

# UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA UNIBE



Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Proyecto Final para Optar por el Título de  
Cirujano Oftalmólogo

**Biomarcadores en la tomografía de coherencia óptica como predictor de cambios anatómicos y visuales en el edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo en pacientes del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés en el período de enero 2024 a enero 2025**

**Sustentante:**  
**Dra. Perla Esther Martínez Espaillat**  
Matrícula 21-1034

**Asesores Clínicos:**  
Dr. Jeffther De Los Santos

**Asesor Metodológico:**  
Dr. Ángel Campusano

Los conceptos emitidos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma

Santo Domingo, Distrito Nacional  
Junio de 2025

# Índice

Agradecimientos.....	5
Dedicatoria.....	6
Resumen .....	7
Abstract.....	8
Capítulo 1. El Problema.....	11
1.1 Planteamiento del Problema .....	12
1.2 Preguntas de Investigación .....	13
1.3 Objetivos del Estudio.....	14
1.4 Justificación .....	15
Capítulo 2: Marco Teórico .....	17
2.1 Antecedentes.....	18
2.2 Marco Teórico Conceptual .....	22
2.2.1 Diabetes Mellitus:.....	22
2.2.2 Retinopatía Diabética .....	23
2.2.3 Epidemiología:.....	23
2.2.4 Fisiopatología .....	23
2.2.5 Alteraciones Histopatológicas .....	24
2.2.6 Signos de la Retinopatía Diabética.....	25
2.2.7 Clasificación de la Retinopatía Diabética.....	26
2.2.8 Edema Macular Diabético (EMD).....	28
2.2.9 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	33
2.2.10 Biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica.....	34
2.2.11 Tratamiento.....	38
2.3 Contextualización .....	47
2.3.1 Reseña del sector .....	47

2.3.2 Reseña institucional.....	47
2.3.3 Marco espacial.....	49
Capítulo 3: Diseño Metodológico.....	50
3.1 Contexto.....	51
3.2 Tipo de estudio: .....	52
3.3 Variables y su operacionalización .....	52
3.4 Métodos y técnicas de estudio .....	56
3.5 Instrumento de recolección de datos .....	57
3.6 Consideraciones éticas.....	57
3.7 Población .....	58
3.8 Muestra .....	58
3.9 Criterios de la investigación .....	59
3.10 Procedimientos para el procesamiento y análisis de los datos .....	60
Capítulo 4: Resultados.....	62
4.1 Presentación de resultados.....	63
Capítulo 5: Discusión .....	76
5.1 Discusión .....	77
Capítulo 6: Conclusiones y Recomendaciones.....	83
6.1 Conclusiones.....	84
6.2 Recomendaciones .....	85
Fuentes Bibliográficas .....	86
Apéndice.....	90
Apéndice 1. Formulario de recolección de datos .....	90
Apéndice 2. Tablas .....	91

Anexos .....	110
Anexo 1. Mapa geográfico de la ubicación del hospital.....	110
Anexo 2. Carta de aprobación para recolección de datos en el hospital .....	111
Anexo 3. Certificación en ética de la investigación .....	112
Anexo 4. Aprobación del Proyecto de investigación del Comité de Ética.....	113

## **Agradecimientos**

A Dios, por ser mi ayuda, mi refugio y mi sustento cada día de mi vida.

A mi esposo, Romantiezer, por su amor, cuidado y apoyo incondicional en cada etapa de este camino.

A mis padres, Marilyn y Enrique, por guiarme, acompañarme y respaldar cada uno de los proyectos que he emprendido con tanto esfuerzo.

A mi hermana Ámbar, por ser mi mejor amiga, mi confidente y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles.

A mis suegros, Damaris y Don Héctor, por estar siempre presentes y brindarnos su apoyo desinteresado.

A mis cuñados: Frank Carlos, Natali, Enmanuel, Francisco y Melissa, por su cariño, compañía y por estar presentes con alegría y apoyo sincero.

A mis amigos Bridgit, Jennifer y Pedro, ustedes se convirtieron en mi familia.

## **Dedicatoria**

A mi hija, Valentina Marie, mi mayor inspiración, un regalo de Dios y una bendición en mi vida.

Tu existencia me ha dado fuerzas cuando más las necesitaba, y te has convertido en mi motor para seguir adelante cada día.

## Resumen

El edema macular diabético (EMD) es una causa frecuente de pérdida visual en pacientes diabéticos, originado por disrupción de la barrera hematorretiniana y aumento de la permeabilidad vascular mediado por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El bevacizumab, un anti-VEGF de bajo costo, es ampliamente utilizado en su tratamiento. La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite evaluar no solo el grosor macular, sino también biomarcadores estructurales que podrían actuar como factores predictivos de la respuesta al tratamiento. **Objetivo:** Identificar biomarcadores estructurales en OCT asociados a cambios anatómicos y funcionales en pacientes con EMD tratados con bevacizumab intravítreo en el Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, entre enero de 2024 y enero de 2025. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de expedientes clínicos e imágenes de OCT de pacientes tratados con bevacizumab. Se evaluaron biomarcadores antes del tratamiento y los cambios posteriores en grosor macular y agudeza visual. **Resultados:** En los 61 ojos analizados, los biomarcadores más frecuentes fueron quistes intrarretinianos (73.77%), puntos hiperreflectivos (70.49%), disrupción de la zona elipsoide (50.82%), líquido subretinal (44.26%), desorganización de las capas internas de la retina (DRIL) (42.62%) e Interrupción de la membrana limitante externa (MLE)(27.87%). Aunque hubo reducción significativa del grosor macular, el 52.25% presentó deterioro de la agudeza visual. **Conclusión:** El tratamiento produjo mejoría anatómica significativa, sin una mejora funcional proporcional en términos de agudeza visual. Se recomienda considerar estos biomarcadores como predictores potenciales en la evaluación y planificación terapéutica.

**Palabras clave:** Edema macular diabético, bevacizumab, OCT, biomarcadores, grosor macular.

## Abstract

Diabetic macular edema (DME) is a common cause of vision loss in diabetic patients, resulting from disruption of the blood-retinal barrier and increased vascular permeability mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF). Bevacizumab, a low-cost anti-VEGF agent, is widely used in its treatment. Optical coherence tomography (OCT) allows for the assessment not only of macular thickness but also of structural biomarkers that could serve as predictive factors for treatment response. **Objective:** To identify structural OCT biomarkers associated with anatomical and functional changes in patients with DME treated with intravitreal bevacizumab at Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, between January 2024 and January 2025. **Materials and Methods:** Retrospective study of clinical records and OCT images of patients treated with bevacizumab. Biomarkers were evaluated before treatment, along with post-treatment changes in macular thickness and visual acuity. **Results:** Among the 61 eyes analyzed, the most frequent biomarkers were intraretinal cysts (73.77%), hyperreflective dots (70.49%), ellipsoid zone disruption (50.82%), subretinal fluid (44.26%), disorganization of the inner retinal layers (DRIL) (42.62%), and external limiting membrane (ELM) disruption (27.87%). Although there was a significant reduction in macular thickness, 52.25% showed a deterioration in visual acuity. **Conclusion:** The treatment led to significant anatomical improvement without a proportional functional improvement in terms of visual acuity. It is recommended that these biomarkers be considered as potential predictors in therapeutic evaluation and planning.

**Keywords:** Diabetic macular edema, bevacizumab, OCT, biomarkers, macular thickness.

## **Introducción**

A nivel mundial, la diabetes mellitus constituye una de las principales enfermedades crónicas que afectan a la población. Entre sus complicaciones, el edema macular diabético (EMD) representa una de las principales causas de pérdida de agudeza visual y, por ende, de deterioro funcional significativo en los pacientes que lo padecen. Esta entidad se caracteriza por la extravasación de líquido en la mácula, secundaria a una disrupción de la barrera hematorretiniana interna, lo cual genera un engrosamiento macular progresivo y daño estructural a las células retinianas.

El principal mediador implicado en la fisiopatología del EMD es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), una citocina proinflamatoria que induce la neovascularización y aumenta la permeabilidad vascular. Este hallazgo ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas, conocidas como anti-VEGF, que han demostrado eficacia en la reducción del edema y en la estabilización o mejora de la visión. Entre estos fármacos, el bevacizumab se ha posicionado como una de las opciones más utilizadas debido a su bajo costo y amplia disponibilidad, especialmente en entornos con recursos limitados.

El seguimiento y evaluación del EMD han sido optimizados gracias a la tomografía de coherencia óptica (OCT), una técnica de imagen no invasiva que proporciona detalles estructurales de la retina. Esta herramienta permite no solo cuantificar el grosor macular central, sino también identificar una serie de alteraciones morfológicas denominadas biomarcadores estructurales que han cobrado relevancia clínica no solo como indicadores del estado patológico, sino también como potenciales predictores de la respuesta anatómica y funcional al tratamiento anti-VEGF.

Entre los biomarcadores más frecuentemente descritos en la OCT se encuentran los quistes intrarretinianos, el líquido subretiniano, los puntos hiperreflectivos, la disrupción de la zona elipsoide (EZ), la interrupción de la membrana limitante externa (MLE) y la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL). La identificación de estos biomarcadores en imágenes previas al tratamiento puede aportar información pronóstica valiosa y favorecer decisiones terapéuticas más personalizadas.

Por ello, en este estudio, los biomarcadores estructurales identificados a través de la tomografía de coherencia óptica (OCT) no solo fueron descritos, sino también analizados como posibles factores predictores de la respuesta clínica al tratamiento. Esta aproximación permite no solo comprender mejor el estado anatómico de la retina, sino también anticipar el posible desenlace terapéutico, lo que resulta especialmente útil en entornos donde se requiere optimizar cada intervención médica desde el inicio.

En contextos como el nuestro, donde los recursos económicos y sanitarios son limitados y donde la continuidad del tratamiento puede verse afectada, resulta crucial contar con herramientas que permitan anticipar la eficacia del tratamiento. En este sentido, el análisis de biomarcadores estructurales mediante OCT representa una estrategia prometedora para predecir la respuesta clínica al bevacizumab intravítreo, especialmente cuando se emplea como terapia de primera línea por razones de accesibilidad.

Este estudio retrospectivo tiene como objetivo aportar evidencia local sobre el valor predictivo de los biomarcadores observados en la OCT, en relación con la mejoría visual y anatómica en pacientes con edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo en el Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, entre enero de 2024 y enero de 2025. Se espera que los hallazgos contribuyan a optimizar el abordaje clínico y el seguimiento de esta patología en nuestra población, permitiendo un uso más eficiente de los recursos disponibles.

# **Capítulo 1. El Problema**

## 1.1 Planteamiento del Problema

El Edema Macular Diabético (EMD) es la principal causa de pérdida de visión en pacientes diabéticos. Este consiste en un aumento del grosor macular y está directamente relacionado al descontrol metabólico, aunque no con el estadio de la retinopatía diabética. El edema macular en estos pacientes es el resultado de la hiperglicemia sostenida y la consecuente formación de productos finales de glicación avanzada. Estos productos son osmóticamente activos, es decir, permiten el paso de agua a través de la membrana celular y su acumulación en la mácula; además, también se asocian con un aumento de marcadores inflamatorios como el VEGF, la adhesión de leucocitos y la proteína quinasa (Duphar, 2023). La muerte de los pericitos conlleva a la pérdida de las uniones entre las células endoteliales, lo que se traduce en una alteración de la barrera hematorretiniana. Dicha alteración causa el edema macular.

Durante las últimas dos décadas, la tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) ha sido un pilar importante en el seguimiento de la progresión y respuesta al tratamiento de los pacientes con EMD. El OCT es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes transversales de la retina mediante interferometría, es decir, a través de la reflexión de ondas de luz se generan imágenes de alta resolución que incluso pueden ser comparadas con cortes histológicos.

Se ha observado cómo biomarcadores en la tomografía de coherencia óptica pueden predecir la respuesta al tratamiento con inyecciones intravítreas. Un biomarcador es una característica medible que indica un proceso normal, patológico o una respuesta al tratamiento. En el OCT, estos incluyen: el grosor macular central, líquido subretinal, quistes intrarretinianos, disrupción de la zona elipsoide, puntos hiperreflectivos, desorganización de las capas internas de la retina (DRIL) e interrupción de la membrana limitante externa. A pesar de que el bevacizumab intravítreo se ha utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento del edema macular diabético, no todos los pacientes responden de la misma manera, y tanto el resultado anatómico como visual podría estar directamente relacionado con uno o varios de los biomarcadores encontrados en la OCT.

En países de ingresos bajos y medianos, donde los recursos diagnósticos y terapéuticos suelen ser limitados, la identificación de biomarcadores que predigan la respuesta al tratamiento cobra un valor estratégico. Poder anticipar cuáles pacientes tienen mayor probabilidad de beneficiarse del bevacizumab intravítreo no solo permite un mejor manejo clínico, sino que también favorece la optimización de recursos y la priorización de casos. De esta forma, la medicina personalizada deja de ser un concepto ideal para convertirse en una necesidad práctica, especialmente en contextos como el nuestro, donde la adherencia a tratamientos continuos puede verse afectada por barreras económicas y logísticas. Generar evidencia local sobre la utilidad de estos biomarcadores es clave para mejorar la toma de decisiones clínicas y promover un abordaje terapéutico más eficiente y sostenible.

Por lo antes expuesto, se procura investigar cuál o cuáles biomarcadores en la tomografía de coherencia óptica podrían predecir cambios anatómicos y visuales en el edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo. Es por esto que se plantean las siguientes interrogantes:

## **1.2 Preguntas de Investigación**

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con Edema Macular Diabético?
- ¿Cuál es el tipo de diabetes y su tiempo de evolución en los pacientes con Edema Macular Diabético?
- ¿Cuáles eran los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) en los pacientes con Edema Macular Diabético?
- ¿Cuál fue la agudeza visual antes y después del tratamiento?
- ¿Cuál o cuáles Biomarcadores se observaron en la Tomografía de Coherencia Óptica?
- ¿Cuál fue el porcentaje de grosor macular post tratamiento con inyecciones intravítreas en pacientes con edema macular diabético?
- ¿Cuál fue la respuesta clínica al tratamiento en términos de agudeza visual y estructura macular?

### **1.3 Objetivos del Estudio**

#### **Objetivo General**

"Identificar los Biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) que predicen cambios anatómicos y visuales en pacientes con edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo en el Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahlés durante el período enero 2024 - enero 2025."

#### **Objetivos Específicos**

- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con Edema Macular Diabético.
- Determinar el tipo de diabetes y su tiempo de evolución en los pacientes con Edema Macular Diabético.
- Identificar los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1C) en los pacientes con Edema Macular Diabético.
- Evaluar la agudeza visual antes y después del tratamiento.
- Identificar cuál o cuáles Biomarcadores se observaron en la Tomografía de Coherencia Óptica.
- Evaluar el porcentaje de grosor macular post tratamiento con inyecciones intravítreas en pacientes con edema macular diabético.
- Determinar cambios en la agudeza visual post tratamiento.
- Identificar la respuesta clínica al tratamiento en términos de agudeza visual y estructura macular.

## **1.4 Justificación**

Está demostrado que la principal complicación del edema macular diabético (EMD) es la pérdida progresiva de la visión, lo cual afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Desde principios de los años 2000, se ha utilizado el bevacizumab intravítreo como tratamiento para esta complicación de la diabetes. Aunque muchos pacientes han mostrado una respuesta favorable, evidenciando mejoras estructurales y funcionales, un porcentaje considerable no ha respondido de manera satisfactoria, incluso cuando presentan condiciones sociodemográficas, tiempo de evolución de la diabetes y control metabólico similares.

Ante esta variabilidad, la tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha convertido en una herramienta fundamental para evaluar la morfología retiniana e identificar biomarcadores que podrían predecir los cambios anatómicos y visuales en respuesta al tratamiento. Diversos estudios han asociado la presencia de ciertos biomarcadores en la OCT con una menor respuesta a las inyecciones intravítreas, lo que resalta su valor predictivo.

La identificación temprana de estos biomarcadores podría optimizar la planificación terapéutica, evitando tratamientos innecesarios en pacientes con baja probabilidad de respuesta y permitiendo una toma de decisiones más eficiente y personalizada. Además, incorporar esta información en la práctica clínica promueve un enfoque individualizado en el manejo del EMD, ajustando el seguimiento y tratamiento de acuerdo con las características morfológicas de cada paciente.

Este abordaje no solo beneficia al paciente al reducir intervenciones innecesarias, sino que también mejora la utilización de los recursos del sistema de salud, especialmente en contextos con alta demanda y recursos limitados.

Actualmente, en nuestro medio, existe escasa evidencia que relacione de manera directa estos biomarcadores con la respuesta clínica y anatómica al bevacizumab intravítreo. Por tanto, esta investigación tiene como objetivo aportar información local relevante que permita optimizar el tratamiento y seguimiento del edema macular diabético, mediante la identificación de predictores morfológicos en la OCT, en la población atendida en el Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahlés.

### **Limitaciones**

- Pacientes que por motivos personales no iniciaron o no completaron el tratamiento.
- Pacientes que no se realizaron el estudio post tratamiento.
- Dificultad para ubicar expedientes relevantes para el estudio.

## **Capítulo 2: Marco Teórico**

## 2.1 Antecedentes

En el estudio “Biomarcadores tomográficos en el edema macular diabético”, Guillermo Barriga Salaverry en el 2022 recopiló y analizó los principales biomarcadores observables mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con edema macular diabético. El autor desarrolló esta revisión con el objetivo de destacar la importancia del uso del OCT como herramienta diagnóstica accesible no solo para oftalmólogos, sino también para otros especialistas involucrados en el manejo integral de pacientes diabéticos. Dado que el edema macular diabético requiere un enfoque multidisciplinario, identificar tempranamente los biomarcadores con valor pronóstico mediante el OCT podría facilitar la derivación oportuna al oftalmólogo, optimizando así el tratamiento y previniendo la progresión de la pérdida visual.

En el estudio “Asociación entre biomarcadores en tomografía de coherencia óptica y agudeza visual en pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénicos”, Dorrego y colaboradores en el año 2021 evaluaron la asociación entre los principales biomarcadores en la tomografía de coherencia óptica en pacientes con edema macular diabético con el objetivo de determinar su asociación con la agudeza visual y su valor pronóstico al momento de realizar tratamiento con inyecciones intravítreas. Se trató de un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal. Estos analizaron 25 escaneos de OCT de 23 pacientes con edema macular diabético (EMD) y se registraron la Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) al inicio, y a los 3, 6 y 9 meses de tratamiento.

Dorrego et al. (2021) evaluaron las imágenes basales para identificar el tipo predominante de edema macular, clasificándolo en cistoide, espongiorme, con desprendimiento seroso subfoveal o con componente traccional. Asimismo, analizaron la presencia de daño en la retina externa, definido como cualquier interrupción en la Membrana Limitante Externa, la Zona Elipsoide y/o la Zona de Interdigitación; también evaluaron la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL), la cantidad de puntos hiperreflectivos (PH) y el espesor macular central (EMC). Las correlaciones entre cada biomarcador y la ganancia en agudeza visual se examinaron mediante modelos longitudinales de efectos mixtos.

Se analizaron veinticinco ojos con diagnóstico de Edema Macular Diabético (EMD). La Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) inicial se situó entre 0,3 y 1,3 en escala LogMAR (logaritmo del ángulo mínimo de resolución). El estudio señala que tanto el tipo de edema macular, la presencia de DRIL como el espesor macular central (EMC) influyeron de forma estadísticamente significativa en la evolución de la agudeza visual a lo largo del tiempo ( $p < 0,001$  en todos los casos) (Dorrego et al., 2021). Los ojos con presencia de DRIL mostraron una ganancia menor en AV (en escala LogMAR) a los 9 meses en comparación con aquellos sin DRIL, diferencia que resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,026$ ). Además, la mejoría visual en este grupo fue menor durante los nueve meses de seguimiento (efecto de interacción  $p = 0,007$ ). Por otro lado, los subtipos de edema que presentaban desprendimiento seroso subfoveal o componente traccional mostraron una ganancia visual inferior respecto a los casos con edema cistoide puro. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de puntos hiperreflectivos (PH) ni el compromiso de las capas retinianas externas en relación con la evolución de la agudeza visual durante el periodo de tratamiento.

En el año 2024, Viggiano y colaboradores llevaron a cabo el estudio “Biomarcadores de tomografía de coherencia óptica que indican mejora visual en el edema macular diabético resuelto mediante terapia anti-VEGF”. Se trató de estudio retrospectivo y observacional con el objetivo de identificar biomarcadores estructurales en la tomografía de coherencia óptica (OCT) que pudieran predecir mejoría o empeoramiento visual en pacientes con edema macular diabético (EMD) resuelto tras tratamiento con terapia anti-VEGF. El estudio incluyó 39 ojos de pacientes que habían recibido inyecciones intravítreas y que presentaban evidencia de resolución del edema al menos dos años después de iniciado el tratamiento. Se analizaron diversas características morfológicas observadas en el OCT, como la apariencia de la membrana limitante externa (ELM), la presencia de desorganización de las capas internas de la retina (DRIL) y los grosores foveal y parafoveal. Los hallazgos mostraron que la asociación cualitativa más significativa con la agudeza visual mejor corregida (AVMC) fue la presencia de DRIL ( $p = 0,043$ ) y la alteración de la ELM. En cuanto a los parámetros cuantitativos, se encontró una fuerte correlación entre la agudeza visual y los espesores foveal

y parafoveal ( $p < 0,001$ ). La investigación concluyó que la alteración de la ELM y la presencia de DRIL se relacionaron con peores desenlaces visuales a largo plazo, representando marcadores cualitativos de mal pronóstico. En contraste, la reducción del grosor foveal y parafoveal se asoció con una mejoría visual significativa.

Suciu y colaboradores (2023) emplearon algoritmos de inteligencia artificial, en el estudio “Biomarcadores de edema macular diabético detectados mediante OCT con EfficientNetV2B1 y ConvNeXt”, para el procesamiento de imágenes obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), con el objetivo de optimizar el cribado del edema macular diabético (EMD) y la retinopatía diabética (RD). En una primera etapa, desarrollaron modelos capaces de diferenciar entre escaneos OCT normales y aquellos con signos de RD, alcanzando una precisión del 98%. Posteriormente, entrenaron un modelo adicional capaz de detectar la presencia de edema, desprendimiento subfoveal de la retina neurosensorial y focos hiperreflectivos (HF), sin necesidad de anotaciones manuales a nivel de píxel. El estudio también exploró el grado en que los pesos preentrenados en imágenes naturales pueden transferirse eficazmente al análisis de imágenes OCT. Los resultados demostraron que redes neuronales profundas preentrenadas, como ConvNeXt y EfficientNet, no solo reconocen adecuadamente características patológicas clave, sino que también son capaces de localizar biomarcadores relevantes para el diagnóstico de RD y EMD. El modelo de tres biomarcadores desarrollado permite identificar desde desprendimientos neurosensoriales subfoveales evidentes hasta formas mínimas, así como edema retiniano y focos hiperreflectivos. En conclusión, este estudio evidenció la utilidad de la inteligencia artificial en el diagnóstico automatizado y eficiente de la retinopatía diabética y del edema macular diabético mediante la identificación de biomarcadores en imágenes OCT. Esta estrategia no solo acelera el proceso de cribado, sino que también favorece el tratamiento precoz de los pacientes y contribuye a la reducción de costos en los sistemas de salud.

Con el avance de la imageneología ocular y el creciente interés por los biomarcadores, en el estudio “Nuevos biomarcadores de imagen en la retinopatía diabética y el edema macular diabético”, Markan y colaboradores (2020) realizaron un exhaustivo análisis de los diferentes biomarcadores detectables mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), fotografía a

color de fondo de ojo de campo ultra amplio y angiografía fluoresceínica. En su investigación, los autores llevaron a cabo una revisión bibliográfica en la que destacaron el valor pronóstico y clínico de cada uno de estos biomarcadores, especialmente aquellos identificables en el OCT. Entre los hallazgos más relevantes, describieron la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL), definida como una pérdida de organización de más del 50% o mayor a 500  $\mu\text{m}$  de esta área, asociándola con un peor pronóstico visual en ojos con edema activo o resuelto. Asimismo, caracterizaron los focos hiperreflectivos como indicadores de inflamación retiniana, cuya presencia podría predecir una mejor respuesta a tratamientos con esteroides intravítreos. También analizaron la importancia del tamaño y la localización de los espacios cistoides intrarretinianos, señalando su influencia directa en los resultados funcionales de los pacientes con EMD. Otro biomarcador relevante fue el aumento del grosor retiniano, relacionado con la ruptura de la barrera hematorretiniana, lo cual puede afectar los axones de las células bipolares y, en consecuencia, la transmisión de las señales visuales.

Respecto a los segmentos externos de los fotorreceptores, destacaron su posible utilidad como biomarcador pronóstico tras el tratamiento, ya que su integridad se relaciona con mejores resultados visuales. Además, evaluaron la presencia de exudados duros y de desprendimiento neurosensorial subfoveal, así como la integridad de las capas internas de la retina como reflejo del estado funcional de los fotorreceptores. Finalmente, subrayaron la relevancia de la membrana hialoidea posterior tensa como posible causa de edema macular recalcitrante y del índice de vascularidad coroidea, cuyo valor reducido se asocia con una mayor progresión de la retinopatía diabética.

## **2.2 Marco Teórico Conceptual**

### **2.2.1 Diabetes Mellitus:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la diabetes como una enfermedad crónica en la que el cuerpo no produce insulina (una hormona que regula la concentración de glucosa en sangre) o en su defecto, no logra utilizarla eficientemente. El resultado de esta alteración es la hiperglicemia mantenida, es decir, una concentración elevada de azúcar en sangre.

En el 2022 el 14% de los mayores de 18 años vivían con diabetes y más de la mitad (59%) de los adultos de 30 años o más que vivían con diabetes no tomaban medicación alguna. El porcentaje más bajo de pacientes no medicados se registró en países de bajos ingresos. En 2021, la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de defunciones y, de todos los fallecidos por diabetes, el 47% tenía menos de 70 años.

La diabetes mellitus tipo I (DMI) corresponde del 5-10% de los casos y se trata de personas jóvenes con déficit de insulina. La diabetes mellitus tipo II (DMII) supone el 90-95% de los casos y se caracteriza por grados variables de déficit de insulina y/o resistencia a la misma.

Las complicaciones crónicas de las diabetes incluyen el desarrollo progresivo de la retinopatía diabética con potencial de ceguera, nefropatía que puede llevar al desarrollo de insuficiencia renal, neuropatía periférica que podrían causar pie diabético, alteraciones odontológicas y enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica. (Arévalo, 2012).

### **2.2.2 Retinopatía Diabética**

La retinopatía diabética representa la causa más frecuente de pérdida de visión en adultos en edad productiva en la población occidental. Además, es la complicación microvascular más común de la diabetes mellitus. La propensión para desarrollarla es directamente proporcional a la edad del paciente y la duración de la diabetes, así como al mal control glucémico y a las fluctuaciones de la presión arterial. Los factores de riesgos pueden ser modificables como la obesidad, el mal control glucémico y la dislipidemia o no modificables como el embarazo y la pubertad (Shukla & Tripathy, 2023).

### **2.2.3 Epidemiología:**

Academia Americana de Oftalmología, la carga mundial de diabetes mellitus es de 387 millones, y se estima que aumentará a 592 millones para 2035. Noventa y tres millones de personas padecen retinopatía diabética en todo el mundo. Su prevalencia es del 77,3 % en pacientes con diabetes tipo 1 y del 25,1 % en pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales se espera que entre el 25 % y el 30 % desarrollen edema macular diabético que amenace la visión (Shukla & Tripathy, 2023).

### **2.2.4 Fisiopatología**

La glucosa se metaboliza principalmente a través de dos vías fisiológicas: la glucólisis y la vía de las pentosas fosfato. Sin embargo, en condiciones de hiperglicemia sostenida, estas rutas se saturan, lo que obliga a las células a utilizar vías metabólicas alternas. Estas incluyen:

- La vía de los polioles, donde la glucosa se convierte en sorbitol dentro de las células. La acumulación de sorbitol altera la presión osmótica intracelular, favoreciendo la entrada de agua, lo que provoca edema celular y muerte de células perivasculares, como los pericitos, componentes fundamentales de la barrera hematorretiniana.

- La glicación no enzimática de proteínas, un proceso en el cual, la glucosa se adhiere de manera irreversible a proteínas intracelulares, dando lugar a los compuestos conocidos como productos de glicación avanzada (AGEs). Estos productos se acumulan en los tejidos y generan alteraciones estructurales y funcionales, especialmente en el endotelio vascular.
- La activación de la proteína cinasa C (PKC), que actúa como mediador de diversas citoquinas y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una molécula clave en la formación de neovascularización retiniana.
- La vía de la hexosamina, que promueve la producción de glutamato —una sustancia neurotóxica— y especies reactivas de oxígeno (ROS), generando estrés oxidativo, muerte celular y daño en la barrera hematorretiniana. (Bonafonte, 2006).

Como consecuencia de estas vías metabólicas alteradas, se produce una activación de citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y disfunción endotelial, lo que incrementa la permeabilidad vascular y favorece la oclusión microvascular. La consiguiente isquemia retiniana, producto de esta oclusión, estimula la aparición de anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) y neovascularización, característicos de las fases avanzadas de la retinopatía diabética (Shukla & Tripathy, 2023).

### **2.2.5 Alteraciones Histopatológicas**

A nivel vascular, en la retinopatía diabética se produce muerte de los pericitos y daño en las células endoteliales, especialmente por la alteración de sus uniones intercelulares estrechas (zonula occludens). La hiperglicemia sostenida activa diversas cinasas que fosforilan las proteínas de estas uniones, provocando su disrupción y un consecuente aumento de la permeabilidad vascular. Como manifestación temprana de estos cambios aparecen los microaneurismas, consideradas las lesiones iniciales de la retinopatía diabética. Adicionalmente, se produce oclusión capilar, ocasionada por la adhesión y acumulación de leucocitos y plaquetas, junto con el daño endotelial. Esta oclusión genera isquemia retiniana, que a su vez estimula la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), promoviendo la formación de vasos anormales o neovasos. También se ha evidenciado daño

en los astrocitos, lo que contribuye al aumento de la permeabilidad vascular y a alteraciones en el flujo sanguíneo. Por su parte, las células de Müller experimentan cambios metabólicos que las llevan a proliferar y formar membranas epirretinianas. Estas células pierden su capacidad para convertir glutamato en glutamina, provocando acumulación de glutamato y desencadenando su efecto citotóxico. Paralelamente, se incrementa la actividad de las microglías, que liberan citoquinas proinflamatorias, exacerbando la respuesta inflamatoria local. Por último, se ha documentado que desde etapas tempranas de la enfermedad ocurre muerte celular por apoptosis en las células ganglionares y en las de la capa nuclear interna de la retina. (Rojas & Saucedo, 2012).

### **2.2.6 Signos de la Retinopatía Diabética**

Los microaneurismas son las primeras lesiones que se observan en el fondo de ojo. Se trata de dilaciones saculares de los capilares retinianos menores de 125µm.

Las hemorragias se originan por la rotura de las paredes vasculares debilitadas. Según su localización pueden ser hemorragias superficiales o en “llama”, que derivan de las arteriolas precapilares y se sitúan en la capa de fibras nerviosas de la retina o profundas, conocidas como “en punto y mancha”, localizadas en las capas nuclear interna y plexiforme externa.

Por otro lado, los exudados duros son depósitos lipídicos provenientes de macrófagos cargados de lípidos, que se acumulan en la capa plexiforme externa. Clínicamente se observan como agrupaciones de material amarillento brillante en el fondo de ojo. Por otro lado, los exudados algodonosos, aunque su nombre sugiere lo contrario, no son verdaderos exudados. Se presentan como lesiones blanquecinas en la fundoscopia, consecuencia de infartos focales en la capa de fibras nerviosas, causados por la oclusión de precapilares.

Las Anomalías Microvasculares Intraretinianas (AMIR), son comunicaciones anómalas entre arteriolas y vénulas retinianas, localizadas cerca de áreas de no perfusión capilar. Característicamente, no cruzan los vasos retinianos principales y no presentan fuga en la angiografía con fluoresceína.

Finalmente, se encuentran los neovasos que son vasos nuevos, frágiles y anormales, formados como respuesta a la isquemia retiniana. Suelen romperse con facilidad, produciendo hemorragias. Según su localización, se clasifican en: Neovascularización del disco (NVD): situados sobre o en un diámetro alrededor del nervio óptico y neovascularización en otra parte de la retina (NVE): ubicada en zonas periféricas o fuera del disco óptico (Shukla & Tripathy, 2023).

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

Durante años, se han propuesto diversas clasificaciones para la retinopatía diabética; sin embargo, la más utilizada por los especialistas en oftalmología es la establecida por el Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés). Este estudio combinó un enfoque epidemiológico con un ensayo clínico controlado, cuyo objetivo fue describir la historia natural de la enfermedad y, al mismo tiempo, evaluar la eficacia de tratamientos como la fotocoagulación retiniana en la prevención de la pérdida visual. (Rojas & Saucedo, 2012).

La Retinopatía Diabética, según la clasificación del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS), se divide en Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) y Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP), basándose en los hallazgos clínicos observados mediante fundoscopia.

- Retinopatía diabética no proliferativa: A medida que progresa la diabetes, se producen alteraciones en la pared de los vasos retinianos, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular y oclusiones capilares, generando disminución de la perfusión y zonas de isquemia retiniana. Estos cambios se manifiestan clínicamente con signos característicos, tales como: microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados duros, manchas algodinosas (infartos de la capa de fibras nerviosas), anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) y asas vasculares. La

identificación de estas lesiones en el examen de fondo de ojo permite establecer el diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa (Rojas & Saucedo, 2012).

- Sin retinopatía: Sin lesiones retinianas
- Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) leve: Algunos microaneurismas, hemorragias retinianas y exudados duros.
- Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) moderada: Hemorragias retinianas (aproximadamente 20 medianas-grandes por cuadrante) en 1-3 cuadrantes, más exudados algodonosos (entre los grados de RDNP leve y severa).
- Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) severa: Cumple una regla de la regla 4-2-1:
  - Hemorragias graves en los cuatro cuadrantes.
  - Perlas venosas en 2 o más cuadrantes.
  - AMIR en 1 o más cuadrantes.
- Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP) muy severa: Cumple dos o más reglas de la regla 4-2-1 (Shukla & Tripathy, 2023).
- Retinopatía Diabética Proliferativa: En esta etapa avanzada de la enfermedad, la hiperglicemia sostenida continúa generando daño progresivo en la retina. Como respuesta compensatoria a la isquemia retiniana, se incrementa la producción de factores vasoproliferativos, siendo el más importante el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

El aumento de VEGF estimula la formación de neovasos, que son vasos sanguíneos nuevos, anómalos y de paredes frágiles. La presencia de neovascularización es el signo distintivo y determinante de esta fase de la retinopatía diabética. Estos vasos anormales pueden romperse con facilidad, provocando hemorragias vítreas y desprendimientos traccionales de retina. La Retinopatía Diabética Proliferativa puede ser sin características de alto riesgo de pérdida visual o con características de alto riesgo de pérdida visual.

- Retinopatía Diabética Proliferativa sin Características de alto riesgo.

A su vez puede ser:

Leve: Presencia de neovascularización extrapapilar con un tamaño inferior a 0.5 diámetros de disco o, cuando existen proliferaciones fibrosas en el tejido ocular.

Moderada: presencia de neovasos extrapapilares con tamaños mayores o iguales a 0.5 diámetros de disco y/o la presencia de neovasos papilares menores a 0.25 o 0.33 diámetros de disco.

- Retinopatía Diabética con característica de alto riesgo: presencia de hemorragias prerretinianas o hemorragias vítreas mayor o igual a 0.5 diámetros de disco; neovasos extrapapilares mayores o iguales a 0.5 diámetros de disco con hemorragia prerretiniana o hemorragia vítrea; neovasos papilares menores de 0.25 a 0.33 diámetros de disco con hemorragia prerretiniana, vítrea o neovasos papilares mayores de 0.25 a 0.33 con o sin hemorragia vítrea o prerretiniana.
- Retinopatía Diabética Avanzada: presencia de desprendimiento de retina traccional con o sin involucro macular, glaucoma neovascular o ptisis debido a la retinopatía diabética (Rojas & Saucedo, 2012).

### **2.2.8 Edema Macular Diabético (EMD)**

El edema macular diabético (EMD) constituye una de las principales complicaciones asociadas a la retinopatía diabética, afectando significativamente la visión central. Se caracteriza por un engrosamiento de la mácula, producido por la acumulación de líquido en esta área de la retina, lo que provoca una disminución de la agudeza visual. Esta condición puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad, independientemente de si la retinopatía es proliferativa o no.

## **Epidemiología**

El edema macular diabético (EMD) es una de las principales causas de pérdida de visión a nivel mundial. Se estima que alrededor de 100 millones de personas en todo el mundo presentan algún signo de edema macular asociado a la diabetes. De hecho, algunos estudios indican que 1 de cada 3 pacientes con diabetes desarrolla edema macular. En cuanto a su incidencia, se ha reportado que, a los diez años del diagnóstico de diabetes, aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados antes de los 30 años presenta EMD, cifra que asciende al 40% en aquellos diagnosticados después de los 30 años (Duphare, 2023).

## **Fisiopatología**

La hiperglicemia mantenida provoca un aumento en los niveles de sorbitol, una sustancia que genera engrosamiento de la membrana basal tanto de las células endoteliales como de los pericitos. Estos últimos son células que rodean los capilares retinianos, brindándoles soporte estructural y contribuyendo a la integridad de la barrera hematorretiniana. La pérdida progresiva de pericitos produce dos eventos importantes:

1. Alteración de la barrera hematorretiniana, lo que permite la filtración de líquido hacia el espacio extracelular, dando lugar a edema y formación de exudados lipídicos.
2. Debilitamiento de las paredes capilares, favoreciendo la aparición de microaneurismas, trombosis intracapilar y obstrucción capilar (Rojas & Saucedo, 2012).

## **Manifestaciones Clínicas:**

La manifestación clínica más significativa del edema macular diabético es la disminución de la agudeza visual central, frecuentemente acompañada de metamorfopsias o deformación de las imágenes. Este compromiso visual puede presentarse incluso en fases muy tempranas de la enfermedad. El edema macular diabético puede desarrollarse en distintos grados de retinopatía diabética, desde formas moderadas de retinopatía no proliferativa hasta estadios avanzados de retinopatía diabética proliferativa. Esta complicación es más frecuente en pacientes de edad avanzada y en aquellos con diabetes mellitus tipo 2. (Andonegui & Jiménez, 2008)

## **Clasificación del Edema Macular Diabético**

El edema macular diabético (EMD) se diagnostica mediante evaluación del fondo de ojo, observándose un aumento del grosor macular. El Estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés) definió el EMD como el engrosamiento de la retina o la presencia de exudados duros dentro de un diámetro de disco del centro de la mácula, siendo esta la definición más ampliamente aceptada en la práctica clínica.

Se describen diversos patrones de engrosamiento retiniano en el EMD, que incluyen formas focales, multifocales y difusas. Según el ETDRS, el edema macular se considera clínicamente significativo (EMD-CS) cuando cumple con al menos uno de los siguientes criterios:

- Engrosamiento de la retina dentro de las 500  $\mu\text{m}$  del centro de la mácula.
- Presencia de exudados duros dentro de las 500  $\mu\text{m}$  del centro de la mácula, si se asocian a engrosamiento del tejido retiniano adyacente.
- Áreas de engrosamiento retiniano de tamaño igual o mayor a un área de disco, de las cuales al menos una parte se encuentra dentro de un diámetro de disco del centro de la mácula (Duphare, 2023).

Otra forma de clasificación es la Internacional, la cual propone tres grados:

1. Leve: Engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior pero lejos del centro de la mácula.
2. Moderado: Cercanía del engrosamiento o los exudados al centro de la mácula.
3. Severo: Los exudados o el engrosamiento afectan al centro de la macula (Andonegui & Jiménez, 2008).

Rojas y Saucedo (2012) clasifican el edema macular diabético en cuatro tipos, según los hallazgos en la angiografía fluoresceínica (AFG) y las características clínicas:

1. Edema macular focal: caracterizado por fugas tardías en la AFG provenientes de microaneurismas perifoveales, generalmente rodeados de exudados duros con disposición circinada.
2. Edema macular difuso: se presenta con una filtración más extensa, observándose un “encarchamiento” o impregnación difusa en las fases tardías de la AFG, con menor número de microaneurismas y escasos exudados.
3. Edema macular isquémico: variedad en la que se identifica un aumento del tamaño de la zona avascular foveal, indicativo de una deficiente perfusión capilar.
4. Degeneración macular cistoide: forma crónica y avanzada del edema macular, caracterizada por la presencia de espacios quísticos y signos de degeneración en las capas de la retina neurosensorial.

No obstante, con la llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT), esta clasificación ha evolucionado, permitiendo una caracterización más precisa del tipo, localización y extensión del edema macular (Andonegui & Jiménez, 2008).

Otani et al. (2010) describieron tres patrones de edema macular diabético basados en los cambios estructurales observados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT):

1. Engrosamiento esponjiforme de la retina: Este se caracteriza por un incremento moderado del grosor macular, acompañado de zonas de baja reflectividad en las capas externas de la retina, con una apariencia esponjosa.
2. Edema macular quístico: se evidencia por la presencia de grandes espacios quísticos hipo o anecoicos que afectan todo el grosor de la retina, distorsionando significativamente la anatomía macular.
3. Desprendimiento seroso subfoveal: se presenta como una región hiporreflectiva con forma fusiforme en el espacio subfoveal, lo que indica la acumulación de líquido subretiniano.

Posteriormente, Kim propuso una ampliación de esta clasificación, según lo citado por Andonegui & Jiménez (2008). En esta nueva clasificación, se incorporaron los tres tipos previamente descritos, aunque renombrando el engrosamiento esponjiforme como engrosamiento difuso de la retina. Además, se agregaron dos nuevas categorías:

4. Tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional: presencia de una membrana hialoidea posterior tensa, que ejerce tracción sobre la mácula sin generar desprendimiento visible.
5. Tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina traccional: ocurre cuando la tracción de la membrana hialoidea posterior provoca un desprendimiento traccional de la retina neurosensorial (Andonegui & Jiménez, 2008).

### **Diagnóstico del Edema Macular Diabético**

El examen biomicroscópico ha sido el método tradicionalmente empleado para diagnosticar el edema macular diabético, permitiendo una evaluación detallada de las alteraciones retinianas. Sin embargo, este procedimiento ofrece información exclusivamente cualitativa y subjetiva. Si bien la visualización de exudados duros resulta sencilla, la detección de engrosamiento retiniano es más compleja y depende en gran medida de la experiencia y criterio del observador. Además, se trata de una técnica poco sensible, ya que se requieren

variaciones significativas en el grosor de la retina para que puedan ser identificadas mediante biomicroscopía.

Por su parte, la angiografía fluoresceínica (AFG) también ha sido utilizada para el diagnóstico del edema macular diabético. No obstante, su interpretación sigue siendo subjetiva. Aunque permite detectar zonas de fuga vascular, este hallazgo no siempre se asocia a un aumento real del grosor retiniano, que es el criterio fundamental para establecer la presencia de edema macular. Tradicionalmente, la AFG se empleó para clasificar el edema macular en focal o difuso. Sin embargo, en la actualidad, esta clasificación se basa principalmente en los hallazgos obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

Actualmente, la AFG conserva dos indicaciones principales:

1. Identificar puntos focales de fuga, lo cual permite guiar el tratamiento con láser.
2. Evaluar la isquemia macular, una condición de mal pronóstico visual.

La OCT se ha consolidado como la herramienta más precisa, objetiva y útil para el diagnóstico y clasificación del edema macular diabético (Andonegui & Jiménez, 2008).

### **2.2.9 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva y sin contacto que proporciona imágenes transversales de alta resolución de los tejidos, facilitando una evaluación detallada de su estructura y posibles alteraciones. Gracias a estas características, se ha convertido en una herramienta particularmente valiosa en órganos como el ojo humano, donde no es factible realizar un diagnóstico microscópico tradicional mediante biopsia. La OCT permite visualizar en detalle las diferentes capas de la retina, facilitando el diagnóstico, la clasificación y el seguimiento de diversas patologías oftalmológicas, entre ellas, el edema macular diabético (Aumann, 2019).

El OCT utiliza el principio de interferometría para obtener las imágenes de los tejidos. Este consiste en dividir un haz de luz en dos trayectorias: una de referencia y otra que incide sobre el tejido a estudiar. La luz reflejada de ambas trayectorias se combina, y al coincidir sus recorridos ópticos dentro de un rango muy estrecho, se genera una señal de interferencia que permite reconstruir imágenes detalladas de las estructuras internas. Esta técnica es especialmente útil en oftalmología, ya que permite obtener imágenes seccionales de la retina.

### **2.2.10 Biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica**

**Biomarcadores:** El National Institutes of Health (NIH) define como biomarcadores a las características biológicas, bioquímicas, antropométricas que pueden ser objetivamente medidas y evaluadas, y que permiten identificar procesos fisiológicos normales, procesos patológicos o la respuesta a una intervención terapéutica (Courchoud & Pérez Calvo, 2016)

Un biomarcador o marcador biológico en el OCT para EMD es una característica morfológica identificable en las imágenes de dicho estudio, las cuales están asociadas al estado patológico (presencia de edema) o a la respuesta al tratamiento farmacológico. La presencia o no de biomarcadores podrían mejorar el asesoramiento del paciente, la estratificación del riesgo y el manejo clínico de la enfermedad ocular (Barriga-Salaverry, 2022).

Los biomarcadores que pueden encontrarse en el OCT de los pacientes con Edema Macular Diabético son los siguientes:

#### **Grosor central retiniano**

Es la medida estándar del espesor macular obtenida mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), y se utiliza de forma objetiva para el diagnóstico y seguimiento del edema macular diabético (EMD). Se ha descrito que la variación en esta medida, antes y después del tratamiento intravítreo, actúa como un biomarcador de respuesta anatómica positiva.

Aunque la mayoría de los pacientes tratados experimentan una reducción significativa del grosor macular, diversos estudios han demostrado que esta disminución no siempre se asocia a una mejoría proporcional en la agudeza visual. Esta discrepancia sugiere que, aunque útil para monitorizar la respuesta estructural, el grosor central retiniano no es un predictor confiable de la agudeza visual mejor corregida entre controles consecutivos. (Barriga-Salaverry, 2022).

### **Líquido Subretiniano**

Se identifica en la OCT como espacios hiporreflectivos localizados inmediatamente por debajo de una línea hiperreflectiva, correspondiente al plano de la retina neurosensorial desprendida. Su presencia permite el diagnóstico de uno de los subtipos de EMD, conocido como edema macular diabético con desprendimiento seroso de retina.

A pesar de que, tras el tratamiento intravítreo, pueden persistir pequeñas cantidades de fluido subretiniano (habitualmente menores de 20  $\mu\text{m}$  de altura medidos por OCT), se ha observado que su presencia no impide una buena recuperación funcional. Por ello, no se considera indispensable lograr su completa resolución para decidir la suspensión del tratamiento, ya que su permanencia residual no necesariamente se asocia a un mal pronóstico visual. (Barriga-Salaverry, 2022).

### **Quistes intrarretinianos**

Los quistes intrarretinianos se observan en la OCT como espacios ovalados e hiporreflectivos localizados principalmente en las capas plexiformes de la retina. Se originan por la acumulación de líquido intrarretiniano, como consecuencia de su escape por los capilares incompetentes.

Con el tiempo, estos quistes pueden agruparse y fusionarse, dando lugar a una forma más avanzada de edema conocida como edema macular cistoideo. Tras un tratamiento intravítreo efectivo, estos quistes suelen reducirse progresivamente de tamaño y, en algunos casos, desaparecer. La persistencia de quistes intrarretinianos a pesar del tratamiento es un signo de

cronicidad del edema macular diabético y suele asociarse a alteraciones estructurales permanentes de las capas retinianas adyacentes, condicionando así el pronóstico funcional del paciente. (Barriga-Salaverry, 2022).

### **Disrupción de la zona elipsoide**

En las imágenes de OCT, la línea elipsoide corresponde a la segunda banda hiperreflectiva de la retina externa, localizada inmediatamente por encima de la banda hiperreflectiva más gruesa que representa el complejo epitelio pigmentario retiniano–membrana de Bruch.

Desde el punto de vista histológico, esta banda se asocia con la zona elipsoide (ZE), correspondiente a la región donde se unen los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.

La interrupción o pérdida de continuidad de la línea elipsoide es un hallazgo relevante, ya que se ha relacionado con un pronóstico visual desfavorable en pacientes tratados por edema macular diabético (EMD). Su alteración refleja daño estructural en los fotorreceptores, lo cual limita la recuperación funcional, incluso cuando se logra controlar el edema. (Barriga-Salaverry, 2022).

### **Puntos Hiperreflectivos (PI)**

Los puntos hiperreflectivos son pequeñas manchas bien delimitadas de 20 a 40  $\mu\text{m}$  de diámetro, con una reflectividad igual o superior a la del epitelio pigmentario de la retina. Estos pueden localizarse en cualquier capa de la retina e incluso dentro de las paredes de los microaneurismas intrarretinianos.

Cuando los PI se agrupan en la capa plexiforme externa, suelen corresponder clínicamente a los exudados duros intrarretinianos. Se consideran depósitos de lipoproteínas extravasadas tras la ruptura de la barrera hematorretiniana interna.

Su presencia en la fovea se ha asociado a una función visual reducida. Además, se ha propuesto que agrupaciones de pequeños PI en las capas internas de la retina podrían representar infiltrados inflamatorios relacionados con la microglía. (Barriga-Salaverry, 2022).

### **Desorganización de las capas internas de la retina (DRIL)**

La disrupción de las capas internas de la retina, conocida como DRIL por sus siglas en inglés (*Disorganization of the Retinal Inner Layers*), se define como la pérdida de delimitación entre las capas internas de la retina, incluyendo la banda de células ganglionares, la capa plexiforme interna, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa. Esta disrupción refleja una alteración estructural que compromete elementos clave en la transmisión visual, como axones, células bipolares y amacrinas, lo cual puede dar lugar a un procesamiento visual anormal. Esta condición puede manifestarse tanto en el edema macular diabético (EMD) con afectación foveal como extrafoveal, y ha sido reconocida como un marcador anatómico no invasivo con correlación clínica significativa con la agudeza visual (Barriga-Salaverry, 2022).

La medición se realiza específicamente en una zona central de la retina de 1 mm de ancho centrada en la fovea (Markan, 2020).

### **Interrupción de la membrana limitante externa (MLE)**

La membrana limitante externa es una barrera limitante entre la retina neurosensorial y el complejo fisiológico epitelio pigmentario de la retina (EPR) y los segmentos externos e internos de los fotorreceptores. Su formación está dada por la unión de las células de Müller con el sector interno de los conos y bastones (Rojas & Saucedo, 2012).

Se ha observado que los pacientes con edema macular que presentan alteraciones en la membrana limitante externa (MLE) al inicio del tratamiento tienen mayor probabilidad de tener una peor agudeza visual post tratamiento (Barriga-Salaverry, 2022). Asimismo, un estudio realizado en 154 ojos demostró que los resultados visuales eran menos favorables

cuando existía interrupción tanto de la integridad de la MLE como de la zona elipsoide (Ottani et al., 2010).

### **2.2.11 Tratamiento**

La angiogénesis es el proceso mediante el cual se forma nueva vasculatura a partir de vasos sanguíneos preexistentes. Este mecanismo participa en funciones tanto beneficiosas como perjudiciales para el organismo. Normalmente, existe un equilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos; sin embargo, este balance se altera en condiciones patológicas como la retinopatía diabética.

El principal mediador angiogénico en esta enfermedad es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Ante la alteración de los vasos normales y la consecuente deficiencia en la irrigación retiniana, se desencadena una respuesta isquémica que estimula la producción de VEGF. Esto genera la formación de vasos sanguíneos anómalos, frágiles y propensos a filtrar fluidos y romperse, originando hemorragias.

El descubrimiento de moléculas capaces de bloquear la acción del VEGF y sus diferentes isoformas ha supuesto un avance revolucionario en el tratamiento tanto del edema macular diabético como de la retinopatía diabética proliferativa. (Franco, 2022)

Las guías clínicas actuales recomiendan a los antiangiogénicos intravítreos como tratamiento de primera línea para el edema macular diabético. En la actualidad, los principales fármacos disponibles en el mercado son los siguientes:

#### **Bevacizumab:**

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo completo, que se une e inhibe todas las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Su eficacia en el tratamiento del edema macular diabético (EMD) fue demostrada inicialmente en el estudio DRCR.net, que evidenció resultados favorables en cuanto a la reducción del edema y mejora funcional tras su aplicación intravítrea (Cura, 2022).

Originalmente, el bevacizumab fue desarrollado y aprobado por la FDA en 2004 para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, debido a su capacidad para bloquear el VEGF, una molécula clave en la proliferación de vasos sanguíneos tumorales. A partir de esta propiedad, surgió la hipótesis de que también podría resultar útil en patologías oftalmológicas como la retinopatía diabética y el EMD, en las cuales la sobreexpresión de VEGF desempeña un papel fundamental en la formación de edema y neovascularización.

Aunque su uso en oftalmología sigue siendo off-label, la administración intravítrea de bevacizumab en dosis de 1.25 mg en 0.05 ml ha mostrado ser una alternativa eficaz y accesible para el tratamiento del EMD, beneficiando a un gran número de pacientes.

### **Ranibizumab**

El ranibizumab es un fragmento (Fab) de un anticuerpo monoclonal humanizado, con alta afinidad por las isoformas 110, 121 y 165 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se utiliza en dosis de 0,5 mg en un volumen de 0,05 ml, correspondiente a una solución de 10 mg/ml de concentración. También puede administrarse en dosis de 0,3 mg en 0,05 ml, equivalente a una solución de 6 mg/ml.

Su principal indicación es el tratamiento del edema macular diabético con compromiso central. La vía de administración es la inyección intravítrea, aplicada cada 4 semanas, con un total inicial de 3 a 6 inyecciones. Posteriormente, una vez alcanzada la estabilización anatómica y funcional, se puede considerar un esquema de tratamiento y extensión, según la respuesta individual del paciente.

La eficacia de este medicamento se demostró en los estudios RIDE y RISE, que compararon el uso de ranibizumab en monoterapia a dosis de 0,3 mg y 0,5 mg frente a un grupo control con placebo y tratamiento con láser macular de rescate. Estos estudios evidenciaron la superioridad del ranibizumab frente a la ausencia de tratamiento y al láser, tanto en términos anatómicos como funcionales (Schlottmann, 2022).

**Aflibercept:**

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que combina porciones de los dominios extracelulares de los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 humanos, fusionadas con la porción Fc de una inmunoglobulina G1 humana (IgG1). Tiene la particularidad de unirse con alta afinidad a todos los ligandos de VEGFR-1, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF), siendo el único anti-VEGF con esta capacidad. Ambos factores se encuentran especialmente elevados en pacientes con retinopatía diabética y desempeñan un papel clave en la génesis del edema macular diabético, ya que favorecen la disrupción de la barrera hematorretiniana (BHR).

El mecanismo inflamatorio y proangiogénico se activa cuando el VEGF y PlGF se unen al VEGFR-1 en las células de la microglía, generando una respuesta que es bloqueada eficazmente por aflibercept. Además, se ha evidenciado que su vida media intraocular es mayor en comparación con otros anti-VEGF, con una duración promedio de 11 días.

En cuanto a su eficacia, fue ampliamente demostrada en los estudios VIVID y VISTA, donde se comparó aflibercept con láser macular en pacientes con edema macular diabético clínicamente significativo durante un periodo de 3 años. Los resultados mostraron ganancias de hasta 10 letras en agudeza visual con el uso de aflibercept, las cuales se lograron en el primer año y se mantuvieron estables hasta las 148 semanas.

Aflibercept se administra mediante inyección intravítrea en dosis de 2 mg en 0,05 ml, con un esquema inicial de una inyección mensual durante 5 meses, seguida de una inyección cada dos meses o bajo un esquema de “tratar y extender”, según la respuesta individual del paciente (Castro, 2022).

## **Conbercept**

Conbercept es un anti-VEGF de cuarta generación. Al igual que aflibercept, se trata de una proteína de fusión recombinante que incorpora los dominios extracelulares del receptor 1 (VEGFR-1) y receptor 2 (VEGFR-2) del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), fusionados a la porción Fc de una inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Esta estructura le permite unirse con alta afinidad a todas las isoformas de VEGF-A y VEGF-B, así como al factor de crecimiento placentario (PlGF).

Conbercept presenta una estructura optimizada en comparación con aflibercept, lo que se traduce en una mayor vida media intraocular y, en consecuencia, un efecto terapéutico prolongado, permitiendo potencialmente espaciar las inyecciones intravítreas en el tratamiento del edema macular diabético (Liu et al., 2021).

## **Brolucizumab**

Brolucizumab es un fragmento de cadena única correspondiente a la región variable de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Su mecanismo de acción consiste en bloquear la unión de VEGF-A a sus receptores 1 y 2 en la superficie de las células endoteliales, interfiriendo así en la vía de señalización que promueve la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular.

Una de las principales ventajas de Brolucizumab es su bajo peso molecular, lo que permite una mayor penetración y distribución en los tejidos diana de la retina, generando un gradiente de concentración favorable entre el vítreo y la retina. Esta característica contribuye a una acción más sostenida y prolongada en comparación con otros anti-VEGF, lo que podría traducirse en menos inyecciones intravítreas a lo largo del tiempo.

Aunque los resultados de los estudios de fase III que evalúan su eficacia en el edema macular diabético (EMD) aún no han sido publicados, Brolucizumab ha mostrado resultados prometedores en dos ensayos clínicos de gran tamaño (HAWK y HARRIER) en el

tratamiento de la neovascularización asociada a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda), lo que respalda su potencial aplicación en otras patologías retinianas dependientes de VEGF (Dugel et al., 2019).

### **Faricimab**

Faricimab es un anticuerpo biespecífico de nueva generación que se une de forma simultánea a dos ligandos clave en la fisiopatología del edema macular diabético (EMD): el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y la angiopoyetina-2 (Ang-2). Ambas moléculas participan activamente en la disrupción de la barrera hematorretiniana, favoreciendo la fuga de líquido y, en consecuencia, la formación del edema.

A diferencia de otros anti-VEGF, faricimab no solo bloquea las isoformas A de este factor angiogénico, sino que también inhibe Ang-2. Esto contribuye a estabilizar los vasos sanguíneos, reducir la inflamación y controlar mejor la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el componente inflamatorio en el EMD favorece la cronicidad del edema, por lo que suprimir esta vía permite obtener un efecto terapéutico más duradero (Zolotarev et al., 2024).

La eficacia y seguridad de faricimab han sido confirmadas en los estudios clínicos de fase III YOSEMITE y RHINE, los cuales lo compararon con aflibercept en pacientes con EMD. En estos ensayos, faricimab demostró no ser inferior a aflibercept en cuanto a mejoría de la agudeza visual, y además permitió a una proporción significativa de pacientes alcanzar intervalos de tratamiento de hasta 16 semanas tras la fase de carga, lo que representa una importante reducción en la carga terapéutica (Eter et al., 2021).

### **Esteroides**

Si bien el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del edema macular diabético (EMD), se reconoce que este proceso es complejo y multifactorial, involucrando diversas vías biológicas en la retina. Entre ellas,

destacan las mediadas por citocinas inflamatorias, muchas de las cuales aún no se comprenden completamente.

Como ejemplo de esta complejidad, se ha observado que aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con anti-VEGF no responden adecuadamente a la terapia antiangiogénica. Esto sugiere la participación de otras citocinas en la patogenia del EMD, las cuales podrían explicar la respuesta favorable que algunos pacientes presentan ante el uso de esteroides intravítreos. Dicho efecto podría atribuirse a un componente inflamatorio no dependiente del VEGF, que estaría involucrado en la persistencia del edema macular en estos casos (Jiménez-Sierra et al., 2021).

### **Acetónido de Triamcinolona**

El acetónido de triamcinolona es un corticosteroide que, al igual que otros fármacos de su clase, ejerce un potente efecto antiinflamatorio al disminuir la formación y liberación de diversos mediadores inflamatorios, como cininas, histamina, prostaglandinas y leucotrienos. Su mecanismo de acción se inicia con su ingreso a la célula, donde se une a receptores glucocorticoides localizados en el citoplasma.

Posteriormente, el complejo corticosteroide-receptor es trasladado al núcleo celular, donde se fija a la cromatina (ADN) y regula la transcripción génica. Esto modula la síntesis de proteínas como la macrocortina (también llamada lipocortina), una enzima que inhibe a la fosfolipasa A2. Esta inhibición impide la liberación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana celular, bloqueando así la cascada de síntesis de mediadores inflamatorios.

Adicionalmente, el acetónido de triamcinolona inhibe la migración de neutrófilos hacia las áreas inflamadas, reduce la permeabilidad capilar, disminuye el edema y limita la acumulación de mastocitos en los sitios de inflamación, contribuyendo de esta forma a su acción antiinflamatoria integral.

El Protocolo B fue uno de los estudios fundamentales para evaluar la eficacia del acetónido de triamcinolona en el tratamiento del edema macular diabético (EMD). En este ensayo se comparó la fotocoagulación láser focal con la administración intravítrea de 1 mg o 4 mg de acetónido de triamcinolona, aplicándose retratamientos a intervalos de 4 meses. A los 4 meses, los pacientes que recibieron 4 mg mostraron una mejor agudeza visual corregida (AVC) que los otros dos grupos. Sin embargo, esta diferencia dejó de ser estadísticamente significativa al cumplir el primer año. Posteriormente, a los 2 años, se observó una mejor AVC en el grupo tratado con láser en comparación con el grupo de triamcinolona, hallazgo atribuido principalmente al desarrollo de catarata en los pacientes tratados con corticosteroide. Un aspecto relevante fue la incidencia de hipertensión ocular (presión intraocular  $\geq 10$  mmHg por encima de la basal), que se presentó en el 40% de los pacientes tratados con 4 mg, en el 20% de los tratados con 1 mg y en el 10% de los tratados con láser. De los pacientes con presiones superiores a 30 mmHg, el 23% requirió cirugía de glaucoma (Jiménez-Sierra et al., 2021).

Por su parte, el Protocolo I de DRCR.net, con un seguimiento a 5 años, comparó los siguientes grupos de tratamiento: placebo más láser, 0,5 mg de ranibizumab más láser, 0,5 mg de ranibizumab con láser diferido (a partir de las 24 semanas), y 4 mg de acetónido de triamcinolona más láser. A 1 año, se evidenció que el grupo de triamcinolona más láser obtuvo una ganancia promedio de 4 letras respecto a la agudeza visual basal, frente a 3 letras en el grupo de láser y 9 letras en ambos grupos de ranibizumab (Jiménez-Sierra et al., 2021).

### **Acetónido de fluocinolona**

El acetónido de fluocinolona es un corticosteroide con potencia antiinflamatoria comparable a la de la dexametasona. Actualmente, existen dos presentaciones de implantes intravítreos no biodegradables disponibles en el mercado:

Iluvien®: contiene 0,19 mg de acetónido de fluocinolona y se administra mediante una inyección intravítrea utilizando una aguja de calibre 25. Este implante está diseñado para

liberar de manera sostenida aproximadamente 0,2 µg por día, manteniendo su efecto durante un período de hasta 3 años.

Retisert®: contiene 0,59 mg de acetónido de fluocinolona y se implanta quirúrgicamente, fijándolo a la pars plana. Está diseñado para liberar aproximadamente 0,59 µg por día durante el primer mes, seguido de una liberación sostenida de 0,3 a 0,4 µg por día durante un período de hasta 30 meses (Jiménez-Sierra et al., 2021).

Ambos dispositivos ofrecen una opción terapéutica de liberación prolongada en casos de edema macular diabético crónico, especialmente en pacientes insuficientemente controlados con otras terapias.

### **Implante de dexametasona**

La dexametasona es un corticosteroide con una potencia 25 veces superior al cortisol en su efecto antiinflamatorio, atribuida principalmente a su marcada capacidad vasoconstrictora, lo que la posiciona como uno de los corticosteroides más potentes disponibles. Suprime múltiples mediadores inflamatorios, incluyendo citoquinas, prostaglandinas y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Farmacocinéticamente, la dexametasona es hidrosoluble, lo que determina una vida media intraocular relativamente corta de 5,5 horas en su forma libre. Sin embargo, se ha desarrollado un implante intravítreo biodegradable de liberación prolongada (Ozurdex®), que contiene 0,7 mg de dexametasona encapsulada en un polímero que se degrada de forma progresiva en agua y dióxido de carbono tras su inserción en la cavidad vítrea.

El estudio PLACID, multicéntrico, aleatorizado y controlado, fue el primero en evaluar la eficacia de dexametasona para el tratamiento del edema macular diabético (EMD). Este comparó Ozurdex® 0,7 mg más láser micropulsado, versus monoterapia con láser e inyección de placebo. Se incluyeron 253 pacientes, quienes podían recibir hasta tres retratamientos con láser y un segundo implante de Ozurdex® si era necesario. A 1 año,

aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la agudeza visual media, la proporción de pacientes que ganaron al menos 10 letras fue mayor en el grupo Ozurdex® más láser frente al grupo de monoterapia con láser (Jiménez-Sierra et al., 2021).

## **Láser**

La fotocoagulación con láser fue uno de los primeros tratamientos efectivos para el edema macular diabético. El estudio ETDRS (1991) demostró que el láser focal reducía en un 50% el riesgo de pérdida visual moderada. Su aplicación puede ser focal, dirigida a microaneurismas con fuga identificados por angiografía, o en rejilla sobre áreas de fuga difusa. Sin embargo, con la introducción de los anti-VEGF, su uso ha disminuido debido a una mayor eficacia demostrada en estudios como RESTORE y el Protocolo I del DRCR.net. Actualmente, el láser se reserva para casos sin compromiso del centro macular o como terapia de rescate, y se sugiere esperar al menos cuatro meses para evaluar su efecto clínico (Jiménez-Sierra et al., 2021).

## **2.3 Contextualización**

### **2.3.1 Reseña del sector**

El Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), también denominado Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, está ubicado en la urbanización Los Ríos, en Santo Domingo, República Dominicana. En este centro se llevó a cabo el desarrollo de la presente investigación.

El sector Los Ríos fue originalmente denominado La Esperanza y pertenecía a la familia Trujillo. Durante ese período, el actual Jardín Botánico funcionaba como campo de entrenamiento militar y policial, además de albergar un depósito de material bélico utilizado por las fuerzas armadas y la policía.

Tras la muerte del dictador Rafael Leónidas Trujillo en 1961, el entonces presidente Joaquín Balaguer renombró la zona como Los Ríos en 1962. Durante la década de 1970, la constructora Bisonó urbanizó el área, nombrando sus calles en honor a diversos ríos del país. En este contexto, en el año 1972 se fundó en dicho sector el Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), también conocido como Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés.

### **2.3.2 Reseña institucional**

El INDEN es una institución sin fines de lucro dedicada a la provisión de servicios de salud, así como a la orientación y prevención educativa en torno a la diabetes, con especial enfoque en pacientes de escasos recursos económicos.

El 26 de octubre de 1972, se creó el Patronato de Lucha contra la Diabetes, entidad sin fines de lucro fundada por el Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés. Posteriormente, el 30 de noviembre del mismo año, nace el INDEN como parte de este patronato, con el objetivo de ofrecer una atención integral a pacientes diabéticos.

En 1988, el Dr. Hazoury Bahlés fundó la residencia de diabetología, y en 1991, la residencia de oftalmología dentro de la institución. Esta investigación fue realizada en dicha institución, que continúa consolidándose como un referente nacional en el manejo integral del paciente diabético.

### **Misión**

Brindar atención médica integral con los más altos estándares de excelencia, basada en la investigación y la actualización científica constante, respaldada por un equipo profesional altamente calificado.

### **Visión**

Ser el centro de salud de mayor alcance e influencia en la educación, prevención y tratamiento de la diabetes y enfermedades endocrinológicas, así como en la formación de profesionales de la salud comprometidos con estos propósitos.

### **Aspectos sociales**

El Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) se enfoca en ofrecer atención especializada, multidisciplinaria y de alta calidad a todos los pacientes que acuden a la institución. No obstante, su labor está especialmente dirigida a personas de escasos recursos, a través de programas de trabajo social que brindan asistencia para la adquisición de medicamentos y el acceso a consultas especializadas, contribuyendo así a una atención médica más equitativa y humanizada.

### **2.3.3 Marco espacial**

El Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) se encuentra ubicado en la calle Paseo del Yaque, en el sector Los Ríos, Santo Domingo, República Dominicana.

Sus límites geográficos son los siguientes:

**Norte:** colinda con la calle Majoma, próximo al Instituto Dominicano de Cardiología.

**Sur:** limitado por la calle Paseo del Yaque.

**Este:** también delimitado por la calle Paseo del Yaque.

**Oeste:** limitado por una vía secundaria que conecta la calle Majoma con Paseo del Yaque.

# **Capítulo 3: Diseño Metodológico**

### 3.1 Contexto

El edema macular diabético (EMD) es una de las principales complicaciones de la retinopatía diabética y constituye una causa importante de pérdida visual en pacientes con diabetes mellitus. Esta afección se produce como resultado de la disrupción de la barrera hematorretiniana, lo que permite la fuga de fluido y la acumulación de líquido en el área macular de la retina. El EMD representa una de las causas más frecuentes de consulta oftalmológica en pacientes diabéticos, debido a su carácter recurrente y la necesidad de tratamientos prolongados.

La realización de este estudio es de gran relevancia, ya que se ha observado una alta incidencia de EMD entre los pacientes diabéticos que acuden a consulta en nuestra institución, siendo la mayoría candidatos a tratamiento invasivo mediante inyecciones intravítreas. En los últimos años, el diagnóstico preciso y el seguimiento del EMD se han visto fortalecidos por el uso de estudios de imágenes, especialmente la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), herramienta que ha demostrado ser esencial no solo para cuantificar el grosor retiniano secundario al edema, sino también para identificar características estructurales asociadas a la cronicidad y la respuesta terapéutica.

Estas características, conocidas como biomarcadores, son estructuras específicas visibles en la OCT que podrían tener un impacto directo en la evolución anatómica y funcional de los pacientes tratados. Su identificación y análisis permiten predecir con mayor precisión la respuesta al tratamiento, optimizando así las decisiones clínicas.

El objetivo principal de esta investigación es identificar los biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) que predicen cambios anatómicos y visuales en pacientes con edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo, en el Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, durante el período comprendido entre enero de 2024 y enero de 2025. Para ello, se realizará una revisión de los expedientes clínicos e imágenes OCT de los pacientes diagnosticados con EMD antes y después del tratamiento, evaluando los

resultados anatómicos y funcionales en relación con la presencia o ausencia de biomarcadores estructurales.

### 3.2 Tipo de estudio:

La presente investigación se enmarca dentro de un estudio de tipo observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo con el fin de identificar los Biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) que predicen cambios anatómicos y visuales en pacientes con edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo en el Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahlés durante el período enero 2024 - enero 2025.

### 3.3 Variables y su operacionalización

Variable	Tipo y subtipo	Definición	Indicador
Edad	Cuantitativa  Discreta	Años cumplidos del paciente	18-29 años  30-40 años  40-50 años  Mayor de 50 años
Género	Cualitativa  Nominal	Características físicas y biológicas que definen a un ser humanos como hombre o mujer	Masculino  Femenino
Tipo de diabetes	Cualitativa  Nominal	Clasificación de la diabetes de acuerdo a sus características fisiopatológicas y clínicas	Diabetes tipo 1  Diabetes tipo 2

Tiempo de evolución de la diabetes	Cuantitativa Discreta	Tiempo con el diagnóstico de la enfermedad	Menor de 1 año Entre 1 y 5 años Entre 6 y 10 años Entre 11 y 15 años Más de 15 años
HbA1C	Cuantitativa Continua	Forma de hemoglobina que se encuentra adherida a moléculas de glucosa. Indica control metabólico a largo plazo.	<7 mg/dl Entre 7 y 10 mg/dl >10 mg/dl
Agudeza Visual	Cualitativa Ordinal	Capacidad del Sistema visual de percibir y distinguir estímulos visuales bajo condiciones de iluminación y contraste adecuados. Valor medido inicialmente con cartilla de Snellen. Para fines de análisis estadístico, se transformó a la escala LogMAR.	20/20 20/25 20/30 20/40 20/50 20/60 20/70 20/80 20/100

			<p>20/200</p> <p>20/400</p> <p>Cuenta dedos (CD)</p> <p>Movimiento de manos (MM)</p> <p>Percepción Luminosa (PL)</p> <p>No Percepción Luminosa (NPL)</p>
Biomarcadores en el OCT	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>Característica morfológica identificable en las imágenes del OCT</p>	<p>Grosor central retiniano</p> <p>Líquido subretiniano</p> <p>Quistes intrarretinianos</p> <p>Disrupción de la zona elipsoide</p> <p>Puntos hiperreflectivos</p> <p>Desorganización de las capas internas de la retina (Dril)</p>

			Interrupción de la membrana limitante Externa
Agudeza Visual post tratamiento	Cualitativa Ordinal	Cambios en la agudeza visual tras el tratamiento. Valor medido inicialmente con cartilla de Snellen. Para fines de análisis estadístico, se transformó a la escala LogMAR.	Mejóro 2 o más líneas de visión Mejóro 1 línea de visión No hubo cambios o empeoró visión
Respuesta anatómica y visual post tratamiento	Cualitativa Ordinal	Clasificación clínica del cambio en la agudeza visual y en la estructura macular, evaluado mediante OCT, tras el tratamiento	<b>Grupo A (Buena respuesta):</b> Reducción GMC $\geq$ 30% + ganancia $\geq$ 2 líneas AV.  <b>Grupo B (Respuesta parcial):</b> Reducción GMC 10–30% y/o ganancia de 1–2 líneas.

			<b>Grupo C (Nula respuesta):</b> Reducción GMC < 10% sin ganancia visual o empeoramiento.
--	--	--	--

### 3.4 Métodos y técnicas de estudio

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de pacientes sometidos a tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab por edema macular diabético. De dichos expedientes se extrajo información relevante para esta investigación, incluyendo: edad, sexo, tipo de diabetes y tiempo de evolución, niveles de hemoglobina glucosilada, agudeza visual antes y después del tratamiento, esquema terapéutico recibido, y las imágenes tomográficas (OCT) asociadas.

Para el análisis, se revisaron imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) obtenidas antes del tratamiento, adquiridas mediante un tomógrafo Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT, con el objetivo de identificar la presencia de biomarcadores estructurales, los cuales fueron clasificados individualmente. Además, se verificó que los pacientes hubieran cumplido con el esquema de tratamiento indicado y que contaran con imágenes tomográficas posteriores al tratamiento, capturadas con el mismo tipo de equipo. Estas imágenes fueron utilizadas para evaluar los cambios en el grosor macular, los cuales se expresaron en porcentaje, y se relacionaron con la agudeza visual registrada tras el tratamiento.

Se aplicó un escrutinio riguroso de los expedientes a fin de asegurar que los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión definidos. No se requirió consentimiento informado, ya que se trató de un estudio retrospectivo y puramente observacional. Para la recolección de datos se utilizó un formulario diseñado para tal fin, el cual fue completado con la información extraída de los expedientes clínicos.

### **3.5 Instrumento de recolección de datos**

Se elaboró una ficha de recolección de datos diseñada específicamente para este estudio, la cual fue completada a partir de la información contenida en los expedientes clínicos de los pacientes. Esta ficha incluyó variables sociodemográficas (edad, sexo, tipo de diabetes y tiempo de evolución), así como datos clínicos relevantes correspondientes a la evaluación oftalmológica completa realizada antes y después del tratamiento.

Asimismo, se registró la agudeza visual pre y post tratamiento, el esquema terapéutico aplicado, y se recolectó información proveniente de las imágenes tomográficas (OCT) anexadas a los expedientes. Estas imágenes fueron analizadas para identificar biomarcadores estructurales y medir los cambios en el grosor macular tras el tratamiento.

### **3.6 Consideraciones éticas**

El acceso a los archivos institucionales y a los expedientes clínicos de los pacientes fue concedido exclusivamente al investigador principal, previa autorización del Comité de Ética y de las autoridades correspondientes. La información recolectada fue almacenada en el ordenador personal del investigador, protegido mediante contraseña, y se realizó una copia de seguridad en una unidad USB, también resguardada de forma segura. El acceso a ambos dispositivos está restringido únicamente al investigador.

La muestra del estudio no incluye grupos vulnerables. Los participantes no recibieron ningún tipo de compensación económica ni incentivos por su inclusión en la investigación. No se recurrió a técnicas de engaño ni se expuso a los participantes a intervenciones experimentales o situaciones de riesgo. Dado que se trata de un estudio retrospectivo y observacional, no se consideran aplicables reacciones adversas o consecuencias negativas derivadas de la participación.

La carta de autorización para la recolección de datos, la certificación en ética de investigación y la aprobación institucional del proyecto están incluidas en la sección de anexos.

### **3.7 Población**

La población del estudio estuvo conformada por pacientes diagnosticados con edema macular diabético que recibieron tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab, en el Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, durante el período comprendido entre enero de 2024 y enero de 2025. Se incluyeron únicamente aquellos pacientes que completaron el esquema de tratamiento indicado y que contaban con imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) tanto previas como posteriores al tratamiento.

### **3.8 Muestra**

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, seleccionando aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. A partir de una población total de 102 pacientes (equivalente a 204 ojos), se incluyeron en el estudio 61 ojos que contaban con información completa y cumplían con los criterios de inclusión.

Para el análisis, la muestra fue dividida en tres grupos según la respuesta clínica al tratamiento, tomando como base el cambio en el grosor macular (medido por OCT) y la mejoría en la agudeza visual:

#### **Grupo A: Buena respuesta al tratamiento**

Pacientes que lograron una disminución del grosor macular igual o superior al 30% y una ganancia de dos o más líneas de agudeza visual.

#### **Grupo B: Respuesta parcial al tratamiento**

Pacientes que presentaron una reducción del grosor macular entre el 10% y el 30%, y/o una ganancia de entre una y dos líneas de agudeza visual.

#### **Grupo C: Ninguna respuesta al tratamiento**

Pacientes con una reducción del grosor macular menor al 10%, sin ganancia visual o con empeoramiento.

El enfoque utilizado para clasificar la respuesta anatómica y visual posterior al tratamiento, que considera tanto la reducción del grosor macular central como la mejoría en la agudeza visual, se fundamenta en lo planteado por Jiménez-Sierra et al. (2021) en el *Primer Consenso Nacional de Edema Macular Diabético*. En dicho Consenso, se sugirió que la evaluación de la eficacia de los tratamientos anti-VEGF puede realizarse de manera conjunta, integrando los cambios estructurales y funcionales con el fin de lograr una valoración clínica más integral del paciente.

La selección del umbral del 30 % de reducción en el grosor macular central (GMC) para definir una buena respuesta anatómica se sustenta en estudios recientes. El estudio de Zhang et al. (2020) reportó que aproximadamente el 30 % de los pacientes tratados con anti-VEGF lograron una reducción significativa del espesor retiniano. Asimismo, el análisis realizado por Yamada et al. (2022) considera que reducciones cercanas al 30% pueden ser clínica o funcionalmente relevantes. Estos antecedentes respaldan el uso del umbral anteriormente expuesto como un criterio válido dentro del presente estudio.

### **3.9 Criterios de la investigación**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes diabéticos diagnosticados con edema macular diabético confirmado por evaluación clínica y tomografía de coherencia óptica (OCT).
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con bevacizumab intravítreo en el Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés.
- Expedientes clínicos que contengan información completa sobre agudeza visual antes y después del tratamiento, así como datos sociodemográficos y antecedentes clínicos relevantes.
- Pacientes que hayan completado el esquema de tratamiento indicado.
- Pacientes que cuenten con imágenes tomográficas (OCT) previas y posteriores al tratamiento.

-Pacientes tratados durante el período comprendido entre enero de 2024 y enero de 2025.

**Criterios de exclusión:**

-Pacientes con diagnóstico de edema macular de etiología no diabética (por ejemplo, por oclusión venosa.).

-Pacientes que no hayan completado el esquema de tratamiento con bevacizumab intravítreo.

-Expedientes clínicos incompletos o con información insuficiente para el análisis (falta de datos de agudeza visual, OCT pre o post tratamiento, o antecedentes relevantes).

-Pacientes que hayan recibido tratamiento combinado (con otros fármacos intravítreos o cirugía) durante el periodo de estudio.

-Ojos con patologías oculares concomitantes que puedan interferir en la evaluación de la agudeza visual como glaucoma avanzado, cataratas importantes.

**3.10 Procedimientos para el procesamiento y análisis de los datos**

Una vez realizada la recolección de los datos, se procedió a la tabulación de las variables utilizando el programa Microsoft Excel 2020. Posteriormente, los datos fueron importados al software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 30 para su análisis estadístico.

El análisis consistió en la aplicación de estadística descriptiva, incluyendo el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, medianas y porcentajes, según correspondiera al tipo de variable. Se aplicaron pruebas de normalidad para determinar la distribución de las variables cuantitativas, con la intención de poder seleccionar posteriormente entre pruebas paramétricas o no paramétricas para establecer relaciones entre variables. En todos los análisis se consideró como significativo cualquier resultado con un valor de p menor a 0.05.

Se aplicaron pruebas de comparación de muestras relacionadas para evaluar el cambio en variables continuas antes y después del tratamiento. Dependiendo de la normalidad de los datos, se eligió la prueba t para muestras emparejadas, o en su defecto, la prueba no paramétrica de los rangos con signo de Wilcoxon.

En el caso de la variable que cuantifica el grosor macular postratamiento, se exploró su relación con la respuesta anatómica y visual postratamiento, definida en tres niveles, mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Como parte del procesamiento de los datos, se generaron dos variables continuas derivadas con el propósito de evaluar los cambios estructurales y funcionales relacionados con el tratamiento. La primera fue la diferencia en la agudeza visual, calculada como el valor de agudeza visual en escala LogMAR post-tratamiento menos el valor pre-tratamiento. La segunda correspondió a la diferencia en el grosor macular central, obtenida mediante la resta del grosor macular post-tratamiento menos el grosor pre-tratamiento. Estas variables fueron utilizadas para realizar comparaciones entre grupos definidos por la presencia o ausencia de biomarcadores estructurales, mediante pruebas de hipótesis como la prueba t de Student para muestras independientes, cuando se cumplieron los criterios de normalidad y homogeneidad de varianzas.

Finalmente, los datos fueron representados mediante tablas y gráficos con el fin de facilitar su interpretación.

# Capítulo 4: Resultados

#### 4.1 Presentación de resultados

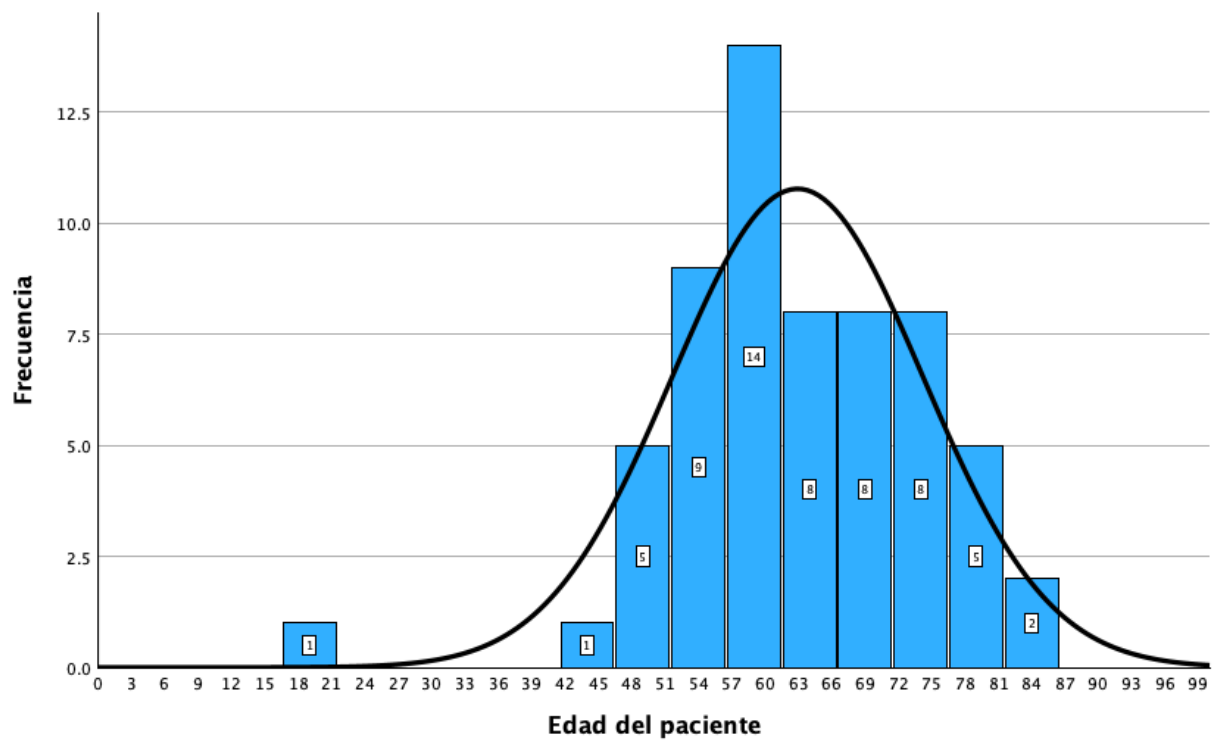


Gráfico 1. Histograma de frecuencia de la edad de los pacientes incluidos en el estudio.

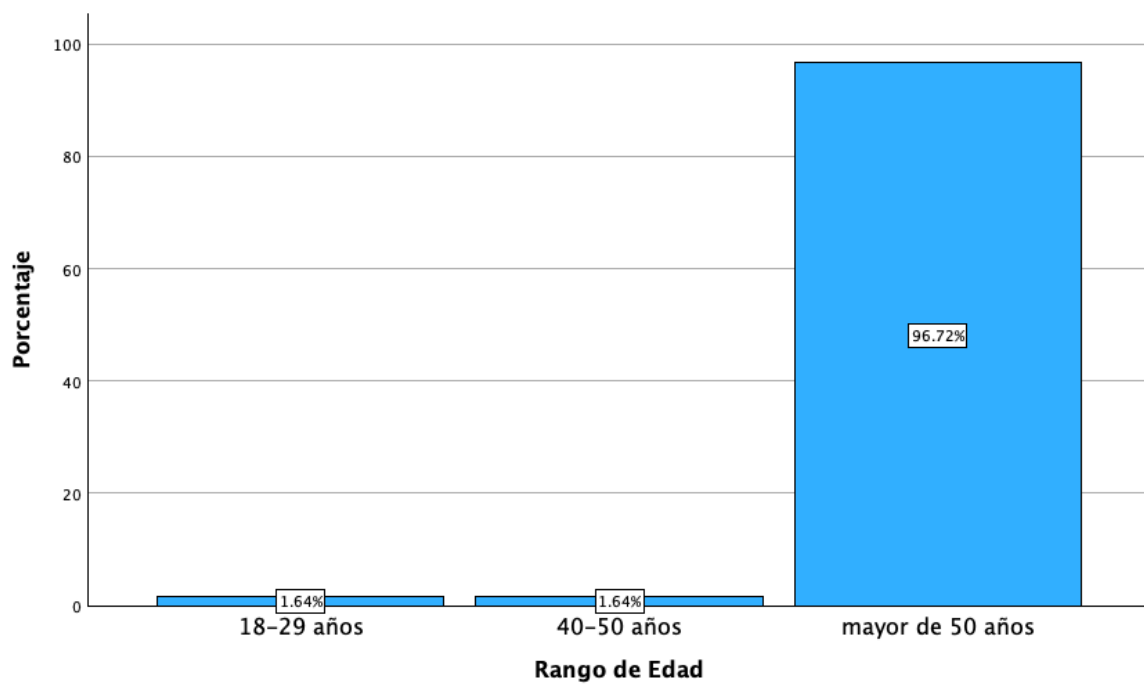


Gráfico 2. Distribución por rangos de edad de los pacientes.

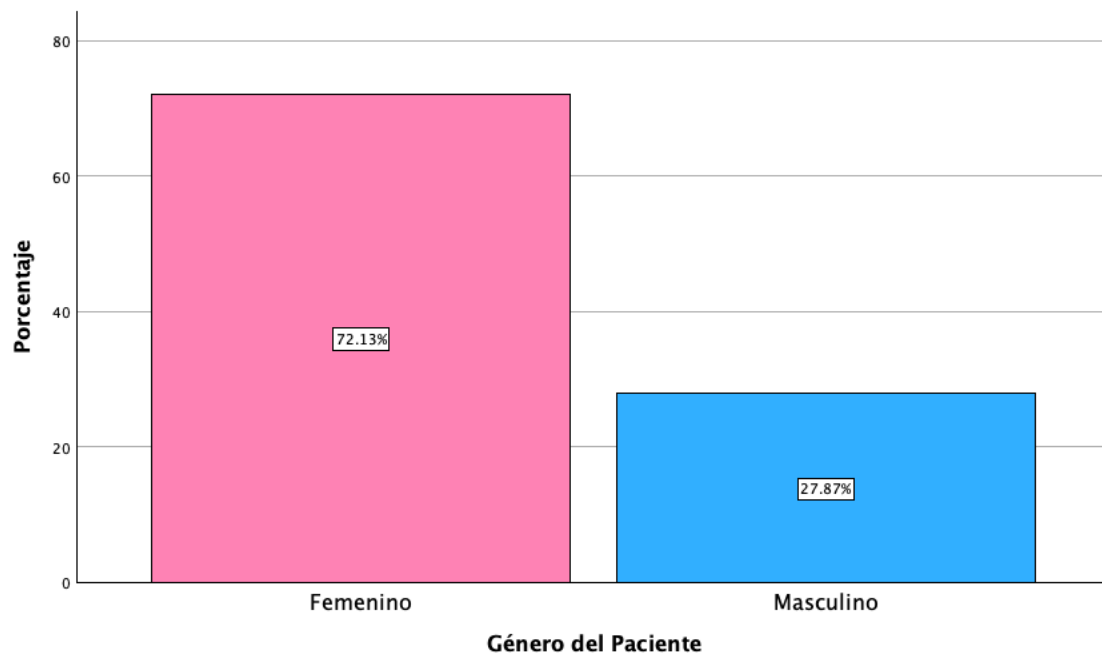


Gráfico 3. Distribución por género de los pacientes.

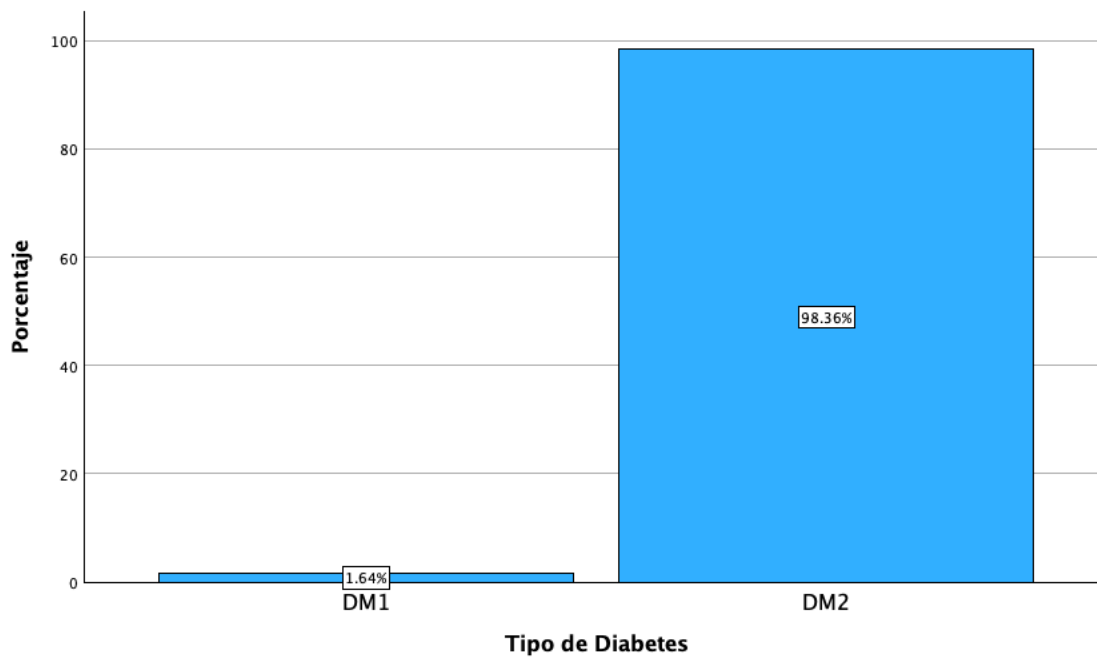


Gráfico 4. Clasificación de los pacientes según el tipo de diabetes.

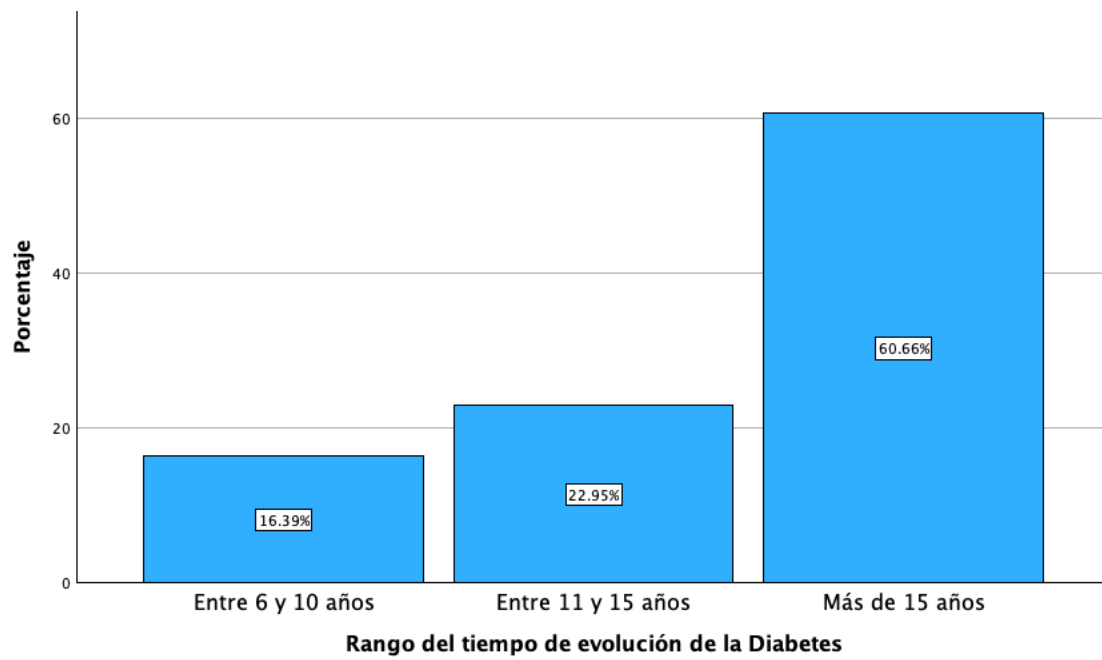


Gráfico 5. Tiempo de evolución de la diabetes en la muestra estudiada.

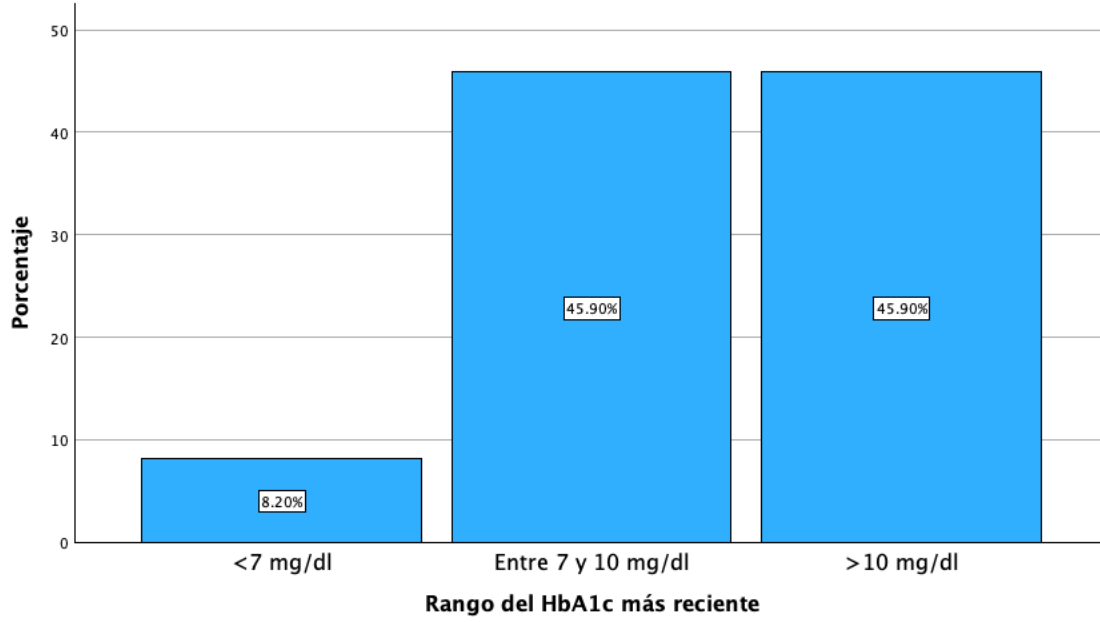


Gráfico 6. Clasificación de los pacientes según el valor más reciente de HbA1c.

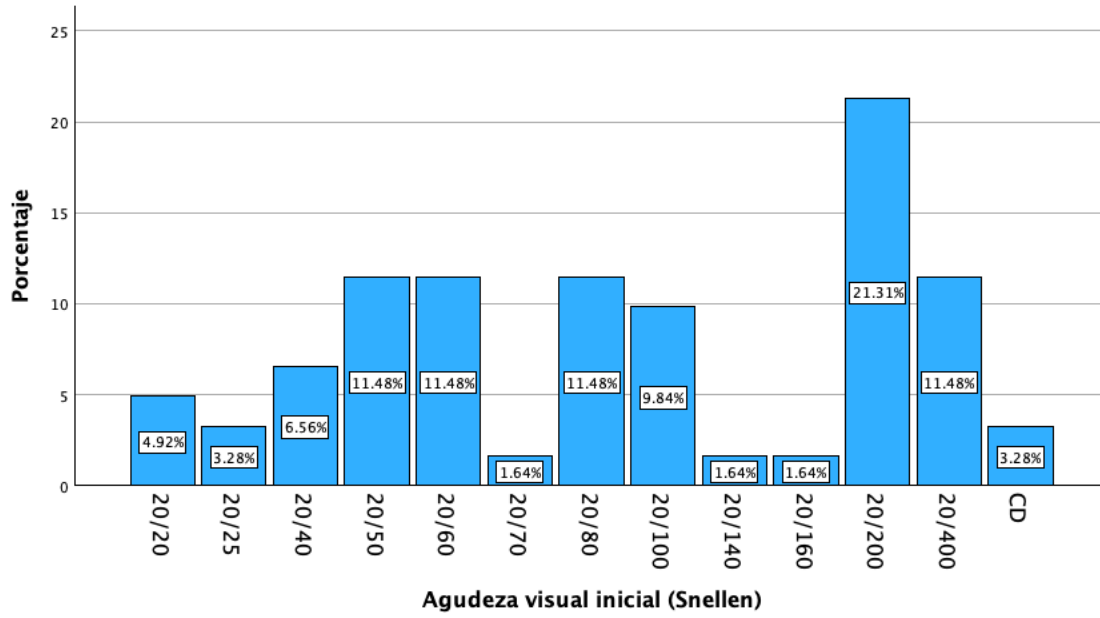


Gráfico 7. Distribución de la agudeza visual inicial (escala Snellen).

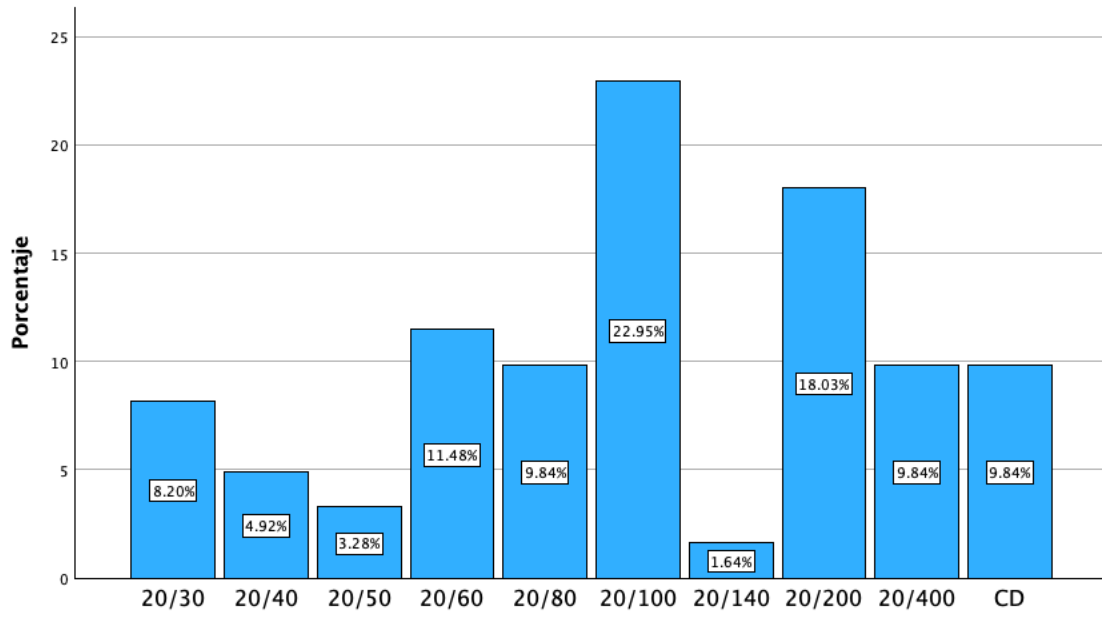


Gráfico 8. Distribución de la agudeza visual postratamiento (escala Snellen).

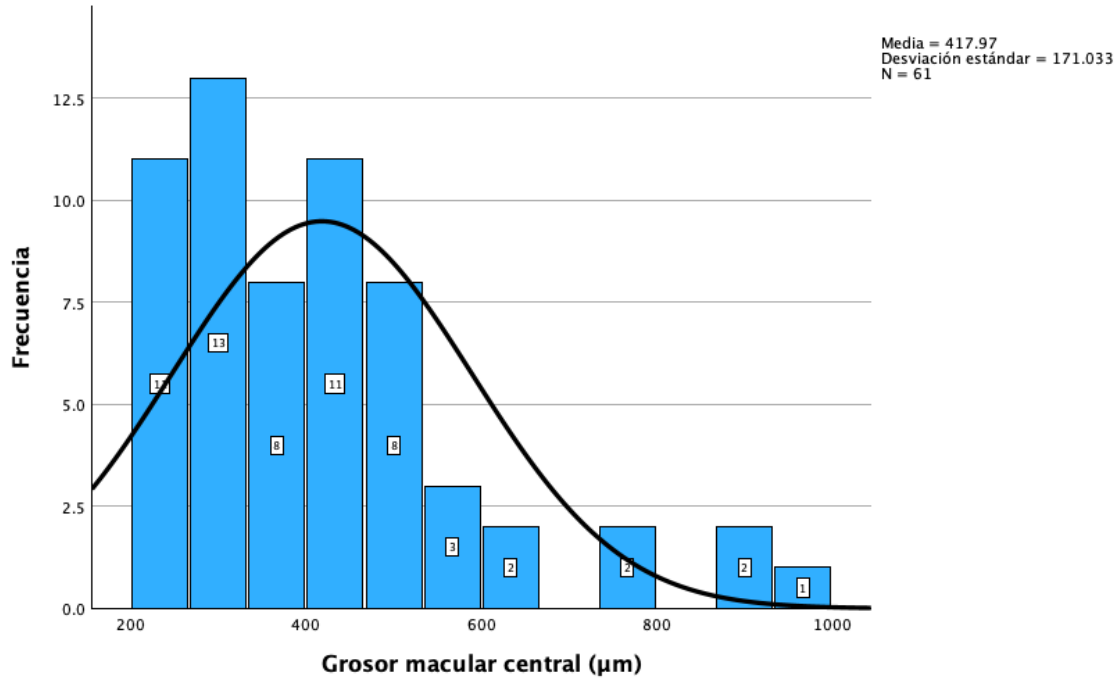


Gráfico 9. Comportamiento del grosor macular central pretratamiento en la muestra estudiada.

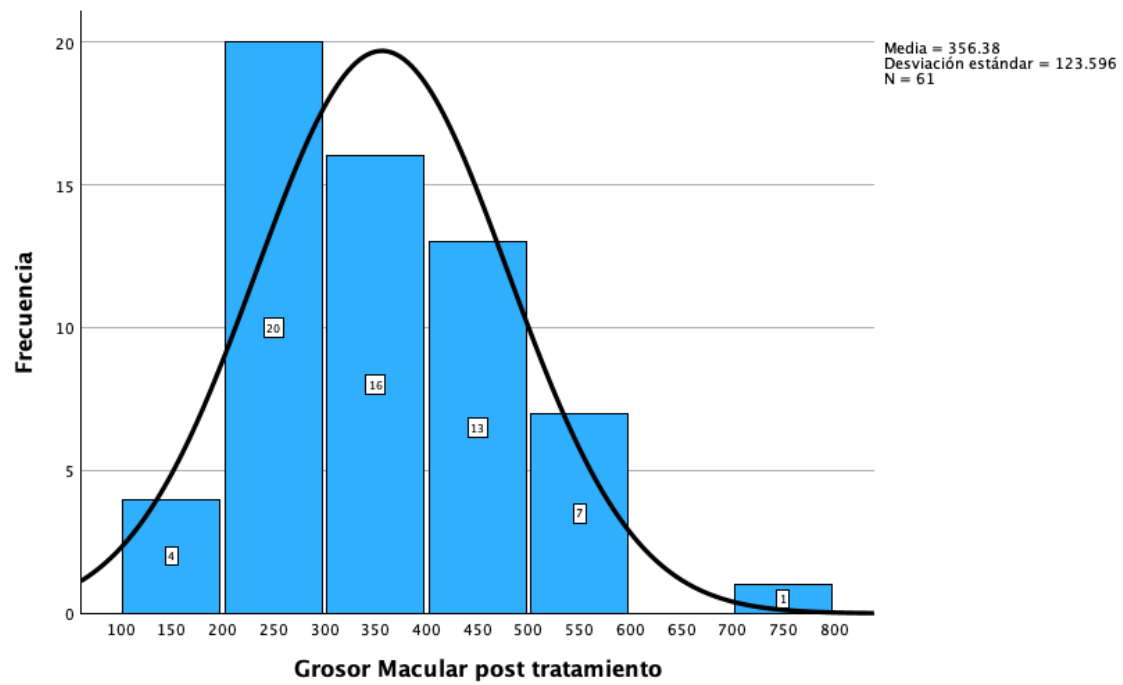


Gráfico 10. Comportamiento del grosor macular central post tratamiento en la muestra estudiada.

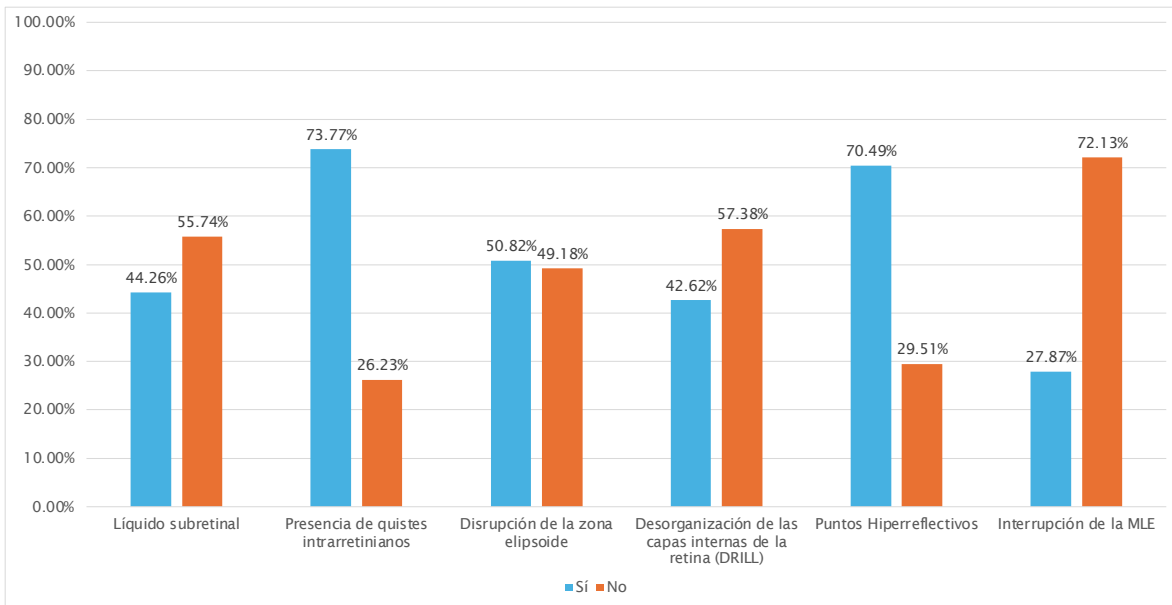


Gráfico 11. Proporción del total de pacientes evaluados (N=61) con presencia o ausencia de los biomarcadores estructurales, analizados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Se incluyen los siguientes biomarcadores: líquido subretinal, presencia de quistes intrarretinianos, disrupción de la zona elipsoide, desorganización de las capas internas de la retina (DRILL), puntos hiperreflectivos e interrupción de la membrana limitante externa (MLE).

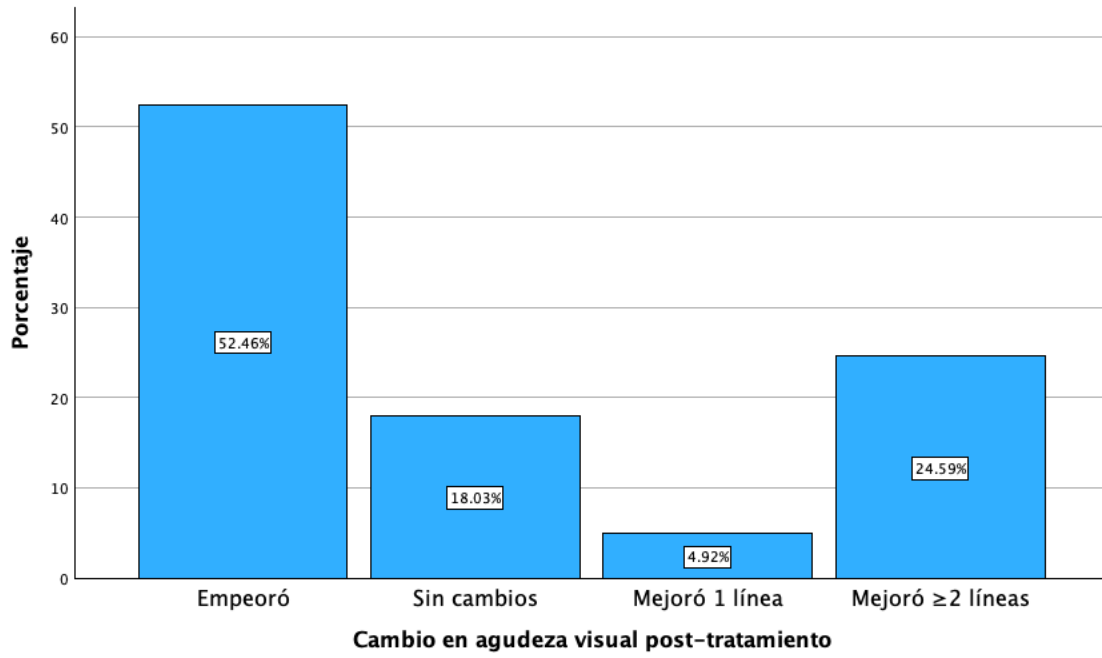


Gráfico 12. Cambio en la agudeza visual post tratamiento categorizado en rangos.

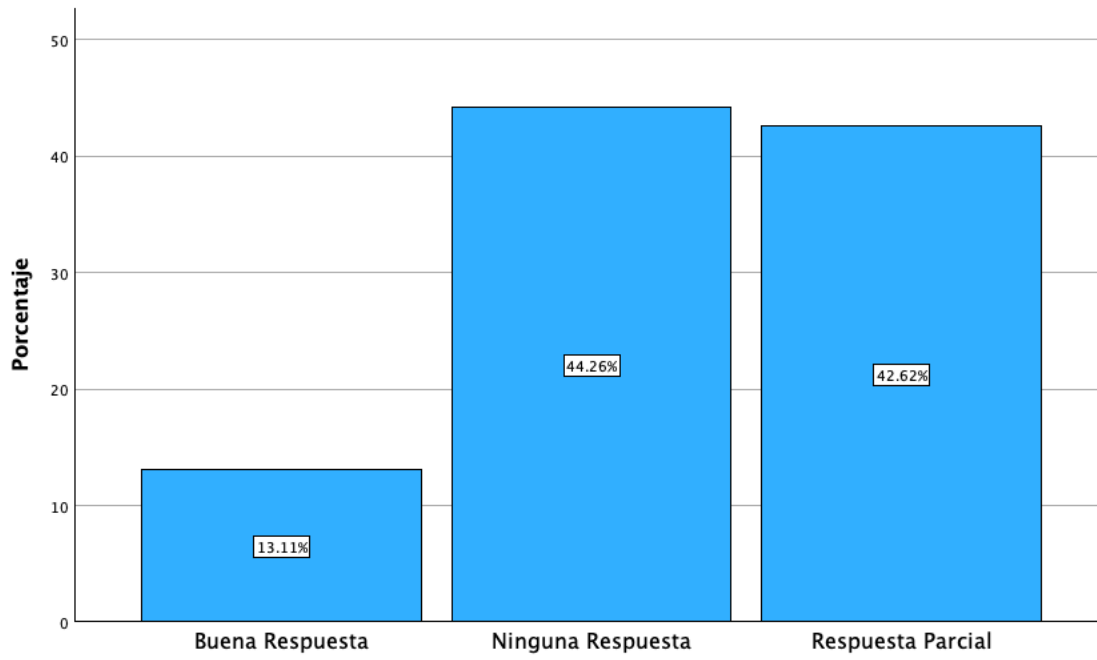


Gráfico 13. Clasificación de pacientes según la respuesta al tratamiento.

# **Capítulo 5: Discusión**

## 5.1 Discusión

Tras la evaluación detallada de los 61 ojos correspondientes a pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, se obtuvieron datos significativos que permiten describir los resultados del análisis. A continuación, se presentan los hallazgos más relevantes derivados de este estudio.

En cuanto al perfil sociodemográfico, la población analizada estuvo conformada principalmente por mujeres, representando estas un 72.13% (N=44) del total de pacientes, en comparación con un 27.87% (N=17) correspondiente al género masculino. En cuanto a la edad, el grupo más frecuente fue el de personas mayores de 50 años, abarcando el 96.72% (N=59) de los pacientes, siendo la edad promedio de 63.16 años, con una edad mínima de 19 años y una máxima de 85 años. Estos hallazgos contrastan con los reportados por Viggiano et al. (2024), quienes encontraron una distribución más equilibrada entre géneros (43.6% mujeres) y una edad promedio ligeramente superior ( $68.4 \pm 7.5$  años).

La diabetes tipo 2 fue la forma más prevalente de la enfermedad, representando el 98.4% (N=60) de los casos, mientras que solo un 1.6% (N=1) correspondió a diabetes tipo 1. En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, el 60.66% (N=37) de los pacientes refirió un tiempo de evolución superior a 15 años, seguido por un 22.95% (N=14) que informó entre 11 y 15 años, y un 16.39% (N=10) con una duración entre 6 y 10 años. Estos hallazgos reflejan una población con una trayectoria prolongada de diabetes, lo cual contrasta con lo reportado por Viggiano et al. (2024), donde el tiempo promedio de evolución fue de  $10.9 \pm 6.4$  años.

En cuanto a los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), se observó que la mayoría de los pacientes presentaron valores elevados, pues un 45.90% (N=28) de la muestra registró niveles mayores a 10 mg/dl, evidenciándose un control glucémico deficiente. De forma similar, el 45.90% (N=28) de los pacientes se ubicó en el rango de 7 a 10 mg/dl y únicamente un 8.20% de los casos mostró un nivel de HbA1c inferior o igual a 7 mg/dl. En contraste, los

valores promedio reportados por Viggiano et al. (2024) fueron considerablemente más bajos, tanto al inicio ( $7.1 \pm 2.1\%$ ) como en la visita de seguimiento ( $7.4 \pm 3.6\%$ ).

Antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, la evaluación de la agudeza visual mostró una amplia variabilidad entre los pacientes. El grupo más grande correspondió al 21.31% (N=13) de los pacientes quienes reportaron una agudeza visual de 20/200, le siguieron el 11.48% (N=7) de los casos con 20/400, otro 11.48% con 20/80, un 11.48% con 20/60 y otro 11.48% con 20/50. Estos hallazgos son comparables con lo reportado por Dorrego et al. (2021), quienes evaluaron 25 ojos con EMD, encontrando una agudeza visual mejor corregida basal entre 0.3 y 1.3 en LogMAR, rango que se corresponde con los valores en la escala de Snellen predominantes en nuestra cohorte (20/50 a 20/400).

Los datos recopilados muestran que el grosor macular central previo a la administración de bevacizumab alcanzó un promedio de 417.97 micras, como se aprecia en la gráfica 9.

El análisis de los biomarcadores, evaluados en la totalidad de la muestra (N=61) en cada caso, según lo representado en el gráfico 11, reveló que un 73.77% (N=45) de los pacientes tuvo presencia de quistes intrarretinianos, seguido por un 70.49% (N=43) con puntos hiperreflectivos. La disrupción de la zona elipsoide se identificó en un 50.82% (N=31) de la población, mientras que el 44.26% (N=27) de los pacientes presentó líquido subretinal. Asimismo, se observó desorganización de las capas internas de la retina (DRIL) en un 42.62% (N=26) de los pacientes. Finalmente, la interrupción de la membrana limitante externa (MLE) fue registrada en un 27.87% (N=17) de los casos.

Luego de la aplicación del tratamiento, se observó una variabilidad en la evolución de la agudeza visual de los pacientes. En términos de mejoría, el 24.59% (N=15) de la población mejoró 2 o más líneas y un 4.9% (N=3) apenas mejoró una línea. Por otro lado, un 18% (N=11) mantuvo su condición sin cambios. Sin embargo, para el 52.46% (N=32) de los pacientes la agudeza visual empeoró. Esta tendencia se reflejó en los resultados de la agudeza visual post tratamiento, donde un 9.8% (N=6) de los pacientes registró una agudeza visual

de 20/400, un 18.03% (N=11) presentó 20/200, y otro grupo equivalente al 9.8% (N=6) mostró una reducción aún más marcada, limitándose a cuenta dedos, lo que confirma un empeoramiento significativo en estos casos. En cuanto a la distribución de otros valores de agudeza visual, un 22.95% (N=14) alcanzó 20/100, un 11.5% (N=7) obtuvo una agudeza visual de 20/60, mientras que un 9.8% (N=6) registró 20/80.

Se realizó una prueba t de muestras relacionadas para evaluar la diferencia del equivalente en LogMAR de la agudeza visual antes y después del tratamiento intravítreo. La diferencia media fue de -0.08869 (mejoría en logMAR), sin embargo, esta no alcanzó significación estadística ( $t(60) = -1.651, p = 0.104$ ), como se aprecia en la tabla 12. Aunque se observó una mejoría media en LogMAR posterior al tratamiento, esta no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.104$ ), lo que podría sugerir que, bajo las condiciones del presente estudio, no sería posible afirmar con certeza que el tratamiento produjo una mejoría consistente en la agudeza visual. Es posible que se requiera una muestra más grande o un análisis por subgrupos para detectar diferencias más sutiles.

En cuanto al grosor macular central posterior a la administración de bevacizumab, este alcanzó un promedio de 356.38 micras (Gráfico 10). Asimismo, la prueba de muestras emparejadas arrojó una diferencia media de 61.590 micras entre el grosor macular pre y post tratamiento, con un valor de  $p = 0.019$ . Se encontró una reducción estadísticamente significativa en el grosor macular post tratamiento, lo que indica una mejora anatómica en la retina tras la intervención. Estos resultados coinciden con los publicados por Viggiano et al. (2024) cuyos valores del grosor macular central pre tratamiento fue de  $327.8 \pm 42.1(\mu\text{m})$  y posterior al tratamiento  $273.8 \pm 38.5 (\mu\text{m})$  con una diferencia media de  $54 \mu\text{m}$ , lo cual refleja una tendencia a la disminución de este luego del tratamiento.

Se exploró la relación entre cada uno de los biomarcadores estructurales evaluados mediante OCT y el cambio en la agudeza visual expresado en LogMAR. Para este análisis se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, comparando el cambio en agudeza visual pre y post tratamiento, entre pacientes con y sin presencia de cada biomarcador. En la

mayoría de las pruebas realizadas no se alcanzó significación estadística, sin embargo, como se aprecia en la tabla 21, sí se identificó una diferencia significativa para el biomarcador de la disrupción de la zona elipsoide ( $p = 0.021$ ). Este hallazgo sugiere que la presencia de esta alteración estructural podría estar asociada a una menor mejoría funcional postratamiento, lo cual es consistente con estudios previos, como lo señalado por Dorrego et. al (2021), quienes han vinculado la integridad de esta capa con la recuperación visual.

Los demás biomarcadores, incluyendo: líquido subretinal, presencia de quistes intrarretinianos, disrupción de la zona elipsoide, desorganización de las capas internas de la retina (DRIL), puntos hiperreflectivos e interrupción de la membrana limitante externa (MLE), no mostraron una relación estadísticamente significativa con el cambio funcional en esta muestra.

Para establecer las posibles asociaciones entre el cambio en el grosor macular central pre y post tratamiento y cada uno de los biomarcadores, se realizó en cada caso, una prueba t de muestras independientes. Como se evidencia en las tablas 25 – 30 en los anexos, este análisis permitió evaluar si la presencia o ausencia de cada biomarcador estructural observado en la OCT influía significativamente en el cambio del grosor macular tras la administración de bevacizumab.

Al evaluar la influencia de los quistes intrarretinianos en la diferencia del grosor macular central, asumiendo varianzas iguales, se obtuvo un valor de  $t(59) = -2.599$  con un nivel de significación de  $p = 0.006$ , mientras que, sin asumir varianzas iguales, el valor de  $t(41.477) = -3.184$  mostró una significación aún más pronunciada ( $p = 0.001$ ). En ambos casos, la diferencia de medias entre los grupos fue de  $-144.07$  micras, con un intervalo de confianza al 95% que oscila entre  $-254.97$  y  $-33.16$  micras en la primera condición y entre  $-235.40$  y  $-52.72$  micras en la segunda. Esto indica que los pacientes con quistes intrarretinianos experimentaron una reducción más pronunciada del grosor macular post tratamiento.

Al comparar la diferencia en el grosor macular central pre y post tratamiento entre los pacientes con disrupción de la zona elipsoide y aquellos sin este biomarcador, se encontró

una reducción significativamente mayor del grosor macular en los pacientes que presentaron disrupción de la zona elipsoide. Bajo el supuesto de igualdad de varianzas, se obtuvo un valor de  $t(59) = -2.137$  con un valor de  $p = 0.018$ ; mientras que, sin asumir varianzas iguales, el valor de  $t(58.686)$  fue  $-2.140$ , también con una significación estadística de  $p = 0.018$ . En ambos escenarios, la diferencia de medias fue de  $-105.98$  micras. El intervalo de confianza al 95% para esta diferencia se ubicó entre  $-205.23$  y  $-6.72$  micras (varianzas iguales) y entre  $-205.07$  y  $-6.89$  micras (varianzas no iguales), confirmando que esta diferencia es consistente y clínicamente relevante.

En el caso de la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL), se observó una diferencia estadísticamente significativa, lo que evidencia que, los pacientes con presencia de DRIL mostraron una reducción significativamente mayor en el grosor macular luego del tratamiento. Como se observa en la tabla 28, asumiendo igualdad de varianzas, el análisis arrojó un valor de  $t(59) = -2.189$  con un nivel de significación de  $p = 0.016$ . Sin asumir varianzas iguales, el valor fue  $t(41.933) = -2.075$  con  $p = 0.022$ . En ambos casos, la diferencia media en el grosor macular fue de  $-109.58$  micras, con un intervalo de confianza al 95% entre  $-209.73$  y  $-9.42$  micras en la primera condición, y entre  $-216.14$  y  $-3.01$  micras en la segunda.

En contraste con los hallazgos anteriormente expuestos, al analizar la diferencia del grosor macular central pre y post tratamiento en relación con la presencia de líquido subretinal, puntos hiperreflectivos e interrupción de la membrana limitante externa (MLE), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p > 0.05$  en todos los casos).

Se evaluó además la relación entre el grosor macular posterior al tratamiento y la clasificación de respuesta anatómica y visual post tratamiento (buena, parcial o ninguna). Al aplicar la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, el análisis mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $H = 11.594$ ;  $gl = 2$ ;  $p = 0.003$ , ver tabla no. 17), lo que sugiere que el tipo de respuesta anatómica y visual post tratamiento está asociada con variaciones en el grosor macular final.

Este hallazgo indica que la reducción del grosor macular posterior al tratamiento con inyecciones intravítreas podría constituirse en un indicador anatómico confiable para predecir la eficacia terapéutica. Específicamente, se observó que los pacientes con buena respuesta clínica tendieron a presentar un grosor macular significativamente menor en comparación con aquellos con respuesta parcial o nula. En ese sentido, nuestros hallazgos reafirman la utilidad del grosor macular como un objetivo anatómico clave para monitorear la evolución clínica y optimizar el manejo individualizado de esta patología.

Finalmente, en el gráfico 13 se evidencia el análisis de la respuesta anatómica y visual al tratamiento con bevacizumab, el cual mostró que un 44.26% (N=27) de los pacientes no presentó mejoría tras la intervención. Por otro lado, un 42.62% (N=26) evidenció una respuesta parcial, reflejando una mejoría moderada sin alcanzar una recuperación completa. Mientras que, solo un 13.11% (N=8) obtuvo una buena respuesta.

# **Capítulo 6: Conclusiones y Recomendaciones**

## 6.1 Conclusiones

1. La mayoría de los pacientes con Edema Macular Diabético (EMD) fueron mujeres mayores de 50 años, con diabetes tipo 2 con más de 15 años de evolución y mal control glucémico, lo que refleja una población de alto riesgo para complicaciones visuales.
2. Los biomarcadores más prevalentes en la OCT fueron los quistes intrarretinianos, puntos hiperreflectivos y la disrupción de la zona elipsoide, seguidos de DRIL, líquido subretinal y alteración de la membrana limitante externa. La alta frecuencia de estos hallazgos indica un daño estructural complejo y multifactorial en la retina de los pacientes estudiados.
3. Se observó que los pacientes con disrupción de la zona elipsoide presentaron una peor agudeza visual lo que se refleja en una menor mejoría funcional posterior al tratamiento. Esto refuerza el valor pronóstico negativo de este biomarcador en términos funcionales.
4. Se encontró que los pacientes con quistes intrarretinianos, disrupción de la zona elipsoide y desorganización de las capas internas de la retina (DRIL) experimentaron una reducción significativamente mayor del grosor macular central, lo que sugiere una mayor respuesta anatómica al tratamiento en estos subgrupos.
5. Aunque se observó una reducción estadísticamente significativa en el grosor macular central posterior al tratamiento con bevacizumab, esta mejoría anatómica no se tradujo en una recuperación funcional significativa, ya que los cambios en la agudeza visual no alcanzaron significancia estadística. Esto sugiere una disociación entre la respuesta estructural y la funcional en esta cohorte de pacientes.
6. La mayoría de los pacientes presentaron una respuesta clínica desfavorable al tratamiento intravítreo, ya sea por ausencia de mejoría o por una mejoría parcial. Solo una minoría alcanzó una respuesta funcional óptima, lo que refleja una limitada efectividad funcional del tratamiento en esta cohorte.

## 6.2 Recomendaciones

1. Se recomienda considerar la presencia de biomarcadores como quistes intrarretinianos, disrupción de la zona elipsoide y desorganización de las capas internas de la retina (DRIL) en la evaluación inicial mediante OCT, dado su valor potencial como indicadores de respuesta estructural y funcional al tratamiento. Su identificación puede contribuir a una mejor selección de pacientes, optimización del seguimiento y ajustes terapéuticos más individualizados.
2. Los pacientes con múltiples biomarcadores desfavorables deberían ser considerados para protocolos que incluyan terapias combinadas, y mantener un seguimiento estrecho.
3. Dado el elevado porcentaje de pacientes con HbA1c >10 mg/dl, se recomienda trabajar en conjunto con diabetología para mejorar el control glucémico, lo cual podría influir positivamente en los resultados visuales.
4. Se recomienda la realización de estudios futuros que incluyan un tamaño muestral más amplio, a fin de fortalecer la validez estadística de los hallazgos y permitir análisis más robustos entre subgrupos clínicos.

## Fuentes Bibliográficas

### Antecedentes:

Barriga-Salaverry, G. (2022). Biomarcadores tomográficos en el edema macular diabético. *Revista Médica Herediana*, 33(1), 56-63.

<https://doi.org/10.20453/rmh.v33i1.4170>

Dorrego, C. I., Pellice, S., Carauni, A. L., Chiapella, L., Dapena, G., Chamartin, P., Rocco, F. D., & Alezzandrini, A. A. (2021). *Asociación entre biomarcadores en tomografía de coherencia en pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénicos*. CONICET Digital.

[https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/154272/CONICET\\_Digital\\_Nro.ffdb7ad2-4021-4f45-9a06-76e4bb64b887\\_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/154272/CONICET_Digital_Nro.ffdb7ad2-4021-4f45-9a06-76e4bb64b887_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

Suciu, C. I., Marginean, A., Suciu, V.-I., Muntean, G. A., & Nicoară, S. D. (2023). Diabetic macular edema optical coherence tomography biomarkers detected with EfficientNetV2B1 and ConvNeXt. *Diagnostics*, 14(1), 76. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010076>

Viggiano, P., Vujosevic, S., Palumbo, F., Grassi, M. O., Boscia, G., Borrelli, E., Reibaldi, M., Sborgia, L., Molfetta, T., Evangelista, F., Alessio, G., & Boscia, F. (2024). Optical coherence tomography biomarkers indicating visual enhancement in diabetic macular edema resolved through anti-VEGF therapy.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100024000814>

### Marco conceptual:

Alezzandrini, A., Bafalluy, J., Bastien, A., Castro, S., Challiol, C., Chamartin, P., Cortalezzi, J., Cura, S., Delsoglio, M., Domina, M., Emiliozzi, N., Mendy, J., Franco, P., Francos, J. (2022). Guía para el diagnóstico, tratamiento y complicaciones del edema macular diabético y la retinopatía diabética. (1.<sup>a</sup> ed.). Editorial Ediciones Científicas Argentinas.

Andonegui, J., & L, J. L. (s. f.). Edema macular diabético. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000600004](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600004)

Arévalo, J. F., & Arzabe, C. W. (2012). Diabetes en oftalmología (1ª ed.). Jaypee Highlights Medical Publishers.

Aumann, S., Donner, S., Fischer, J., & Müller, F. (2019). *Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization*. En Springer eBooks (pp. 59-85). [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16638-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16638-0_3)

Courchoud, T., I., & JI, P. C. (s. f.). Biomarcadores y práctica clínica. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272016000100001](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100001)

Dugel, P. U., Koh, A., Ogura, Y., Jaffe, G. J., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D. M., Gomes, A. V., Warburton, J., Weichselberger, A., & Holz, F. G. (2019). *HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*, 127(1), 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>

Duphare, C., Desai, K., Gupta, P., & Patel, B. C. (2023, 23 mayo). *Diabetic macular edema*. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554384/>

Eter, N., Singh, R. P., Abreu, F., Asik, K., Basu, K., Baumal, C., Chang, A., Csaky, K. G., Haskova, Z., Lin, H., Ruiz, C. Q., Ruamviboonsuk, P., Silverman, D., Wykoff, C. C., & Jiménez-Sierra, Juan & Cano-Hidalgo, René & Flores-Peredo, Vanessa & Fromow-Guerra, Jans & García-Aguirre, Gerardo & García-Franco, Renata & Gonzalez-Cortes, Jesus & Hernandez-Da Mota, Sergio & Hernández-Núñez, Fabiola & Hernández-Vázquez, Ángela

& Lopezcarasa-Hernández, Gabriela & Lozano-Rechy, David & Mira-Lorenzo, Ximena & Pérez-Montaño, Carla & Ramirez Estudillo, Juan Abel & Rodríguez-Valdéz, Patricio & Roig-Melo, Enrique & Sánchez-Buenfil, Ermilo. (2021). First national consensus on diabetic macular edema. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 95. 1-118. 10.24875/rmo.m21000206.

Rojas Juárez, S., & Saucedo Castillo, A. (2012). *Retina y vítreo* (2.<sup>a</sup> ed.). Editorial El Manual Moderno

Liu, K., Wang, H., He, W., Ye, J., Song, Y., Wang, Y., Liu, X., Wu, Z., Chen, S., Fan, K., Liu, Y., Zhang, F., Li, Z., Liu, L., Zhang, J., Zhang, X., Ye, J., Liang, X., Li, X., . . . Xu, X. (2021). *Intravitreal conbercept for diabetic macular oedema: 2-year results from a randomised controlled trial and open-label extension study*. *British Journal Of Ophthalmology*, 106(10), 1436-1443. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318690>

Otani, T., Yamaguchi, Y., & Kishi, S. (2010). *CORRELATION BETWEEN VISUAL ACUITY AND FOVEAL MICROSTRUCTURAL CHANGES IN DIABETIC MACULAR EDEMA*. *Retina*, 30(5), 774-780. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181c2e0d6>

Shukla, U. V., & Tripathy, K. (2023b, agosto 25). Diabetic retinopathy. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>

Willis, J. R. (2021). YOSEMITE and RHINE. *Ophthalmology Science*, 2(1), 100111. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2021.100111>

World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2024, 14 noviembre). Diabetes. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Yamada, Y., Takamura, Y., Matsumura, T., Gozawa, M., Morioka, M., & Inatani, M. (2022). *Regional Variety of Reduction in Retinal Thickness of Diabetic Macular Edema after Anti-*

*VEGF Treatment. Medicina* (Kaunas, Lithuania), 58(7), 933.  
<https://doi.org/10.3390/medicina58070933>

Zhang, Y., Xu, F., Lin, Z., Wang, J., Huang, C., Wei, M., Zhai, W., & Li, J. (2022). *Prediction of Visual Acuity after anti-VEGF Therapy in Diabetic Macular Edema by Machine Learning. Journal Of Diabetes Research*, 2022, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2022/5779210>

Zolotarev, A. V., Karlova, E. V., Balandina, E. V., Zubkova, E. Y., Grishina, E. E., Zamytskiy, E. A., & Balalayeva, N. V. (2024). *Dual inhibition of VEGF-A and angiopoietin-2 in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. Russian Annals Of Ophthalmology*, 140(6), 100. <https://doi.org/10.17116/oftalma2024140061100>

# Apéndice

## Apéndice 1. Formulario de recolección de datos

### FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 1. Datos del Paciente

- Edad: \_\_\_\_\_ años
- Sexo:  Masculino  Femenino
- Tipo de Diabetes:  DM1  DM2
- Tiempo de evolución de la diabetes: \_\_\_\_\_ años
- HbA1c más reciente (%): \_\_\_\_\_
- Presencia de hipertensión:  Sí  No
- Presencia de dislipidemia:  Sí  No
- Insuficiencia renal crónica:  Sí  No

#### 2. Evaluación Oftalmológica

- Ojo evaluado:  Derecho  Izquierdo  Ambos
- Agudeza visual inicial (Snellen) \_\_\_\_\_
- Agudeza visual tras tratamiento: \_\_\_\_\_
- Presión intraocular (mmHg): \_\_\_\_\_

#### 3. Biomarcadores en OCT

- Grosor macular central ( $\mu\text{m}$ ): \_\_\_\_\_
- Líquido subretinal:  Sí  No
- Presencia de quistes intrarretinianos:  Sí  No
- Disrupción de la zona elipsoide:  Sí  No
- Desorganización de las capas internas de la retina (DRILL)  Sí  No
- Exudados Duros  Sí  No
- Presencia de membrana epirretiniana  Sí  No
- Hialoides posterior adherida  Sí  No

#### 4. Tratamiento Recibido

- Tipo de tratamiento:  Bebacizumab intravítreo  Triamcinolona subtenoniana.  Combinado
- Número total de inyecciones: \_\_\_\_\_
- Cambio de esquema de tratamiento:  Sí  No
  - Si sí, especificar: \_\_\_\_\_

#### 5. Respuesta al Tratamiento

- Cambio en grosor macular post-tratamiento: \_\_\_\_\_ %
- Cambio en agudeza visual post-tratamiento:  Mejoró  $\geq 2$  líneas  Mejoró 1 línea  Sin cambios  Empeoró
- Clasificación de respuesta: \_\_\_\_\_

#### Observaciones adicionales:

---

---

Investigador Responsable: Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha de recolección: \_\_\_\_\_

## Apéndice 2. Tablas

### Edad del paciente

N	Válido	61
	Perdidos	0
Media		63.16
Mediana		62.00
Desv. estándar		11.014
Rango		66
Mínimo		19
Máximo		85

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de la edad del paciente

### Rango de edad de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	18-29 años	1	1.6	1.6	1.6
	40-50 años	1	1.6	1.6	3.3
	mayor de 50 años	59	96.7	96.7	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 2. Rango de edad de los pacientes.

### Género de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	44	72.1	72.1	72.1
	Masculino	17	27.9	27.9	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 3. Género de los pacientes.

### Tipo de Diabetes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DM1	1	1.6	1.6	1.6
	DM2	60	98.4	98.4	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 4. Clasificación de pacientes según el tipo de diabetes.

### Tiempo de evolución de la diabetes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Entre 6 y 10 años	9	14.8	14.8	37.7
	Entre 11 y 15 años	14	23.0	23.0	23.0
	Más de 15 años	38	62.3	62.3	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 5. Tiempo de evolución de la diabetes en la muestra estudiada.

### Hemoglobina glicosilada

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<7 mg/dl	5	8.2	8.2	8.2
	>10 mg/dl	28	45.9	45.9	54.1
	Entre 7 y 10 mg/dl	28	45.9	45.9	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 6. Clasificación de los pacientes según el valor más reciente de HbA1c.

### Agudeza visual pretratamiento (Snellen)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	20/20	3	4.9	4.9	18.0
	20/25	2	3.3	3.3	42.6
	20/40	4	6.6	6.6	49.2
	20/50	7	11.5	11.5	72.1
	20/60	7	11.5	11.5	83.6
	20/70	1	1.6	1.6	85.2
	20/80	7	11.5	11.5	96.7
	20/100	6	9.8	9.8	9.8
	20/140	1	1.6	1.6	11.5
	20/160	1	1.6	1.6	13.1
	20/200	13	21.3	21.3	39.3
	20/400	7	11.5	11.5	60.7
	CD	2	3.3	3.3	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 7. Distribución de la agudeza visual de los pacientes previo al tratamiento (escala Snellen).

### Agudeza visual postratamiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	20/30	5	8.2	8.2	50.8
	20/40	3	4.9	4.9	55.7
	20/50	2	3.3	3.3	68.9
	20/60	7	11.5	11.5	80.3
	20/80	6	9.8	9.8	90.2
	20/100	14	23.0	23.0	23.0
	20/140	1	1.6	1.6	24.6
	20/200	11	18.0	18.0	42.6
	20/400	6	9.8	9.8	65.6
	CD	6	9.8	9.8	100.0
	Total	61	100.0	100.0	

Tabla 8. Distribución de la agudeza visual de los pacientes posterior al tratamiento (escala Snellen).

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
AVLOGMARPRE	.125	61	.020	.956	61	.029
AVLOGMARPOS	.205	61	<.001	.918	61	<.001
T						

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 9. Pruebas de normalidad de las variables de agudeza visual pre y post tratamiento medidas en LogMAR.

**Resumen de prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas**

N total	61
Estadístico de prueba	882.000
Error estándar	112.726
Estadístico de prueba estandarizado	1.477
Sig. asintótica (prueba bilateral)	.140

Tabla 10. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas aplicadas a las variables de agudeza visual pre y post tratamiento medidas en LogMAR.

**Prueba de muestras emparejadas**

		Diferencias emparejadas					
		Media	Desv. estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t
					Inferior	Superior	
Par 1	AVLOGMARPRE - AVLOGMARPOST	-.08869	.41951	.05371	-.19613	.01875	-1.651

Tabla 11. Prueba de muestras emparejadas de las variables de agudeza visual pre y post tratamiento medidas en LogMAR.

		gl	Significación	
			P de un factor	P de dos factores
Par 1	AVLOGMARPRE - AVLOGMARPOST	60	.052	.104

Tabla 12. Significación estadística de la prueba de muestras emparejadas de las variables de agudeza visual pre y post tratamiento en LogMAR.

<b>Grosor Macular</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Grosor macular central (µm)	61	200	986	417.97	171.033
Grosor Macular post tratamiento (µm)	61	126	777	356.38	123.596
N válido (por lista)	61				

Tabla 13. Estadísticos descriptivos de las variables Grosor macular central pre y post tratamiento.

<b>Pruebas de normalidad</b>						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Grosor macular central (µm)	.142	60	.004	.867	60	<.001
Grosor Macular post tratamiento	.110	60	.070	.953	60	.021

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 14. Pruebas de normalidad de las variables Grosor macular central pre y post tratamiento.

<b>Estadísticas de muestras emparejadas</b>						
		Media	N	Desv. estándar	Media de error estándar	
Par 1	Grosor macular central (µm)	417.97	61	171.033	21.899	
	Grosor Macular post tratamiento (µm)	356.38	61	123.596	15.825	

Tabla 15. Estadísticas de muestras emparejadas de las variables Grosor macular central pre y post tratamiento.

**Prueba de muestras emparejadas**

		Significación	
		P de un factor	P de dos factores
		gl	
Par 1	Grosor macular central (µm) - Grosor Macular post tratamiento (µm)	60	.019

Tabla 16. Significación estadística de la prueba de muestras emparejadas de las variables Grosor macular central pre y post tratamiento.

**Estadísticos de prueba<sup>a,b</sup>**

Grosor Macular post  
tratamiento

H de Kruskal-Wallis	11.594
gl	2
Sig. asin.	.003

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Clasificación de respuesta

Tabla 17. Estadísticos de la Prueba de Kruskal-Wallis para las variables Clasificación de respuesta y Grosor Macular Post tratamiento

	Frecuencia		Porcentaje	
	Sí	No	Sí	No
Líquido subretinal	27	34	44.26%	55.74%
Presencia de quistes intrarretinianos	45	16	73.77%	26.23%
Disrupción de la zona elipsoide	31	30	50.82%	49.18%
Desorganización de las capas internas de la retina (DRILL)	26	35	42.62%	57.38%
Puntos Hiperreflectivos	43	18	70.49%	29.51%
Interrupción de la MLE	17	44	27.87%	72.13%

Tabla 18. Proporción del total pacientes evaluados con presencia o ausencia de los biomarcadores estructurales, analizados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT).

**Prueba de muestras independientes – Líquido subretinal**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
AVLO	Se asumen varianzas iguales	3.912	.053	.92	59	.180	.359	.1000	.1082	-	.3166
GMAR				4				3	7	.1166	9
DIFF										2	
	No se asumen varianzas iguales			.96	57.	.169	.339	.1000	.1036	-	.3076
				5	697			3	8	.1075	0
										4	

Tabla 19. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia de agudeza visual expresada en LogMAR en relación con la presencia de líquido subretinal.

**Prueba de muestras independientes – Presencia de quistes intrarretinianos**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
AVLO	Se asumen varianzas iguales	.841	.363	1.041	59	.151	.302	.12700	.12202	-.11717	.37117
GMAR	No se asumen varianzas iguales			1.092	28973	.142	.284	.12700	.11632	-.11092	.36492

Tabla 20. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia de agudeza visual expresada en LogMAR en relación con la presencia de quistes intrarretinianos.

**Prueba de muestras independientes – Disrupción de la zona elipsoide**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
AVLO	Se asumen varianzas iguales	1.622	.208	2.069	59	.021	.043	.21649	.10462	.00716	.42583
GMAR	No se asumen varianzas iguales			2.060	54.009	.022	.044	.21649	.10509	.00580	.42719

Tabla 21. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia de agudeza visual expresada en LogMAR en relación con el biomarcador disrupción de la zona elipsoide.

**Prueba de muestras independientes – Desorganización de las capas internas de la retina (DRIL)**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación		Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						P de un factor	P de dos factores			Inferior	Superior
AVLO	Se asumen	.114	.737	-	59	.147	.293	-	.1085	-	.10209
GMAR	varianzas			1.0				.1150	0	.3321	
DIFF	iguales			60				2		4	
	No se			-	55.	.145	.291	-	.1078	-	.10117
	asumen			1.0	113			.1150	8	.3312	
	varianzas			66				2		1	
	iguales										

Tabla 22. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia de agudeza visual expresada en LogMAR en relación con la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL).

**Prueba de muestras independientes – Puntos hiperreflectivos**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
AVLO	Se asumen varianzas iguales	1.156	.287	-.80	59	.213	.425	-.0948	.11812	-.3312	.14150
GMAR	No se asumen varianzas iguales			-.91	43	.183	.366	-.0948	.10382	-.3041	.11444

Tabla 23. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia de agudeza visual expresada en LogMAR en relación con la presencia de puntos hiperreflectivos.

**Prueba de muestras independientes – Interrupción de la membrana limitante exterior**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
AVLO	Se asumen	1.162	.285	.07	59	.470	.940	.0091	.1208	-	.2508
GMAR	varianzas			6				6	1	.2325	9
DIFF	iguales									7	
	No se			.08	37.	.466	.932	.0091	.1073	-	.2265
	asumen			5	931			6	7	.2082	2
	varianzas									1	
	iguales										

Tabla 24. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia de agudeza visual expresada en LogMAR en relación con la interrupción de la membrana limitante exterior (MLE).

**Prueba de muestras independientes – Líquido Subretinal**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
MGR	Se asumen varianzas iguales	.015	.903	-.654	59	.258	.516	-33.76035	51.63409	-137.07993	69.55923
OSS	No se asumen varianzas iguales			-.660	575	.256	.512	-33.76035	51.16898	-136.20227	68.68157

Tabla 25. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia del grosor macular pre y post tratamiento en relación con la presencia de líquido subretinal.

**Prueba de muestras independientes – Presencia de quistes intrarretinianos**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
MGR	Se asumen varianzas iguales	1.386	.244	-2.599	59	.006	.012	-144.06528	55.42658	-254.97360	33.15696
OSS	No se asumen varianzas iguales			-3.184	41.477	.001	.003	-144.06528	45.24304	-235.40353	52.72702

Tabla 26. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia del grosor macular pre y post tratamiento en relación con la presencia de quistes intrarretinianos.

**Prueba de muestras independientes – Disrupción de la zona elipsoide**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia			
									Inferior	Superior		
MGR	Se asumen varianzas iguales	.526	.471	-2.1	59	.018	.037	-49.60	105.9	233	205.2	6.722
OSS				37				7634			3038	31
DIFF	No se asumen varianzas iguales			-2.1	58	.018	.036	-49.51	105.9	452	205.0	6.886
				40	686			7634			6575	94

Tabla 27. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia del grosor macular pre y post tratamiento en relación con la disrupción de la zona elipsoide.

**Prueba de muestras independientes – Desorganización de las capas internas de la retina (DRIL)**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
									Inferior	Superior	
MGR	Se asumen varianzas iguales	6.023	.017	-2.189	59	.016	.033	-50.05	109.5496	209.73557	-9.41608
DIFF	No se asumen varianzas iguales			-2.075	41933	.022	.044	-52.80	109.5243	216.14047	-3.01118

Tabla 28. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia del grosor macular pre y post tratamiento en relación con la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL).

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia		
									Inferior	Superior	
MGR	Se asumen varianzas iguales	.002	.965	.989	59	.163	.327	55.35530	55.97384	-56.64809	167.35869
OSS	No se asumen varianzas iguales			.979	31225	.168	.335	55.35530	56.56368	-59.97334	170.68393

Tabla 29. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia del grosor macular pre y post tratamiento en relación con la presencia de puntos hiperreflectivos.

**Prueba de muestras independientes – Interrupción de la MLE**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Significación P de un factor	P de dos factores	Diferencia de medias	error estándar de la diferencia	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
MGR	Se asumen varianzas iguales	.466	.498	.242	59	.405	.810	13.86631	57.37993	-100.95066	128.68328
OSS	No se asumen varianzas iguales			.249	309	.403	.805	13.86631	55.74681	-99.84108	127.57370

Tabla 30. Prueba de muestras independientes para evaluar la diferencia del grosor macular pre y post tratamiento en relación con la Interrupción de la MLE.

## Anexos

### Anexo 1. Mapa geográfico de la ubicación del hospital



## Anexo 2. Carta de aprobación para recolección de datos en el hospital



Por medio de la presente certifico que el estudiante **Perla Esther Martínez Espaillat**, con la matrícula **21-1034** es residente de oftalmología del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés, (INDEN) y puede realizar su trabajo de grado con el título **"Biomarcadores en la tomografía de coherencia óptica como predictor de cambios anatómicos y visuales en el edema macular diabético tratados con bevacizumab intravitreo en pacientes del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés en el periodo de enero 2024 a enero 2025."**

Como centro (hospitalario) institución, confirmamos que nuestro manejo de los expedientes / entrevistas / datos se adhiere a las normas éticas nacionales e internacionales en materia de protección de participantes humanos.

Nombre\_ Dr Ammar Ibrahim

Cargo Director General

Numero de contacto. 829-420.3000

Firma \_\_\_\_\_

Fecha 7/02/2025.



### Anexo 3. Certificación en ética de la investigación

	<b>CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN</b>
<b>Nombre Completo</b>	Perla Martinez
<b>Matrícula o código institucional</b>	211034
<b>Carrera/Posición:</b>	Postgrado en Medicina
<b>Estado del examen</b>	Aprobado
<b>Número de Certificación</b>	<b>DIAIRB2024-0443</b>
<b>Fecha</b>	Friday, February 16, 2024
	
	
	<b>Michael A. Alcántara-Minaya, MD</b> Coordinador Comité de Ética Vicerrectoría de Investigación e Innovación Universidad Iberoamericana (UNIBE)

## Anexo 4. Aprobación del Proyecto de investigación del Comité de Ética

### Aplicación Completa para Estudiantes

**Código de Aplicación** ACECEI2024-245

**Nombre del Estudiante #1** Perla Esther Martínez Espailat

**Matrícula del Estudiante #1** 211034

**Nombre del Proyecto de Investigación**

Biomarcadores en la Tomografía de Coherencia Óptica como predictor de Cambios Anatómicos y Visuales en Edema Macular Diabético tratados con Bevacizumab intravítreo en pacientes del Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahlés en el período enero 2024 a enero 2025

**ESTADO DE LA APLICACIÓN**

APROBADO

# Detector de plagio v. 2867 - Informe de originalidad 29/7/2025 5:52:51

Documento analizado: Tesis Real - v2.docx Licenciado para: joan michael velazquez

Preajuste de comparación: Palabra a palabra Idioma detectado: Es

Tipo de verificación: Control de internet

TEE y codificación: DocX n/a

Análisis detallado del cuerpo del documento:

Tabla de relaciones:

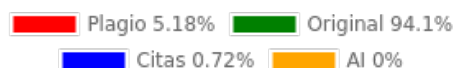


Gráfico de distribución:



Principales fuentes de plagio: 112

6%	988	1. <a href="https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000716871/3/0716871.pdf">https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000716871/3/0716871.pdf</a>
4%	646	2. <a href="https://web-crawler.plagiarism-detector.com/get-doc-pt?did=8kuuOIW98jVFIQ">https://web-crawler.plagiarism-detector.com/get-doc-pt?did=8kuuOIW98jVFIQ</a>
4%	427	3. <a href="https://web-crawler.plagiarism-detector.com/get-doc-pt?did=9EeiOYC_-ztBlg">https://web-crawler.plagiarism-detector.com/get-doc-pt?did=9EeiOYC_-ztBlg</a>

Detalles de recursos procesados: 187 - Okay / 6 - Ha fallado

Notas importantes:

<p>Wikipedia:</p> <p>[no detectado]</p>	<p>Libros de Google:</p> <p>[no detectado]</p>	<p>Servicios de escritura fantasma:</p> <p>[no detectado]</p>	<p>Anti-trampa:</p> <p>[no detectado]</p>
---	--	---	---

Informe anti trampas de UACE:

- Estado: Analizador **Encendido** Normalizador **Encendido** similitud de caracteres establecida en **100%**
  - Porcentaje de contaminación UniCode detectado: **0%** con límite de: 4%
  - Documento no normalizado: porcentaje no alcanzado 5%
  - Todos los símbolos sospechosos se marcarán en color violeta: [Abcd...](#)
  - Símbolos invisibles encontrados: 0
- Recomendación de evaluación:  
**No se requiere ninguna acción especial. El documento está bien.**
- Estadísticas del alfabeto y análisis de símbolos:

HOJA DE EVALUACIÓN PROYECTO PROFESIONAL DE LA ESPECIALIDAD DE  
OFTALMOLOGÍA

---

Dra. Perla Esther Martínez Espailat (Sustentante)

---

Dr. Jefther Elías de los Santos (Asesor clínico)

---

Dr. Ángel Campusano (Asesor metodológico)

---

Dr. Luis Segura (Jurado)

AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y COORDINADORES

---

Dr. Marcos Núñez Cuervo  
Decano Escuela de Medicina

---

Dr. Cosme Rafael Nazario  
Director de Residencias Médicas

---

Dra. Yinette Read  
Jefe de Enseñanza

---

Dra. Rosa Fernández  
Coordinadora Residencia de Oftalmología

Calificación Final: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_