

República Dominicana



**UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**Escuela de Medicina**

Proyecto final para optar por el título de: Cirujano Oftalmólogo

Área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual, evaluados por tomografía de coherencia óptica angiográfica en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN)

**Sustentantes:**

Dra. Xochilt Velásquez M.  
18-1313

Asesor Metodológico:  
Dr. Ángel Campusano Michel

Asesor Clínico:  
Dr. Luis Ernesto Melo

Los conceptos expuestos en la presente tesis son de exclusiva responsabilidad de los sustentantes.

Santo Domingo, Distrito Nacional  
Julio 2022

Área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual,  
evaluados por tomografía de coherencia óptica angiográfica en el Instituto Nacional de la  
Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN)

## CONTENIDO

Agradecimientos .....	6
Dedicatoria.....	7
Resumen.....	8
INTRODUCCIÓN .....	10
CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA .....	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
1.2. Preguntas de investigación.....	12
1.3. OBJETIVOS .....	13
Objetivos Específicos.....	13
1.4. Justificación .....	14
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO.....	15
2.1. ANTECEDENTES Y REFERENCIAS.....	15
2.2. MARCO CONCEPTUAL.....	17
2.2.1. Retina .....	17
2.2.1.1. Estructura y función de la retina .....	17
2.2.2. Mácula.....	19
2.2.3. Zona avascular de la fovea (ZAF).....	20
2.2.4. Suministro de sangre .....	20
2.2.5. Coroides .....	21
2.2.6. Diabetes.....	21
2.2.6.1. Diagnóstico .....	22
2.2.6.2. Tratamiento para la diabetes tipo 1 y 2 .....	23
2.2.6.3. Situación actual en el mundo .....	24
2.2.6.4. Complicaciones de la diabetes .....	24
2.2.6.4.1 Complicaciones macrovasculares .....	24
2.2.6.4.2. Complicaciones microvasculares .....	25
2.2.6.5. Asociaciones entre complicaciones microvasculares y macrovasculares en diabetes .....	26
2.2.6.6. Retinopatía diabética.....	27
2.2.6.6.1. Fisiopatología.....	29
2.2.6.6.2. Clasificación de la retinopatía diabética .....	29
2.2.6.6.3. Detección .....	30

2.2.6.6.4. Prevención.....	30
2.2.6.6.5. Tratamiento .....	31
2.2.6.6.6. Edema macular diabético .....	32
2.2.6.6.7. Angiografía por tomografía de coherencia óptica.....	33
2.3 CONTEXTUALIZACIONES.....	34
2.3.1. Reseña sector .....	34
2.3.2. Reseña institucional .....	34
2.4 Aspectos Sociales.....	34
2.5 Marco Espacial.....	35
2.5.1. Micro.....	35
2.5.2. Macro .....	35
CAPÍTULO 3: DISEÑO METODOLÓGICO .....	36
3.1 Tipo de investigación.....	36
3.2. Variables y su Operacionalización.....	36
3.3. Métodos y Técnicas de Investigación .....	37
3.4. Instrumento de recolección de datos .....	37
3.5. Selección de la población y muestra. ....	38
3.5.1. Población.....	38
3.5.2. Muestra. ....	38
3.5.3. Criterios.....	38
3.5.3.1. Criterios inclusión .....	38
3.5.3.2. Criterios exclusión .....	38
3.6. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos.....	39
3.7. Consideraciones éticas .....	39
CAPÍTULO 4.....	40
4.1. RESULTADOS.....	40
CAPITULO 5.....	51
Discusión De Los Resultados .....	51
5.1. Resultados .....	52
CAPITULO 6.....	54
6.1. Conclusiones .....	55
6.2. Recomendaciones .....	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

ANEXOS .....	67
1. Cronograma de actividades .....	67
2. Instrumento de recolección de datos .....	68
3. Presupuesto .....	69
4. Tablas .....	70
5. Carta de recolección de datos.....	76
6. Certificación de ética .....	77
7. Carta de aprobación de tesis .....	78
8. Imagen por tomografía de coherencia óptica y Angio OCT .....	79
9 .Mapas .....	80

## **Agradecimientos**

A Dios por bendecir mi vida y permitirme lograr alcanzar una meta, a mis padres, a mi abuela Ernestina de Andrade, a mis hermanos por el apoyo y el amor cada día quienes han estado siempre conmigo a pesar de la distancia.

A la República Dominicana y al Hospital Escuela Jorge Abraham Hazoury Bahles por darme la oportunidad de poder estar en una de las mejores residencias del país durante estos años de formación.

A cada uno de los Médicos Adjuntos en especial al Dr. Luis Melo por sus aportaciones y correcciones en esta investigación, además valorando sus consejos de vida.

Al Dr. Federico Gómez un eterno agradecimiento por su apoyo incondicional y al Dr. Gerson Vizcaíno siempre mi admiración por ser un ejemplo constante.

A mis compañeros que son como hermanos gracias por estos cuatro años de aprendizaje y por estar siempre juntos.

A mi compañera de residencia Andrea Cifuentes por su confianza, cariño y motivación.

Y en general a todo el personal del Departamento del Oftalmología y de esta Institución.

Gracias Totales!

## **Dedicatoria**

A Dios por darme la fuerza para enfrentar cada día mis obstáculos y lograr culminar mi meta.

A mis padres por la guía y confianza puesta en mí durante estos años y juntos compartir esta alegría.

A mis hermanos por ser mi apoyo a pesar de la distancia.

A mi abuela por llenarme de su sabiduría y fortaleza.

A mis compañeros de año: Massiel Ureña, Luis Segura, Handel Rodríguez y Cindhly Ventura con quienes compartimos los momentos buenos y malos, llevándonos las mejores experiencias de la residencia.

A mis amigos por haber sido parte de este camino.

A los Médicos Adjuntos que me enriquecieron en esta formación.

## Resumen

**Introducción:** La introducción de la tomografía de coherencia óptica angiográfica AngioOCTA actualmente como un estudio diagnóstico no invasivo en anomalías retinianas, abrió expectativas en la investigación de la microcirculación, sobretodo en macula que es difícil detectarlo en fondo de ojo, esos signos clínicos no evidentes en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 describiendo características en las primeras etapas de la retinopatía diabética, pero aún no hay consenso de su valor pronóstico.

Encontramos que hay pocos estudios que evalúen todos los parámetros del AngioOCTA y que se relacionen con la agudeza visual, permitiéndonos determinar el área de la zona avascular foveal que forma parte de macula en pacientes con y sin datos de retinopatía diabética.

**Resultados:** Se evaluaron 62 pacientes diabéticos tipo 1 y 2 con y sin datos de retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada y severa sin edema macular para un total de 123 ojos, el sexo predominante fue el femenino con el 54.1% del total, la edad más frecuente es mayor de 60 años, el tiempo de evolución de la diabetes mellitus más frecuente es de 15 años, siendo en pacientes diabéticos tipo 2, estos pacientes presentaron agudeza visual 20/30 para ojo derecho 24.6% y para ojo izquierdo 26.2%, el área de la zona avascular foveal más frecuente 0.04-0.10mm<sup>2</sup> con un 49.2 % para ojo derecho y un 47.5% para ojo izquierdo, en pacientes con no datos de retinopatía diabética, el 32.8 % desconoce su estado metabólico HbA1c. **Discusión:** Se evidencia un aumento en el área de la zona avascular foveal en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2. mostrando un vínculo entre la neurodegeneración retiniana y el deterioro microvascular de la retinopatía diabética no proliferativa y en las etapas preclínicas, sin ninguna disminución significativa para la función visual.



## Abstract

**Introduction:** The introduction of Angio OCT Aangiographic optical coherence tomography, currently as a non-invasive diagnostic study in retinal abnormalities, opened expectations in the investigation of microcirculation, especially in the macula, which is difficult to detect in the fundus, these clinical signs not evident in type 1 and 2 diabetic patients describing characteristics in the early stages of diabetic retinopathy, but there is still no consensus on its prognostic value.

We found that there are few studies that evaluate all the Angio OCT A parameters and that are related to visual acuity, allowing us to determine the area of the foveal avascular zone that forms part of the macula in patients with and without data of diabetic retinopathy.

Results: 62 type 1 and 2 diabetic patients with and without data of mild, moderate and severe non-proliferative diabetic retinopathy without macular edema were evaluated for a total of 123 eyes, the predominant sex was female with 54.1% of the total, the most frequent age is older than 60 years, the time of evolution of the most frequent diabetes mellitus is 15 years, being in type 2 diabetic patients, they presented visual acuity 20/30 for the right eye 24.6% and for the left eye 26.2%, the area of the most frequent foveal avascular zone 0.04-0.10mm<sup>2</sup> with 49.2% for the right eye and 47.5% for the left eye, they occur in patients with no data of diabetic retinopathy, 32.8% do not know their HbA1c metabolic status. Discussion: Evidence an increase in the area of the foveal avascular zone in type 1 and 2 diabetic patients and showing a link between retinal neurodegeneration and microvascular impairment of non proliferative diabetic retinopathy and in the preclinical stages ,without any significant decrease for visual function.

## INTRODUCCIÓN

La zona avascular foveal (ZAF) contiene la mayor cantidad de conos y por lo tanto, una alta demanda de oxígeno.<sup>1</sup> Esta se encuentra rodeada por capilares de distribución concéntrica que delimitan la misma, con un área de extensión de aproximadamente 0.05 mm<sup>2</sup>.<sup>2,3</sup>

Se ha evidenciado que en pacientes sanos con alteración en el ZAF no existe una afectación de la agudeza visual. Sin embargo, en pacientes diabéticos si se ha observado relación entre la visión y aumento en el área del ZAF.<sup>4,5</sup> Dicho comportamiento se debe a que la Retinopatía Diabética (RD) induce lesiones en los diferentes plexos vasculares y provoca daños que causan pérdida en las células gliales.<sup>1,3</sup> Las cuales, son las responsables para mantener la función visual.<sup>3,5</sup>

Hay pocos estudios diagnósticos que nos dan la información temprana acerca del mecanismo patogénico, que demuestren cambios morfológicos en la red capilar que delimita el área del ZAF; y que conduzcan a una disminución de visión.<sup>2,5</sup>

El objetivo en este estudio es conocer un signo predictor que ayude a monitorear la progresión de la enfermedad y se relacione con la pérdida de la agudeza visual en los pacientes diabéticos.

## **CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La zona avascular foveal es una superficie de mayor resolución en la retina, donde no hay vasos sanguíneos. Y se limita por una red capilar que rodea a la fovea, tiene una extensión de 0.05 mm<sup>2</sup> en el cual tiene una semejanza a un círculo y se agranda en presencia de cierres capilares e isquemia.<sup>6,7,8</sup>

Una de las condición que afecta esta zona avascular foveal (ZAF) es debido a un engrosamiento de la mácula el área de mejor visión, secundario a un aumento de la permeabilidad capilar producto de alteraciones mayormente metabólicas.

Comúnmente una de las complicaciones de la Diabetes Mellitus (DM) es la Retinopatía Diabética, considerada una microangiopatía. Actualmente unos 422 millones de personas padecen de Diabetes, la mayoría viven en países de ingresos bajos y medianos y se ha aumentado en las últimas décadas. Esto debido a un mal control glicémico, obesidad, e inactividad física.

La Retinopatía Diabética (RD) Afecta en edades laborables de 20 a 79 años de edad, una de las principales causas es la pérdida de visión irreversible en esta población. Específicamente al tener cambios microvasculares, donde afecta pequeños vasos retinianos.<sup>6,7</sup>. Que deteriora los fotorreceptores en el área de la macula; con tratamiento oportuno en algunos casos se recupera agudeza visual.<sup>9,10</sup> Una función que puede impedir la recuperación visual después de un tratamiento, es el daño a la red capilar en la zona avascular foveal y su configuración del área se hace irregular debido a su falta de vascularización.<sup>3,5</sup>

En los pacientes diabéticos se ha observado algún cambio en relación al aumento del área de la zona avascular foveal (ZAF) y la pérdida de visión, evidentes si existen signos clínicos (Datos Retinopatía Diabética) en el fondo de ojo, independiente del control metabólico.<sup>4,5,6,7</sup>

La importancia de detectarlos de inicio como un parámetro de control en aquellos pacientes con diabetes que incluya la clasificación de retinopatía (Con o Sin Datos Retinopatía Diabética) y su proyección como pronóstico visual.

Esta información se puede realizar mediante un estudio diagnóstico no invasivo, sin contraindicaciones en este tipo de paciente diabético. Tomografía de Coherencia Óptica Angiográfica OCT-A, donde se evidencia anomalías retinianas previas no vistas clínicamente en el fondo de ojo, buscando cambios en la Zona Avascular Foveal (ZAF) en su tamaño de área,

perfusión capilar en los plexos vasculares superficial y profundo, y su mayor riesgo de desarrollar isquemia macular.<sup>11,12</sup>

Por tal razón se busca determinar el área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual que fueron a la consulta de oftalmología en el INDEN, Con la finalidad de identificar disminución temprana de la visión, en los diferentes estadios de la Retinopatía Diabética, tiempo de evolución de la enfermedad, control metabólico, y tratamiento actual para su diabetes.

¿Cuál es el Área de la Zona Avascular Foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual, evaluados por Tomografía de Coherencia Óptica Angiográfica en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN)?

### **1.2. Preguntas de investigación**

2. ¿Cuál es la edad, el sexo y procedencia más frecuente en el grupo de pacientes diabéticos que fueron atendidos en oftalmología del INDEN?
3. ¿Cuál es el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus?
4. ¿Cuál es el estadio más frecuente en la clasificación de la Retinopatía Diabética No Proliferativa en los diferentes ojos en nuestro estudio?
5. ¿Cuál es el estado metabólico en los pacientes con Diabetes Mellitus?
6. ¿Cuál es la relación entre el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y el área de la zona avascular foveal?
7. ¿Cuál es la relación en la agudeza visual y el área de la zona avascular foveal?

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Determinar el área de las zonas avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual atendidas en el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN).

#### **Objetivos Específicos**

1. Identificar las características demográficas en los pacientes diabéticos en nuestro estudio.
2. Determinar el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus
3. Establecer cuál es el estadio más frecuente en la clasificación de la retinopatía diabética no proliferativa
4. Identificar el estado metabólico en los pacientes con Diabetes Mellitus
5. Determinar si existe relación en el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y el área de la zona avascular foveal
6. Determinar si existe relación en la agudeza visual y el área de la zona avascular foveal

#### **1.4. Justificación**

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la diabetes y sigue siendo una de las principales causas de pérdida de visión en todo el mundo.<sup>13</sup> Varios estudios que utilizan angiografía con fluoresceína intravenosa o angiografía por tomografía de coherencia óptica han utilizado la detección de anomalías vasculares retinianas y el agrandamiento de la zona avascular foveal para evaluar la gravedad de la retinopatía diabética.<sup>14</sup> La configuración alterada y el agrandamiento de la zona avascular foveal han mostrado una fuerte correlación con peores resultados visuales y progresión de la retinopatía diabética, lo que hace que la cuantificación que se mide en mm<sup>2</sup> en el área de la zona avascular foveal sea cada vez más importante para evaluar la gravedad clínica y predecir el pronóstico en la retinopatía diabética.<sup>15</sup> El propósito de este estudio es comparar imágenes de reflectancia de tomografía de coherencia óptica en fase promediadas, adquiridas simultáneamente, para identificar la zona avascular foveal estructural basal, con imágenes angiográficas de tomografía de coherencia óptica de la zona avascular foveal funcional. Evaluando las diferencias en el área de la zona avascular foveal, en los distintos grados de retinopatía diabética, comparado con la disminución de la agudeza visual.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. ANTECEDENTES Y REFERENCIAS**

Oliverio, Ceravolo, Bhati, Trombetta, en 2020, en Reino Unido, publicaron un estudio cuyo objetivo fue Analizar las alteraciones microvasculares maculares precoces en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2 sin retinopatía diabética (RD), mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), y compararlas con pacientes no diabéticos. Este estudio prospectivo involucró a 93 pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), 104 pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) sin signos de RD y 71 sujetos sanos para el grupo control.<sup>16</sup>

Lu y colaboradores en 2018, llevaron a cabo un estudio cuyo propósito fue describir un algoritmo automatizado para cuantificar la zona avascular foveal (FAZ), utilizando angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA), y comparar su rendimiento para el diagnóstico de retinopatía diabética (RD) y su asociación con la mejor agudeza visual corregida (MAVC). 66 ojos de 66 pacientes diabéticos y 19 ojos de control de 19 participantes sanos fueron incluidos.<sup>17</sup>

Samara, y colaboradores, en 2017, publicaron un estudio Propósito: Cuantificar el área de la zona avascular foveal (FAZ) y la densidad vascular macular de manera objetiva utilizando angiografía por tomografía de coherencia (OCTA) y para examinar las correlaciones con la agudeza visual en ojos con (RD) en ausencia de edema macular diabético. Diseño: Serie de casos observacionales retrospectivos Participantes: Ochenta y cuatro ojos de 55 pacientes con RD y 34 ojos de control de 27 ojos sanos de la misma edad. Métodos: Todos los ojos se sometieron a OCTA (RTVue-XR Avanti; Optovue, Inc, Fremont, CA). Automatizado integrado se utilizaron algoritmos para cuantificar el área FAZ y la densidad vascular macular

Principales medidas de resultado: área FAZ, densidad del área macular (VAD), densidad de la longitud macular (VLD) y agudeza visual. Resultados: En cada ojo del estudio, la RD se clasificó como RD no proliferativa leve (NPDR; n=32 [38 %]), NPDR de moderada a grave (n=31 [37 %]) o RD proliferativa (n=21 [25%]). El área media de FAZ fue mayor en ojos diabéticos en comparación con los ojos de control tanto en el superficial (0,427 mm<sup>2</sup> vs 0,275 mm<sup>2</sup>; P < 0,001) y profundo (0,616 mm<sup>2</sup> frente a 0,372 mm<sup>2</sup>; P < 0,001) redes vasculares. La VAD media fue menor en los ojos diabéticos en comparación con los ojos de control. En todos

los ojos, hubo una correlación negativa estadísticamente significativa entre el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR) la agudeza visual y la densidad vascular tanto en la superficie (VAD,  $r = 0,52$ ; VLD,  $r = 0,54$ ;  $P < 0,001$ ) como en la profundidad (VAD,  $r = 0,50$ ; VLD,  $r = 0,50$ ;  $P < 0,001$ ) redes. Se encontró una correlación positiva entre logMAR agudeza visual y área FAZ en las redes superficiales ( $r=0,29$ ;  $P < 0,01$ ) y profundas ( $r=0,48$ ;  $P < 0,001$ ). Los algoritmos cuantitativos automatizados permiten una evaluación objetiva de los cambios vasculares en la retina en ojos con DR que se correlacionan con la agudeza visual. Estos métodos pueden resultar útiles en el seguimiento de enfermedades progresivas e identificar parámetros que afectan la función visual.<sup>18</sup>

Alejo y Plácido, en 2018, en Santo Domingo, República Dominicana, publicaron un estudio cuyo objetivo fue Evaluar el diámetro zona avascular foveal de los pacientes diabéticos sin datos de retinopatía diabética utilizando tomografía de coherencia óptica angiográfica. Resultados. Se evaluaron 35 pacientes diabéticos sin datos de retinopatía diabética para un total de 70 ojos; el género predominante fue el masculino para un 54% del total, la edad más frecuente fue de 40-50 años; el tiempo de evolución más frecuente para los diabéticos tipo 1 fue de 11-15 años, el tiempo de evolución más frecuente fue de 1 a 5 años en diabéticos tipo 2. La gran mayoría presentaron agudeza de 20/20 a 20/40. La zona avascular foveal (ZAF) superficial de ojo derecho se encontró en el rango de 601-700 micras con 42% y la ZAF profunda 901-1000 micras para un 48% de los ojos. Para ojo izquierdo la ZAF superficial está en el rango de 501-600 para un 40%, la ZAF profunda medio más de 1000 micras en 54.3% de los pacientes. El 77.7% de los pacientes estaban en descontrol metabólico. Discusión: existe un aumento marcado de la zona avascular foveal en los pacientes diabéticos sin importar el tipo de diabetes, reflejando una asimetría en los plexos superficiales y profundos para ambos ojos, esto relacionado con el descontrol metabólico, hecho que conlleva a una menor irrigación del área macular y a la vez mayor predisposición de desarrollo temprano de datos de retinopatía diabética.<sup>19</sup>



## **2.2. MARCO CONCEPTUAL**

### **2.2.1. Retina**

La retina es una membrana delgada y transparente que se extiende desde la ora serrata hasta la cabeza del nervio óptico. La estructura histológica diferencia diez capas, desde la membrana limitante interna más interna hasta la capa epitelial pigmentaria de la retina más externa.

Para comprender la complejidad de la retinopatía diabética, es conveniente dividir los cambios en la retina en cambios microvasculares en la mácula, zona avascular foveal (ZAF) y cambios coroides subfoveales.<sup>20</sup>

#### **2.2.1.1. Estructura y función de la retina**

La retina humana es una composición compleja de numerosas características y tipos de células que rodean la cara interna del globo ocular. Es el comienzo de la vía de procesamiento visual y se caracteriza por múltiples capas de células dispuestas en una disposición laminar precisa. Cada capa contiene un componente importante de la vía visual y proporciona aspectos complementarios de la visión humana. Desde los aspectos más internos, estas capas retinianas incluyen La Membrana limitante interna (MLI) la capa de fibras nerviosas (NFL), la capa de células ganglionares (GCL), la capa plexiforme interna (IPL), la capa nuclear interna (INL), la capa plexiforme externa (OPL), la capa nuclear externa (ONL), Membrana Limitante externa (MLE) capa de fotorreceptores que incluye los segmentos internos y los segmentos externos, y el epitelio pigmentario de la retina (RPE) que proporciona el borde más externo de las capas de la retina

Cada capa de la retina contiene células especializadas que desempeñan un papel fundamental en la fototransducción, el proceso mediante el cual los fotones de luz se absorben y transforman en una señal neuronal necesaria para la percepción visual.

Los fotorreceptores están ubicados en la parte posterior de la retina y son las principales células que absorben la luz y contribuyen al proceso visual. La luz que ingresa al ojo debe viajar a través del espesor de la retina antes de llegar a estas células fotosensibles donde comienza el proceso de fototransducción. Los fotorreceptores se clasifican con mayor precisión en bastones y conos con diferentes sensibilidades espectrales y respuestas a los estímulos visuales. Estas diferencias

hacen que los conos y los bastones difieran tanto anatómica como funcionalmente. Desde una perspectiva funcional, los conos responden mejor en condiciones más brillantes y son más necesarios con la discriminación de color. Los conos se subcategorizan aún más en función de las propiedades de absorción del fotorpigmento contenido en los segmentos exteriores, que se caracteriza por el rango espectral en el que absorben la luz. Esta absorción primaria ocurre en el espectro de color alrededor de 588nm (rojo), 531nm (verde) y 420nm (azul).<sup>20</sup>

En contraste, los bastones son más receptivos y sensibles en condiciones de poca luz y contribuyen menos a los detalles espaciales críticos. El soporte metabólico continuo para los fotorreceptores, que son algunas de las células metabólicamente más activas del cuerpo, lo proporciona el RPE subyacente.<sup>21</sup>

El RPE también es responsable de la eliminación de los productos de desecho metabólicos generados por la actividad de los fotorreceptores. Desde los fotorreceptores, la información pasa hacia el interior a través de la ONL, que contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores, a la OPL, que está formada por los axones de los fotorreceptores. A continuación, la información viaja al INL que se compone de cuerpos celulares horizontales, cuerpos celulares amacrinos y cuerpos celulares bipolares. Estos axones celulares forman la IPL. Desde aquí, la información viaja a las células ganglionares dentro del GCL y fuera de las células de la retina a través de los axones de las células ganglionares que componen el NFL. Los haces de fibras contenidos en el NFL se combinan en el disco óptico donde forman el nervio óptico, transmitiendo información desde el ojo a diferentes partes del cerebro.

Si bien la retina es una estructura altamente especializada, su grosor y organización celular difieren según la ubicación. Estas diferencias influyen en la calidad visual y en nuestra capacidad para distinguir detalles y colores. La mácula es la ubicación de la retina responsable de nuestra visión más aguda y la visión de color. Dentro de la mácula hay una región más pequeña, la fovea, con características estructurales y distribuciones celulares que son exclusivas de esa ubicación. La fovea ocupa un área relativamente pequeña de la retina, de 1,00 a 4,54 mm<sup>2</sup>, y los cambios en la fovea debido al envejecimiento normal o a una patología retiniana pueden tener efectos profundos en la función visual.<sup>22</sup>

Se cree que la estructura foveal permite una captura de luz más eficiente, facilitando nuestra visión más aguda.<sup>23</sup> Las diferencias en la organización foveal hacen que esta ubicación retiniana sea única en relación con las ubicaciones adyacentes o la periferia retiniana. La fovea central

contiene exclusivamente conos que se caracterizan por segmentos externos delgados y alargados.<sup>24</sup>

Estos conos están densamente empaquetados dentro de la fóvea, que tiene la mayor densidad de conos de cualquier ubicación en la retina. Esta densidad de empaquetamiento y disposición de los fotorreceptores está relacionada con el desarrollo y funcionamiento del sistema visual. La densidad máxima de fotorreceptores se encuentra en el centro de la fóvea y disminuye monótonamente con el aumento de la excentricidad.<sup>25</sup>

La densidad de empaquetamiento del cono exhibe amplios rangos de variabilidad dentro de las fóveas normales, independientemente de la edad. Si bien la densidad máxima de conos varía entre individuos, el número total de conos dentro de una pequeña distancia de la fóvea no presenta tanta variabilidad interindividual. La densa densidad de fotorreceptores foveales también demuestra una falta de simetría entre los diferentes meridianos con respecto al centro de la fóvea en ambos estudios utilizando imágenes in vivo de alta resolución e histología retiniana. En ubicaciones más periféricas, la densidad de los fotorreceptores de bastones domina, y los 0,8 mm centrales de la fóvea es la única área de la retina que no sea alrededor del nervio óptico y en la ora serrata donde los conos son más que los bastones.<sup>26</sup>

Mientras que la fóvea central está libre de bastones, la densidad de bastones aumenta rápidamente con la excentricidad más allá de la zona libre de la fóvea. La densidad de bastones también exhibe una alta variabilidad entre sujetos de todas las edades. Esta variabilidad es más pronunciada alrededor del borde de la zona libre de bastones, dentro de 1 mm de la fóvea central y alrededor del disco óptico.<sup>30</sup>

### **2.2.2. Mácula**

La mácula es una zona ovalada con un diámetro de 4,5 \* 3,0 mm. Su centro es la fóvea, que se encuentra 4 mm temporal y 12 grados por debajo de la cabeza del nervio óptico. La fóvea es una depresión en la superficie interna de la retina con un diámetro de 1,5 mm. La foveola forma el piso central de la fóvea y tiene un diámetro de 0,35 mm, que es la parte más delgada de la retina desprovista de células ganglionares y consta solo de conos y sus núcleos.

### **2.2.3. Zona avascular de la fóvea (ZAF)**

La zona avascular de la fóvea tiene un área central sin vasos sanguíneos y está rodeada por una red de capilares formada por las anastomosis de 4-6 grupos de ramas arteriolares y venosas terminales. Toda la zona se encuentra dentro de la fóvea pero se extiende más allá de la foveola. El diámetro normal de la zona varía entre 300 - 500 micras. El diámetro de esta zona varía con la edad y la enfermedad. Los estudios han demostrado un aumento significativo en el tamaño y la forma (irregularidad) de la zona avascular foveal en condiciones patológicas vasculares como la retinopatía diabética. El agrandamiento de la zona avascular foveal se observa con el avance de la edad y posiblemente se deba a cambios senescentes de los capilares retinianos.<sup>27</sup>

La extensión exacta de esta zona hasta hace poco era identificable solo con la ayuda del angiograma con fluoresceína. Un estudio previo de Deepa et al utilizando el angiograma con fluoresceína mostró que el área y la circunferencia de la zona avascular foveal con el método ajustado por contraste fue de  $0,2753 \pm 0,074 \text{ mm}^2$  y con el método convencional fue de  $0,6241 \pm 0,177 \text{ mm}^2$ . La nueva angiografía por tomografía de coherencia óptica la máquina ahora puede capturar la zona sin el uso de un tinte inyectable y puede describir las anomalías que ocurren en el tamaño y la red capilar circundante.<sup>28</sup>

### **2.2.4. Suministro de sangre**

La arteria central de la retina es la única responsable del suministro arterial de la retina, excepto en presencia de la arteria cilio-retiniana que está presente en el 49,5% de los pacientes examinados.<sup>29</sup> La arteria central de la retina se divide en 2 ramas dentro de la cabeza del nervio óptico y cada una de ellas se divide aún más en 2 ramas. Cada cuadrante de la retina está irrigado por una rama de la arteria central de la retina y una vena correspondiente, luego los capilares varían entre 5 y 6  $\mu\text{m}$  de espesor. Los dos tercios internos de la retina (membrana limitante interna de la capa nuclear interna) están irrigados por la arteria central de la retina.

Las arterias y las venas permanecen en la capa de fibras nerviosas, mientras que las arteriolas y las vénulas se extienden hacia las capas más profundas de la retina, formando dos grandes redes microvasculares; (i) capilares superficiales en las capas de células ganglionares y fibras nerviosas; y (ii) capilares profundos en la capa nuclear interna. La coroides proporciona oxígeno

y nutrientes al tercio externo de la retina. Las arterias cilio-retinianas, derivadas de pequeñas anastomosis de las arterias ciliares posteriores, son las presentes de forma variable.<sup>30</sup>

### **2.2.5. Coroides**

La coroides es una capa delgada, altamente vascularizada entre la retina y la esclerótica, se extiende desde la ora serrata hasta el nervio óptico. Los estudios han demostrado que el grosor de las coroides varía desde el polo posterior hasta la periferia. La coroides se puede dividir en las siguientes capas 1.- Membrana de Bruchs, 2.-Coriocupilar, 3.- Capa de vasos pequeños (Sattler), 4.- Capa de vasos grandes (Haller) y supracoroideo.<sup>31</sup>

La fisiopatología del agrandamiento de la zona avascular foveal en la retinopatía diabética probablemente esté relacionada con microinfartos dentro de las arcadas vasculares circundantes. Varios estudios han demostrado que el agrandamiento de la zona avascular foveal se correlaciona con el grado de maculopatía isquémica. El área intercapilar perifoveal y la zona avascular foveal se expanden significativamente en pacientes diabéticos, y el grado de agrandamiento es paralelo a la disminución de la agudeza visual. La expansión de la zona avascular foveal y el área intercapilar sugieren el desarrollo de isquemia tisular. Los estudios demostraron que el grosor coroideo subfoveal medio, el grosor medio de los vasos coroideos grandes subfoveales y la capa de vasos coroideos medios subfoveales combinados y el grosor de la capa de los capilares coroideo se redujeron significativamente en la retinopatía diabética.<sup>32</sup>

### **2.2.6. Diabetes**

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico a largo plazo, caracterizado por hiperglucemia, resistencia a la insulina y falta relativa de insulina. Las complicaciones a largo plazo del nivel alto de azúcar en la sangre pueden ser macrovasculares (enfermedad cardíaca, accidentes cerebrovasculares) y microvasculares: retinopatía, nefropatía y neuropatía.<sup>33</sup>

Actualmente, se estima que hay 422 millones de adultos con diabetes en el mundo. Los Estados Unidos de América (10,8%) lideran por tener la mayor prevalencia de diabéticos dentro del grupo de edad de 20 a 79 años. India (9,3%) ocupa el tercer lugar después de China (9,8%). Con la población en expansión, un estilo de vida cada vez más sedentario y una dieta rica en carbohidratos, India se equiparará a los EE. UU. y China en la prevalencia de adultos

diagnosticados con diabetes para 2040. India se encamina a ser la capital diabética del mundo según estimaciones de la OMS en 2000 mostró que India tenía 31,7 millones de diabéticos diagnosticados y en 2015 había aumentado a 69,2 millones y se estima que aumentará a 79,4 millones para 2030.<sup>34</sup>

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica compleja caracterizada por hiperglucemia debida a resistencia a la insulina, niveles bajos de secreción de insulina y/o secreción excesiva de glucagón. Hay muchos tipos diferentes de diabetes mellitus, los dos más comunes son el tipo 1 y el tipo 2. La diabetes tipo 1 es una afección autoinmune en la que se destruyen las células beta del páncreas productoras de insulina.<sup>35</sup>

La diabetes tipo 2 es más común y representa alrededor del 90 % de todos los casos. Se debe principalmente a la resistencia a la insulina que conduce a la hiperglucemia en presencia de una respuesta inadecuada de las células beta.<sup>36</sup>

Otros tipos de diabetes incluyen la diabetes gestacional que ocurre durante el embarazo, la diabetes neonatal que ocurre dentro de los primeros seis meses de vida, la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) que generalmente se define por la presencia de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y la madurez.

Diabetes de inicio en los jóvenes (MODY) y Diabetes y sordera heredadas por la madre (MIDD) que involucran mutaciones genéticas. Los estudios informados en esta tesis se centran en personas con diabetes tipo 1 Y 2. La prevalencia de la diabetes ha ido en aumento en todo el mundo, alcanzando proporciones epidémicas, lo que subraya la necesidad de investigación para mejorar el manejo y así prevenir complicaciones.<sup>37</sup>

### **2. 2.6.1. Diagnóstico**

Los niveles anormales de glucosa en sangre se utilizan para diagnosticar la diabetes. El Royal Australian College of General Practitioners define los criterios de diagnóstico para la diabetes como:

1. Glicemia en ayunas  $>7.0$  mmol/L en dos ocasiones separadas, o
2. Glucosa posprandial de dos horas  $>11,0$  mmol/L durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa en dos ocasiones separadas, o
3. Hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $>6,5$  % o  $>48$  mmol/mol en dos ocasiones distintas

Estas directrices son similares a las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Asociación Americana de Diabetes. La ADA solo exige repetir las pruebas si no hay hiperglucemia inequívoca, y la OMS si el individuo está asintomático. Ambos tienen un criterio adicional en el sentido de que una glucosa plasmática aleatoria  $>11,1$  mmol/L es suficiente para el diagnóstico. Los criterios de la OMS se utilizan comúnmente para diagnosticar la diabetes.<sup>38</sup>

La HbA1c fue recomendada como prueba de diagnóstico para la diabetes tipo 2 por la OMS en 2011, pero no se recomienda para diagnosticar la diabetes tipo 1, para uso en niños y adultos jóvenes, para personas que solo han tenido síntomas de diabetes durante un período breve., para aquellos que tienen un alto riesgo de diabetes que están gravemente enfermos, cuando un individuo está tomando medicamentos que pueden causar un aumento rápido de los niveles de glucosa, para aquellos con daño pancreático agudo o cirugía pancreática, y durante el embarazo. La HbA1c también se ve afectada por condiciones sistémicas que influyen en la supervivencia de los glóbulos rojos, por ejemplo, la anemia hemolítica.<sup>39</sup>

#### **2.2.6.2. Tratamiento para la diabetes tipo 1 y 2**

Hay muchas opciones de tratamiento diferentes para las personas con diabetes, incluida la modificación del estilo de vida, medicamentos orales, insulina y otros tratamientos inyectables, cuyo uso depende del grado de glucemia y el tipo de diabetes. La Sociedad Australiana de Diabetes (ADS) recomienda que los objetivos glucémicos se individualicen de acuerdo con situaciones clínicas específicas. Las pautas de tratamiento de la diabetes tipo 2 de la ADS sugieren que se debe alentar a todas las personas con diabetes tipo 2 a controlar su diabetes con cambios en el estilo de vida, incluida la optimización de la dieta y el ejercicio, y que esto se refuerce en cada etapa del tratamiento. La medicación de primera línea sugerida si se superan los objetivos de glucosa individualizados es la metformina, a menos que esté contraindicada o no se tolere. Por lo general, el tratamiento de segunda línea implica la adición de una sulfonilurea, pero los agentes alternativos incluyen inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), acarbosa, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP1-RA) e insulina. El tratamiento de tercera línea es más complicado y las pautas recomiendan continuar con la

metformina y reemplazar las terapias ineficaces con medicamentos alternativos. Además, los pacientes pueden recibir terapia oral triple y/o GLP1-RA inyectable o insulina.<sup>40</sup>

### **2.2.6.3. Situación actual en el mundo**

Según el Diabetes Atlas de la Federación Internacional de Diabetes, se estima que 463 millones de personas en todo el mundo (9,3%) vivían con diabetes en 2019, incluidas aquellas con diabetes no diagnosticada. Se espera que esto aumente a 578 millones de personas (10,2%) para 2030 y a 700 millones de personas (10,9%) para 2045. A pesar del aumento de la prevalencia, la incidencia de la diabetes parece mantenerse estable o disminuir en la mayoría de las poblaciones.<sup>41</sup>

Es probable que la disminución de la incidencia refleje un estilo de vida mejorado, los efectos de los programas de prevención y cambios en los criterios de diagnóstico, mientras que el aumento de la prevalencia posiblemente refleje una mejor gestión y, por lo tanto, una mayor esperanza de vida en las personas con diabetes.<sup>42</sup>

A medida que las personas viven más tiempo con diabetes es más probable que desarrollen complicaciones, lo que aumenta el costo y la carga de la enfermedad.

La diabetes supone un coste significativo tanto para las personas como para los sistemas de salud. La investigación adicional para prevenir, retrasar y manejar mejor las complicaciones ayudaría a reducir esto.<sup>43</sup>

### **2.2.6.4. Complicaciones de la diabetes**

Las complicaciones de la diabetes tienden a separarse ampliamente en dos categorías, macrovasculares y microvasculares. Las complicaciones macrovasculares comprenden daño a los vasos sanguíneos grandes e incluyen enfermedad arterial coronaria, eventos cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica. Las complicaciones microvasculares son aquellas en las que se dañan los vasos más pequeños e incluyen RD, nefropatía y neuropatía.<sup>44</sup>

#### **2.2.6.4.1 Complicaciones macrovasculares**

Las personas con diabetes tienen tasas relativamente altas de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Un metanálisis reciente que incluyó a 698 782 personas de 102 estudios, en su mayoría de países de altos ingresos, mostró que la diabetes se asoció con un riesgo dos



veces mayor de enfermedad coronaria (HR: 2,00 (IC del 95 %: 1,83, 2,19) y accidente cerebrovascular isquémico (HR: 2,27 (1,95, 2,65)). Este estudio también mostró que las personas con diabetes tenían un riesgo significativamente mayor de muerte coronaria, infarto de miocardio no mortal y otros tipos de accidentes cerebrovasculares en comparación con las personas sin diabetes.<sup>45</sup>

Otro estudio El uso de datos del Registro Sueco de Mortalidad por Causas Específicas mostró que la diabetes tipo 2 se asoció con un exceso de mortalidad por muerte cardiovascular (HR: 1,14 (IC del 95 %: 1,13, 1,15)).<sup>46</sup> A pesar del riesgo comparativamente más alto en personas con diabetes en comparación con las personas sin diabetes, una revisión ha demostrado que las tasas de enfermedad cardiovascular en personas con diabetes han ido disminuyendo desde la década de 1990.<sup>47</sup>

La disminución se ha atribuido a un diagnóstico de diabetes más temprano y a un mejor tratamiento médico. Se requiere un trabajo continuo para abordar las enfermedades cardiovasculares en personas con diabetes, ya que el riesgo absoluto y relativo sigue siendo alto.<sup>48</sup>

Las complicaciones macrovasculares de la diabetes incluyen la aterosclerosis o la acumulación de placas de colesterol en las arterias. Aunque la aterosclerosis a menudo precede al diagnóstico de diabetes, la progresión de la aterosclerosis puede acelerarse con la hiperglucemia a través de mecanismos como el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que conducen a la disfunción endotelial.<sup>49</sup>

La acumulación resultante de placa ateromatosa puede interrumpir el flujo sanguíneo o romperse y provocar un infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. El manejo con cambios en el estilo de vida, estatinas y otros agentes hipolipemiantes y medicación antihipertensiva además del manejo de la hiperglucemia reduce el riesgo de estos eventos cardiovasculares. Es probable que esta forma de manejo intensivo haya contribuido a la disminución de la tasa de estos eventos en las últimas décadas.<sup>50</sup>

#### **2.2.6.4.2. Complicaciones microvasculares**

Las complicaciones microvasculares de la diabetes son convencionalmente RD, neuropatía y nefropatía. La RD es un daño en la parte posterior del ojo caracterizado por microaneurismas y patología relacionada, y se analiza con más detalle en la secciónII 2.6.6 a continuación. Hay

muchos tipos de neuropatías diabéticas, un grupo de condiciones que afectan el sistema nervioso. La neuropatía sensorial periférica es la más común y se define como signos y síntomas de disfunción de los nervios periféricos en personas con diabetes donde se han excluido otras causas.<sup>51</sup>

La neuropatía periférica puede ser dolorosa y provocar amputaciones de las extremidades inferiores. La prevalencia varía y afecta entre el 6% y el 51% de las personas con diabetes.<sup>52</sup>

La nefropatía diabética se caracteriza por un aumento de la excreción urinaria de albúmina y una tasa de filtración glomerular reducida en personas con diabetes, a menudo denominada enfermedad renal diabética.<sup>53</sup>

La prevalencia de la nefropatía diabética varía en gran medida y afecta hasta al 84 % de las personas con diabetes. La incidencia anual se ha estimado en un 8 % para las personas con diabetes tipo 2 o mixta. La diabetes es la causa principal de enfermedad renal en etapa terminal, cuya incidencia está aumentando, probablemente debido a la mayor esperanza de vida de las personas con diabetes y la disposición de los sistemas de salud a tratar a las personas mayores con terapia de reemplazo renal.<sup>54</sup>

La fisiopatología de estas complicaciones microvasculares es similar. Como era de esperar, la hiperglucemia aumenta el riesgo de complicaciones microvasculares, sin embargo, factores genéticos y También se cree que los mecanismos epigenéticos contribuyen. Las vías por las que se produce el daño son similares a las de las complicaciones macrovasculares e incluyen estrés oxidativo y del retículo endoplásmico.<sup>55</sup>

#### **2.2.6.5. Asociaciones entre complicaciones microvasculares y macrovasculares en diabetes**

Las complicaciones microvasculares y macrovasculares a menudo coexisten en la diabetes, sin embargo, la asociación entre ellas no está bien caracterizada. No está claro si los factores de riesgo compartidos contribuyen a que las complicaciones microvasculares contribuyan a las complicaciones macrovasculares, las complicaciones macrovasculares provoquen daño adicional a la microvasculatura o una combinación de estos.<sup>56</sup>

Los mecanismos compartidos que conducen a complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares incluyen disfunción endotelial, formación de productos finales de glicación

avanzada y estrés oxidativo. Se cree que la disfunción microvascular promueve el desarrollo de placas. Alternativamente, las oclusiones de grandes vasos pueden afectar la microvasculatura distal. Se requiere más evidencia para mejorar la comprensión de la relación entre las complicaciones microvasculares y macrovasculares en la diabetes.<sup>57</sup>

#### **2.2.6.6. Retinopatía diabética**

La RD es una complicación común de la diabetes. Es un daño a la retina en la parte posterior del ojo, típicamente caracterizado por microaneurismas, hemorragias y exudados. Afecta a aproximadamente un tercio de las personas con diabetes y es la causa principal de enfermedades prevenibles. Además de ser la responsable de ceguera en personas en edad laboral. En 2008, se estimó que había 93 millones de personas con RD en todo el mundo.<sup>58</sup>

Las manifestaciones clínicamente visibles tempranas más comunes de la retinopatía diabética incluyen la formación de microaneurismas y hemorragias intrarretinianas. Los cambios microvasculares (oclusión) conducen a áreas de falta de perfusión de los capilares retinianos, manchas algodonosas, hemorragias, anomalías venosas y anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA). Hay un aumento de la permeabilidad vascular debido a la fuga microvascular que da como resultado un engrosamiento de la retina (edema) con formación de exudado que puede conducir a una pérdida de la agudeza visual central. La retinopatía diabética se caracteriza por múltiples anomalías fundoscópicas de la vasculatura retiniana y la zona avascular foveal (ZAF).

La retinopatía diabética proliferativa da como resultado el cierre de arteriolas y vénulas con una proliferación secundaria de neovascularización en el disco (NVD) o en otra parte (NVE) de la retina. Estos nuevos vasos con la proliferación fibrovascular darán lugar a desprendimientos de retina traccionales y pérdida de visión. El Estudio Epidemiológico de Retinopatía Diabética de Wisconsin (WESDR) encontró que en pacientes jóvenes con una enfermedad de mayor duración, existe una mayor frecuencia de retinopatía diabética proliferativa. En Los Angeles Latino EyeStudy (LALES) y en Proyecto VER (Visión, Evaluation and Research), el 18% de los participantes con diabetes de más de 15 años de evolución tenían PDR, sin mucha diferencia en el porcentaje de PDR entre DM Tipo 1 y DM tipo 2.

En los diabéticos tipo 2 mayores de 30 años, que son diabéticos conocidos desde hace menos de 5 años, se observó retinopatía en el 40 % de los pacientes que tomaban insulina y en el 24 % de los que no la tomaban.

Estas tasas aumentaron al 84 % y al 53 %, respectivamente, cuando la duración de la diabetes aumentó a 19 años. La retinopatía diabética proliferativa se desarrolló en el 2% de los diabéticos tipo 2 de menos de 5 años de duración y en el 25% de los diabéticos de 25 años de duración o más. Las comparaciones de información del WESDR y estudios poblacionales más recientes como Proyecto VER y LALES pueden dar cuenta de las diferencias en el manejo de la hipertensión y la glucosa en sangre que se han producido a lo largo del tiempo.<sup>59</sup>

El control glucémico es el principal factor de riesgo modificable asociado con el desarrollo de la retinopatía diabética. Con más evidencia de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, el acuerdo general muestra que la duración de la diabetes y la gravedad de la hiperglucemia son los principales factores de riesgo para desarrollar retinopatía. Tras la aparición de la retinopatía, la duración de la diabetes parece ser un factor menos importante en comparación con el control glucémico.

Se recomienda que la HbA1c del 7 % o menos sea el objetivo para el control glucémico en la mayoría de los pacientes, mientras que, en pacientes seleccionados, hay algunos beneficios al establecer un objetivo más bajo del 6,5 %. El tratamiento intensivo de la hipertensión puede retrasar la progresión de la retinopatía, sin embargo, los datos siguen sin ser concluyentes. Grandes estudios han sugerido que el manejo de los lípidos séricos puede reducir la progresión de la retinopatía y la necesidad de tratamiento.

Hay menos acuerdo entre los estudios sobre la importancia de otros factores como la edad, el tipo de diabetes, los factores de coagulación, la enfermedad renal, la inactividad física, los biomarcadores inflamatorios y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Muchos de estos factores están asociados con una morbilidad y mortalidad cardiovascular sustancial y otras complicaciones asociadas con la diabetes.

Por lo tanto, los oftalmólogos deben alentar a los pacientes con retinopatía diabética a controlar la enfermedad en todos los aspectos médicos. La retinopatía diabética progresa de estadios leves a más severos cuando no existe la intervención adecuada. Es importante reconocer las etapas en las que el tratamiento puede ser más beneficioso. Varias décadas de investigación clínica han proporcionado excelentes datos sobre el curso natural de la

enfermedad y sobre estrategias de tratamiento que tienen una eficacia del 90% para prevenir la pérdida grave de la visión.<sup>60</sup>

#### **2.2.6.6.1. Fisiopatología**

Muchos mecanismos contribuyen al desarrollo de la RD, principalmente debido a la hiperglucemia. Una de las primeras respuestas a la hiperglucemia es la dilatación de los vasos sanguíneos y los cambios en el flujo sanguíneo. La apoptosis de los pericitos se produce en presencia de hiperglucemia, lo que da lugar a microaneurismas, el signo clínico más precoz de la RD.<sup>61</sup>

La hiperglucemia también conduce a la disfunción del endotelio vascular a través de múltiples vías, incluido el estrés oxidativo, los productos finales de la glicación avanzada, la activación de la proteína quinasa C, la inflamación, la regulación positiva del sistema renina-angiotensina y la acumulación de sorbitol a través de la vía de los polioles.

La disfunción del endotelio vascular conduce a isquemia retiniana, permeabilidad vascular y neovascularización retiniana. En respuesta a la isquemia retiniana, se sobreexpresa el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que estimula la neovascularización y aumenta la permeabilidad vascular. La permeabilidad vascular conduce al edema macular diabético, que a su vez provoca la pérdida de la visión.

La hipertensión es otro factor de riesgo bien conocido para la RD, que también contribuye a la disfunción endotelial y la permeabilidad vascular. También se cree que la neurodegeneración es un factor importante en el desarrollo de la RD.<sup>62</sup>

#### **2.2.6.6.2. Clasificación de la retinopatía diabética**

Por lo general, en el sistema Internacional la RD se clasifica como No Datos de retinopatía diabética, retinopatía diabética no proliferativa leve (NPDR), NPDR moderada, NPDR severa o retinopatía diabética proliferativa (PDR). La NPDR leve se caracteriza por la presencia de microaneurismas. A medida que aumenta la severidad, hay un aumento de las lesiones retinianas, convirtiéndose en RDP cuando hay neovascularización de los vasos sanguíneos retinianos. Estos nuevos vasos son frágiles y propensos a sangrar.. Existen 2 formas considerados cuadros mixtos que se incluyen dentro de la clasificación de RD. Edema Macular Diabético por aumento de permeabilidad filtración que se origina por microaneurisma, Y Edema macular diabético isquémico cuando se evidencia de

agrandamiento del ZAF y que por clínica es difícil detectarlos en fondo de ojo, implica falta de perfusión, e irregularidad. Hay algunos sistemas de calificación aprobados, incluido el protocolo del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS), que es un sistema de calificación más antiguo pero aun ampliamente utilizado, en esta investigación se utilizará el sistema simplificada por clínica internacional.<sup>63</sup>

#### **2.2.6.6.3. Detección**

La RD suele ser asintomática hasta la pérdida de la visión, que solo ocurre en las últimas etapas. Cuando la RD se detecta y trata a tiempo, se puede prevenir la pérdida de la visión. Por lo tanto, se alienta a las personas con diabetes a someterse a exámenes oftalmológicos periódicos para la RD. Los programas de detección de RD generalmente se consideran rentables y se ha demostrado que reducen la ceguera. El cribado puede realizarse mediante un examen de fondo de ojo realizado por un oftalmólogo, lo que no siempre es factible, y/o una fotografía de la retina.<sup>64</sup>

La fotografía de retina es muy común y especialmente útil en telemedicina, ya que puede ser realizada por técnicos o enfermeras y transmitida a calificadores capacitados para su evaluación. En Australia, las pautas para la frecuencia de la RD varían según los factores de riesgo. Todas las personas con diabetes deben someterse a un examen de la vista en el momento del diagnóstico de diabetes y luego cada dos años, a menos que tengan un mayor riesgo. Se recomienda la detección anual para los indígenas australianos, las personas de origen no angloparlante, las personas con diabetes de mayor duración, control glucémico deficiente, hipertensión, dislipidemia o enfermedad renal. Si se detecta alguna NPDR, se recomienda un cribado anual o cada 3-6 meses, según la gravedad.<sup>65</sup>

#### **2.2.6.6.4. Prevención**

Los factores de riesgo de RD más conocidos son la hiperglucemia y la hipertensión, por lo que el control glucémico y el manejo de la hipertensión son las principales estrategias de prevención. Dos ensayos clave, el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) han demostrado que un control glucémico más estricto reduce el riesgo y la progresión de la RD.<sup>66</sup>

Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en la diabetes temprana tiene un efecto duradero en la prevención de la RD. Los participantes del DCCT que fueron asignados al azar al tratamiento intensivo de la diabetes tuvieron una reducción del 72-87 % en el riesgo de progresión de la RD en comparación con los que recibieron tratamiento convencional, cuatro años después del final del ensayo, a pesar del aumento de los niveles de HbA1c.

El UKPDS también mostró que el control de la presión arterial puede reducir el riesgo de progresión de la RD. Otros ensayos sobre agentes antihipertensivos también han demostrado beneficios para el riesgo o la progresión de la RD, y los agentes que se dirigen al sistema renina-angiotensina pueden ser superiores a otros agentes antihipertensivos.<sup>67</sup>

El papel de la dislipidemia en el desarrollo y progresión de la RD no está bien establecido, con algunos estudios que muestran ningún efecto, algunos un aumento del riesgo y otros un efecto protector. Los ensayos clínicos que evalúan los efectos del fenofibrato en la RD son quizás la evidencia más consistente de la asociación entre los lípidos y la RD. A pesar de la evidencia que muestra el beneficio del manejo de estos factores de riesgo clínicos, el Estudio de Epidemiología de la Retinopatía Diabética de Wisconsin (WESDR) sugiere que la HbA1c, la presión arterial y el colesterol total representan solo alrededor del 10 % de la variabilidad en el riesgo de RD. Se requiere más investigación sobre nuevas estrategias de prevención de RD más allá del manejo de estos factores de riesgo clínicos convencionales.<sup>68</sup>

#### **2.2.6.6.5. Tratamiento**

Las principales opciones de tratamiento para la RD son el fenofibrato, el láser y los agentes anti-VEGF intraoculares. El fenofibrato es un agonista del receptor alfa activado por la proliferación de peroxisomas cuya acción principal es la reducción de los niveles de triglicéridos.<sup>69</sup>

Si bien se usa principalmente para el tratamiento de la dislipidemia, en 2013 Australia fue el primer país en aprobar su uso para retrasar la progresión de la RD.

Dos ensayos clínicos, los estudios Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) y Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) demostraron que el fenofibrato protegía contra la progresión de la RD. Sin embargo, no se encontró que los efectos lipídicos del fenofibrato fueran responsables de los efectos protectores contra la presencia o progresión de la RD. El mecanismo por el cual el fenofibrato reduce la progresión de la RD es

complejo y aún no se comprende por completo, pero se cree que implica el aumento de la apolipoproteína A1, que protege contra la RD, y la regulación del metabolismo de los lípidos intrarretinianos, lo que reduce el depósito de lípidos y la lipotoxicidad.<sup>70</sup>

La fotocoagulación con láser panretinal ha sido el estándar de oro para el tratamiento de la RDP durante muchas décadas. Otras formas de láser, como el láser en rejilla/focal, tienden a usarse para tratar el edema macular diabético. Para la fotocoagulación con láser panretiniano, el objetivo es colocar quemaduras en toda la retina excepto en la mácula central. Si bien su mecanismo no se comprende por completo, se cree que el láser cierra directamente los microaneurismas con fugas, disminuye el flujo sanguíneo retiniano asociado con la reducción de los tejidos retinianos, mejora la oxigenación y estimula el epitelio pigmentario de la retina. Sin embargo, es destructivo y puede causar daño permanente a las células de la retina. Los efectos secundarios incluyen la inducción de escotoma, agrandamiento de las cicatrices del láser y neovascularización secundaria. El láser no tiende a revertir la pérdida de visión, conserva la visión actual y previene la ceguera. No se considera un tratamiento beneficioso para las primeras etapas de la RD.<sup>71</sup>

El desarrollo de la terapia anti-VEGF ha cambiado drásticamente el manejo del edema macular diabético y también es un tratamiento alternativo a la fotocoagulación con láser panretiniano para personas con RDP. Hay tres agentes principales, ranibizumab, bevacizumab y aflibercept. Un ensayo clínico ha demostrado que ranibizumab no fue inferior a la fotocoagulación con láser panretinal para la RDP.<sup>72</sup>

Otro ensayo mostró que aflibercept se asoció con mejores resultados visuales que la fotocoagulación con láser panretinal como tratamiento para la RDP. Este tratamiento se administra en forma de inyección intraocular por un oftalmólogo. Es muy costoso y tiene una vida media corta, lo que significa que los pacientes necesitan citas periódicas, generalmente mensuales, para recibir estas inyecciones.<sup>73</sup>

#### **2.2.6.6.6. Edema macular diabético**

El edema macular diabético es la inflamación de la mácula debido a la ruptura de la barrera hematorretiniana. La acumulación de líquido exudativo conduce a la pérdida de la visión central. El edema macular diabético afecta a unos 20 millones de personas en todo el mundo. Puede



ocurrir en cualquier etapa de la RD, aunque es más probable que ocurra con una RD más grave. La fisiopatología y los factores de riesgo del edema macular son similares a los de la RD. El tratamiento del edema macular también es similar a la RD, incluidos los agentes láser y anti-VEGF.<sup>82</sup>

#### **2.2.6.6.7. Angiografía por tomografía de coherencia óptica**

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) es una nueva técnica de imagen que captura datos de manera no invasiva sobre el flujo sanguíneo en la parte posterior del ojo. OCTA utiliza imágenes de contraste de movimiento para generar imágenes similares a angiogramas del flujo sanguíneo retiniano en segundos.

Compara las diferencias en la intensidad de la señal de la tomografía de coherencia óptica (OCT) retrodispersada entre escaneos B de OCT secuenciales tomados en la misma sección transversal para capturar el movimiento de los glóbulos rojos. Las velocidades de imagen necesarias para OCTA son más altas que las requeridas para OCT estándar.<sup>74</sup>

OCTA puede ser útil para la evaluación de muchos tipos diferentes de enfermedades de la retina, incluida la RD. La OCTA ha demostrado ser útil para detectar áreas de no perfusión y neovascularización. Mediante el uso de OCTA, se ha detectado una menor densidad de vasos retinianos en personas con diabetes sin signos clínicos de RD, lo que sugiere que OCTA podría detectar potencialmente la RD preclínica.<sup>75</sup>

Aunque se requiere investigación adicional, OCTA puede reemplazar la necesidad de angiografía con fluoresceína. La angiografía con fluoresceína es el estándar de oro actual para diagnosticar afecciones de la retina, pero es invasiva y requiere una inyección intravenosa de colorante que no siempre se tolera bien. La OCTA es más rápida que la angiografía con fluoresceína y puede diferenciar entre complejos capilares superficiales y profundos, que no se pueden visualizar por separado con la angiografía con fluoresceína. Un estudio ha demostrado que OCTA es superior en la detección de anomalías DR, pero señaló que la angiografía con fluoresceína fue mejor para detectar microaneurismas.<sup>76</sup>

## **2.3 CONTEXTUALIZACIONES**

### **2.3.1. Reseña sector**

El Instituto Nacional De Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) también conocido como Hospital Escuela Dr. Jorge Abrahan Hazoury Bahles, está ubicado en la urbanización de los ríos, Santo Domingo República Dominicana.

### **2.3.2. Reseña institucional**

La investigación se llevara a cabo el Instituto Nacional De Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) un centro especializado en diabetes, ubicado en los Ríos Santo Domingo.

Valores:

1. Integridad: Compromiso de actuar con ética, honradez, responsabilidad y lealtad.
2. Servicio al paciente: Demostrar sensibilidad con el paciente y responder proactivamente para satisfacer sus necesidades.
3. Trabajo en equipo: Trabajar activamente para el logro de una meta en común, en beneficio de nuestros usuarios.
4. Compromiso con la comunidad: Contribuir con las necesidades en salud de la población mediante la educación continua.
5. Misión: promover y preservar la salud del pueblo dominicano a través de la atención medica eficiente y adecuada calidad.

## **2.4 Aspectos Sociales**

El Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), se enfoca en brindar atención especializada, multidisciplinaria y de alta calidad a todos los pacientes que acuden a la institución, sin embargo está destinado mayoritariamente a los pacientes de escasos recursos; ya que cuentan con programa en trabajo social con ayuda del patronato contra la diabetes, se ayuda en los gastos asistenciales a los pacientes que lo necesitan, también se ayuda con los medicamentos de bajo costo en la farmacia de la institución. Desatancando la entrega gratuita a los diabéticos tipo 1 que se atienden en el centro.

## **2.5 Marco Espacial**

### **2.5.1. Micro**

Esta investigación se llevara a cabo el Instituto Nacional De Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), un centro especializado en los Ríos; delimitado:

Al norte: Calle Majoma.

Al sur: Calle Paseo del Yaque.

Al este: La Avenida los Próceres.

Al oeste: Avenida Sol Poniente.

### **2.5.2. Macro**

Al norte: Desde la intersección de las calles Payabo y Maguey, siguiendo en dirección hacia el sur hasta la calle Majoma.

Al este: Desde la Avenida los Próceres, intersección de las calles Magua y Cenovi. El sur: Entrando por la calle Paseo del Yaque haciendo intersección con la calle Magua. Al oeste: Desde la Avenida Sol Poniente siguiendo en la dirección noroeste hasta interceptar la calle Magua.

### CAPÍTULO 3: DISEÑO METODOLÓGICO

La presente investigación evaluará el área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual. Los pacientes fueron evaluados por tomografía de coherencia óptica angiográfica OCT CIRRUX angioplex software 9 en el en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN).

#### 3.1 Tipo de investigación

El tipo de estudio en cuestión será uno observacional, descriptivo, y de fuente de datos retrospectiva, que tendrá como objetivo, determinar el área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual atendidos en el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN).

#### 3.2. Variables y su Operacionalización

Variable	Tipo y subtipo	Definición	Indicador
Edad	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos por paciente	21- 29 30-39 40-49 50-59 > 60
Sexo	Cualitativa nominal	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Masculino Femenino
Procedencia	Cualitativa nominal	Ubicación actual de la persona, con respecto a las características sociales y ambientales.	Rural Urbana
Tiempo de evolución	Cuantitativa Discreta	Periodo transcurrido con determinado padecimiento.	Días Meses Años
Tamaño de la zona avascular foveal	Cuantitativa continua	Superficie rodeada por capilares concéntrica, mayor cantidad de conos	Medido en micras 0.05mm <sup>2</sup>
Agudeza visual	Cuantitativa continua	Capacidad del sistema visual para discriminar optotipos.	20/20 a20/40 20/50 a 20/60 Mayor 20-79
Estadio de retinopatía Diabética	Cualitativa Ordinal	Complicación producto al estado de isquemia de la diabetes mellitus consiste en un daño vascular	No datos RD Retinopatía diabética no proliferativa leve,

		retiniana	moderada y severa
Control metabólico	Cuantitativa continua	Sostenimiento de cifras glucémicas cercanas a lo normal evaluadas por la hemoglobina glicosilada.	Porcentaje de hemoglobina glicosilada
Tratamiento	Cualitativa nominal	Conjunto de métodos cuya finalidad es el alivio o curación de las enfermedades.	Insulina Hipoglicemiantes orales Insulina + Hipoglicemiantes orales

### 3.3. Métodos y Técnicas de Investigación

Se identificaron los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión de esta investigación. La técnica utilizada fue observación directa de los pacientes mediante la visualización del fondo ojo por oftalmoscopia indirecta, Utilizando el sistema internacional de la retinopatía Diabética se realiza agudeza visual lejana mejor corregida con cartilla de ETDRS. En pacientes analfabetas con cartilla E iletrada, reportada como log MAR y para visión cercana con cartilla Rosenbaum luego serán remitidos con analítica de hemoglobina glicosilada para evaluar su control metabólico y la realización de la tomografía de coherencia óptica angiográfica OCT CIRRUS Angioplex, ZEISS CIRRUS® Angioplex software 9, la cual estudia la red capilar foveal visualizando la circulación, usando el contraste del movimiento de la sangre en un sistema flujo de trabajo FastTrac™. En el mismo centro y con el mismo examinador, posteriormente se recibirán los estudios del paciente y se anexaran a su expediente clínico para luego proceder a la recolección de datos. Se evaluaron los plexos superficiales y profundos de la zona avascular foveal, realizando cortes de 6x6 mm, 3x3 mm el mismo proporciona mejor información sobre su área y regularidad

El instrumento de recolección de datos fue una ficha de observación, previamente validada, la cual se estructuró con las variables que se buscaban estudiar, se introducirán en Excel para su tabulación y fueron procesadas por el programa SPSS, se realizaron las pruebas de significancia estadísticas de Chi-cuadrado.

### 3.4. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró una ficha técnica a los expedientes clínicos que se generaron durante un período determinado, donde se recolectaran los datos generales del paciente como edad, sexo, procedencia, tiempo de evolución, Área de la zona avascular foveal, agudeza visual, y

tratamiento, en los pacientes diabéticos tipo 1 y 2 evaluada mediante tomografía de coherencia óptica angiográfica OCT CIRRUS Angioplex, en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición, (INDEN) en la ciudad de Santo Domingo ,República Dominicana. Información que se inicia desde Agosto 2017 a mayo 2022 dando continuidad a la investigación previa, y con ello determinar uno de los tres parámetros más importantes que es el área y dejando abierta la investigación para relacionarlo con los parámetros restantes perímetro e índice de circularidad en el ZAF.

### **3.5. Selección de la población y muestra.**

#### **3.5.1. Población**

Se tomaron todos los pacientes diabéticos que acuden a la consulta en el departamento de oftalmología y que fueron evaluados por fundoscopia indirecta y a los que se les indique AngioOCT como parte de su evaluación en el Instituto Nacional de la Diabetes.

#### **3.5.2. Muestra.**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, a partir del cual se seleccionaron los pacientes diabéticos, con un total de 62 pacientes, 123 ojos en el departamento de oftalmología a excepción de aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión ya establecidos o que decidan de manera voluntaria no querer formar parte del mismo, en el Instituto Nacional de la Diabetes.

#### **3.5.3. Criterios**

##### **3.5.3.1. Criterios inclusión**

Pacientes Diabéticos tipo 1 y 2 con Retinopatía Diabética No Proliferativa Sin edema Macular  
Mayores de 18 años.

##### **3.5.3.2. Criterios exclusión**

Cirugías Oculares filtrantes Previas  
Patologías Oculares Concomitantes  
Patologías Sistémicas distintas a HTA

### **3.6. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos.**

Los datos fueron recolectados a partir del instrumento y luego procesados utilizando el programa Special Package for Social Sciences (SPSS), y luego de su análisis para su presentación y fueron presentados utilizando la hoja electrónica de Microsoft Excel 2013, para posteriormente presentarla en tablas y gráficas para su mejor protección.

### **3.7. Consideraciones éticas**

Se mantuvo en todo momento los principios bioéticos. Siempre se procurará no hacer daño de manera directa o indirecta a todos los involucrados en este estudio. Por el contrario, el propósito de presentar los resultados es, más bien, vislumbrar una situación en la que puede haber espacio de mejoría en la atención al paciente. De manera especial, se mantendrá la confidencialidad de los pacientes y nunca se utilizarán sus nombres en este estudio. Este trabajo contó con la aprobación de los comités de ética de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) y el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición, (INDEN), cumpliendo así, de esta manera con los estándares requeridos por estas instituciones. Se le entrega consentimiento informado a cada paciente, así como información sobre el estudio e importancia del mismo.

## CAPÍTULO 4.

### 4.1. RESULTADOS

Luego de revisar los expedientes de los 62 pacientes y 123 ojos, todos pacientes diabéticos, en el departamento de oftalmología, evaluados en el Instituto Nacional de la Diabetes (las tablas se encuentran en la sección de anexos).

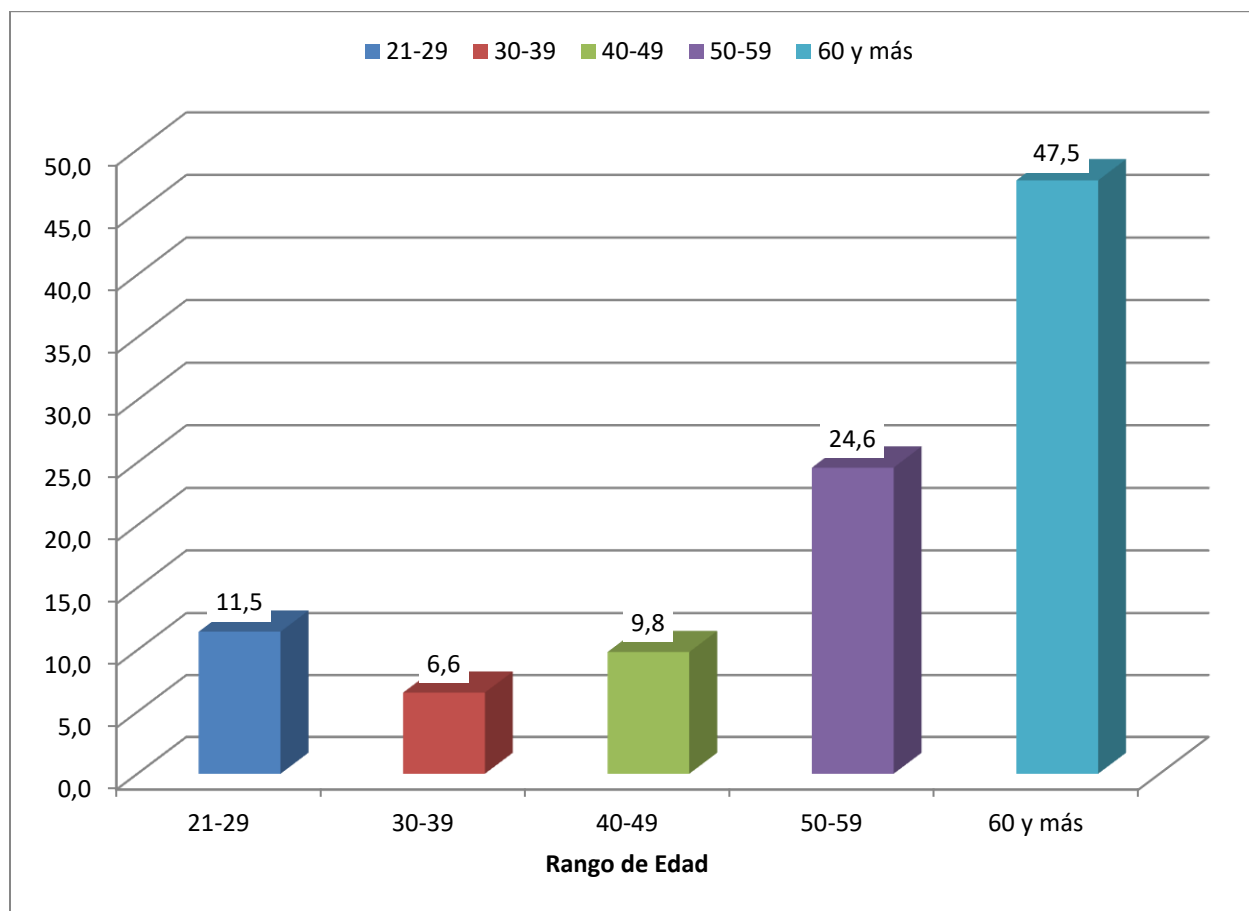


Gráfico 1.- Distribución de pacientes según edad.

Fuente: Tabla 1



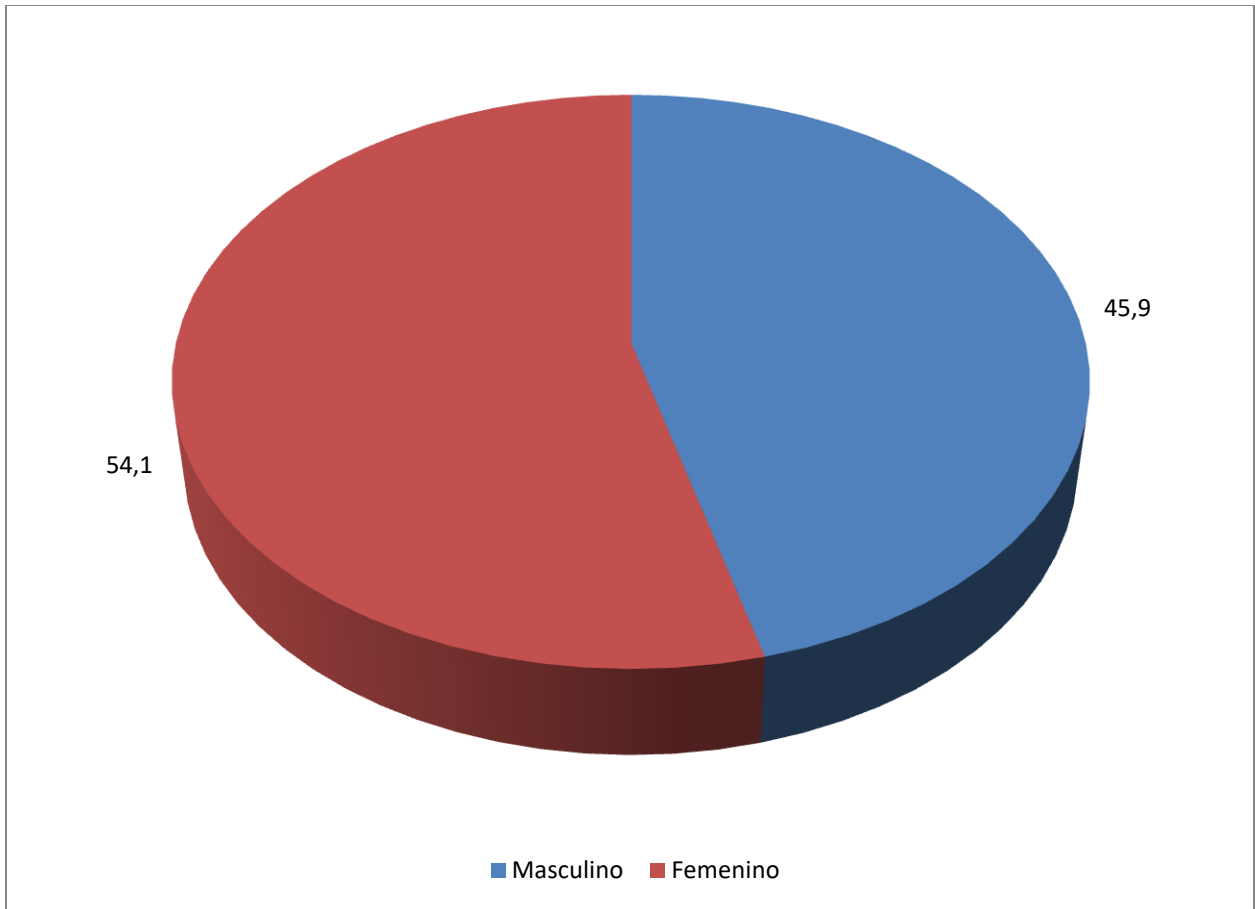


Gráfico 2.- Distribución de pacientes según sexo.

Fuente: Tabla 2

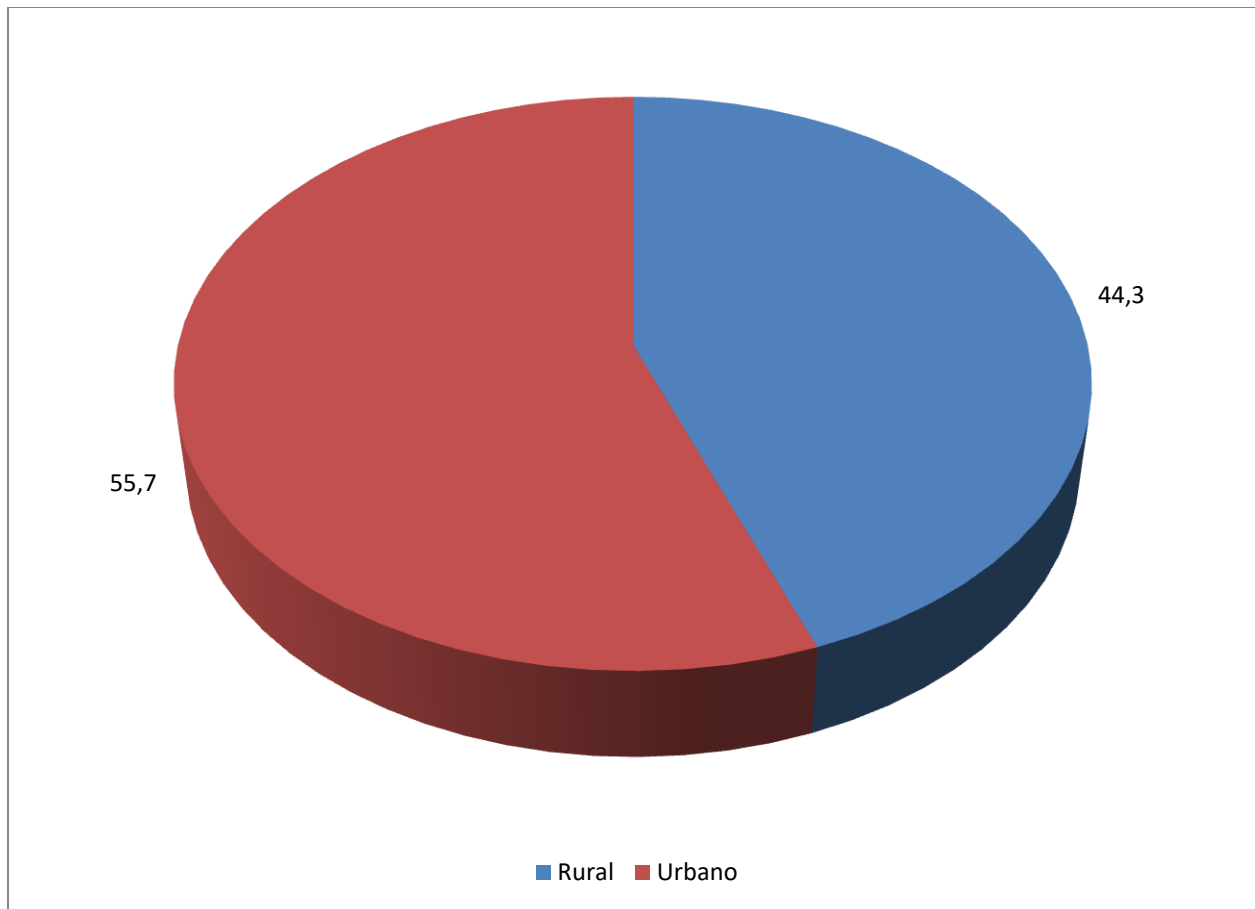


Gráfico 3.- Distribución de pacientes según procedencia.

Fuente: Tabla 3

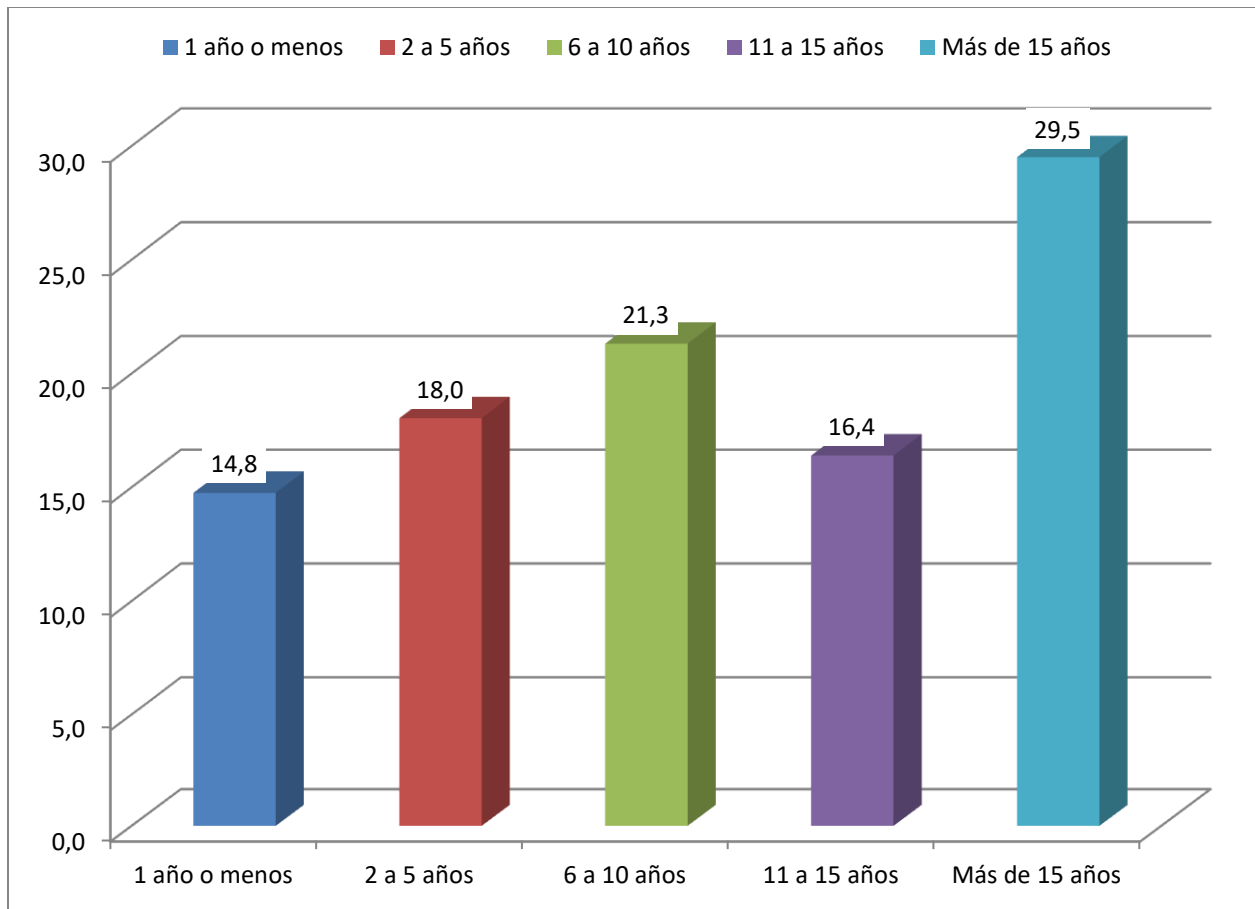


Gráfico 4.- Distribución de pacientes según tiempo con diabetes mellitus.

Fuente: Tabla 4

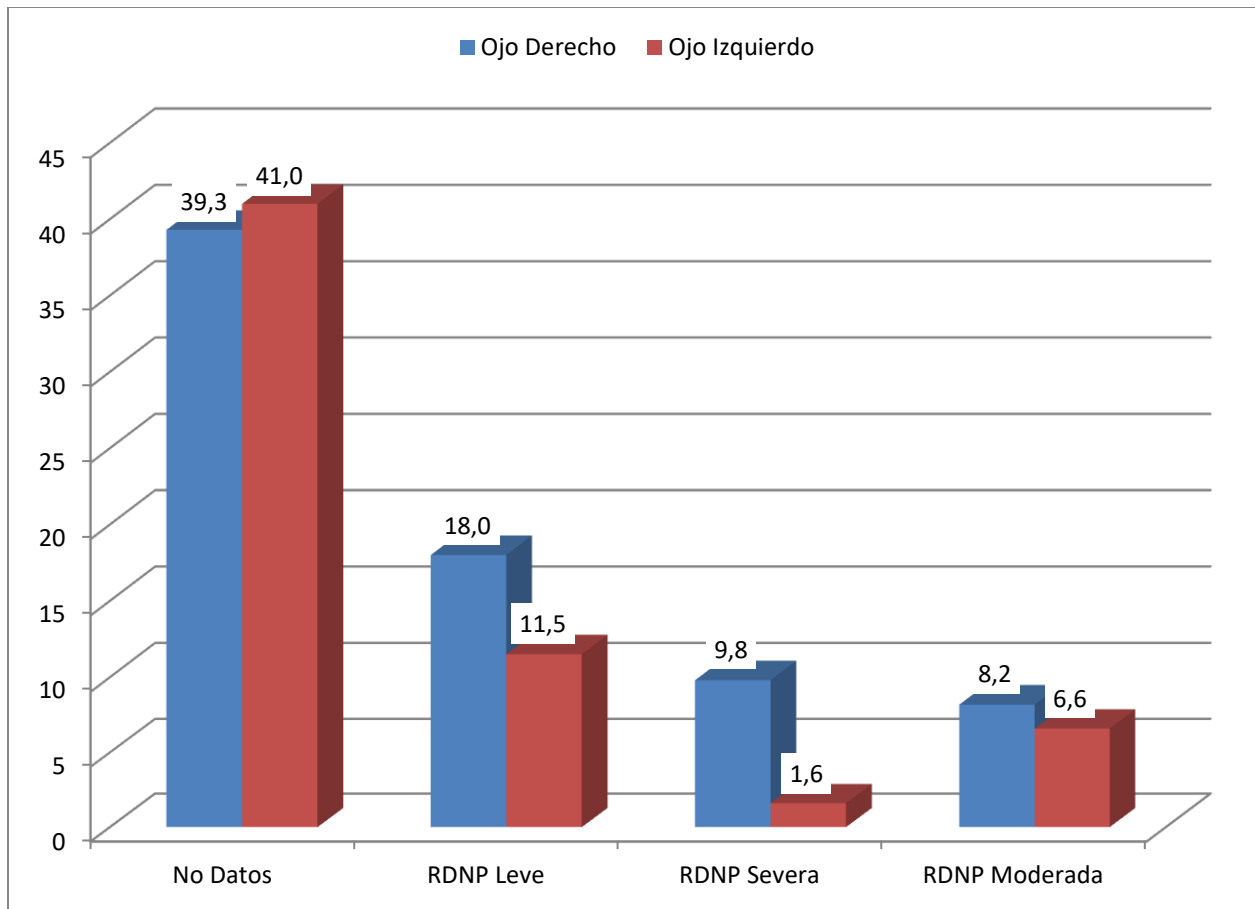


Gráfico 5.- Estadio más frecuente en la clasificación de la Retinopatía Diabética en los diferentes ojos en nuestro estudio.

Fuente: Tabla 5

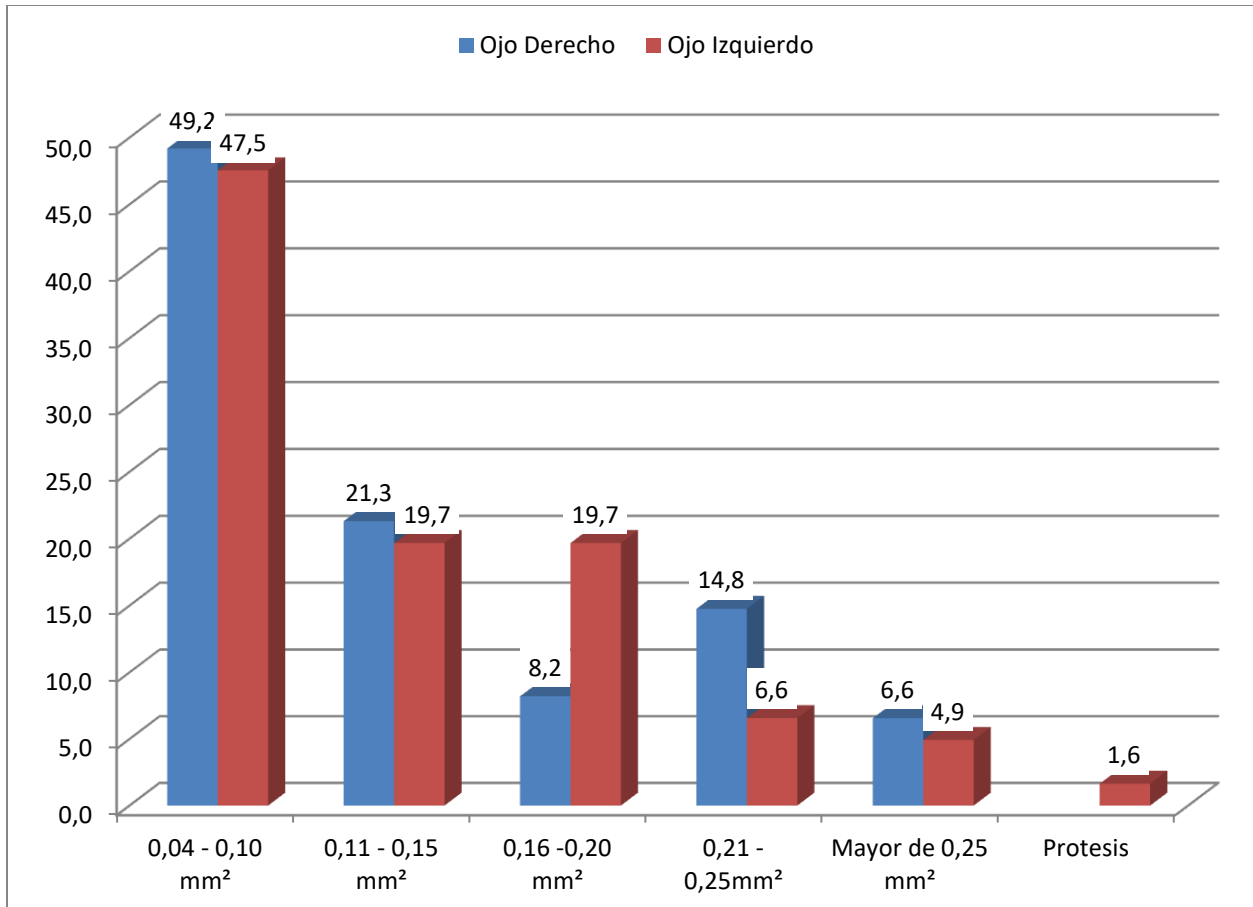


Gráfico 6.- Comparación ZAF mm<sup>2</sup> en pacientes diabéticos.

Fuente: Tabla 6

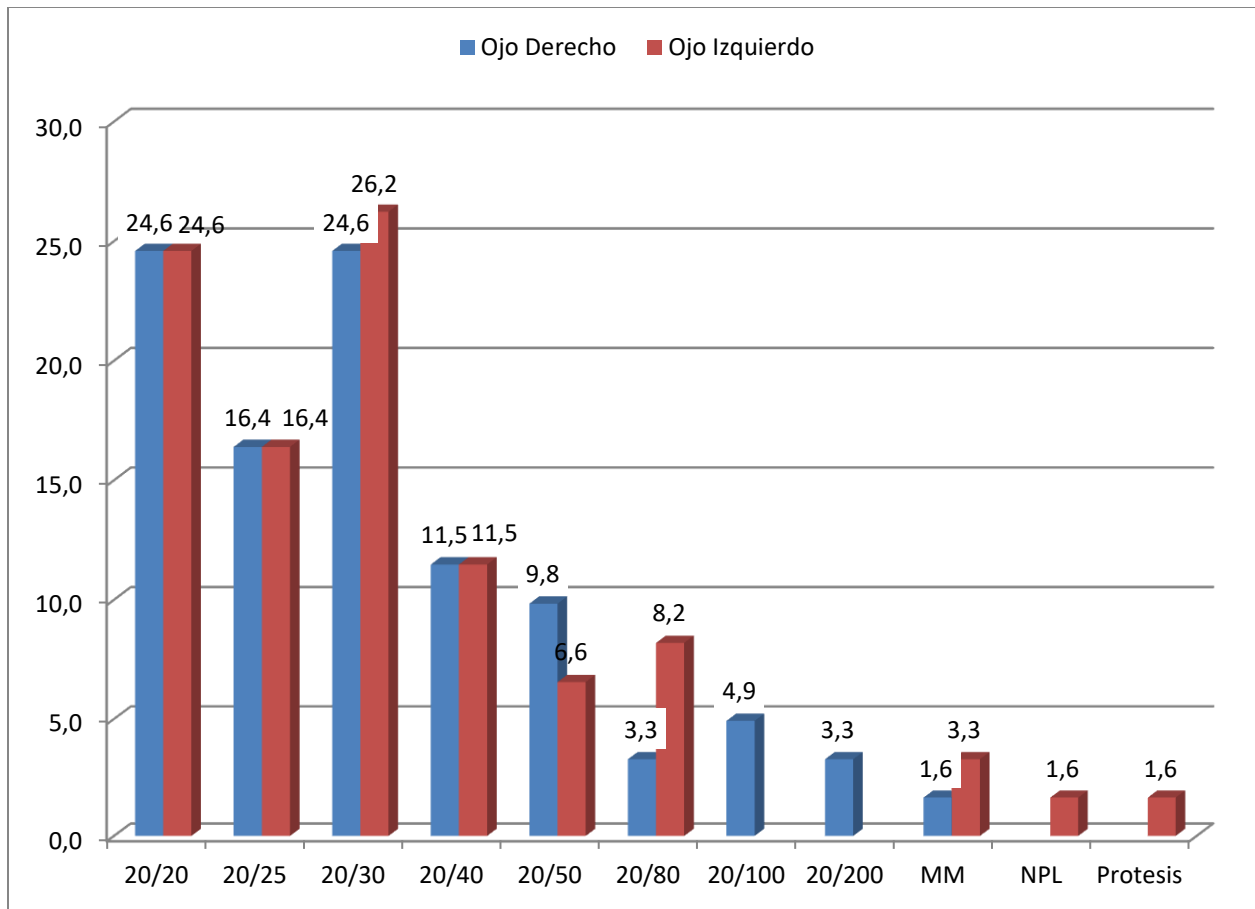


Gráfico 7.- Distribución de pacientes según agudeza visual por ojo en pacientes diabéticos.

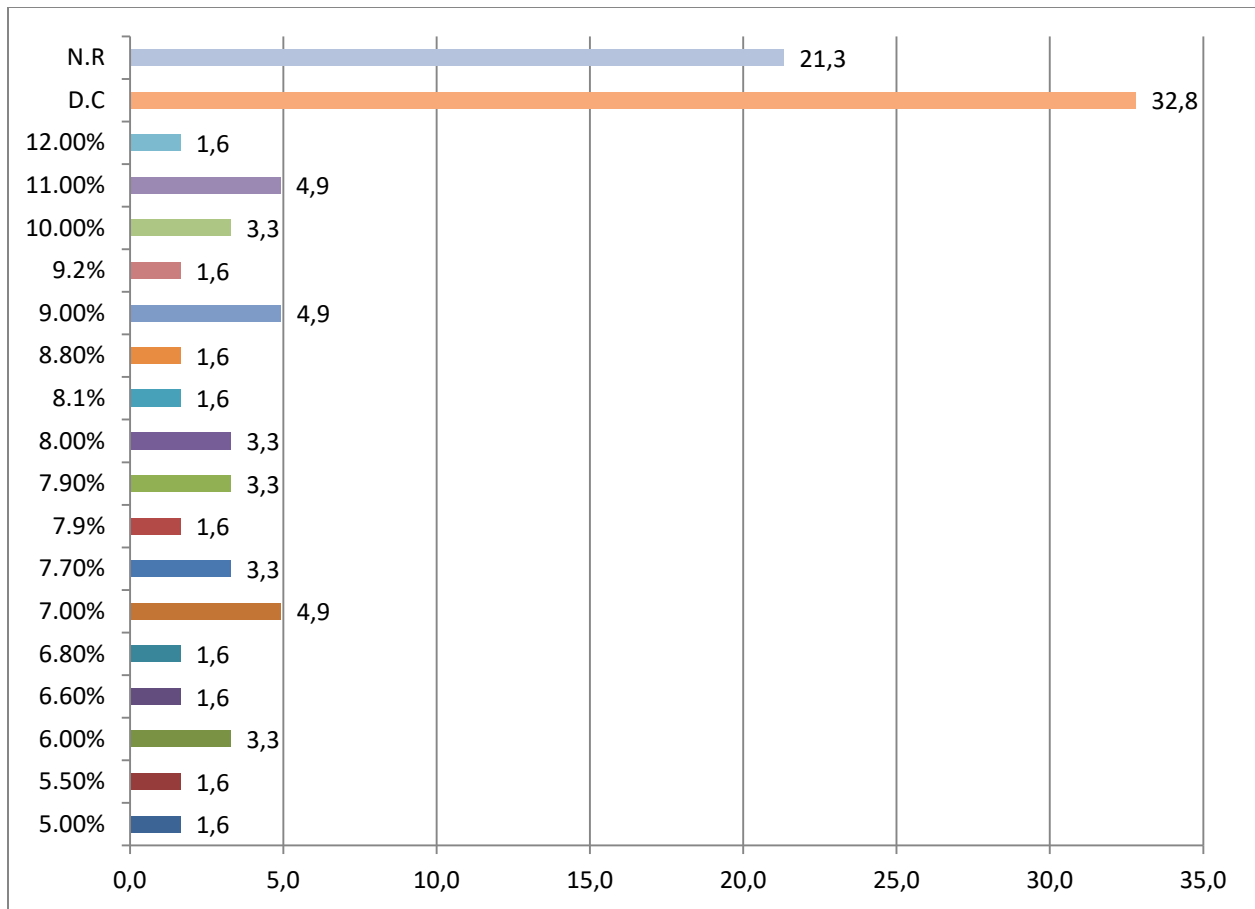


Gráfico 8.- Distribución de pacientes según control metabólico.

Fuente: Tabla 8

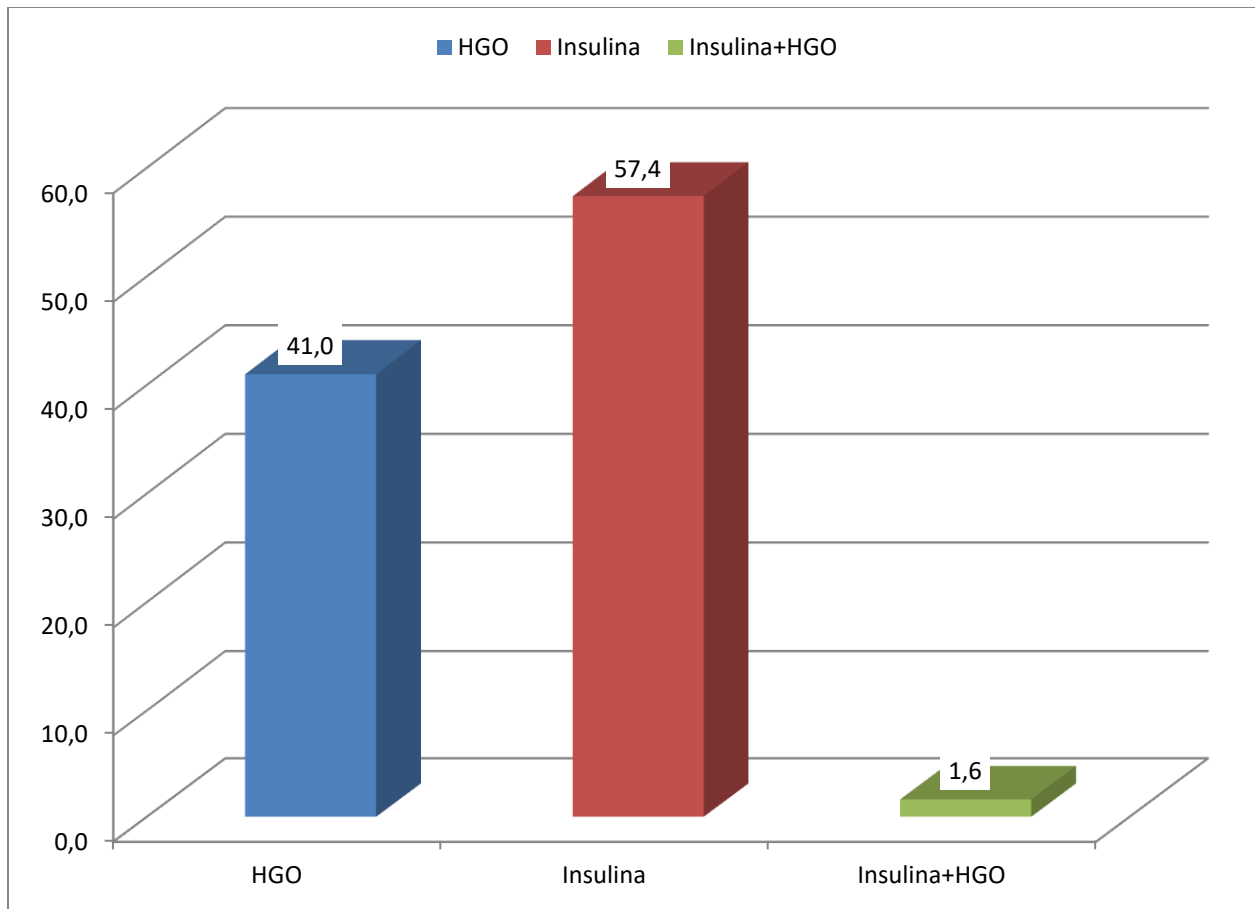


Gráfico 9.- Distribución de pacientes según tratamiento empleado

Fuente: Tabla 9



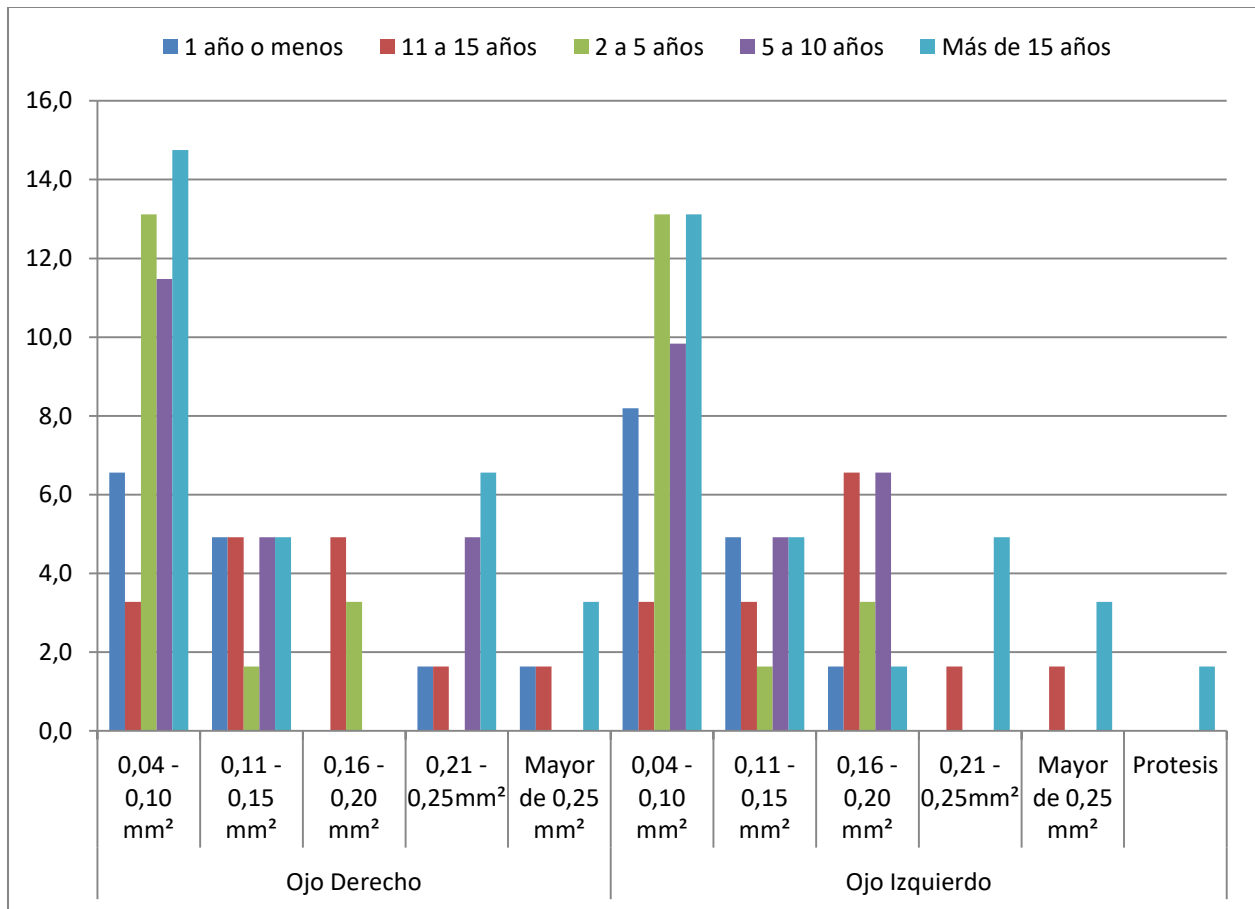


Gráfico 10.- Zona de área foveal y tiempo con diabetes mellitus

Fuente: Tabla 10

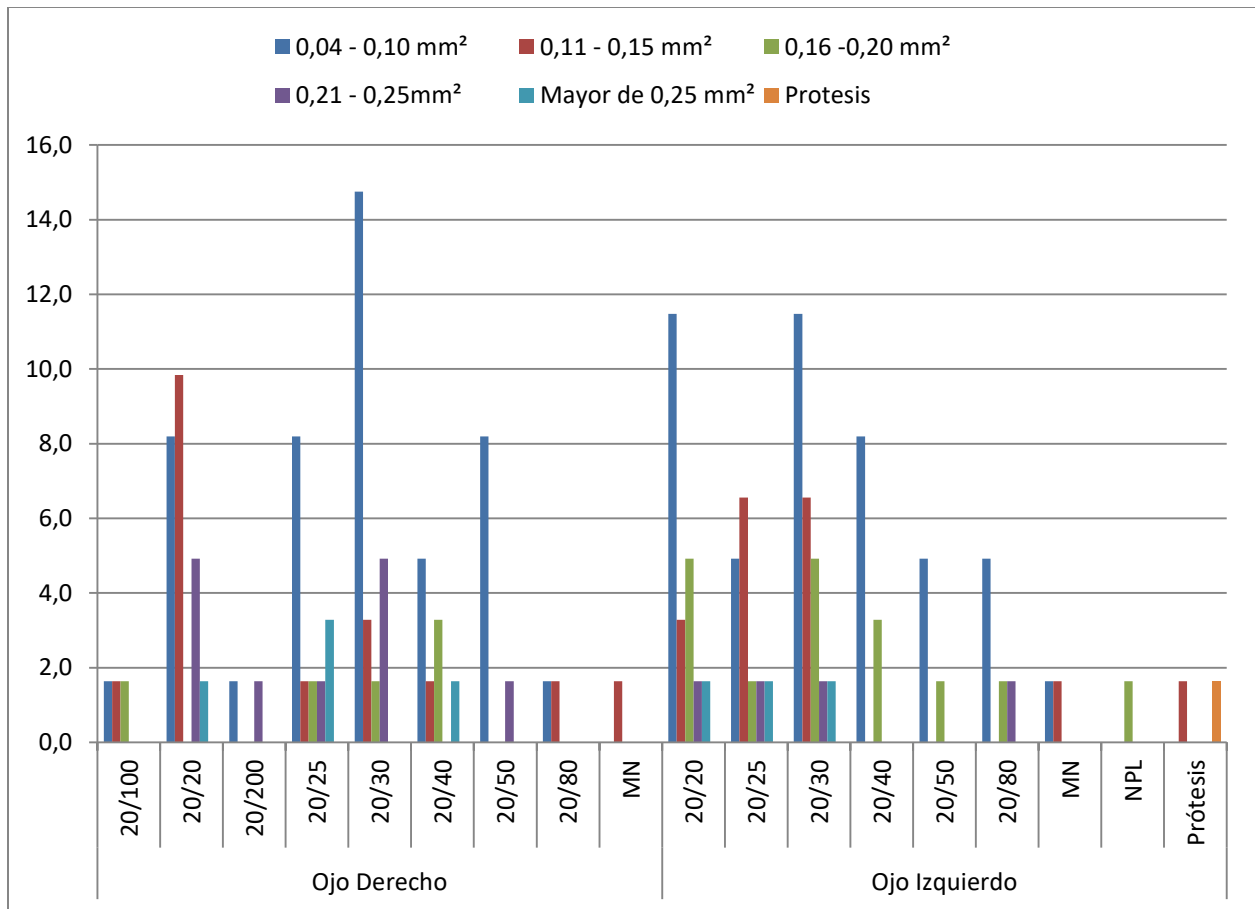


Gráfico 11.- Zona de área foveal y agudeza visual

Fuente: Tabla 11

**CAPITULO 5**  
**Discusión De Los Resultados**

## **5.1. Resultados**

Con el propósito de hacer posible el cumplimiento de los objetivos establecidos al inicio de la investigación, se estudiaron 62 pacientes con diabetes mellitus y 123 ojos, tratados en este centro, para determinar el área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual, evaluados por tomografía de coherencia óptica angiográfica en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología Y Nutrición (INDEN).

Se presentaron los resultados siguiendo un orden lógico, establecido por los objetivos de la investigación y simultáneamente se fue realizando la comprobación de los mismos.

### **Identificar las características demográficas en los pacientes diabéticos en nuestro estudio.**

Se pudo constatar que de acuerdo a la edad la distribución de los pacientes fue 47.5% de 60 y más años, el 24.6% de 50-59 años de edad, el 9.8% de 40-49 años de edad, el 6.6% de 30-39 años de edad y el 11.5% en edades de 21-29 años. Con respecto al sexo el más frecuente fue el femenino con el 54.1%, mientras que el masculino fue 45.9%. De un modo similar, la distribución de acuerdo a la procedencia fue 55.7% urbano y 44.3% rural.

### **Determinar el tiempo de evolución de la diabetes mellitus**

La distribución de pacientes por el tiempo con la enfermedad, fue más de 15 años el 29.5%, 6 a 10 años el 21.3%, 2 a 5 años el 18.0%, 11 a 15 años el 16.4%, y 1 año o menos el 14.8%.

### **Determinar el estadio más frecuente en la clasificación de la Retinopatía Diabética en los diferentes ojos en nuestro estudio**

Se encontró con mayor frecuencia aquellos pacientes con no datos de retinopatía diabética en un 39.3% ojo derecho y 41% ojo izquierdo. RDNP Leve con 18% ojo derecho y 11.5% ojo izquierdo, RDNP Severa con 9.8% ojo derecho y 1.5% ojo izquierdo RDNP Moderada con 8.2% ojo derecho y 6.6% ojo izquierdo.

### **Identificar el estado metabólico en los pacientes con Diabetes Mellitus**

El 32.8% de los pacientes desconoce su estado metabólico, el 21.3% no respondieron con un 7% ,9 % y 11% HbA1c el 4.9 % de los pacientes se encuentran en ese rango.

### **Establecer la relación entre el tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus y el área de la zona avascular foveal**

Los pacientes con más de 15 años de evolución para ojo derecho y ojo izquierdo su área foveal corresponde 0.04-0.10 mm<sup>2</sup>, pacientes de 11 a 15 años su área foveal para ojo derecho 0.11-0.15mm<sup>2</sup> y en ojo izquierdo 0.16-0.20mm<sup>2</sup>, pacientes de 5 a 10 años su área foveal para ambos ojos corresponde 0.04-0.10mm<sup>2</sup>.

### **Determinar si existe relación entre la agudeza visual y el ZAF en los pacientes diabéticos**

La agudeza visual más frecuente fue 20/30 con 24.6% para el ojo derecho y 26.2% para el ojo izquierdo. Pacientes con agudeza visual 20/20 con 24.6% en ambos ojos ,20/25 con 16,4% en ambos ojos, se relaciona el ZAF para el ojo derecho es de 0.04-0.10mm<sup>2</sup> con un 49% y para ojo izquierdo con el mismo rango con un 47,5% .En segunda frecuencia en el área del ZAF 0.11-0.15mm<sup>2</sup> en ambos ojos con un 21.3% para ojo derecho y un 19.7% para ojo izquierdo.

### **Tratamiento Hipoglucemiante utilizado en pacientes Diabéticos**

El tratamiento empleado en pacientes diabético tipo 1 y 2 es la insulina con un 57.4% seguido de HGO con un 41%, Insulina + HGO 1.6%

**CAPITULO 6**  
**Conclusiones Y Recomendaciones**

## 6.1. Conclusiones

- Dando seguimiento a la investigación realizada en nuestro centro que comienza en agosto del 2017 evaluando el ZAF en pacientes sin datos de retinopatía diabética, se incluyen aquellos pacientes con un grado de retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada y severa sin que presenten edema macular y utilizando como parámetro el área del ZAF mediante la tomografía de coherencia óptica angiográfica de esta manera se compara si es un indicador para pérdida de visión por lo que se concluye que existe un agrandamiento del área que va relacionado con la edad, y los años de evolución de la diabetes por lo que se coinciden con estudios anteriores colocados en antecedentes, no existe una disminución de la función visual significativa en estos pacientes. Área del ZAF 0.04-0.10 mm<sup>2</sup> en un 49.2% en ojo derecho y en un 47.5% para ojo izquierdo que presentan agudeza visual 20/30 con un 24.6% para ojo derecho y un 26.2% para ojo izquierdo.
- Pacientes con áreas mayor a 0.25 mm<sup>2</sup> con un 6.6% para ojo derecho y un 4.9% para ojo izquierdo presenta agudeza visual de 20/80 en un 3.3% para ojo derecho y un 8.2% para ojo izquierdo, por lo que hay disminución de visión y agrandamiento del área. Se debe utilizar otros parámetros dentro del ZAF en el Angio OCT para determinar el grado de isquemia y cuantificarlo.
- El rango de edad promedio en estos pacientes es mayor de 60 años en un 47.5% y parte de esta población son diabético tipo 2.
- La procedencia en estos paciente fue un 55.7% a nivel urbano, mientras que la población femenina fue la más frecuente en un 54.1% poco significativa en ambos sexos.
- Mientras mayor tiempo con Diabetes mellitus tienen más probabilidad de desarrollar daño patológico a nivel macular en retina por lo que se presenta con un rango de 15 años de evolución.

Los pacientes presentaron agudeza visual 20/30 a 20/20 la mayoría sin datos de retinopatía diabética a RDNP Leve, independiente de su control metabólico que en su

mayoría desconoce su HbA1c en un 32.8%, .El parámetro tomado en cuenta fue el área del ZAF que se evidencia en un rango desde 0.04 a 0.25 mm<sup>2</sup>.

- Los pacientes diabéticos reciben tratamiento con insulina en un 57.4% y un 41.0% HGO significativo a comparación que estos pacientes presenta en su mayoría daños leves de retinopatía diabética

## **6.2. Recomendaciones**

En base a la investigación realizada y los resultados obtenidos, se han elaborado las siguientes recomendaciones:

- Concientizar a la población la importancia del control metabólico y sus seguimientos de rutina tanto por el departamento de Oftalmología y Diabetología.
- Seguir con la investigación incluir parámetros de perímetro, índice de circularidad del ZAF en el AngioOCTA, comparar con el Área del ZAF, y determinar cambios significativos valorando el grado de isquemia a tomar en cuenta en la disminución de agudeza visual.
- Incluir al AngioOCTA como un estudio diagnóstico en pacientes diabéticos tanto en las primeras etapas de Retinopatía Diabética, clínica , preclínica, y así determinar un valor pronóstico en la función visual, tomando en cuenta los años de evolución de la diabetes mellitus.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Progress in retinal and eye research*. 2018;63:20-68.
2. Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology*. 2017;124(2):235-244.
3. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *American journal of ophthalmology*. 2013;156(4):684-692. e1.
4. Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2352-2367.
5. Oliverio GW, Ceravolo I, Bhatti A, Trombetta CJ. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *International Ophthalmology*. 2021;41(2):649-658.
6. Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, Zheng F, Miller A, Robbins G, et al. ZEISS angioplex™ spectraldomainopticalcoherencetomographyangiography: technicalaspects. *DevOphthalmol*. 2016;56:18-29.
7. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphologicalstudy of thefovealavascularzone in patientwith diabetes mellitus usingopticalcoherencetomographyangiography. *GraefesArchClinExpOphthalmol*. 2016;254:873-99.
8. z BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Scripsema NK, Garcia PM, et al. Acircularityindex and axis ratio of thefovealavascularzone in diabeticeyes and healthycontrolsmeasuredbyopticalcoherencetomographyangiography. *Vision Res*. 2017;139:177-86.
9. Lee H, Lee M, Chung H, Kim HC. Quantification of retinalvesseltortuosity in diabeticretinopathyusingopticalcoherencetomographyangiography. *Retina*. 2018;38:976-85.

10. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Chhablani J, Cagini C. Opticalcoherencetomographyangiography in healthysubjects and diabeticpatients. *Ophthalmologica*. 2018;239:61-73.
11. Mo S, Krawitz B, Efstathiadis E, Geyman L, Weitz R, Chui TY, et al. Imagingfovealmicrovasculature: opticalcoherencetomographyangiography versus adaptiveopticsscanning light ophthalmoscopecfluoresceinangiography. *InvestOphthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT130-40.
12. Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, et al. Quantification of retinalmicrovasculardensity in opticalcoherencetomographicangiographyimages in diabeticretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:370-6
13. M. E. Hartnett, W. Baehr, and Y. Z. Le, "Diabetic retinopathy, an overview," *Vision Res*. 139, 1–6 (2017).
14. N. Takase, M. Nozaki, A. Kato, H. Ozeki, M. Yoshida, and Y. Ogura, "Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography," *Retina* 35(11), 2377–2383 (2015).
15. C. Balaratnasingam, M. Inoue, S. Ahn, J. McCann, E. Dhrami-Gavazi, L. A. Yannuzzi, and K. B. Freund, "Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion," *Ophthalmology* 123(11), 2352–2367 (2016)
16. Oliverio, G.W., Ceravolo, I., Bhatti, A. et al. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *IntOphthalmol* 41, 649–658 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01621-z>
17. Lu Y, Simonett JM, Wang J, et al. Evaluation of automatically quantified foveal avascular zone metrics for diagnosis of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2018;59:2212–2221. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23498>
18. Samara, W.; Shahlaee, A.; Adam, M.; Maguire, J.; Hsu, J.; Ho, A. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its

Relationship with Visual Acuity. November 22, 2016 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.10.008>

19. Alejo, G.; Plácido, W. Evaluación de la Zona Avascular foveal mediante Tomografía de Coherencia Óptica Angiográfica en los pacientes Diabéticos sin Datos de Retinopatía Diabética en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición, (INDEN) Agosto 2017 a Enero 2018, Santo Domingo. República Dominicana. Tesis UNIBE. 2018.
20. Remington L. Clinical anatomy of the visual system. 2005.
21. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. Neuroscience. 2001.
22. Elsner AE, Burns SA, Beausencourt E, Weiter, JJ. Foveal cone photopigment distribution: small alterations associated with macular pigment distribution. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1998;39:2394-2404.
23. Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, Beringer J, Dubra A, Carroll J. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;52(3):1628-1636. doi:10.1167/iovs.11- 8488.
24. Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(3): 1486-1492.
25. Tick S, Rossant F, Ghorbel I, Gaudric A, Sabel JA, Chaumet-Riffaud P, Paques M. Foveal shape and structure in a normal population. *Retina*. 2011;52(8):5105- 5110.
26. Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN, Lei Y, Odell D, Chiao H, Web E, Fischer W, Sulai Y, Dubra A, Carroll J. Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(1):625-633.
27. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, Mitra A, McGwin G, Spaide RF. Human chorioretinal layer thickness measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(7):3943-3954.
28. Wu LZ, Huang ZS, Wu DZ, Chan E. Characteristics of the capillary-free zone in the normal human macula. *Jpn J Ophthalmol*. 2005;29(4):406-11.

29. Feucht N, Schonbach EM, Lanzl I, Kotliar K, Lohmann CP, Maier M. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *ClinOphthalmolAuckl NZ*. 2013;7:173-8.
30. Huysman E, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *ActaChir Belg*. 2009 Oct;109(5):587-94.
31. Michalinos A, Zogana S, Kotsiomitis E, Mazarakis A, Troupis T. Anatomy of the Ophthalmic Artery: A Review concerning Its Modern Surgical and Clinical Applications. *Anat Res Int* [Internet]. 2015;2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4655262/>
32. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular Choroidal Thickness and Volume in Normal Subjects Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 1;52(8):4971-8.
33. Adhi M, Brewer E, Waheed NK, Duker JS. Analysis of Morphological Features and Vascular Layers of Choroid in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Oct;131(10):1267-74.
34. S, B S. Late Stage Complications of Diabetes and Insulin Resistance. *J Diabetes Metab* [Internet]. 2011 Dec 25; Available from: <https://www.omicsonline.org/late-stage-complications-of-diabetes-and-insulin-resistance-2155-6156.1000167.php?aid=3498>
35. Yan F, Cha E, Lee ET, Mayberry RM, Wang W, Umpierrez G. A self-assessment tool for screening young adults at risk of type 2 diabetes using Strong Heart Family Study data. *Diabetes Educ*. 2016 Oct;42(5):607-17.
36. Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema [Internet].. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4821126/>
37. Varma R, Paz SH, Azen SP, Klein R, Globe D, Torres M, et al. The Los Angeles Latino Eye Study: design, methods, and baseline data. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1121-31.
38. Careevidence.com - Diabetic\_Retinopathy\_PPP - Page 10-11 - Created with Publitas.com [Internet].. Available from: [https://view.publitas.com/careevidence-com/diabetic\\_retinopathy\\_ppp/page/10-11](https://view.publitas.com/careevidence-com/diabetic_retinopathy_ppp/page/10-11)

39. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013 Dec 15;4(6):290-4.
40. Cade WT. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *PhysTher*. 2008 Nov;88(11):1322-35.
41. Roglic G, World Health Organization, editors. *Global report on diabetes*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 p.
42. Blair M. Diabetes mellitus review. *UrolNurs*. 2016;36(1):27-36; doi: 10.7257/1053-816X.2016.36.1.27.
43. Schmidt AM. Highlighting diabetes mellitus: the epidemic continues. *ArteriosclerThrombVase Biol*. 2018;38(1):e1-e8; doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310221.
44. Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes - pitfalls and possibilities. *Genes*. 2015;6(1):87-123; doi: 10.3390/genes6010087
45. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: the main contributors. *World J Diabetes*. 2016;7(1):1-7; doi: 10.4239/wjd.v7.il.1.
46. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *PostgradMed J*. 2016;92(1084):63-9; doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133281.
47. Ivanisevic M. First look into the eye. *Eur J Ophthalmol*. 2018;29(6):685-8; doi: 10.1177/1120672118804388.
48. Wolfensberger TJ, Hamilton AMP. Diabetic retinopathy - an historical review. *SeminOphthalmol*. 2001;16(1):2-7; doi: 10.1076/soph.16.1.2.4220.
49. World Health Organization. *Classification of diabetes mellitus 2019*. Geneva; 2019. Accessed 18 August 2020 from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>
50. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 2002;35(II):1060-7; doi: 10.1007/bf02221682.

51. Cheung NW, Conn JJ, D'Emden MC, Gunton JE, Jenkins AJ, Ross GP, et al. Position statement of the Australian Diabetes Society: individualisation of glycosylated haemoglobin targets for adults with diabetes mellitus. *Med J Australia*. 2009;191(6):339-44; doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02819.x.
52. Gunton JE, Cheung NW, Davis TME, Colagiuri S, Zoungas S. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes. A position statement of the Australian Diabetes Society: Australian Diabetes Society; 2016 Accessed 21 July 2020 from [https://diabetessociety.com.au/documents/ADS\\_POSITIONSTATEMENT\\_v2.4.pdf](https://diabetessociety.com.au/documents/ADS_POSITIONSTATEMENT_v2.4.pdf)
53. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157(107843):1-10; doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
54. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019;366(I5003); doi: 10.1136/bmj.15003.
55. Lutgers HL, Gerrits EG, Sluiter WJ, Ubink-Veltmaat U, Landman GWD, Links TP, et al. Life expectancy in a large cohort of type 2 diabetes patients treated in primary care (ZODIAC-10). *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6817.
56. Muschik D, Tetzlaff J, Lange K, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Change in life expectancy with type 2 diabetes: a study using claims data from lower Saxony, Germany. *Popul Health Metr*. 2017;15(5):1-10; doi: 10.1186/s12963-017-0124-6.
57. Lee CMY, Colagiuri R, Magliano DJ, Cameron AJ, Shaw J, Zimmet P, et al. The cost of diabetes in adults in Australia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99:385-90; doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.002>.
58. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22; doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

59. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32; doi: 10.1056/NEJMoal504347.
60. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3-16; doi: 10.1007/s00125-018-4711-2.
61. Vamos EP, Millett C, Parsons C, Aylin P, Majeed A, Bottle A. Nationwide study on trends in hospital admissions for major cardiovascular events and procedures among people with and without diabetes in England, 2004-2009. *Diabetes Care.* 2012;35(2):265-72; doi: 10.2337/dcll-1682.
62. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *EndocrinolMetabClin North Am.* 2018;47(1):51-63; doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.010.
63. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502; doi: 10.1161/circulationaha.116.022194.
64. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:136-54; doi: 10.2337/dcl6-2042.
65. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes. *CurrDiab Rep.* 2019;19(86):1-8; doi: 10.1007/s11892-019-1212-8.
66. Lim AK. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J NephrolRenovasc Dis.* 2014;7:361-81; doi: 10.2147/IJNRD.S40172.
67. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121-32; doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011.
68. Avogaro A, Fadini GP. Microvascular complications in diabetes: a growing concern for cardiologists. *Int J Cardiol.* 2019;291:29-35; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.030>.
69. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am CollCardiol.* 2009;53(5 Suppl):S35-42; doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.055.

70. Thompson J, Lakhani N. Cataracts. *Prim Care*. 2015;42(3):409-23; doi: 10.1016/j.pop.2015.05.012.
71. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Diabetes ObesMetab*. 2007;9(6):781-91; doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00670.x.
72. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1-14; doi: 10.3390/ijms19061816.
73. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3)
74. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simo R. Diabetic retinopathy. *NatRevDisrimers*. 2016;2(16012); doi: 10.1038/nrdp.2016.12.
75. Simo R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902-12; doi: 10.1007/s00125-018-4692-1.
76. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290-4; doi: 10.4239/wjd.v4.i6.290.
77. National Health and Medical Research Council. Guidelines for the management of diabetic retinopathy. From [http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/nhmrc\\_dr\\_2008.pdf](http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/nhmrc_dr_2008.pdf)
78. Avidor D, Loewenstein A, Waisbourd M, Nutman A. Cost-effectiveness of diabetic retinopathy screening programs using telemedicine: a systematic review. *CostEffResourAlloc*. 2020;18:16; doi: 10.1186/s12962-020-00211-1.
79. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2010;342(6):381-9; doi: 10.1056/NEJM200002103420603.
80. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394-402; doi: 10.1016/S0140-6736(08)61412-9.



81. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):159-95; doi: 10.1900/rds.2015.12.159.
82. Sharma N, Ooi J, Ong J, Newman D. The use of fenofibrate in the management of patients with diabetic retinopathy: an evidence-based review. *AustFamPhysician.* 2015;44:367-70.
83. The ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-44; doi: 10.1056/NEJMoal001288.
84. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10085):2193-203; doi: 10.1016/s0140-6736(17)31193-5.
85. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(20):2137-46; doi: 10.1001/jama.2015.15217.
86. Tan GS, Cheung N, Simo R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):143-55; doi: 10.1016/s2213-8587(16)30052-3.
87. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1(1):1-15; doi: 10.1186/s40942-015-0005-8.
88. Scarinci F, Picconi F, Giorno P, Boccassini B, De Geronimo D, Varano M, et al. Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):e264-e5; doi: 10.1111/aos.13510.
89. Couturier A, Mane V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina-J Ret Vis Dis.* 2015;35(11):2384-91; doi: 10.1097/iae.0000000000000859.

90. Reyes-Morales Hortensia, Flores-Hernández Sergio, Saucedo-Valenzuela Alma Lucila, Vértiz-Ramírez José de Jesús, Juárez-Ramírez Clara, WirtzVeronika J et al . Percepción de los usuarios sobre la calidad de la atención ambulatoria en servicios de salud en México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2013 [citado 2017 Jul 03] ; 55(Suppl 2 ): S100-S105. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342013000800005&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000800005&lng=es).
91. Pérez Randia, Font-Frías, Mirna. Satisfacción de los usuarios que asisten a la consulta externa del centro de gastroenterología de la ciudad sanitaria Dr. Luis E.Aybar Rev. Med.Dom.2012;73(2).
92. Instituto Nacional de Salud Pública en Programa de Acción: Cruzada Nacional 2012. (Instituto Nacional de Salud Pública, 2012).

## ANEXOS

### 1. Cronograma de actividades

No.	Descripción de Actividades	Año / Mes						
		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
1	Identificación y delimitación del problema	X						
2	Revisión bibliográfica		X					
3	Elaboración de antecedentes, justificación			X		X		
4	Redacción planteamiento del problema					X		
5	Redacción esquema					X		
6	Operacionalización de las variables					X		
7	Redacción del D. M.					X	X	
8	Redacción anteproyecto para revisión por el docente del curso de metodología de la investigación						X	
9	Redacción del documento final del anteproyecto					X		
10	Solicitud de aprobación del anteproyecto					X		
11	Reuniones presenciales con el asesor/ la asesora		X	X	X	X	X	
12	Construcción del marco teórico						X	
13	Elaboración del instrumento de recolección de datos				X			
14	Levantamiento de la información					X		
15	Redacción del informe final						X	
16	Redacción de la discusión						X	
17	Redacción de las recomendaciones						X	
18	Revisión y edición del informe final							X
19	Informe final							X
20	Examen de tesis							X

## 2. Instrumento de recolección de datos

Área de la Zona Avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN)

Número de Expediente: \_\_\_\_

Datos Generales:

Sexo: F \_\_ M\_\_

Edad: 18-29      30-39      40-49      50-59      60-69      70-79      80-89

Procedencia: Rural \_\_\_\_ Urbano \_\_\_\_

Tiempo de evolución DM: Días \_\_\_\_ Meses \_\_\_\_ Año \_\_\_\_

Tratamiento: Insulina \_\_\_\_ HGO \_\_\_\_ Insulina +HGO \_\_\_\_

Control Metabólico: \_\_\_\_

Agudeza visual Corregida: OD \_\_\_\_ OI \_\_\_\_

Tipo de RD: No Datos \_\_ RDNP Leve \_\_ RDNP Moderada \_\_ RDNP Severa \_\_

Área del ZAF: \_\_\_\_ mm<sup>2</sup>

### 3. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
Transporte para inscripción y pago de tesis	400.00	800.00
Pago de tesis	10,000	10,000.00
Transporte días de clases	5000.00	5000.00
Copias	900.00	900.00
Refrigerios (por reunión)	300.00	600.00
Resmas de papel (2 resma)	200.00	400
Cartuchos de tinta (2 uds)	600.00	1,200
Encuadernados SERVICIO DE DE VERIFICACIÓN ANTIPLAGIO	400.00+ 1000	1400.00
IMPRESIÓN Y EMPASTADO DE TOMO DE TESIS(5)	1000 C/U	5000
Materiales gastables bolígrafos, borra, lápiz Tarjetas telefónicas	150.00 +500	650.
Transportes para días de recolección de datos	500.00	1000
Imprevistos	2000.00	2000.00
Total		22, 550

#### 4. Tablas

**Tabla 1.-**

<b>Edad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
21-29	7	11.5
30-39	4	6.6
40-49	6	9.8
50-59	15	24.6
60 y más	29	47.5
Total	61	100.0

**Tabla 2.-**

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Masculino	28	45.9
Femenino	33	54.1
Total	61	100.0

**Tabla 3.-**

<b>Procedencia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Rural	27	44.3
Urbano	34	55.7
Total	61	100.0

**Tabla 4.-**

<b>Inicio DM</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
1 año o menos	9	14.8
2 a 5 años	11	18.0
6 a 10 años	13	21.3
11 a 15 años	10	16.4
Más de 15 años	18	29.5
Total	61	100.0

**Tabla 5. –Retinopatía Diabética Ojo derecho**

<b>Clasificación Retinopatía</b>	<b>Ojo Derecho</b>	<b>%</b>	<b>Ojo Izquierdo</b>	<b>%</b>
No Datos	24	39.3	26	41.0
RDNP Leve	11	18.0	8	11.5
RDNP Severa	6	9.8	12	1.6
RDNP Moderada	6	8.2	6	6.6
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100.0</b>	<b>61</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 6. –Area ZAF mm<sup>2</sup>**

<b>Area ZAF mm<sup>2</sup></b>	<b>Ojo Derecho</b>	<b>%</b>	<b>Ojo Izquierdo</b>	<b>%</b>
0,04 - 0,10 mm <sup>2</sup>	30	49.2	29	47.5
0,11 - 0,15 mm <sup>2</sup>	13	21.3	12	19.7
0,16 -0,20 mm <sup>2</sup>	5	8.2	12	19.7
0,21 - 0,25mm <sup>2</sup>	9	14.8	4	6.6
Mayor de 0,25 mm <sup>2</sup>	4	6.6	3	4.9
Protesis			1	1.6
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100.0</b>	<b>61</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 7.- Agudeza Visual**

<b>AVSC</b>	<b>Ojo Derecho</b>	<b>%</b>	<b>Ojo Izquierdo</b>	<b>%</b>
20/20	15	24.6	15	24.6
20/25	10	16.4	10	16.4
20/30	15	24.6	16	26.2
20/40	7	11.5	7	11.5
20/50	6	9.8	4	6.6
20/80	2	3.3	5	8.2
20/100	3	4.9		
20/200	2	3.3		
MM	1	1.6	2	3.3
NPL			1	1.6
Protesis			1	1.6
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100.0</b>	<b>200</b>	<b>100.0</b>

**Tabla 8.- Control metabólico**

<b>Control M</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
5.00%	1	1.6
5.50%	1	1.6
6.00%	2	3.3
6.60%	1	1.6
6.80%	1	1.6
7.00%	3	4.9
7.70%	2	3.3
7.9%	1	1.6
7.90%	2	3.3
8.00%	2	3.3
8.1%	1	1.6
8.80%	1	1.6
9.00%	3	4.9
9.2%	1	1.6
10.00%	2	3.3
11.00%	3	4.9
12.00%	1	1.6
D.C	20	32.8
N.R	13	21.3
Total	61	100.0

**Tabla 9.- Tratamiento**

<b>Tratamiento DM</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
HGO	25	41.0
Insulina	35	57.4
Insulina+HGO	1	1.6
Total	61	100.0



**Tabla 10.- Area Zona Foveal de acuerdo a tiempo con diabetes mellitus**

Area ZAF mm <sup>2</sup>		Tiempo con Diabetes Mellitus										Total	%
		1 año o menos	%	11 a 15 años	%	2 a 5 años	%	5 a 10 años	%	Más de 15 años	%		
Ojo Derecho	0,04 - 0,10 mm <sup>2</sup>	4	6.6	2	3.3	8	13.1	7	11.5	9	14.8	30	49.2
	0,11 - 0,15 mm <sup>2</sup>	3	4.9	3	4.9	1	1.6	3	4.9	3	4.9	13	21.3
	0,16 -0,20 mm <sup>2</sup>	0	0.0	3	4.9	2	3.3	0	0.0	0	0.0	5	8.2
	0,21 - 0,25mm <sup>2</sup>	1	1.6	1	1.6	0	0.0	3	4.9	4	6.6	9	14.8
	Mayor de 0,25 mm <sup>2</sup>	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	4	6.6
Ojo Izquierdo	0,04 - 0,10 mm <sup>2</sup>	5	8.2	2	3.3	8	13.1	6	9.8	8	13.1	29	47.5
	0,11 - 0,15 mm <sup>2</sup>	3	4.9	2	3.3	1	1.6	3	4.9	3	4.9	12	19.7
	0,16 -0,20 mm <sup>2</sup>	1	1.6	4	6.6	2	3.3	4	6.6	1	1.6	12	19.7
	0,21 - 0,25mm <sup>2</sup>	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	3	4.9	4	6.6
	Mayor de 0,25 mm <sup>2</sup>	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3	3	4.9
	Protesis	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
Total		9	14.8	10	16.4	11	18.0	13	21.3	18	29.5	61	100.0

**Prueba Chi Cuadrado - Ojo Derecho**

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6.720 <sup>a</sup>	4	.151
Likelihood Ratio	8.864	4	.065
N of Valid Cases	61		

6 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected a. count is .72.

**Prueba Chi-Cuadrado Ojo Izquierdo**

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7.732 <sup>a</sup>	5	.172
Likelihood Ratio	10.833	5	.055
N of Valid Cases	61		

a. 8 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .18.

**Tabla 11.- Area Zona Foveal de acuerdo a tiempo con diabetes mellitus**

Agudeza Visual Corregida		Area ZAF mm <sup>2</sup>												Total	
		0,04 - 0,10 mm <sup>2</sup>	%	0,11 - 0,15 mm <sup>2</sup>	%	0,16 - 0,20 mm <sup>2</sup>	%	0,21 - 0,25mm <sup>2</sup>	%	Mayor de 0,25 mm <sup>2</sup>	%	Protesis	%		
Ojo Derecho	20/100	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.9
	20/20	5	8.2	6	9.8	0	0.0	3	4.9	1	1.6	0	0.0	15	24.6
	20/200	1	1.6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	2	3.3
	20/25	5	8.2	1	1.6	1	1.6	1	1.6	2	3.3	0	0.0	10	16.4
	20/30	9	14.8	2	3.3	1	1.6	3	4.9	0	0.0	0	0.0	15	24.6
	20/40	3	4.9	1	1.6	2	3.3	0	0.0	1	1.6	0	0.0	7	11.5
	20/50	5	8.2	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	6	9.8
	20/80	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3
	MN	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
Ojo Izquierdo	20/20	7	11.5	2	3.3	3	4.9	1	1.6	1	1.6	0	0.0	15	24.6
	20/25	3	4.9	4	6.6	1	1.6	1	1.6	1	1.6	0	0.0	10	16.4
	20/30	7	11.5	4	6.6	3	4.9	1	1.6	1	1.6	0	0.0	16	26.2
	20/40	5	8.2	0	0.0	2	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	11.5
	20/50	3	4.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.6
	20/80	3	4.9	0	0.0	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	5	8.2
	MN	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.3
	NPL	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	Prótesis	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	1.6
Total		29	47.5	12	19.7	12	19.7	4	6.6	3	4.9	1	1.6	61	100.0

### Prueba Chi Cuadrado – Ojo Derecho

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	30.201 <sup>a</sup>	32	.558
Likelihood Ratio	32.043	32	.465
N of Valid Cases	61		

a. 43 cells (95.6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .07.

### Prueba Chi- Cuadrado – Ojo Izquierdo

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	25.451 <sup>a</sup>	40	.964
Likelihood Ratio	27.314	40	.937
N of Valid Cases	61		

a. 52 cells (96.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .02.

## 5. Carta de recolección de datos



# INDEN

**INSTITUTO NACIONAL DE DIABETES ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION**

*Afiliado a la International Diabetes Federation (IDF)*

PASEO DEL YAQUE, "LOS RIOS", APARTADO DE CORREOS 1600 - TELS.: 809-385-0451 / 809-385-0725 - FAXES: 809-385-0550 / 809-385-0564  
SANTO DOMINGO, REPUBLICA DOMINICANA

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA

Por medio de la presente certifico que la **Dra. Xochilt Lily Velásquez Medina**, Residente de Oftalmología de 4to año del Departamento de Oftalmología del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahlés – Instituto Nacional de Diabetes (INDEN) y de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) puede realizar su trabajo de grado con título \* Área de la zona avascular foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual \*, a partir de los expedientes médicos/datos recolectados en este hospital.

Como Centro hospitalario, confirmo 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: Dra. Rosa Fernández R

Cargo: Coordinadora Residencia Oftalmología

Número de Contacto: 809-3832644

Firma: 

Fecha: 11 de abril 2022

Sello



DIVISIÓN DEL PATRONATO CONTRA LA DIABETES, INC.

## 6. Certificación de ética

 <b>CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN</b> <b>Comité de Ética en Investigación</b>	
<b>Nombre completo</b>	Robeidy Leonela Perez Agüero
<b>Correo Electrónico</b>	leonelaperezaguero14@gmail.com
<b>Carrera:</b>	Medicina
<b>Estado del examen</b>	Aprobado
<b>Número de Certificación</b>	DIAIRB2021-001922
<b>Fecha</b>	Monday, March 14, 2022
<b>Firma Rosa Hilda Cueto</b>	

## 7. Carta de aprobación de tesis



**UNIBE**  
LEADING GLOBAL EDUCATION

**Aplicación Completa para Estudiantes**

<b>Código de Aplicación</b>	ACECEI2022-8
<b>Nombre del Estudiante #1</b>	Xochilt Lily Velásquez Medina
<b>Matrícula del Estudiante #1</b>	181313
<b>Nombre del Proyecto de Investigación</b>	Área de la Zona Avascular Foveal en pacientes diabéticos y su relación con la agudeza visual.

**ESTADO DE LA APLICACIÓN** APROBADO CON CONDICIÓN A CAMBIOS

**Comentarios del evaluador**

1. El estudio se plantea como retrospectivo, pero tiene un enfoque prospectivo.
2. Aunque la muestra sea no probabilística a conveniencia, se debe definir un mínimo de muestras para realizar un estudio con validez. Incluso si se toma la diabetes tipo 1 y tipo 2 como variables independientes debe establecerse una cantidad de pacientes para cada grupo.
3. El estudio puede tener un sesgo de selección de pacientes, ya que si la persona que está haciendo el estudio es la misma que recibe al paciente - hace la evaluación inicial, podría indicar el estudio de la OCT-A solo para tener mas participantes, pudiendo el paciente no necesitarla y por lo tanto no ser ético. Deben explicar quien indica la OCT-A y por ejemplo, que el investigador principal o evaluador es ciego, es decir, no ha evaluado inicialmente al paciente.

En base a lo anteriormente expuesto, el consentimiento informado debe estar dirigido a dar la autorización para que los estudios realizados, incluyendo la OCT-A sea utilizado con fines de una investigación, debe explicar los riesgos, beneficios, que no recibirá remuneración y que puede retirarse, sin que eso afecte. Lo de las visitas, costos de la OCT-A no debe ser mencionado, ya que el paciente necesita esos estudios, independientemente de esta investigación.

<b>Fecha de revisión</b>	Sunday, April 3, 2022
<b>CAMBIOS APROBADOS DÍA</b>	Saturday, April 23, 2022
<b>ESTADO DE LA APLICACIÓN</b>	<span style="background-color: #e0e0e0; padding: 2px 10px;">APROBADO</span>

1

## 8. Imagen por tomografía de coherencia óptica y Angio OCT

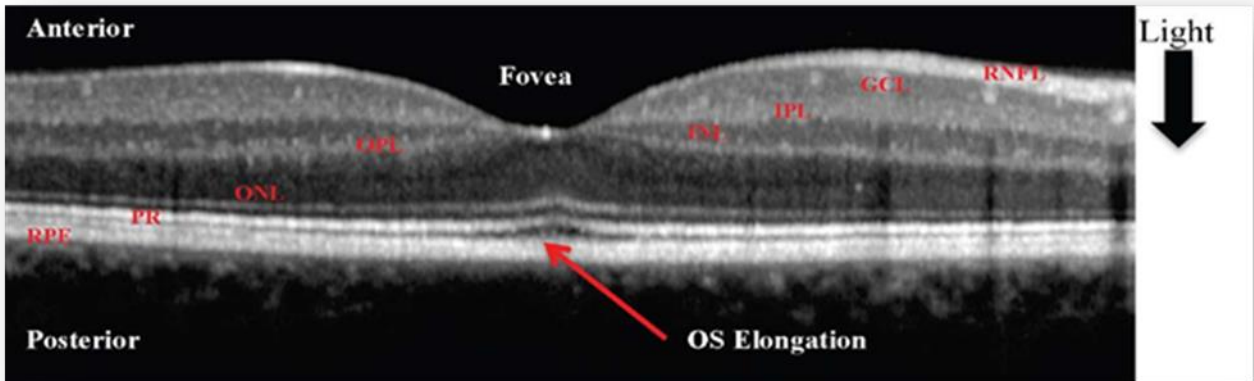


Figura 1: Imagen de tomografía de coherencia óptica con identificación de capa. La imagen de tomografía de coherencia óptica muestra la región macular central. El aspecto anterior de la imagen en la parte superior es el aspecto más interno de la retina. El aspecto posterior es la parte posterior de la retina y el ojo. La luz entra por el frente del ojo y se mueve de adelante hacia atrás. La capa más externa o más posterior es el epitelio pigmentario de la retina (EPR). La siguiente capa, que se mueve anteriormente, es la capa de fotorreceptores (PR). Los fotorreceptores tienen un segmento externo (OS) y un segmento interno (IS). Se observa elongación del segmento externo de la fovea central. El segmento exterior es adyacente al EPR. La capa nuclear externa (ONL) es la siguiente capa anterior a la capa PR. La capa nuclear externa contiene las fibras de Henle. Moviéndose anteriormente está la capa plexiforme externa (OPL), seguida de la capa nuclear interna (INL), la capa plexiforme interna (IPL) y la capa de células ganglionares (GCL). La capa más interna o anterior es la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL).

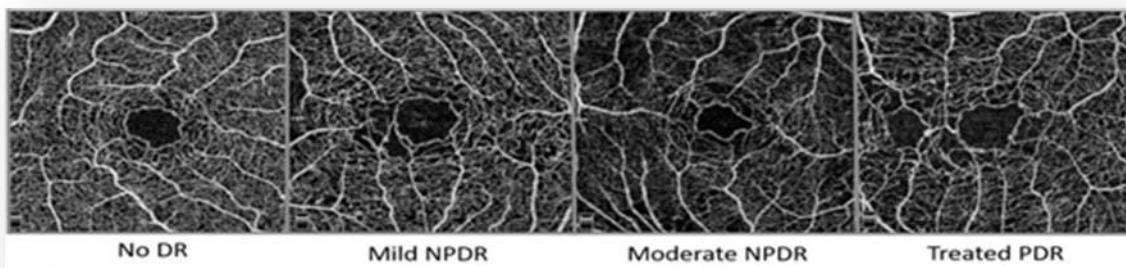


Figura .2: Imágenes de angiografía por tomografía de coherencia óptica de personas con Retinopatía Diabética, clasificadas a partir de la fotografía del fondo de ojo.

Abreviatura: DR retinopatía diabética, NPDR: retinopatía diabética no proliferativa, PDR: retinopatía diabética proliferativa.

## 9 .Mapas

### Cartográfico



### Vista aérea





## Hoja de Evaluación Trabajo Profesional de Oftalmología

---

**Dra.Xochilt L.Velásquez Medina**  
Sustentante

### Asesores

---

**Dr.Luis E.Melo**  
Asesor Clínico

---

**Dr.Angel Campusano**  
Asesor Metodológico

---

**Dr.Federico Gomez**  
Jurado

### Autoridades Administrativas

---

**Marcos A.Núñez C.**  
Decano facultad ciencia de la salud

---

**Cosme R. Nazario L.**  
Coordinador Residencias Medicas UNIBE

---

**Dra.Yinnette Read**  
Jefe de Enseñanza

---

**Dra.Rosa Fernández**  
Coordinadora Residencia Oftalmología

Calificación Final: \_\_\_\_\_

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

---

---

).

---

---

---