando el área de edema macular marcada fue mayor que  $13.5 \text{ mm}^2$  y el grosor del subcampo central mayor a  $382.8 \text{ }\mu\text{m}$ ; sin embargo el corte de grosor del subcampo central normal utilizado en este estudio y reportado en otras series<sup>40</sup> es de  $250 \text{ }\mu\text{m}$ , lo que supone que la decisión terapéutica en el EMD depende más de la ubicación, morfología del edema y patrón de fuga, que de la cantidad de edema macular.

En cuanto, a la diferencia del área de edema macular marcada en la OCT después de revisar la FAG y sin la revisión de la misma, fue menor a  $0.7 \text{ mm}^2$  para el examinador 1 y 2, y menor a  $2 \text{ mm}^2$  para el examinador 3; ésta mínima variación

en el área marcada en la OCT, no representó una diferencia en el tipo de tratamiento indicado.

En los estudios realizados por Kang et al. en 2004<sup>40</sup>, Soliman et al. en 2008<sup>41</sup>, y Bolz et al. en 2009<sup>23</sup>; se intentaron correlacionar los cambios observados en la OCT con el patrón de fuga de la FAG; concluyendo que es mejor tener ambos estudios para entender mejor las características del edema macular; a la par de éstos estudios, consideramos que la FAG y la OCT se complementan y permiten evaluar de forma más completa el área macular. Sin embargo, basados en nuestros resultados, no es necesario contar con ambos para decidir el tratamiento, ya que la concordancia del tratamiento indicado sólo al observar la OCT y el indicado al observar la FAG y la OCT de manera simultánea, fue mayor al 80% para todos los examinadores.

Otros estudios han comparado la eficacia de la OCT y de la FAG para guiar la fotocoagulación láser en el EMD, como el trabajo realizado por Gallego-Pinazo et al.<sup>46</sup>, en el que concluyó que la OCT es una técnica segura y efectiva para guiar éste tratamiento; ó el trabajo realizado por Kozak et al.<sup>47</sup>, en el que reportó una ligera tendencia a aplicar más spots cuando el tratamiento es guiado por la OCT, atribuida a una mejor visualización en la OCT del edema del área adyacente a la zona con mayor elevación; y aunque en nuestro estudio el tratamiento más indicado fue el anti-VEGF, se indicó en el 25% de los casos tratamiento con fotocoagulación láser, por lo que, de acuerdo a lo mencionado previamente puede aplicarse de manera segura sin requerir de la FAG.

Se encontró como limitación a la OCT, la dificultad para diagnosticar la isquemia macular, aún para el examinador 3 (especialista en Retina), y al igual que

Popa et al.<sup>45</sup>, en su trabajo en 2011, sólo pudimos distinguir la isquemia mediante la FAG. En sólo 6 casos de un total de 100, se observó isquemia macular; todos éstos casos presentaban engrosamiento macular. Al observar la FAG de forma aislada se indicó tratamiento con fotocoagulación láser ó esteroide intravítreo, pero al observarla junto con la OCT y percatarse del componente edematoso de la isquemia, se cambió el tratamiento en todos los casos a anti-VEGF. Yeung et al<sup>42</sup>, utilizando Spectralis® Domain OCT, encontró como dato de isquemia severa la pérdida de grosor en las capas intraretinianas; sin embargo, en nuestro estudio no observamos ésta característica, ya que todos los casos que tuvimos de isquemia macular coexistían con edema; y aunque no pudimos identificar la isquemia sin la FAG, su presencia no cambió la decisión terapéutica (aplicación de Anti-VEGF intravítreo) tomada cuando se valoró sólo con la OCT.

En este estudio no se presentó ningún caso de isquemia macular atrófica; que consideramos actualmente podría ser la única indicación para la FAG; sin embargo, ya que los casos con isquemia macular atrófica no representaron una significancia estadística en nuestro estudio, consideramos que la FAG puede obviarse y sólo considerarla si se observa una disminución en el grosor de las capas de la retina. Además, en un futuro será conveniente determinar el papel en éstos casos de la angiografía de OCT, que aunque aún no está bien definido su implicación en la evaluación del EMD, permite valorar el flujo vascular en la mácula y podría sustituir por completo a la FAG.

## **CAPÍTULO VIII**

### **8. CONCLUSIÓN**

La OCT es una herramienta diagnóstica que permite planear de forma certera el tratamiento en los pacientes con EMD, siendo innecesario en la mayoría de los casos complementarla con la FAG.

# CAPÍTULO IX

## 9. ANEXOS

### 9.1 Carta de aprobación del Comité de ética en Investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. JESUS HERNAN GONZALEZ CORTES  
Investigador principal  
Servicio de Oftalmología  
Presente.-

Estimado Dr. González:

En respuesta a su solicitud con numero de Ingreso PI14-0340 con fecha del **26 de noviembre del 2014**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111, 112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica y mérito científico que la Sociedad Mexicana demanda. Y que además el Comité de Ética en Investigación y de Bioseguridad emite la misma resolución al respecto.

Título: **"Efectividad de la angiografía con fluoresceína ante la tomografía de coherente óptica para determinar el área a tratar en el edema macular diabético"**, quedando registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-009**.

A continuación se enlistan los documentos aprobados:

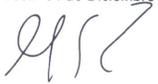
- Protocolo en extenso, versión 01 de fecha 09 de septiembre del 2014.

Le reitero que es obligación del Investigador principal presentar a este Comité de Investigación un informe técnico final.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-  
"Alere Flamam Veritatis"  
Monterrey, Nuevo León 04 de Diciembre del 2014

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS  
Presidente del Comité de Investigación

COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación  
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4469  
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Septiembre 15, 2014



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN®



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. med. JESUS HERNAN GONZALEZ CORTES**

Investigador principal  
Servicio de Oftalmología  
Presente.-

Estimado Dr. González:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **“Efectividad de la angiografía con fluoresceína ante la tomografía de coherente óptica para determinar el área a tratar en el edema macular diabético”**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-009** participando además la Dra. Mariana Fernández Mar, Dra. Sandra Luz Treviño Rodríguez, Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Alejandro Martínez López-Portillo, Dr. José Rubén Pérez Salas Dr. med. Ezequiel Enrique Treviño Cavazos y el Lic Elena Genoveva Tovar Flores como Co-Investigadores.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, versión 01 de fecha 09 de septiembre del 2014.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,  
“Alere Flammas Veritatis”  
Monterrey N.L., 04 de Diciembre de 2014



**DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL**  
Secretario de Investigación Clínica  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

**Comité de Ética en Investigación**  
**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzallitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469  
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Septiembre 15, 2014

## 9.2 Listado de procedimientos de estudio

Evaluaciones del Expediente Clínico	Basal	2°	3°	4°	5°	6°
Se obtiene caso de clínica de Retina y de la base de datos del laboratorio diagnóstico del departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con diagnóstico clínico de EMD a quién se le realizó FAG y OCT	x					
Se marcan dentro del área macular las zonas de hiperfluorescencia en etapa tardía de la FAG y las zonas de tonos naranja y rojo en la OCT.		x				
Examinador 1, 2 y 3 marcan el área de EMD y se indica el tratamiento observando sólo la FAG.			x	x		
Examinador 1, 2 y 3 marcan el área de EMD y se indica el tratamiento observando sólo la OCT.			x	x		
Examinador 1, 2 y 3 marcan el área de EMD y se indica el tratamiento observando la FAG y la OCT al mismo tiempo.					x	
Se mide el área (mm <sup>2</sup> ) marcada en cada estudio utilizando software ImageJ.						x
Se registra el tratamiento indicado a cada caso en cada evaluación						x
Análisis de resultados						x

## CAPÍTULO X

### 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. World Health Organization Diabetes Fact Sheet Number 312. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003
2. Prado-Serrano A, Guido-Jiménez MA, Camas-Benítez JT. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2009; 83(5):261-266.
3. Amos AF, McCart DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14:S1-85.
4. Zimmet P, Alberti KG, Sahw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-787.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801-1815
6. Arevalo, J Fernando. Diabetic macular edema: Current management. *World J Diabetes* 2013; 4 (6):231-233.

7. Tenorio G, Ramírez-Sánchez Verónica. Retinopatía diabética; conceptos actuales. Rev Med Hosp Gen Mex 2010; 73: 193-201.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risks of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ 1998. 317: 708-713
9. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000., 342: 381-389
10. Geffner ME Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. J of Pediatrics 2001, 139: 766-8
11. Genuth S. A case for blood glucose control. Adv Int Med 1995., 40: 573-623
12. Oshitari T, Natsuyo H, Shuichi Y. Endoplasmic reticulum stress and diabetic retinopathy. Vascular Health and Risk Management 2008; 4: 115-122
13. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. Experimental Diabetes Research 2007. AID 95103
14. Kowluru RA, Kowluru A, Kanwar M. Small molecular weight G-protein, HRas and retinal endothelial cell apoptosis in diabetes. Molecular and Cellular Biochemistry 2007; 296: 69-76
15. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical

- diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
16. Wu L, Fernández-Loaiza P, Sauma J, Hernández-Bogantes E, Masis M; Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4(6):290-294
  17. Hara T, Inami M. Efficacy and safety of fluorescein angiography with orally administered sodium fluorescein. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:560-564.
  18. Hanis CL, Hewett-Emmett D, Berlin TK, Schull WJ. Origins of U.S. Hispanics. Implications for diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14:618-627.
  19. Danis PD, Stephens T. Phototoxic reactions caused by sodium fluorescein. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:694-696.
  20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report No 10. *Ophthalmology*, 1991; 98:823
  21. Cunha-Vaz J, Coscas G; Diagnosis of Macular Edema. *Ophthalmologica* 2010; Supplement 1 Vol 224: 2-7.
  22. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008081.

23. Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, SchmidtErfurth U. A systematic correlation of angiography and high resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 66-72.
24. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116:914-20.
25. Patel, et al; Specificity of time-domain versus spectral-domain OCT *Indian Journal of Ophthalmology* 2013; 6(5):208-212.
26. Sikorski B L, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D; The diagnosis Function of OCT in Diabetic maculopathy. *Mediator of Inflammation*; Vol. 2013:1-2.
27. Bolz M, Lammer J, Deak G, Pollreisz A, Mitsch C, Scholda C, Kundi M, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1612-7.
28. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013; 2013:920713.
29. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:6668-74

30. Soliman W, Sander B, Hasler P, Larsen M; Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica* 2008; 86: 34-89.
31. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK; Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol* 2006; 142(3); 405-412.
32. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *102 (Ophthalmology 1995)*, pp. 647-661
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *352 (Lancet 1998)*, pp. 837-53
34. Kollias A, Ulbig M. Diabetic Retinopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 75-84
35. Results from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *ETDRS report number 9. Ophthalmology* 1991; 98: 766-785
36. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-625
37. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, Glassman AR, Maturi RK, Melia M. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus

Deferred Laser Treatment: Three-Year Randomized Trial Results.  
Ophthalmology 2012; 119: 2312-2318

38. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. Ophthalmology 1988; 95: 1321-34
39. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial. Arch Ophthalmol 1990; 108:958-64
40. Kang S W, Park Ch Y, Ham D; The Correlation Between Fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema; Am J Ophthalmology 2004; 137 (2): 313-322.
41. Soliman W, Sander B, Hasler P, Larsen M; Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. Acta Ophthalmologica 2008; 86: 34-89.
42. Yeung L, Castro Lima V, García P, Landa G, Rosen R. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. Ophthalmology 2009; 116: 1158-1167.
43. Danis Ronald P, Scott I, Haijing Q, Altaweel M, Neil M. Bressler S et al; Association of fluorescein angiographic features with visual acuity and with optical coherence tomographic and stereoscopic color fundus photographic

- features of diabetic macular edema in randomized clinical trial. *Retina* 2010; 30 (10): 1627-1637.
44. Lima Gómez V, Ramírez Sánchez C; ¿Podría la tomografía de coherencia óptica distinguir el edema macular diabético focal del difuso?. *Rev Hosp Jua Mex* 2010; 77(1): 13-17
45. Popa D, Demea H, Demea S, Gavris M; The contribution of optical coherence tomography in the diagnosis and classification of diabetic macular edema. *Acta Medica Transilvánica* 2011; 2(1):178-180.
46. Gallego-Pinazo R, Suelves-Cogollos A, Arevalo J, García-Delpech S, Mullor J et al; Macular laser photocoagulation guided by spectral-domain optical coherence tomography versus fluorescein angiography for diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology* 2011; 5: 613-617.
47. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR, Pessoa C de C. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70:615-8

## **CAPÍTULO XI**

### **11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

MARIANA FERNÁNDEZ MAR

Candidato para el Grado de  
Especialidad en Oftalmología

#### **EFFECTIVIDAD ACTUAL DE LA ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA DE SODIO ANTE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA DETERMINAR EL ÁREA DE TRATAMIENTO EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Tampico, Tamaulipas, el 28 de Septiembre del 1986,  
hija del Lic. Salvador Fernández Rodríguez y de la C.P. Ana Delia Mar  
González.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, grado obtenido  
de Médico Cirujano y Partero en 2011, siendo primer lugar de su generación.

FIN

---

<sup>1</sup> World Health Organization Diabetes Fact Sheet Number 312. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> **Moss SE**, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; **105**: 998-1003 [PMID: 9627648 DOI: 10.1016/S0161-6420(98)96025-0]

<sup>2</sup> Prado-Serrano A, Guido-Jiménez MA, Camas-Benítez JT. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol* 2009;83(5):261-266.

<sup>3</sup> Amos AF, McCart DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14:S1-85.

<sup>4</sup> Zimmet P, Alberti KG, Sahw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-787.

<sup>5</sup> **Klein R**, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; **105**: 1801-1815

<sup>6</sup> Arevalo, J Fernando. Diabetic macular edema: Current management. *World J Diabetes* 2013; 4 (6):231-233.

<sup>7</sup> Tenorio G, Ramírez-Sánchez Verónica. Retinopatía diabética; conceptos actuales. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73: 193-201.

- 
- <sup>8</sup> UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risks of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BJM* 1998. 317 pp. 708-713
- <sup>9</sup> The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000., 342 pp. 381-389
- <sup>10</sup> Geffner ME Diabetes Control and Complications Trial. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications J of Pediatrics* 2001., 139 pp. 766-8
- <sup>11</sup> Genuth S; A case for blood glucose control. *Adv Int Med* 1995., 40 pp. 573-623
- <sup>12</sup> Oshitari T, Natsuyo H, Shuichi Y. Endoplasmic reticulum stress and diabetic retinopathy. *Vascular Health and Risk Management*, 4 (2008), pp. 115-122
- <sup>13</sup> Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy., 2007 (*Experimental Diabetes Research* 2007), pp. AID95103
- <sup>14</sup> Kowluru RA, Kowluru A, Kanwar M. Small molecular weight G-protein, HRas and retinal endothelial cell apoptosis in diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 296 (2007), pp. 69-76
- <sup>15</sup> Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1677-1682.
- <sup>16</sup> Wu L, Fernández-Loaiza P, Sauma J, Hernández-Bogantes E, Masis M; Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;4(6):290-294
- <sup>17</sup> Hara T, Inami M. Efficacy and safety of fluorescein angiography with orally administered sodium fluorescein. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:560-564.
- <sup>18</sup> Hanis CL, Hewett-Emmett D, Berlin TK, Schull WJ. Origins of U.S. Hispanics. Implications for diabetes. *Diabetes Care* 1991; 14:618-627.
- <sup>19</sup> Danis PD, Stephens T. Phototoxic reactions caused by sodium fluorescein. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:694-696.

- 
- <sup>20</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report No 10. *Ophthalmology*, 1991; 98:823
- <sup>21</sup> Cunha-Vaz J, Coscas G; Diagnosis of Macular Edema. *Ophthalmologica* 2010; Supplement 1 Vol 224: 2-7.
- <sup>22</sup> Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008081.
- <sup>23</sup> Bolz M, Ritter M, Schneider M, Simader C, Scholda C, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation of angiography and high-resolution optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:66-72.
- <sup>24</sup> Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:914-20.
- <sup>25</sup> Patel, et al; Specificity of time-domain versus spectral-domain OCT *Indian Journal of Ophthalmology* 2013; 6(5):208-212.
- <sup>26</sup> Sikorski B L, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D; The diagnosis Function of OCT in Diabetic maculopathy. *Mediator of Inflammation*; Vol. 2013:1-2.
- <sup>27</sup> Bolz M, Lammer J, Deak G, Pollreisz A, Mitsch C, Scholda C, Kundi M, Schmidt-Erfurth U; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1612-7.
- <sup>28</sup> Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013; 2013:920713.
- <sup>29</sup> Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6668-74
- <sup>30</sup> Soliman W, Sander B, Hasler P, Larsen M; Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica* 2008; 86: 34-89.
- <sup>31</sup> Kim BY, Smith SD, Kaiser PK; Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* Sept 2006; 142(3); 405-412.

- 
- <sup>32</sup> Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. , 102 (Ophthalmology 1995), pp. 647-661
- <sup>33</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. , 352 (Lancet 1998), pp. 837-53
- <sup>34</sup> Kollias A, Ulbig M. Diabetic Retinopathy. , 107 (Dtsch Arztebl Int 2010), pp. 75-84
- <sup>35</sup> Results from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9, 98 (Ophthalmology 1991), pp. 766-785
- <sup>36</sup> Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-625 [PMID: 21459215 DOI: 10.1016/j.opthta.2011.01.031]
- <sup>37</sup> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, Glassman AR, Maturi RK, Melia M. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: Three-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2012; 119: 2312-2318 [DOI: 10.1016/j.opthta.2012.08.022]
- <sup>38</sup> The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4, 95 (Ophthalmology 1988), pp. 1321-34
- <sup>39</sup> The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial, 108 (Arch Ophthalmol 1990), pp. 958-64
- <sup>40</sup> Kang S W, Park Ch Y, Ham D; The Correlation Between Fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema; *Am J Ophthalmology* 2004; 137 (2): 313-322.
- <sup>41</sup> Soliman W, Sander B, Hasler P, Larsen M; Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica* 2008; 86: 34-89.

- 
- <sup>42</sup> Yeung L, Castro Lima V, García P, Landa G, Rosen R. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 1158-1167.
- <sup>43</sup> Danis Ronald P, Scott I, Haijing Q, Altaweel M, Neil M. Bressler S et al; Association of fluorescein angiographic features with visual acuity and with optical coherence tomographic and stereoscopic color fundus photographic features of diabetic macular edema in randomized clinical trial. *Retina* 2010; 30 (10): 1627-1637.
- <sup>44</sup> Lima Gómez V, Ramírez Sánchez C; ¿Podría la tomografía de coherencia óptica distinguir el edema macular diabético focal del difuso?. *Rev Hosp Jua Mex* 2010; 77(1): 13-17
- <sup>45</sup> Popa D, Demea H, Demea S, Gavris M; The contribution of optical coherence tomography in the diagnosis and classification of diabetic macular edema. *Acta Medica Transilvánica* 2011; 2(1):178-180.
- <sup>46</sup> Gallego-Pinazo R, Suelves-Cogollos A, Arevalo J, García-Delpech S, Mullor J et al; Macular laser photocoagulation guided by spectral-domain optical coherence tomography versus fluorescein angiography for diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology* 2011; 5: 613-617.
- <sup>47</sup> Kozak I, El-Emam Sh, Cheng L, Bartsch D, Chhablani J et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography-guided planning for macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Retina* 2014; 34(8): 1600–1605.
- <sup>48</sup> Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR, Pessoa C de C. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70:615-8
- <sup>49</sup> Lima Gómez V, Ramírez Sánchez C; ¿Podría la tomografía de coherencia óptica distinguir el edema macular diabético focal del difuso?. *Rev Hosp Jua Mex* 2010; 77(1): 13-17