



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**EFFECTO DE LA CPAP NASAL SOBRE LA VASCULARIZACIÓN RETINIANA Y EL  
CALIBRE ARTERIOLA/VÉNULA EN PACIENTES CON RETINOPATÍA  
DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA Y APNEA DEL SUEÑO**

TESIS DOCTORAL EN MEDICINA Y CIRUGÍA

Programa de Doctorado en Medicina 3139

**Isabel Villalaín Rodes**

DIRECTORES DE TESIS

Mónica Asencio Durán

Roberto Gallego Pinazo

*Valencia*

*Enero, 2024*



INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: **Mónica Asencio Duran**, N.I.F. 40340554A, Departamento/Instituto: Cirugía, Centro: Universidad Autónoma de Madrid.

2.- Apellidos y nombre: **Roberto Gallego Pinazo**, N.I.F. 24379227D, Departamento/Instituto: Oftalmología Retina Centro: Oftalvist.

3.- Apellidos y nombre: N.I.F. , Departamento/Instituto: Centro:

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre. **Manuel Díaz Llopis**, N.I.F. 22678088L, Departamento/Instituto: Oftalmología, Centro: Universidad de Valencia.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: **"EFECTO DE LA CPAP NASAL SOBRE LA VASCULARIZACIÓN RETINIANA Y EL CALIBRE ARTERIOLA/VÉNULA EN PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA Y APNEA DEL SUEÑO"**.

de D/Dña. **Isabel Villalaín Rodas**,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe favorable (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 23/01/24

Fdo.: Asencio Durán, Mónica

Fdo.: Gallego Pinazo, Roberto

Fdo.: Díaz Llopis, Manuel

Director/a

Director/a

Tutor/a

Firmado por  
ASENCIO DURAN,  
MONICA  
(AUTENTICACIÓN) el  
día 25/01/2024 con  
un certificado

GALLEGO  
PINAZO  
ROBERTO -  
24379227D  
Firmado  
digitalmente por  
GALLEGO PINAZO  
ROBERTO -  
24379227D  
Fecha: 2024.01.23  
22:23:23 +01'00'

DIAZ  
LLOPIS  
MANUEL  
JOSE -  
22678088L  
Firmado  
digitalmente por  
DIAZ LLOPIS  
MANUEL JOSE -  
22678088L  
Fecha: 2024.01.29  
20:33:20+01'00'

ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



*“En recuerdo de mi querido hermano José”.*



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quisiera expresar mi reconocimiento a mis directores de tesis, la Dra. Mónica Asencio y el Dr. Roberto Gallego, por su ayuda, consejos y sugerencias.

Esta tesis no habría sido posible sin la colaboración del Dr. Francisco García-Río, estoy muy agradecida no solo por su ayuda prestada en la parte de análisis estadístico, sino por su amabilidad, dedicación y esfuerzo en este proyecto. Tampoco puedo olvidar al Dr. Jesús García por brindarme la oportunidad de participar en este proyecto cuando era solo una residente de primer año e impulsarme a realizar la tesis sobre este tema, así como compartir las tardes de consulta. También me gustaría mencionar al Dr. Zarranz Ventura, todo un referente en su sector, quién me facilitó los ejecutables de Matlab y explicó el procesamiento de imágenes retinianas.

Finalmente, gracias a mis padres, por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y superación y por su amor y apoyo incondicional en todo lo que hago, animándome cada día ser mejor. Gracias a Daniel, por sacarme siempre una sonrisa y aguantar mis quejas, ayudarme cuando estaba cansada, por siempre estar ahí cuando lo necesito.





<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY .....</b>	<b>3</b>
<b>3. LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>4. PUBLICACIONES ORIGINADAS DE LA TESIS.....</b>	<b>7</b>
<b>5. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
5.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA .....	11
5.2 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE IMÁGENES RETINIANAS Y PLEXO VASCULAR RETINIANO.....	13
5.2.1 Angiografía fluoresceínica y tomografía de coherencia óptica .....	14
5.2.2 Análisis de la vascularización retiniana asistido por computadora (" <i>deep learning</i> ").....	17
5.3 CAMBIOS VASCULARES EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA .....	21
5.3.1 Calibre de los vasos retinianos .....	21
5.3.2 Características de la microvascularización retiniana con OCT- angiografía .....	24
5.4 CARACTERÍSTICAS DE LA OCT-A EN PACIENTES DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA .....	29
5.5 APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ENFERMEDADES OCULARES .....	31
5.6 APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y DIABETES .....	33
5.6.1 Apnea obstructiva del sueño y retinopatía diabética .....	36
5.6.2 Apnea obstructiva del sueño y parámetros vasculares retinianos.....	39
5.6.3 Apnea obstructiva del sueño y grosor de fibras nerviosas de la retina .....	40
5.7 EFECTO DE LA CPAP .....	42
5.7.1 Efecto de la CPAP y el control glucémico.....	42
5.7.2 Asociación entre CPAP y retinopatía diabética .....	44
<b>6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
6.1 HIPOTESIS .....	49
6.2 OBJETIVO PRINCIPAL .....	50
6.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	50
6.3.1 Subestudio.....	50

<b>7. METODOLOGÍA .....</b>	<b>53</b>
7.1 SUJETOS DEL ESTUDIO .....	55
7.1.1 Criterios de inclusión .....	55
7.1.2 Criterios de exclusión .....	56
7.1.3 Criterios para abandonar el estudio .....	57
7.2 DISEÑO.....	58
7.2.1 Protocolo e intervención .....	58
7.3 VARIABLES.....	63
7.3.1 Cálculo del AVR.....	65
7.3.2 Tomografía de coherencia óptica (OCT y OCT-A) .....	69
7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	74
7.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	76
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>79</b>
8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS .....	81
8.2 EFECTO DE LA CPAP SOBRE LA VASCULARIZACIÓN RETINIANA .....	89
8.2.1 CPAP y ratio arteriola vénula (AVR) .....	89
8.2.2 CPAP y grosor macular .....	90
8.2.3 Agudeza visual y PIO .....	91
8.2.4 Relación entre los diámetros vasculares y las variables del sueño .....	99
8.2.5 Análisis de los parámetros retinianos obtenidos por tomografía de coherencia óptica angiográfica (OCT-A) .....	112
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>119</b>
9.1 PERTINENCIA DEL ESTUDIO .....	121
9.2 DISCUSIÓN SOBRE LA METODOLOGÍA.....	122
9.2.1 Utilización del software <i>Sirius</i> .....	122
9.3 DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS .....	124
9.3.1 Variable principal de estudio (AVR) .....	124

9.3.2	Objetivos secundarios .....	127
9.3.3	Población de subestudio .....	129
9.4	FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	132
<b>10.</b>	<b>CONCLUSIONES FINALES.....</b>	<b>135</b>
<b>11.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>139</b>
<b>12.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>167</b>
12.1	CARTA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	169
12.2	REGISTRO DEL ESTUDIO EN CLINICAL TRIALS.....	170







# 1. RESUMEN

**Introducción.** El objetivo principal de este estudio fue la evaluación de la relación del diámetro arteriolo-vénula (AVR) utilizando el software de análisis de imágenes Sirius®, en pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y apnea obstructiva del sueño (AOS), los cuales se dividieron en dos grupos, con y sin tratamiento de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).

**Métodos.** Se realizó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, no ciego y controlado con grupos paralelos. Se evaluó la elegibilidad de un total de 138 pacientes con RDNP y AOS; de los cuales 83 fueron aleatorizados al tratamiento con CPAP (n=43) o al control (n=40). Se tomaron retinografías no estereoscópicas de 35° de ambos ojos, con la cámara Topcon TRC-50IX, en los campos F1M, F2 y F3, en las visitas basal, 6 meses y 12 meses, que luego fueron procesadas con el software Sirius®.

**Resultados.** No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la AVR a los 6 meses de tratamiento, pero esta relación aumentó a los 12 meses ( $p=0,035$ ), así como el diámetro de las arteriolas ( $p=0,033$ ), en el grupo de CPAP. El diámetro de las vénulas se redujo, aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0,051$ ). No se detectaron diferencias significativas ni en la agudeza visual o en la presión intraocular tras 12 meses de tratamiento. Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las siguientes variables: relación cintura-cadera, índice de apnea hipopnea (IAH) en decúbito supino, índice de resistencia a la insulina de evaluación

del modelo homeostático (HOMA-IR), con los parámetros AVR y diámetro arteriolar; lo que mostró una relación inversa. También se encontró que el índice HOMA-IR y el colesterol total predijeron un cambio significativo en AVR en nuestro estudio después de la terapia con CPAP a los 12 meses ( $r^2=0,980$ ). El estudio de los parámetros de vascularización retiniana obtenidos por OCT-A y la comparación de los mismos entre el grupo de pacientes con retinopatía diabética y el grupo de sujetos diabéticos sin retinopatía, no resultó significativo. Tampoco fue concluyente la relación de dichos parámetros con las variables de sueño y de control glucémico.

**Conclusiones.** La terapia con CPAP es un tratamiento potencialmente novedoso para individuos con RD y AOS concomitante, ya que mejora el estado de la retinopatía al revertir el estrechamiento arteriolar y al aumentar el AVR, también con tendencia a reducir el diámetro venular, después de completar al menos 12 meses de tratamiento.



## **2. SUMMARY**

**Introduction.** The main purpose of this work was the assessment of the arteriolar to venular ratio (AVR) using the Sirius image analysis software® in type 2 diabetic patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and obstructive sleep apnoea (OSA), divided into two groups, with and without continuous positive airway pressure (CPAP) treatment, both at baseline, six months, and twelve months.

**Methods.** A prospective, randomized, unblinded and controlled clinical trial with parallel groups was performed. A total of 138 patients with NPDR and OSA were assessed for eligibility; of whom 83 were randomized to either CPAP treatment (n=43) or control (n=40). Retinal images were taken with Topcon TRC-50IX fundus camera, from both eyes, F1M, F2 and F3 fields, non-stereoscopic photographs of 35°, at baseline, 6 months and 12 months, and processed with Sirius software®.

**Results.** No statistically significant differences were detected in terms of AVR at 6 months of treatment, but this ratio increased at 12-month period ( $p=0.035$ ), as well as the diameter of the arterioles ( $p=0.033$ ), in the CPAP group. The diameter of the venules was reduced, although not statistically significant ( $p=0.051$ ). No significant differences were detected either in visual acuity or in intraocular pressure after 12 months of treatment. A Pearson's correlation analysis was performed between the following variables: waist-hip ratio, apnoea hypopnea index (AHI) in the supine position, homeostatic model assessment insulin-resistance index (HOMA-IR), with the AVR parameters and arteriolar diameter; which shown an inverse relationship. It was

## ***Summary***

---

also found that the HOMA-IR index and total cholesterol predicted a significant change in AVR in our study after CPAP therapy at 12 months ( $r^2=0.980$ ). The study of the retinal vascularization parameters obtained by OCT-A and the comparison between the group of patients with diabetic retinopathy and the group of diabetic subjects without retinopathy, was not statistically significant. Neither was the relationship of these parameters with the variables of sleep and glycaemic control.

**Conclusions.** CPAP therapy is a potentially novel treatment for individuals with DR and concomitant OSA, since it improves the retinopathy status reversing the arteriolar narrowing and therefore by increasing the AVR, and also with a tendency to reduce the venular diameter, after completion of at least 12 months of treatment.

### **3. LISTA DE ABREVIATURAS**

AGF	Angiografía fluoresceínica
AOS	Apnea obstructiva del sueño
AV	Agudeza visual
AVR	Relación calibre arteriola-vénula
CFNR	Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
CPAP	Presión positiva continua en vía aérea
CVI	Índice de complejidad vascular
DM	Diabetes mellitus
DV	Densidad vascular
ETDR	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FPG	Glucosa plasmática en ayunas
FPI	Insulina plasmática en ayunas
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
IA	Inteligencia artificial
IAH	Índice de apneas-hipopneas
IFM	Índice de masa grasa
IMC	Índice de masa corporal

### ***Lista de abreviaturas***

---

IRMA	Anomalía vascular intrarretiniana
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MET	Gasto energético
NVC	Neovascularización
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OCT-A	Tomografía de coherencia óptica-angiográfica
PCS	Plexo capilar superficial
PCP	Plexo capilar profundo
PVI	Índice de perímetro vascular
RD	Retinopatía diabética
RDNP	Retinopatía diabética no proliferativa
RDP	Retinopatía diabética proliferativa
SaO <sub>2</sub>	Saturación de oxihemoglobina
SD	Densidad de esqueleto de los vasos
VD	Densidad del área vascular
VDI	Índice de diámetro vascular
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
RNA	Red neuronal artificial
ZAF	Zona avascular foveal

## 4. PUBLICACIONES ORIGINADAS DE LA TESIS

1. García-Sánchez, Aldara; Villalaín-Rodes, Isabel; Asencio Durán, Mónica; García Martínez, Jesús; García-Río, Francisco; «Sleep apnea and eye diseases: evidence of association and potential pathogenic mechanisms», *J Clin Sleep Med*, 18(1):265-278; 2022.
2. García-Sánchez A, Villalaín-Rodes I, Jaureguizar A, Zamarrón E, Martínez-Cerón E, Casitas R, Galera R, Cubillos-Zapata C, García J, Asencio M, García-Río F.; «CPAP Effect on Progression of Retinal Disease in Patients with Sleep Apnea and Non-proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial», *Ann Am Thorac Soc*. 2023 Oct 4. doi: 10.1513/AnnalsATS.202304-296OC.
3. Villalaín-Rodes, Isabel; García-Sánchez, Aldara; Asencio Durán, Mónica; García-Río, Francisco; García Martínez, Jesús; Montejano-Milner, Rafael; «Effect of CPAP treatment on the arteriole-to-venule ratio in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and obstructive sleep apnea, a randomized trial» (Enviado, pendiente de publicación).



## **5. INTRODUCCIÓN**





## **5.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA**

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones microvasculares más comunes y serias de la diabetes mellitus (DM) tipo 1 y tipo 2 y la principal causa de ceguera en adultos en el mundo desarrollado [1]. La base etiopatogénica de esta enfermedad consiste en la proliferación de células endoteliales vasculares, el engrosamiento de la membrana basal y la pérdida de pericitos, lo que da lugar a la formación de angiomas, al aumento de la permeabilidad microvascular y a la alteración de la barrera hemato-retiniana con la consecuente formación de nuevos vasos sanguíneos [2].

De acuerdo con el estudio WHO, en 2011, el número de pacientes diabéticos en el mundo alcanzó los 366 millones, y en el año 2025, será mayor de 500 millones, además cerca de un tercio de ellos desarrollarán RD. La prevalencia global de la RD es actualmente del 34,6% y en países desarrollados cerca del 40,3%. 3,6% de los pacientes con diabetes tipo 1 y un 1,6% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollarán ceguera legal [2] [3]. Esto supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, así como a nivel socioeconómico.

Los signos de la RD se dividen en dos categorías: retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). Los microaneurismas son las primeras lesiones clínicamente detectables de la retinopatía. Se trata de dilataciones saculares de las paredes de los capilares e indican un aumento de la permeabilidad vascular. Normalmente están situados en la mácula. Por su parte, las hemorragias ocurren comúnmente en la zona de los microaneurismas y los exudados

duros son depósitos de lípidos que se acumulan fuera de los vasos, principalmente en la capa plexiforme externa (Figura 1). Debido a la pobre perfusión capilar y la isquemia posterior del parénquima retiniano, la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se ve aumentada, lo que promueve la angiogénesis y conduce a la RDP con la aparición de neovasos [4]. Las principales complicaciones de la RD que resultan amenazantes para la visión incluyen el edema macular diabético, la isquemia macular y las complicaciones derivadas de la RDP, como son la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina [5].



*Figura 1. Retinografía multicolor de un paciente con RDNP leve en su ojo derecho. Se observan microaneurismas/microhemorragias y exudados duros en el polo posterior. No se observan neovasos retinianos o papilares.*

## **5.2 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE IMÁGENES RETINIANAS Y PLEXO VASCULAR RETINIANO**

Existe un intervalo de tiempo entre el desarrollo de la DM y los primeros signos clínicos de la RD. Sin embargo, el daño neurorretiniano y los cambios microvasculares que no son clínicamente visibles progresan durante la fase asintomática. De esta manera, la detección temprana de la RD subclínica es importante para reconocer aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de su retinopatía [6]. La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan una revisión anual para aquellos pacientes diabéticos sin signos de retinopatía, pero con más de 10 años de evolución de su DM, con factores de riesgo asociados (mal control metabólico) y aquellos con RDNP leve; reevaluación en 6 meses para los pacientes diabéticos con RDNP moderada y valoración de tratamiento en pocas semanas para los casos de RDNP severa o presencia de edema macular diabético clínicamente significativo [7] [8].

El fondo de ojo bajo dilatación farmacológica y la retinografía en color nos ayudan a valorar la presencia de RD y detectar las anomalías vasculares típicas, como la presencia de microaneurismas, hemorragias retinianas, edema macular cistoide, exudados duros o algodinosos, estrechamiento arteriolar o tortuosidad vascular. Además, con las técnicas de imagen de campo amplio es posible la visualización de prácticamente toda la retina hasta la periferia con una sola imagen [9].

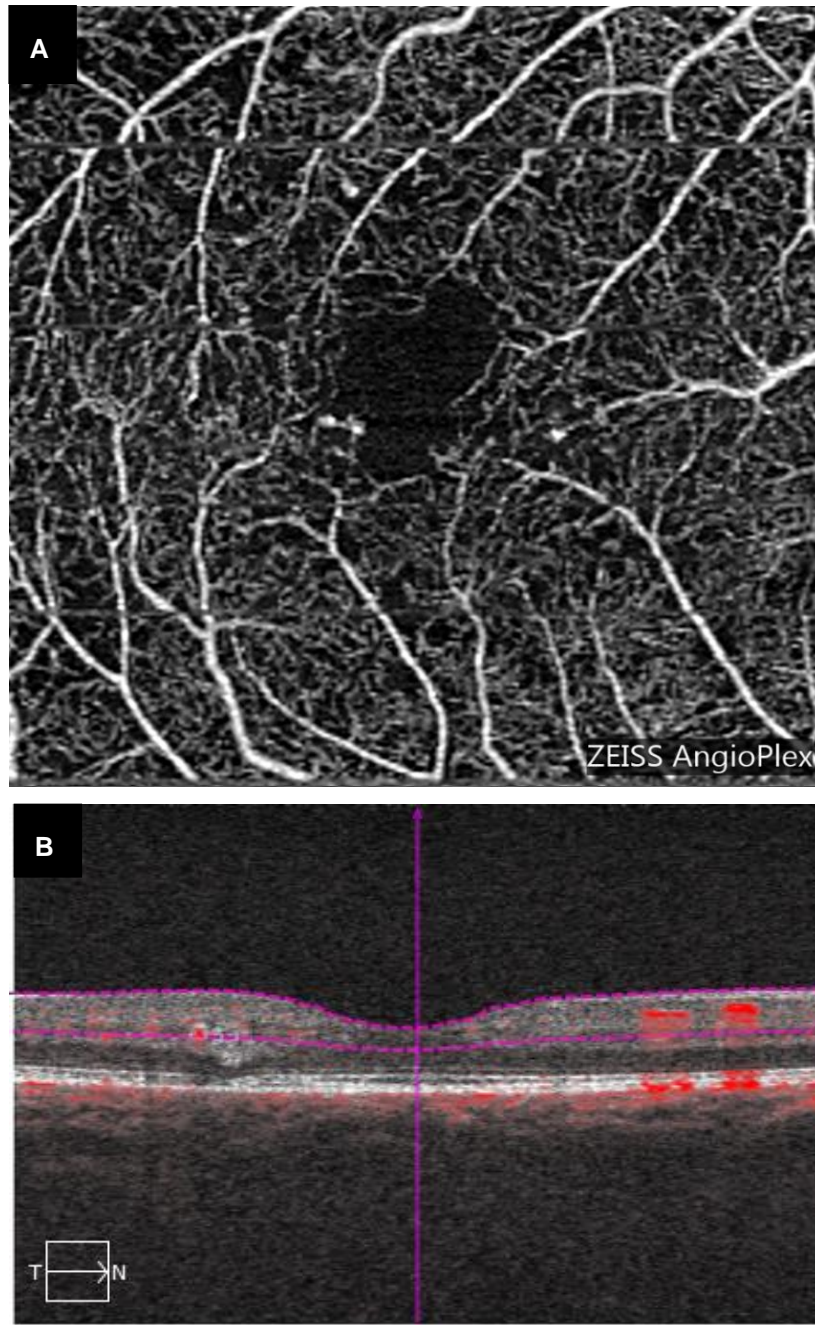
### **5.2.1 Angiografía fluoresceínica y tomografía de coherencia óptica**

Hoy en día la angiografía fluoresceínica (AGF) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) son las modalidades de imagen que comúnmente se utilizan para detectar y controlar la enfermedad [10]. La AGF es una técnica invasiva que utiliza colorante intravenoso (fluoresceína sódica) y puede mostrar áreas de pérdida capilar, áreas de fuga focal y microaneurismas, entre otros signos. En contraste, la OCT y en particular la nueva OCT-angiografía (OCT-A), es una nueva modalidad de imagen segura, rápida y no invasiva, que nos muestra la microvasculatura retiniana con una resolución mucho mayor que la AGF.

La técnica de la OCT se introdujo en el año 1991 y revolucionó el campo de la oftalmología tanto a nivel clínico como en investigación. Este equipo emite fuentes de luz de baja energía y emplea el principio de reflectividad de la luz, de manera que los tejidos con diferentes propiedades ópticas se representan en una escala colorimétrica según su reflectividad [11]. En cuanto a la OCT-A, utiliza el principio de “contraste de movimiento” para la detección del flujo sanguíneo, de manera que para la toma de imágenes se realizan múltiples barridos seriados de la misma sección de la retina en un intervalo de tiempo muy corto [12]. Esta última nos permite analizar la densidad y flujo del plexo capilar retiniano parafoveal tanto superficial como profundo, del plexo coroideo, medir la zona avascular foveal (ZAF), detectar algunos tipos de microaneurismas, así como la neovascularización retiniana de forma temprana y su regresión (Figura 2). Es capaz de detectar la isquemia macular con mayor sensibilidad que la AGF.

Sin embargo, hoy en día la OCT-A no llega hasta la periferia de la retina, por lo que para alcanzar la periferia hay que unir varias exploraciones. Si bien es verdad que la OCT-A se utiliza cada vez más pues ofrece imágenes de más calidad, no parece sustituir a la AGF actualmente, sino que se tratan de técnicas complementarias. Por otra parte, la OCT-A puede verse afectada por diferentes variables, como la opacidad de los medios, el movimiento ocular y problemas de fijación, el procesamiento de datos, la adquisición de imágenes, etc., que pueden obstaculizar las mediciones y reducir la resolución de la imagen [13] [14].

Por otra parte, esta modalidad de imagen constituye un escenario propicio para el estudio de la microcirculación retiniana ya que se ve afectada por numerosas enfermedades vasculares, no sólo las que son específicas del ojo sino también otras patologías de impacto general en los pacientes, como es el caso de la hipertensión o la diabetes [15]. Hasta la fecha, son pocos los trabajos que utilizan imágenes de OCT-A como fuente de información, especialmente los relacionados con la propuesta de metodologías computacionales. La mayoría son propuestas clínicas que estudian la repetibilidad y reproducibilidad de diferentes biomarcadores que se basan en las propiedades vasculares de OCT-A en pacientes sanos indicando el impacto satisfactorio de este análisis.



*Figura 2. Cortes coronal (A) y transversal (B) de OCT-A macular de un área 3x3 mm de un paciente con RDNP (mismo paciente de la fig. 1). Se observan microaneurismas perifoveales, irregularidad de la ZAF, pero ausencia de neovasos.*

### **5.2.2 Análisis de la vascularización retiniana asistido por computadora (“*deep learning*”)**

La idea de utilizar computadoras para analizar automáticamente las imágenes médicas surgió en 1960, sin embargo, es cierto que el diagnóstico asistido por computadora no se utiliza actualmente en la práctica clínica diaria en oftalmología debido a las limitaciones que presenta.

Las redes neuronales artificiales (RNA) son modelos matemáticos que pueden ser entrenados para aprender relaciones no lineales entre un conjunto de datos de entrada y un conjunto de datos de salida. Los algoritmos de inteligencia artificial (IA) han representado un gran avance en las tareas vinculadas al reconocimiento de imágenes, siendo capaces de identificar patrones complejos y proporcionando una evaluación cuantitativa.

En imagenología médica, la RNA es la columna vertebral del aprendizaje automático (“*machine learning*”) y del aprendizaje profundo (“*deep learning*”). El aprendizaje automático se introdujo en 1959 como un algoritmo, que después de la exposición a múltiples entradas (“*inputs*”) es capaz de modificar su comportamiento automáticamente. Por su parte, el aprendizaje profundo es una técnica de aprendizaje automático que a través de una red neuronal programable hace posible que la máquina cambie sus parámetros internos y tome sus propias decisiones para predecir una salida (“*output*”) sin la necesidad de la decisión de un ser humano [7] [16-18].

De esta forma, las técnicas de aprendizaje automático intentan reproducir, mediante el sistema de redes neuronales, el esquema de razonamiento que, en base a los hallazgos en las retinografías y los protocolos vigentes, realiza el oftalmólogo en la práctica clínica.

Requiere la recogida de imágenes, la detección de las lesiones, el proceso de entrenamiento de la red neuronal y su validación (Figura 3). En el caso de la RD se ha trabajado sobre todo con la identificación de exudados, microaneurismas y hemorragias, alcanzándose una sensibilidad del 98.9% y una especificidad del 85,2% [19-22].

En oftalmología, la IA se ha aplicado a las fotografías de fondo de ojo, a la tomografía de coherencia óptica y a los campos visuales, alcanzando clasificaciones fiables en la detección de RD y retinopatía de la prematuridad, en el glaucoma, el edema macular y la degeneración asociada a la edad, por ejemplo [23]. Actualmente existen numerosos estudios con el objetivo de desarrollar un software que mejore la eficiencia del cribado y manejo de la RD [18].



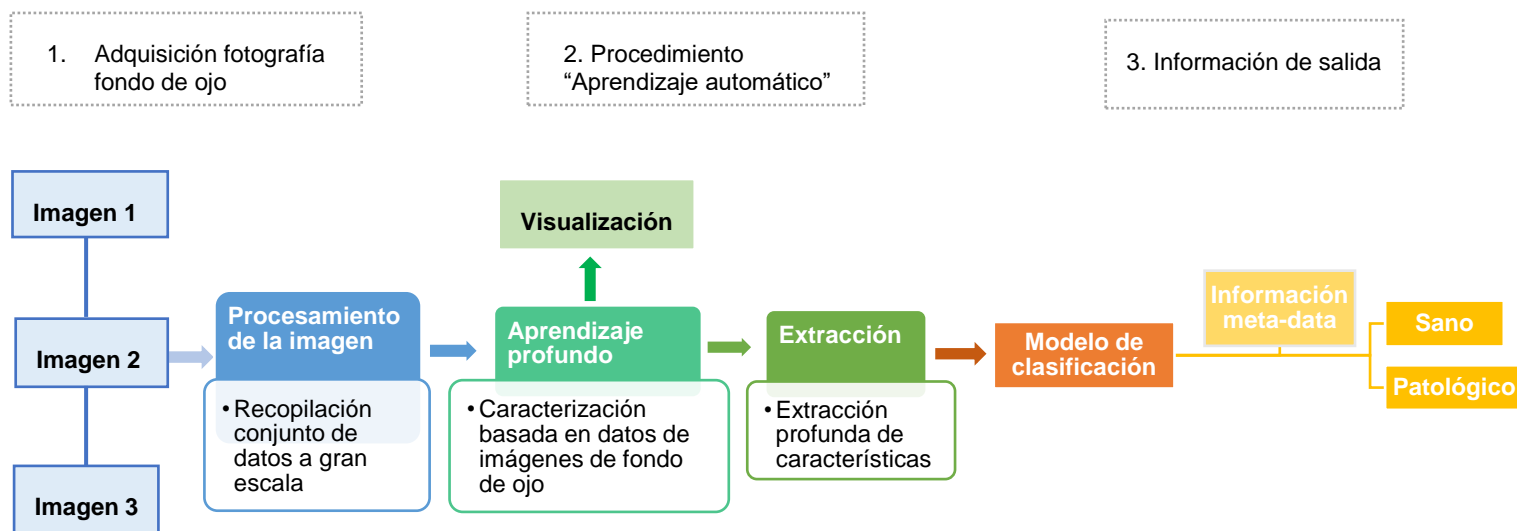


Figura 3. Diagrama del funcionamiento inteligencia artificial (modificado de Gargeya R. et al [20])

## Introducción

Existen estudios preliminares donde se han investigado diferentes mediciones de la densidad vascular utilizando OCT-A y algoritmos de procesamiento. Algunos de los parámetros utilizados han sido: densidad de área vascular (VD), densidad de esqueleto de los vasos (SD), índice de diámetro vascular (VDI), índice de perímetro vascular (PVI), índice de complejidad vascular (CVI) (Figura 4). En general, en estos estudios se observó una disminución progresiva de la densidad capilar (SD y VD) y de la complejidad de ramificación capilar y un aumento progresivo del calibre vascular promedio (VDI), en ojos con empeoramiento de la RD independientemente del esquema de segmentación utilizado [24] [25].

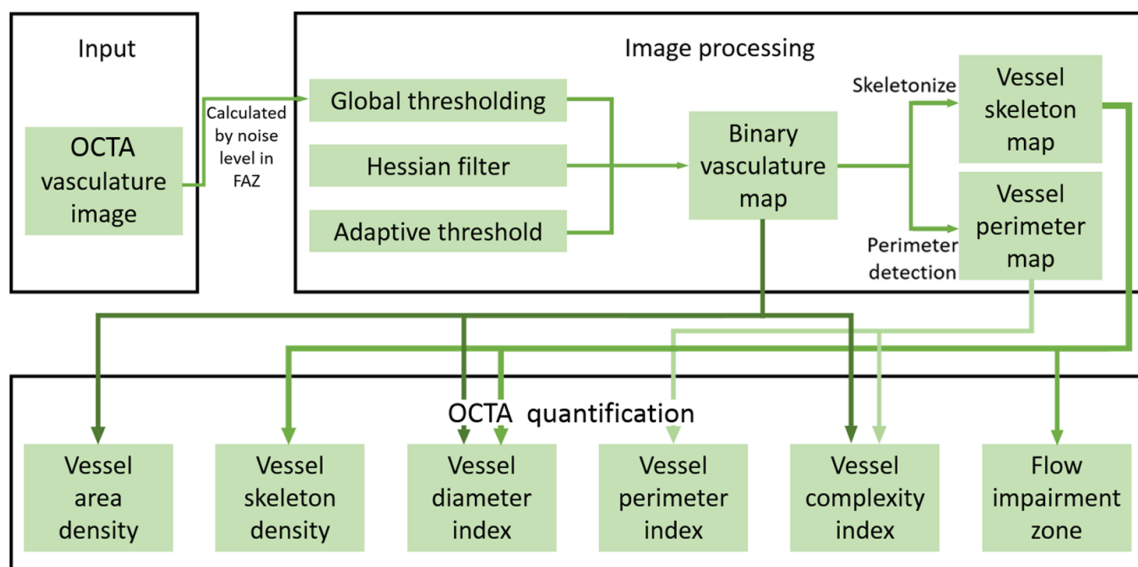


Figura 4. Descripción general del algoritmo cuantitativo utilizado para el estudio de la microvascularización retiniana usando OCT-A [25].

## **5.3 CAMBIOS VASCULARES EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA**

### **5.3.1 Calibre de los vasos retinianos**

Uno de los parámetros que resultan alterados en pacientes con RD es la relación del calibre arteriola-vénula (AVR), y esto está relacionado con la progresión de la retinopatía. Un AVR de 1.0 sugiere que los diámetros arteriulares retinianos son, en promedio, los mismos que los diámetros venulares, mientras que un AVR más pequeño sugiere arteriolas más estrechas (Figura 5).

El diámetro de los vasos retinianos depende directamente del nivel de oxigenación retiniana, de esta forma, la vasodilatación venosa progresiva que sucede con la progresión de la RD es un buen indicador del estado de hipoxia de la retina. Por su parte, la dilatación arteriolar que sucede en estadios precoces de la RD, da lugar a una hiperperfusión, disfunción microvascular y a la sucesiva aparición de microaneurismas y microhemorragias, poniendo de manifiesto la alteración del mecanismo de autorregulación vascular [26]. Además, podemos decir que existe una asociación entre el diámetro vascular retiniano y factores de riesgo sistémicos: mientras que el calibre arteriolar retiniano se ha relacionado con los niveles de presión sanguínea, el calibre venular se correlaciona con los factores metabólicos [27]. Esta capacidad de adaptación del diámetro de los vasos retinianos se ve disminuida en la RD, siendo mayor la afectación cuanto más severo sea el grado de retinopatía. Comprender la fisiopatología de la RD nos puede ayudar a predecir el estado de la enfermedad y su progresión, así como el pronóstico visual de los pacientes.

## Introducción

El valor pronóstico del diámetro de las arteriolas y vénulas en la diabetes se ha documentado en numerosos estudios. Se ha demostrado por ejemplo que el diámetro vascular retiniano aumenta durante el primer trimestre del embarazo en personas no diabéticas y que esta dilatación es más pronunciada en pacientes con DM [26] [28]. Por otra parte, la fotocoagulación láser retiniana reduce el diámetro de los grandes vasos retinianos simultáneamente con la desaparición de las lesiones de retinopatía [29]. Estudios recientes apuntan a que el estrechamiento arteriolar de la retina está relacionado con el riesgo de diabetes y enfermedad coronaria, en cuanto a que la dilatación venular se asocia con el desarrollo y la progresión de la RD y el riesgo de accidente cerebrovascular [30]. *Wong y col.* estudiaron que la incidencia de diabetes era mayor en personas con una relación arteriola-vénula (AVR) más bajo al inicio del estudio [31], por lo que su estudio sugiere que el estrechamiento arteriolar precede al inicio de la diabetes y puede desempeñar un papel en su desarrollo inicial. Por su parte, *Klein y col.* [32] observaron que los diámetros venulares más grandes, pero no los arteriulares, estaban relacionados con una mayor incidencia de RD proliferativa (RDP) a los 4 años.

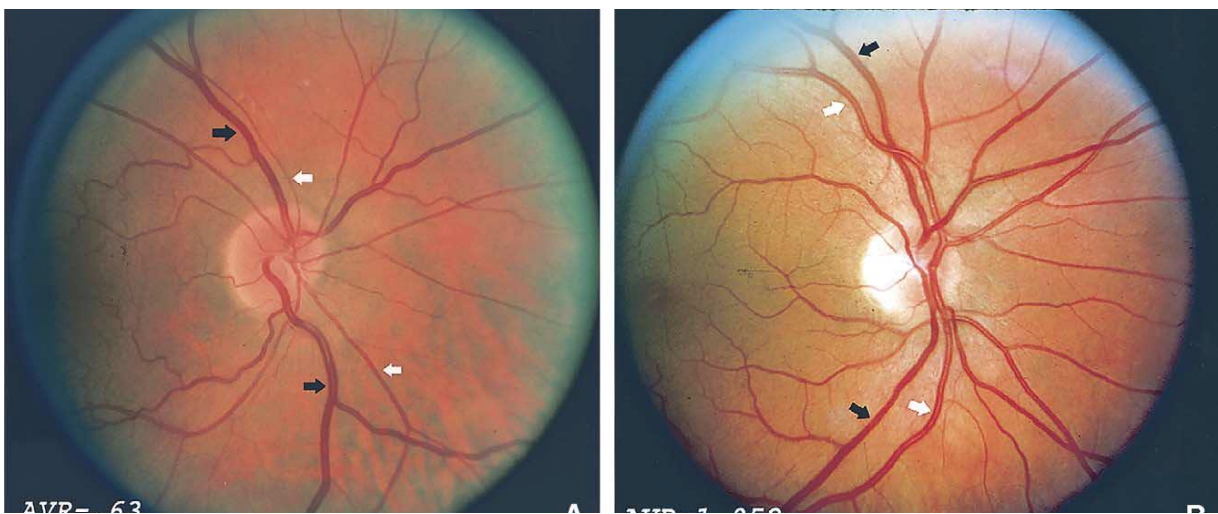
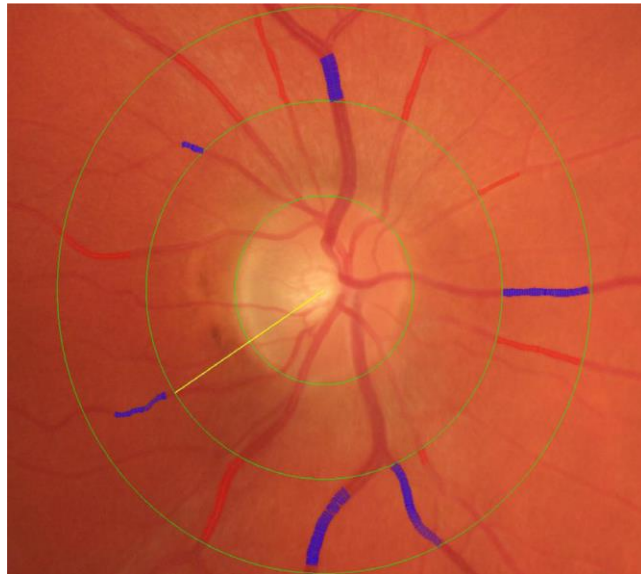


Figura 5. Ratio arteriola-vénula de dos retinografías. A) El AVR sugiere que el diámetro de las arteriolas (flechas blancas) es menor que el de las vénulas (flechas negras). B) El AVR sugiere que las arteriolas son mayores que las vénulas [33].

La medición del diámetro de los grandes vasos retinianos puede realizarse por observación directa del fondo de ojo, teniendo como referencia el contraste entre los márgenes del vaso y el tejido retiniano circundante. Sin embargo, esta transición es gradual, la medición bastante arbitraria y existe gran variabilidad interindividual. Además, se produce una magnificación de la imagen retiniana a través de la óptica de la lente utilizada [26]. Por esta razón, se han descrito métodos asistidos por computadora para calcular los diámetros de los vasos retinianos a partir de fotografías digitalizadas del fondo de ojo [33-36], como por ejemplo el utilizado en el “*Beaver Dam Eye study*” publicado en el año 2004 o el sistema web “*Sirius*” (*System for the Integration of Retinal Images Understanding Services*), del grupo VARPA A Coruña, año 2010. En este método, se dibujan varias circunferencias centradas en el disco óptico. Luego, los calibres de los vasos se miden en los puntos donde los vasos se cruzan con estas circunferencias. Finalmente, cada segmento del vaso se etiqueta como arteria o vena y se calcula la fórmula AVR (Figura 6). El principal beneficio con un método automático o semiautomático es la reducción del tiempo requerido para analizar las imágenes y medir el AVR, que podría llevar varias horas, incluso para un especialista. Además, esta herramienta proporciona una base de datos de imágenes compartida donde el personal autorizado puede almacenar y editar los resultados de cada usuario en cualquier momento [36].

Por lo tanto, con todos los datos, sería posible confirmar que la medición de los cambios vasculares en pacientes con diabetes puede proporcionar información adicional sobre la progresión y el riesgo de RDP, siendo un biomarcador preclínico importante. Sin embargo, se necesitan más datos para evaluar la imagen retiniana y proporcionar información clínicamente útil [37] [38].

Actualmente existen numerosas iniciativas en marcha que estudian el potencial de la inteligencia artificial en el ámbito de la oftalmología, sobre todo en la RD, glaucoma y degeneración macular asociada a la edad, no solamente para el diagnóstico, sino para individualizar el tratamiento en función del perfil específico de cada paciente.



*Figura 6. Medición del calibre de los vasos retinianos asistido por computadora [27]).*

### **5.3.2 Características de la microvascularización retiniana con OCT-angiografía**

Los resultados de diversos estudios sugieren que la OCT-A puede ser útil para la detección temprana de los cambios microvasculares que suceden en la diabetes antes de que sean detectados en el fondo de ojo. Los cambios morfológicos de la RD que pueden ser detectados con esta técnica son los microaneurismas, las anomalías vasculares intrarretinianas (IRMAs), las áreas de no perfusión y de neovascularización (NVC), así como la localización de estos cambios [5] [39] [40].

A su vez, algunas de las variables cuantitativas de la OCT-A que se han utilizado recientemente en investigación y que se podrían introducir en un futuro en la práctica clínica diaria son: el área de la zona avascular foveal (ZAF), el índice de circularidad de la ZAF, la densidad del área vascular ó densidad de perfusión vascular (plexo superficial y profundo), el área intercapilar, la longitud de los vasos (*“skeleton density”*), el índice de diámetro vascular, la arquitectura y ramificación vascular ó tortuosidad vascular y el área avascular extrafoveal [5] [41].

#### **5.3.2.1 Densidad del plexo vascular**

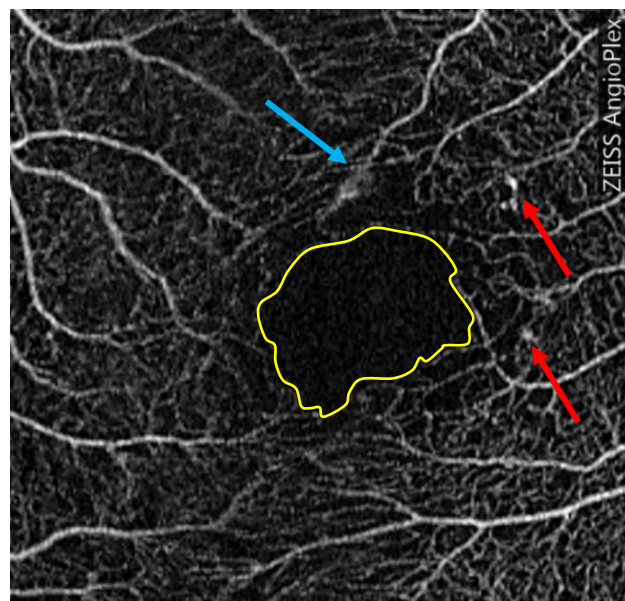
La densidad vascular (DV) se define como la proporción entre el área de los vasos sanguíneos y la totalidad del área medida [42]. Es un parámetro con un alto índice de reproducibilidad. *B Fenner* et al. demostraron que la repetitividad de esta medida era mayor para el plexo superficial en comparación con el profundo, debido a una mayor resolución de la imagen y a la existencia de menos artefactos de la imagen [13]. También observaron que la variabilidad de la medida de la densidad del plexo profundo era particularmente alta cuando la media de la densidad vascular era inferior al 20%.

Este parámetro varía según la edad y el sexo, lo cual se debe tener en cuenta para la interpretación de los resultados. Asimismo, cambia según las características estructurales de la retina (espesor y volumen) de forma que una DV reducida se relaciona con el adelgazamiento de la capa de células ganglionares o de la plexiforme interna [42]. Aunque hay resultados contradictorios, la DV ha demostrado ser menor tanto en el plexo superficial como el profundo en la RD, así como también en pacientes

diabéticos sin RD, siendo un signo precoz indicativo de ausencia de perfusión capilar parafoveal [10] [38] [43-45]. Por consiguiente, según estos estudios, la densidad vascular en el plexo profundo podría predecir la severidad de la retinopatía e identificar aquellos pacientes en riesgo de desarrollarla.

### ***5.3.2.2 Zona avascular foveal (ZAF)***

Aunque el área de la ZAF se ha analizado en numerosos estudios de la literatura científica, su elevada variabilidad en individuos sanos hace que sea un biomarcador poco útil para la detección de la RD [46]. Se sabe que la ZAF se agranda en los ojos de pacientes diabéticos en comparación con los ojos de personas sanas y también parece ser más asimétrica, con agujeros (“gaps”) e interrupción de la red capilar (Figuras 7 y 8). La fisiopatología que subyace a este hecho es el micro infarto que se produce en las arcadas vasculares alrededor de la fovea [10] [42].



*Figura 7. Imagen OCT-A mostrando múltiples microaneurismas (flechas rojas), aumento e irregularidad de la ZAF (amarillo) y zonas de “dropout” (flecha azul) en el plexo vascular superficial.*



Según el artículo publicado por *Freiberg* et al., la media del diámetro horizontal de la ZAF era significativamente mayor en el grupo de RD ( $753 \pm 272 \mu\text{m}$ ), que en el grupo control ( $573 \pm 177 \mu\text{m}$ ,  $p=0.029$ ) siendo esta diferencia incluso más pronunciada en la capa profunda. Además, el aumento de la ZAF se correlaciona con la reducción de la agudeza visual (AV) [10].

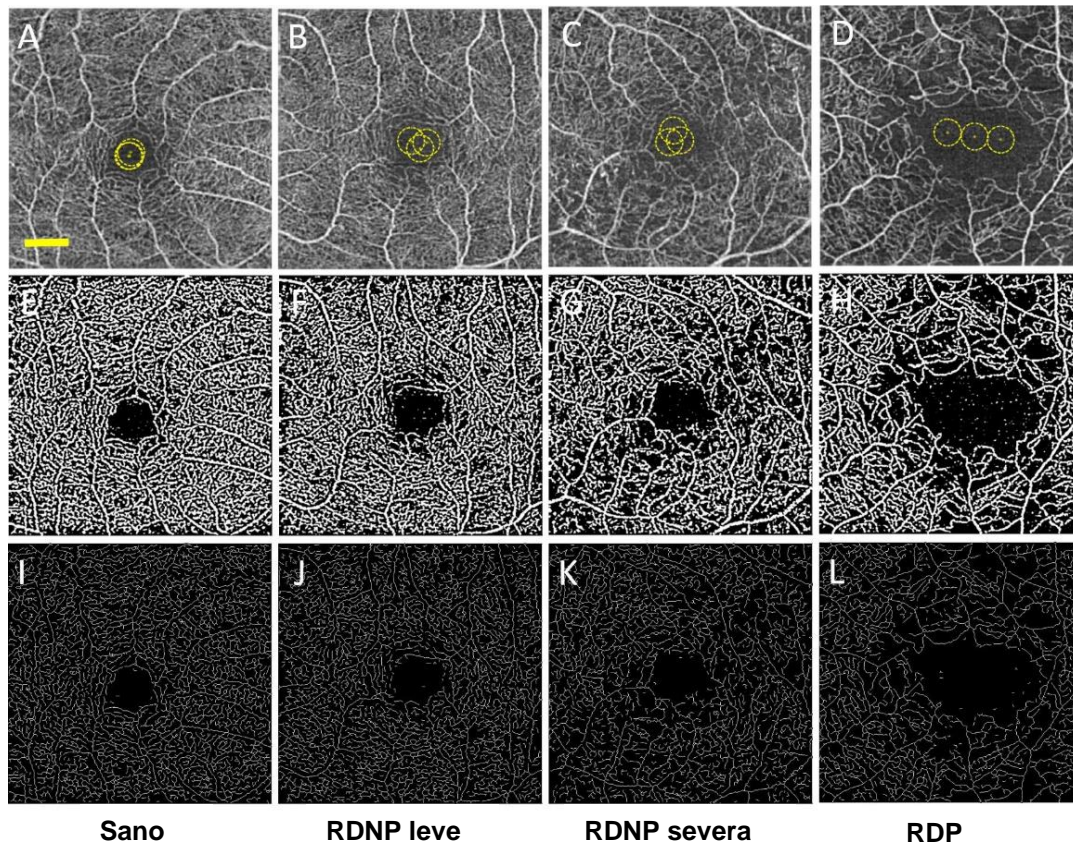
### **5.3.2.3 Tortuosidad y ramificación vascular**

Se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen una mayor tortuosidad vascular en comparación con los controles sanos, y esto se relaciona con estadios leves-moderados de la RD, sugiriendo que este parámetro podría ser un indicador temprano del daño microvascular en la retina [47]. En el estudio publicado por *Hyungwoo Lee* y colaboradores, se observó una relación directamente proporcional entre el aumento de la tortuosidad vascular y el grado de severidad de la RDNP, en cambio se observó una relación inversa con este parámetro en casos de retinopatía proliferativa ( $p=0,033$ ). Por otra parte, el área y circularidad de la ZAF se correlacionaban positivamente con la tortuosidad vascular en las zonas de 3 y 1.5 mm<sup>2</sup> del plexo capilar superficial. En cambio, existía una correlación negativa entre la tortuosidad vascular y la ZAF en el área de 3 mm en la RDP [48]. De esta manera, este parámetro podría servir para la monitorización de la progresión de la RD, ya que aumenta con el empeoramiento del grado de la RDNP y disminuye en la RDP.

La dimensión fractal es una medida de la complejidad del patrón vascular y se obtiene a través del análisis de las imágenes de OCT-A. Es un indicador temprano de RD, de manera que disminuye tanto en el plexo superficial como en el profundo, en

## Introducción

pacientes con diabetes en comparación con personas sanas, siendo la reducción mayor en el plexo capilar profundo [49].



*Figura 8. Imágenes post-procesadas de OCT-A spectral domain no segmentadas del área 3x3 perifoveal, después de un algoritmo de análisis semi-automático. Se representa la perfusión retiniana y la ZAF en diferentes estadios de RD [24]).*

## 5.4 CARACTERÍSTICAS DE LA OCT-A EN PACIENTES DIABÉTICOS SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA

La OCT-A ofrece imágenes de alta resolución y es capaz de detectar cambios vasculares retinianos tempranos, que de otra manera pasarían desapercibidos en la examinación oftalmológica rutinaria del fondo de ojo [50]. Los estudios realizados con OCT-A en pacientes diabéticos sin signos aparentes de RD sugieren alteraciones en la red capilar retiniana superficial y profunda, así como en la coriocapilar (Figura 9). Estos cambios incluyen aumento de la ZAF y pérdida de la integridad de las arcadas vasculares, áreas visibles de reducción de la densidad capilar, microaneurismas y cambios en la tortuosidad vascular [51].

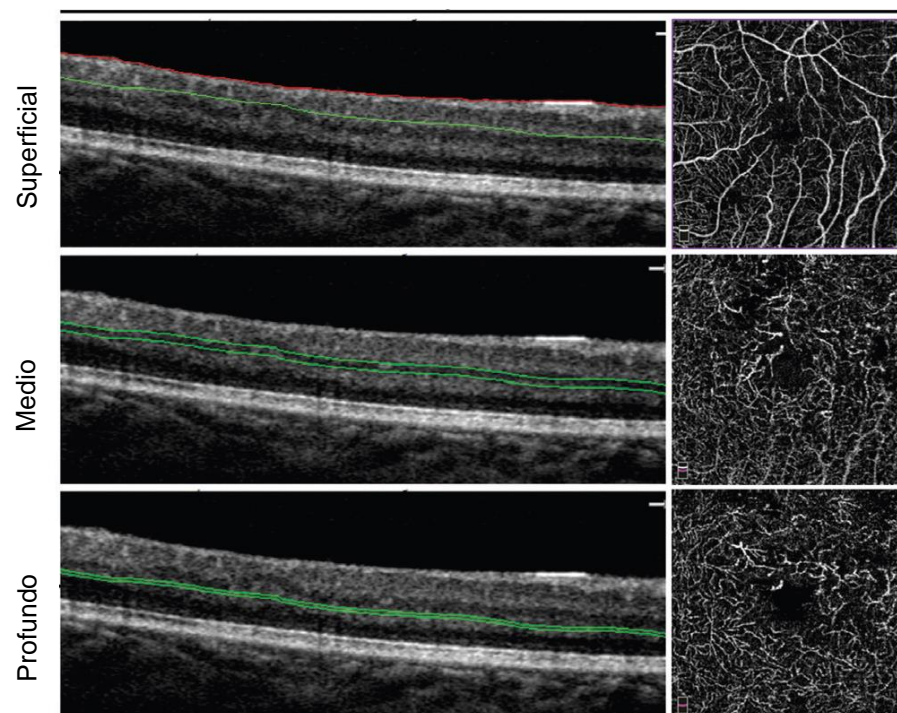
Como sabemos, el primer cambio que acontece en la RD es la pérdida de pericitos y de células endoteliales lo que conlleva una mayor fragilidad vascular y dilatación de sus paredes con la consiguiente formación de microaneurismas. *Ian A. Thompson* et. al revisaron en su estudio a 20 pacientes diabéticos que no presentaban ningún signo clínico de retinopatía en la exploración fundoscópica bajo dilatación. Sin embargo, la OCT-A fue capaz de demostrar la presencia de microaneurismas en un 40% de estos pacientes [9]. En otro trabajo se observó que la ZAF estaba aumentada en ojos de pacientes diabéticos sin signos de RD, en comparación con el grupo control de pacientes no diabéticos. Además, las áreas de ausencia de perfusión capilar eran más comunes en el grupo de pacientes diabéticos sin retinopatía [52].

La tortuosidad vascular es un parámetro bastante subjetivo. *De Carlo* et al. encontraron anomalías vasculares en un 25% de los sujetos sanos (grupo control) versus un 21% en los pacientes diabéticos (sin retinopatía), sugiriendo que pudiera

## Introducción

existir cierto grado de tortuosidad vascular como variante de la normalidad, con lo que este parámetro no sería útil en el screening de RD para detectar cambios vasculares tempranos por OCT-A [52].

En otro estudio reciente se demostró que ocurren cambios en la densidad vascular (DV) foveal, tanto en el plexo capilar superficial (PCS) como en el profundo (PCP), en el grupo de pacientes diabéticos sin retinopatía en comparación con los controles sanos. Por el contrario, los cambios en la DV parafoveal solo aparecieron en el plexo capilar profundo. Algunos autores consideran que el plexo capilar profundo quizás sea más vulnerable a la isquemia retiniana que el plexo superficial por las diferencias anatómicas [53].



*Figura 9. Segmentación de los tres plexos capilares (superficial, medio y profundo) con OCT-A, en pacientes con retinopatía diabética [48].*

## **5.5 APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ENFERMEDADES OCULARES**

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno muy prevalente que se caracteriza por episodios recurrentes de colapso parcial o completo de la vía aérea superior durante el sueño, dando lugar a episodios de hipoxia intermitente y fragmentación del sueño [54] [55]. Esta condición se estima que afecta hasta a un 9% de las mujeres y un 24% de los varones en edad adulta, y la prevalencia continua en aumento conjuntamente con el aumento de la prevalencia de la obesidad en la población [56].

En los últimos años, un número creciente de publicaciones han reportado una posible asociación entre la AOS y varias enfermedades oculares, como son el síndrome del párpado flácido, el glaucoma, la neuropatía óptica isquémica no arterítica, la coriorretinopatía serosa central o la retinopatía diabética, entre otras [57-60].

La carga de salud atribuible a la asociación entre AOS y enfermedades oftálmicas está determinada por su alta prevalencia y el grado de discapacidad generado (Tabla 1). Mientras que se estima que 936 millones de adultos tienen AOS en todo el mundo, la prevalencia de algunas enfermedades oculares está experimentando un aumento notable.

**Tabla 1.** Clasificación de los trastornos oculares potencialmente relacionados con la apnea del sueño.

Trastornos oculares
Síndrome del parpado flácido
Síndrome de ojo seco
Enfermedades corneales
Queratocono
Distrofia corneal granular tipo II
Glaucoma
Glaucoma de ángulo abierto
Glaucoma normotensivo
Neuropatía óptica
Neuropatía isquémica óptica no arterítica
Espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas
Papiledema
Enfermedades de la retina
Coriorretinopatía serosa central
Oclusión de la vena central de la retina
Otras alteraciones vasculares retinianas
Densidad de los vasos de la retina
Tortuosidad vascular retiniana
Degeneración macular asociada a la edad
Retinopatía diabética
Efectos iatrogénicos de la CPAP

## 5.6 APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y DIABETES

Diversos estudios muestran que estos episodios de hipoxia y fragmentación del sueño originados por los episodios de apneas-hipopneas, inducen diversos trastornos como son la activación del sistema nervioso simpático, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, alteraciones en las hormonas reguladoras del apetito y la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, lo cual favorece el desarrollo de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa y, en última instancia a la aparición de DM2 [61] (Figura 10). Asimismo, diversas series clínicas muestran que el AOS es muy frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 con una prevalencia del 23-76% [62-65] siendo muy superior a la encontrada en la población general. Además, el seguimiento longitudinal de *Wisconsin Sleep Cohort* y *Veteran Affairs Connecticut Healthcare System* reveló una asociación independiente entre AOS y la incidencia de nuevos casos de diabetes tipo 2.

*Ip. et al* analizaron la relación entre el AOS y la resistencia a la insulina, evaluada por el índice “*homeostatic model assessment*” (HOMA), en un grupo de 270 sujetos no diabéticos. Constataron que los pacientes con AOS tenían un índice HOMA mayor, esto es, presentaban más resistencia insulínica que los pacientes sin AOS. Igualmente, tanto la obesidad como el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la saturación de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>) mínima fueron determinantes independientes de la resistencia a la insulina [66]. También, existen evidencias que relacionan directamente al AOS con un peor control metabólico de la glucosa [67-69]. En pacientes sin diabetes conocida, se evidenció la existencia de una relación dosis-respuesta entre el IAH y el porcentaje de mal control glucémico, definido por una hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 6%, que alcanzaba el 34,2% cuando el IAH era

superior a 50. Con respecto a los sujetos con un IAH < 50, la presencia de un IAH de 15-30 ó  $\geq 50$  tenía una *odds ratio* ajustada para mal control glucémico de 1,80 (1,19 - 2,72) y 2,96 (1,58 - 5,54), respectivamente. Además, la hipoxemia durante el sueño también se asoció con la presencia de una HbA1c > 6% [70].

Por otra parte, en el *Cleveland Family Study* se identificó que el principal determinante de la intolerancia a la glucosa, que estaba presente en un 32% de los sujetos con AOS, era el tiempo con una SaO<sub>2</sub> < 90% (tSaO<sub>2</sub> <90%). Los individuos con al menos un 2% del tiempo con SaO<sub>2</sub> <90% tenían 2,33 veces más riesgo de sufrir intolerancia a la glucosa (IC95%: 1,38 - 3,94) [71]. De igual modo, en el *Sleep Heart Study*, el mayor estudio epidemiológico realizado hasta la fecha que valoró la presencia de AOS por polisomnografía y midió niveles basales de glucosa e insulina tras una sobrecarga oral de glucosa, se comprobó que una vez ajustados por edad, IMC, perímetro de la cintura, raza, sexo y tabaquismo, los sujetos con un IAH  $\geq 15$  alcanzaban *odds ratios* de 1,46 y 1,44 para tener niveles elevados de glucemia basal o tras la sobrecarga oral, respectivamente [72].

Por otro lado, la DM podría agravar los desórdenes del sueño debido a la neuropatía del sistema nervioso autónomo; la presencia de neuropatía diabética podría incrementar la colapsabilidad de la vía aérea superior, por afectación de los músculos dilatadores de la laringe, y agravar la enfermedad. Por lo tanto, la asociación entre la resistencia a la insulina y el AOS se tararía de una relación bidireccional [73].



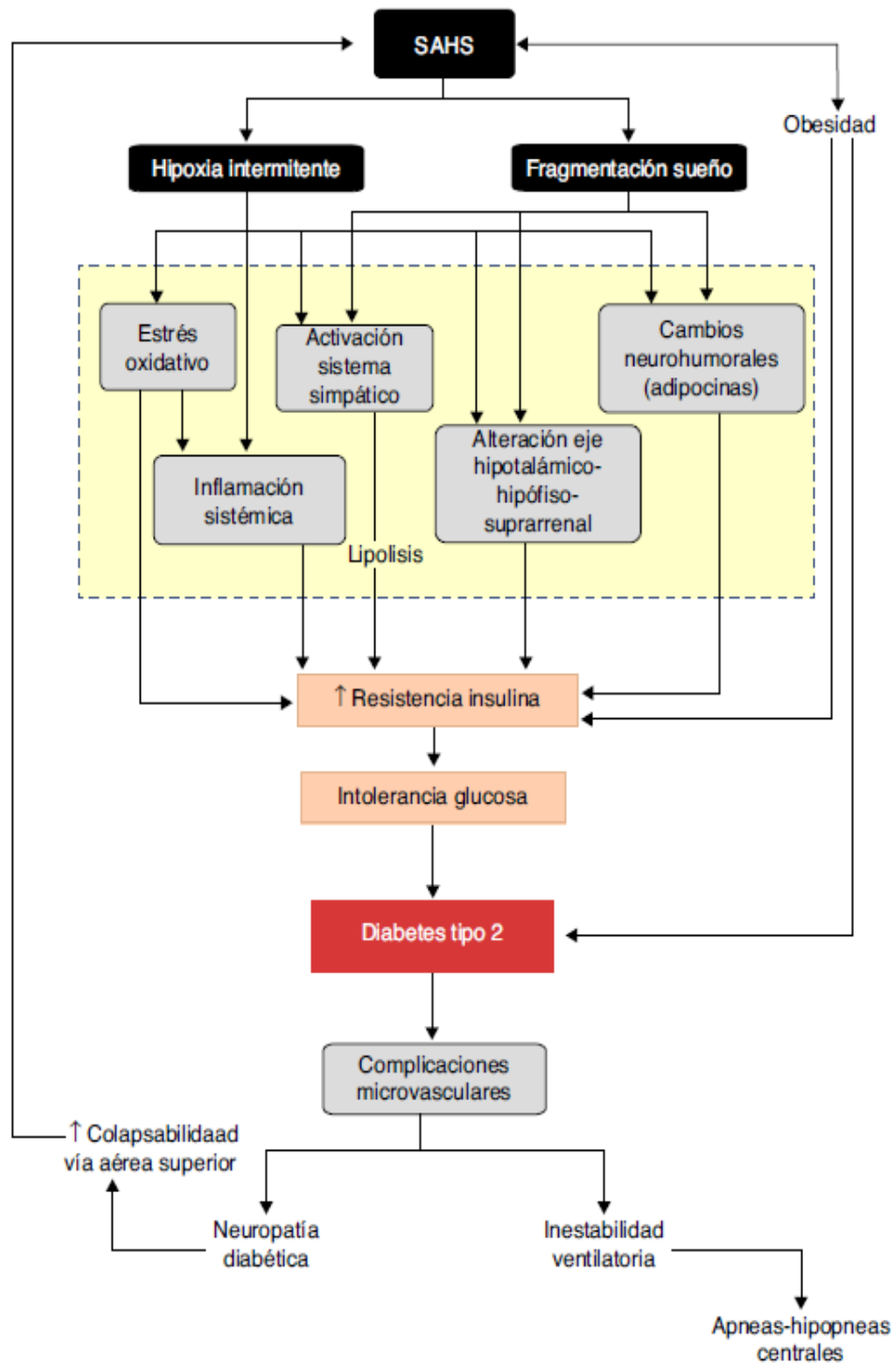


Figura 10. Vías patogénicas simplificadas en el desarrollo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y DM tipo 2 en el síndrome de apnea obstructiva del sueño [57].

### **5.6.1 Apnea obstructiva del sueño y retinopatía diabética**

Además de los factores de riesgo clásicos para la RD, como son el tiempo de duración de la diabetes, el control glucémico, la dislipidemia y la presión arterial, recientemente se ha considerado que los desórdenes de sueño, como por ejemplo el AOS, podrían ser un factor de riesgo modificable para las complicaciones microvasculares, en concreto la RD [74]. Una duración corta del sueño se asocia con peor control glucémico, inflamación y disfunción endotelial, todos ellos factores implicados en el desarrollo de RD [75-79]. Se han propuesto varios mecanismos comunes como disfunción endotelial y alteraciones microvasculares, trastornos de la señalización de la proteína quinasa C, reducción de la óxido nítrico sintasa o aumento de la endotelina-1 [80] [81].

A su vez, se ha descrito una mayor prevalencia de RD entre pacientes con AOS que en pacientes con diabetes tipo 2 pero sin AOS. La relación entre la AOS y la RD ha sido evaluada longitudinalmente por *Altaf* et al. [82] utilizando el recurso de datos clínicos del programa de detección ocular diabética establecido en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Encontraron que la prevalencia de la retinopatía diabética con daño ocular fue mayor en los pacientes con AOS que en los sujetos sin apnea (43% vs. 24%) y, que después de un seguimiento de 43 meses, los pacientes con AOS tenían más probabilidades de desarrollar RD que los pacientes sin AOS (18% vs. 6%). Tras el ajuste por los factores de confusión más habituales, la AOS siguió siendo un predictor independiente de progresión a RD (OR: 5,2; IC95%: 1,2 - 23,0). Aunque es un resultado secundario, también resulta interesante observar que los pacientes con AOS tratados con “Presión Positiva Continua de las vías respiratorias” (CPAP) tenían significativamente menos probabilidades de desarrollar RD [82]. De

igual forma, según otro estudio realizado, los pacientes diagnosticados de AOS y que utilizaron CPAP con buena adherencia al tratamiento, presentaban una menor prevalencia de retinopatía en comparación con aquellos que no cumplían el tratamiento, incluso ajustando las variables de confusión (OR 0.54,  $p=0.04$ ) [83].

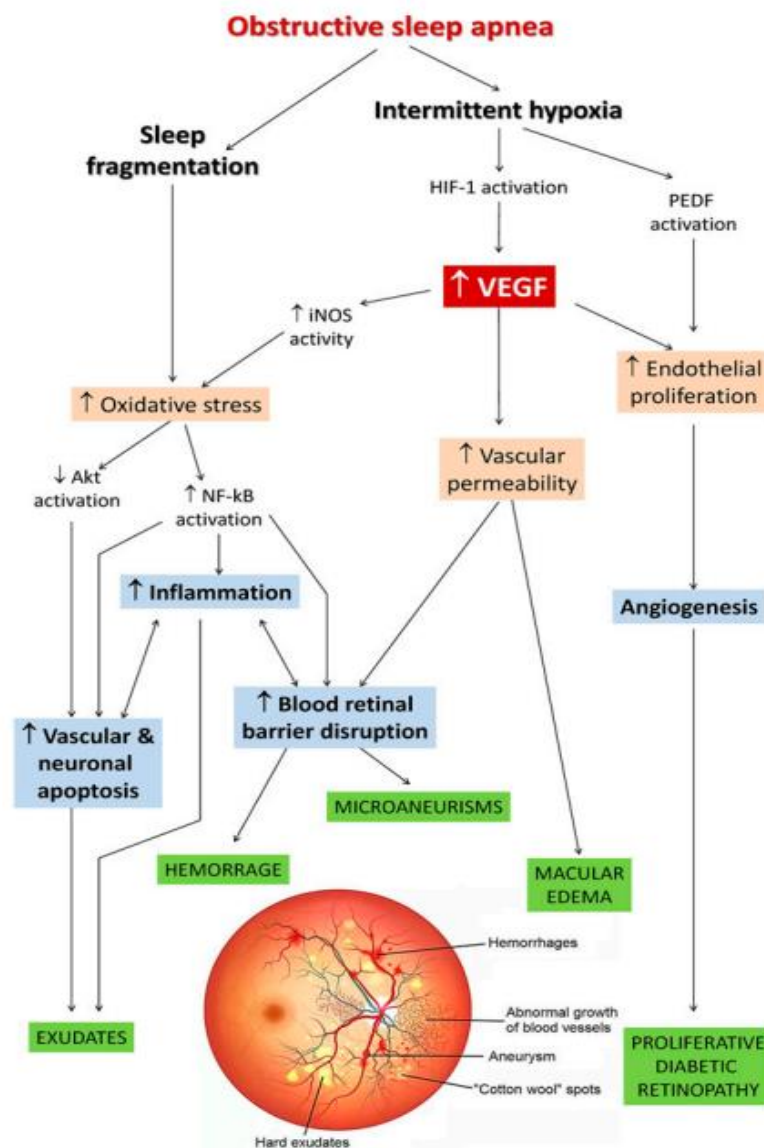
También se ha demostrado que el AOS en pacientes diabéticos parece estar relacionado con grados de maculopatías más avanzadas [73]. Por otro lado, hay estudios que asocian la severidad del AOS con el grado de RD, así como correlacionan el AOS con la progresión de RDNP a RDP ( $r=0.5$ ,  $p<0.001$ ) [84]. Igualmente, la presencia de AOS disminuye la respuesta favorable al tratamiento anti-VEGF del edema macular diabético, aumenta la necesidad de inyecciones frecuentes y de escalada a tratamientos alternativos más caros, en comparación con pacientes con AOS controlada y leve [85]. Por lo tanto, podríamos considerar el AOS como un factor de riesgo independiente para la presencia de RD y su gravedad [86] [87].

Por otra parte, los estudios de *Shiba* y *Nishimura* también han demostrado que existe una asociación entre una menor SaO<sub>2</sub> mínima y la RD y RDP [88]. Los pacientes con AOS y con RDP presentaban una menor saturación mínima de oxígeno y más tiempo con niveles de saturación del oxígeno por debajo del 90% ( $tSaO_2<90$ ) que los pacientes con AOS y RDNP, sugiriendo que la hipoxia y la reoxigenación intermitentes nocturnas podrían desempeñar algún papel en la progresión de la retinopatía diabética [81].

Si tal como se observa, el AOS y la RD están asociados, los pacientes con RD se podrían beneficiar de la evaluación y tratamiento de la apnea del sueño, no solo

## Introducción

con el fin de prevenir la aparición de retinopatía sino también para evitar otras complicaciones cardiovasculares importantes como la hipertensión, la enfermedad arterial coronaria, el infarto de miocardio o el ictus [89]. De esta manera, incluso existe evidencia de que el diagnóstico y tratamiento temprano del AOS podría mejorar el resultado visual en pacientes con RD [90].



Akt = protein kinase B, HIF-1 = hypoxia-induced factor-1, iNOS = inducible nitric oxide synthase, NF-κB = nuclear factor kappa light-chain-enhancer of activated B cells, PEDF = pigment epithelium-derived factor, VEGF = vascular endothelial growth factor.

Figura 11. Posibles vías implicadas en el desarrollo de la retinopatía diabética en pacientes con enfermedad obstructiva del sueño [81].

## **5.6.2 Apnea obstructiva del sueño y parámetros vasculares retinianos**

### *5.6.2.1 Densidad vascular retiniana*

Los episodios intermitentes de apnea nocturna que se producen en pacientes con AOS, generan un estado de hipoxemia y de hipercapnia que desencadenan cambios repentinos de la presión arterial, un aumento de la presión intracraneal y una pulsatilidad venosa espontánea disminuida. Durante estos episodios hipóxicos se activa la cascada inflamatoria resultando en daño isquémico, estrés oxidativo y disfunción endotelial, lo cual como hemos dicho anteriormente, juega un papel importante en la patogénesis de las complicaciones vasculares del AOS; en concreto todos estos factores, junto con la arteriosclerosis, parecen reducir el diámetro de los vasos sanguíneos retinianos y modificar su vasoreactividad. Para evaluar esta posibilidad, un estudio transversal y prospectivo reveló que la densidad vascular retiniana en las áreas parafoveal y peripapilar disminuyó con el aumento de la severidad del AOS y que la densidad vascular retiniana se correlacionó significativamente con el IAH y la saturación de oxígeno [91].

Del mismo modo, otro estudio prospectivo mostró que el aumento del IAH se asoció significativamente con valores más bajos de AVR y una tendencia a la disminución del diámetro promedio de las arteriolas retinianas [92]. Este último estudio también encontró una relación inversa entre la amplitud de la pulsación vascular retiniana y la gravedad del AOS, siendo esta asociación independiente de otros factores de riesgo vascular, como la edad, la hipertensión o el índice de masa corporal (IMC). La pulsación vascular retiniana se considera que es un reflejo del estado de

perfusión de la retina y del nervio óptico. Los hallazgos de este estudio reflejan un estasis de la microvasculatura retiniana en un contexto generalizado de isquemia cerebrovascular.

### ***5.6.2.2 Tortuosidad vascular retiniana***

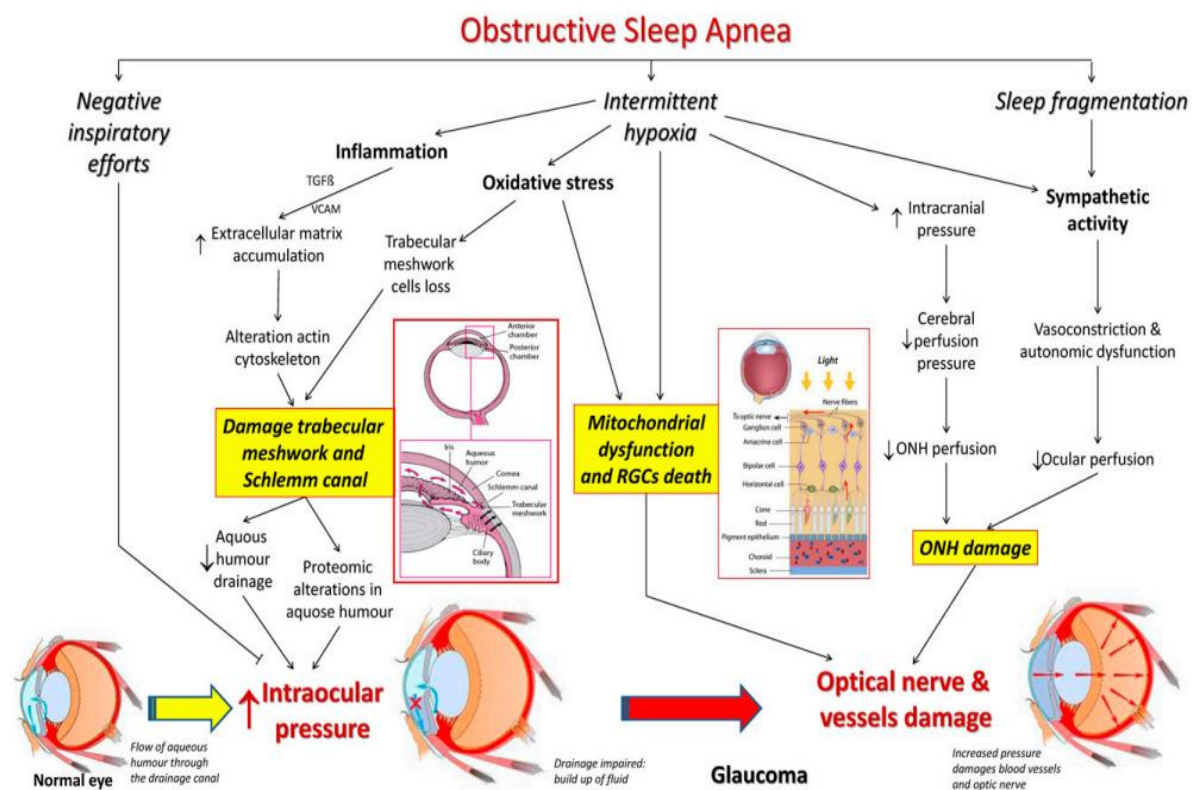
El aumento de la tortuosidad de la vascularización retiniana se ha relacionado con diabetes, hipoxia, edad avanzada, hipertensión y obesidad, todos ellos factores asociados a la AOS, lo que sugiere que pacientes con AOS pudieran tener también alteraciones en la tortuosidad vascular retiniana. Hasta ahora, solo un pequeño estudio ha utilizado esta hipótesis para demostrar que los pacientes con AOS tienen una tortuosidad vascular retiniana aumentada, tanto arterial como venosa, en comparación con los controles. Esta diferencia parece ser independiente de la presencia de diabetes e hipertensión [93].

### **5.6.3 Apnea obstructiva del sueño y grosor de fibras nerviosas de la retina**

Los biomecanismos implicados en la reducción del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en la AOS están relacionados con una serie de eventos causados por la obstrucción recurrente del flujo aéreo superior: hipoxemia transitoria, aumento de la  $\text{PaCO}_2$  y reducción de la  $\text{PaO}_2$ , elevación temporal de la resistencia arterial y reducción de la perfusión en la cabeza del nervio óptico; lo cual conduce a la apoptosis de las células ganglionares de la retina (CGs) y compromete la CFNR [94]. Teóricamente, según la severidad de la hipoxia y el grado de la AOS nos

encontraremos con un mayor adelgazamiento de la CFNR [95]. Estos resultados se han confirmado en un meta-análisis, mostrando que el grosor promedio de la CFNR fue significativamente menor en los pacientes con AOS en comparación con los controles sanos [96].

Por otra parte, el análisis de Qi Zhe Ngoo et al. mostró una correlación lineal



ONH = optic nerve head, RGC = retinal ganglion cell,  $TGF\beta$  = transforming growth factor- $\beta$ , VCAM = vascular cell adhesion molecule.

Figura 12. Diagrama que ilustra las hipótesis fisiopatológicas que relacionan la apnea obstructiva del sueño con el desarrollo del glaucoma y su progresión [81].

negativa significativa entre el grosor de la CFNR en los cuadrantes nasal y superior y el IAH [97]. Sin embargo, en el meta-análisis de Wang et al [96], se encontró una reducción significativa del grosor de la CFNR en los cuadrantes superior e inferior, pero no en cuadrantes nasales o temporales. Esta discrepancia se ha evaluado en otro meta-análisis, que incluyó diez estudios de casos y controles con 811 ojos de pacientes con AOS y 868 ojos de sujetos sanos [98]. Los resultados confirmaron que

los grosores medios de la CFNR eran menores en los pacientes con OSA leve-grave en relación a controles sanos, pero las mayores diferencias fueron identificadas en el cuadrante temporal, especialmente en pacientes con AOS moderada-grave.

Asimismo, estudios previos han reportado que los pacientes con AOS presentan una mayor incidencia de glaucoma, aunque la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto es similar a la población normal [99-101]. Con toda la evidencia en cuanto a la relación entre la AOS y el espesor de la CFNR, sería necesario un estudio prospectivo para determinar si el tratamiento de la AOS previene esta reducción en el grosor de la CFNR.

## **5.7 EFECTO DE LA CPAP**

### **5.7.1 Efecto de la CPAP y el control glucémico**

La CPAP continúa siendo el tratamiento “*gold estándar*” del AOS en los estadios moderado y severo. Se han llevado a cabo distintos ensayos clínicos randomizados y controlados, examinando el efecto de la CPAP en el metabolismo de la glucosa [102]. *Martínez-Cerón* et al. identificaron 28 estudios no aleatorizados en los que se evaluó el efecto de la CPAP sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con AOS, 20 con sujetos no diabéticos y ocho con pacientes con DM2 [103]. Diversos ensayos clínicos y estudios no aleatorizados detectaron que la CPAP redujo la resistencia a la insulina a medio plazo en pacientes con AOS y sin DM2. Existe menos información disponible sobre el efecto de la CPAP en pacientes con AOS y DM2, resultando más contradictoria. Sin embargo, algunos estudios informaron que una buena adherencia a la CPAP puede causar una disminución de la resistencia a la



insulina y de la HbA1c en un plazo de 2 a 3 meses, especialmente en pacientes con AOS más grave y un peor control metabólico basal. Aunque sigue siendo significativa, la magnitud del efecto de la CPAP sobre el control glucémico es limitada [103].

Dos ensayos estudiaron específicamente los efectos de la CPAP en el metabolismo de la glucosa en personas con prediabetes. *Pamidi* et al. compararon el uso de CPAP nocturno durante 2 semanas vs. placebo oral en 39 participantes prediabéticos. El grupo CPAP obtuvo una mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina en comparación con el grupo control [104]. En otro trabajo, el uso de CPAP durante el período de 8 semanas mejoró la sensibilidad a la insulina sólo en aquellos pacientes diagnosticados de AOS severo [105]. También se han realizado este tipo de ensayos que evalúan el efecto de la CPAP en el control glucémico en pacientes con DM tipo 2, con un tiempo de seguimiento que varía desde 1 semana hasta 6 meses [106-111]. De todos aquellos estudios que midieron los niveles de HbA1c y que presentaban un periodo de seguimiento de 3 a 6 meses, ninguno encontró variación significativa a excepción de un solo estudio que si encontró una reducción de un 0,4% en los niveles de HbA1c después de 6 meses de tratamiento. Además, en un estudio previo de nuestro grupo, se demostró que en pacientes con AOS y DM2 con control subóptimo (HbA1c >6,5%), la prescripción de CPAP durante 24 semanas mejoró tanto el control glucémico como la resistencia a la insulina [103]. Es importante agregar que la mejora en el control glucémico no se manifestó hasta las 24 semanas de seguimiento. En este ensayo, los participantes mostraron una reducción del 0,4% en los niveles de HbA1c, lo que puede traducirse en una disminución significativa del 15% en las complicaciones microvasculares y del 6% al 8% en los eventos cardiovasculares. Por su parte, *Shaw* et al. [107] aleatorizaron a tratamiento

convencional o CPAP durante seis meses a 298 pacientes con DM2 elegibles con una hemoglobina glicosilada de 6,5 a 8,5%. Sus resultados fueron positivos en el grupo de CPAP en términos de mejora de la somnolencia y de la calidad de vida, pero no mostraron beneficio relacionado con la CPAP en el control glucémico.

### **5.7.2 Asociación entre CPAP y retinopatía diabética**

El efecto de la presión positiva continua en las vías respiratorias sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 y AOS también podría tener un impacto en la progresión de la RD. El *Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido* mostró que una mejora en el control glucémico redujo el riesgo de desarrollar retinopatía y nefropatía. En aquellos pacientes sometidos a un estricto control glucémico, la tasa global de complicaciones microvasculares fue menor que en los pacientes sometidos a un control convencional [86] [112-114]. El estudio sobre nefropatía diabética realizado también por nuestro grupo nos aporta información positiva sobre ello [115].

Resaltamos dos estudios que han examinado el efecto de la CPAP sobre la progresión de la RD en pacientes con AOS. En un análisis observacional no aleatorizado, la buena adherencia al tratamiento con CPAP se asoció con una mejoría significativa del campo visual a los 6 meses de tratamiento [116]. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado realizado por *West et al.* [117] con 131 pacientes con AOS grave, DM<sub>2</sub> y edema macular diabético, no detectó una diferencia significativa en la agudeza visual después de 12 meses entre los pacientes tratados con CPAP y los asignados al grupo control. El tiempo de uso de la CPAP tampoco permitió detectar diferencias, por lo que los autores concluyeron que el tratamiento de la AOS con CPAP

durante 12 meses no mejoró la AV en pacientes con EMD en comparación con el tratamiento convencional. Con todos estos datos podemos decir que se necesitan estudios adicionales más a largo plazo para demostrar si la terapia con CPAP es efectiva y reduce el riesgo de progresión de la RD.



## **6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **6.1 HIPOTESIS**

### **Hipótesis conceptual**

El tratamiento con presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) puede reducir la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) y diabetes mellitus tipo 2.

### **Hipótesis operativa**

Doce meses de tratamiento con CPAP en pacientes con AOS y RD no proliferativa leve-moderada disminuyen la progresión de la retinopatía, valorada en términos de aumento de la ratio AVR.

### **Hipótesis estadísticas**

*Hipótesis nula:* El porcentaje de pacientes con AOS y RD no proliferativa que después de doce meses de seguimiento presentan un incremento del valor del AVR no es mayor en los tratados con CPAP que en los que no la recibieron.

*Hipótesis alternativa:* El porcentaje de pacientes con AOS y RD no proliferativa que después de doce meses de seguimiento presentan un incremento del AVR es mayor en los tratados con CPAP que en los que no la recibieron.

### **6.2 OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal del estudio fue comparar el cambio en el AVR en pacientes con RDNP y AOS tras 12 meses de tratamiento con CPAP más atención habitual, con respecto a aquellos que solo recibieron atención habitual.

### **6.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Comparar el cambio en el grosor macular central de la OCT entre ambos grupos del estudio primario (CPAP y no CPAP).
2. Comparar el cambio promedio en la ganancia de agudeza visual corregida según el optotipo ETDRS entre la primera visita y a las semanas 24 y 48, en los dos grupos de estudio.
3. Comparar los signos vitales y la presión intraocular en las semanas 24 y 48, entre ambos grupos.
4. Estudiar, en ambos grupos, los parámetros de vascularidad retiniana medidos por OCT-A (área macular 3 × 3 mm), esto es, densidad vascular y perfusión perifoveal, circularidad, perímetro y simetría de la ZAF, así como otros parámetros obtenidos mediante software Matlab de análisis de imágenes.

#### **6.3.1 Subestudio**

Para la medición de las siguientes variables se utilizó un grupo nuevo de sujetos control, los cuales no presentaban retinopatía diabética, para así poder compararlos



con los pacientes del estudio primario (todos los pacientes con RDNP). Los objetivos de este subestudio fueron:

- Analizar las dimensiones y la simetría de la ZAF en pacientes con RDNP en comparación con sujetos diabéticos sin retinopatía (grupo control).
- Analizar la densidad y perfusión del plexo capilar, medido por OCT-A, en pacientes con RDNP en comparación con el nuevo grupo control, pacientes diabéticos sin retinopatía.
- Examinar y comparar los diámetros de los vasos (AVR) en los dos grupos de pacientes mencionados.



## **7. METODOLOGÍA**



## **7.1 SUJETOS DEL ESTUDIO**

Los pacientes fueron reclutados de las consultas de oftalmología y neumología del Hospital Universitario La Paz, así como de los centros especializados asociados, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### **7.1.1 Criterios de inclusión**

- Sujetos de 35 a 75 años.
- Diagnóstico de diabetes tipo 2, cumpliendo al menos uno de los siguientes criterios: a) recibir una terapia antidiabética oral y/o insulina; (b) glucosa en sangre en ayunas superior a 126 mg/dl registrada en la historia clínica; (c) glucosa en plasma > 200 mg/dl dos horas después de una prueba de tolerancia a la glucosa registrada en el historial clínico o (d) hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6.5% en el historial médico o visita domiciliaria.
- Diagnóstico clínico de RDNP, sin edema macular significativo (<300 micras).
- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) según el optotipo ETDRS de 20/40 a 20/320 letras de 4 metros (puntuación 73-25 letras) en el ojo estudiado.
- Refracción esférica equivalente inferior a  $\pm 5$  dioptrías.
- Los pacientes que pueden leer el consentimiento informado (o, en el caso de no poder leer debido a una discapacidad visual, un miembro de su familia o la persona que lo administra lo lee literalmente) y que dan su consentimiento firmado.

### **7.1.2 Criterios de exclusión**

- Tratamiento sistémico previo para la RD, con la excepción de suplementos nutricionales o vitamínicos.
- Pacientes en pretratamiento con terapia anti-VEGF en el ojo estudiado. Se permite un pretratamiento con un agente anti-VEGF en el ojo contralateral al de estudio siempre cuando sea anterior a 3 meses.
- Tratamiento previo sistémico anti-VEGF, experimental o aprobado, en los tres meses anteriores a la inclusión del paciente. Este tratamiento no será permitido durante el estudio.
- Panfotocoagulación láser previa o láser focal en la mácula en el ojo estudiado.
- Evidencia de inflamación o infección en o alrededor del ojo estudiado.
- Pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales de la familia de tioglitazona.
- Cirugía ocular (incluida la cirugía de cataratas) en el ojo estudiado dentro de los tres meses anteriores a la inclusión.
- Pacientes con degeneración macular tardía (geográfica con afectación foveal o neovascular en el momento de la inclusión del estudio).
- Pacientes con enfermedades de la retina vascular, como oclusiones vasculares.
- Pacientes con otras enfermedades oculares que podrían conducir a una disminución de la agudeza visual.
- Presión arterial sistólica  $\geq 180$  mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mm Hg en la visita domiciliaria inicial.

- Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, síndrome coronario agudo u hospitalización por empeoramiento de una insuficiencia cardíaca, dentro de los 30 días anteriores.
- Conductores profesionales, profesión de riesgo o insuficiencia respiratoria (según los criterios de la ruta clínica de diagnóstico y tratamiento de la respiración con trastornos del sueño).
- Muy alta somnolencia diurna excesiva (>18 escala de somnolencia de Epworth).
- Pretratamiento con CPAP.
- Otro ensayo clínico dentro de los 30 días previos a la aleatorización.

### **7.1.3 Criterios para abandonar el estudio**

- Intolerancia a la CPAP.
- Descompensación de la diabetes hiperosmolar o cetoacidótica.
- Desarrollo de un síndrome coronario agudo o crisis hipertensiva.
- Desarrollo de edema macular significativo o cualquier complicación ocular que precise tratamiento médico o quirúrgico.
- Retirada del consentimiento informado.

Por otra parte, para el estudio de los parámetros de OCT-A con Matlab, se utilizó un grupo de sujetos control sin retinopatía diabética. Este grupo se obtuvo de entre todos aquellos pacientes remitidos de forma consecutiva por Endocrinología o Neumología a las consultas de Oftalmología, en los que se descartó la presencia de retinopatía diabética y que no entraron en la aleatorización CPAP / no CPAP.

## **7.2 DISEÑO**

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, no ciego y controlado con grupos paralelos.

### **7.2.1 Protocolo e intervención**

Se llevó a cabo una poligrafía respiratoria domiciliaria (NOX T3; Nox Medical Inc., Reykjavík, Islandia con oxímetro de pulso NONIN) (Figura 11) como prueba de cribado para decidir la aleatorización de los pacientes incluidos en el estudio o el final de su participación. La exploración y su interpretación siguieron las recomendaciones de la Academia Americana de Medicina del Sueño [118]. En aquellos casos en que los resultados del polígrafo respiratorio no eran concluyentes, se realizó una video-polisomnografía convencional, según los criterios de Rechtshaffen y la Asociación Americana de Trastornos del Sueño (ASDA) [119].





*Figura 13. Polígrafo NOX T3; Nox Medical Inc., Reykjavík, Islandia y pulsioxímetro NONIN utilizados en el ensayo clínico y ejemplo de colocación del dispositivo en el paciente.*

Se utilizó el índice de apnea-hipopnea (IAH) para establecer el diagnóstico y la gravedad del AOS. Este índice se calcula dividiendo el número de eventos de apnea e hipopnea entre el número total de horas de sueño [54] [120] [121]. Las apneas se definieron como el cese de al menos el 90% del flujo de aire durante un mínimo de 10 segundos. En cuanto a las hipopneas, como disminución igual o superior al 50% del flujo de aire durante al menos 10 segundos, asociada a una desaturación de al menos el 3%. Los eventos respiratorios se clasificaron como obstructivos si se acompañaban de esfuerzo respiratorio, centrales si no había esfuerzo respiratorio o mixtos cuando se observaban características combinadas.

Los pacientes con  $IAH \geq 10^{-1}$  se asignaron, mediante una tabla de aleatorización 1:1, a un brazo de tratamiento dietético y farmacológico convencional para la diabetes, y a otro brazo de tratamiento dietético y farmacológico además de CPAP nasal, por un período de 12 meses (Figura 12 y Tabla 2). Ambos ojos de cada paciente fueron incluidos en el estudio. En aquellos pacientes en los que uno de los

ojos requería tratamiento o cumplía alguno de los criterios de exclusión, se desestimó dicho ojo para análisis el cual recibió el tratamiento adecuado según la práctica clínica habitual en cada caso; el ojo contralateral que sí cumplía con los criterios de inclusión se pudo usar para el análisis.

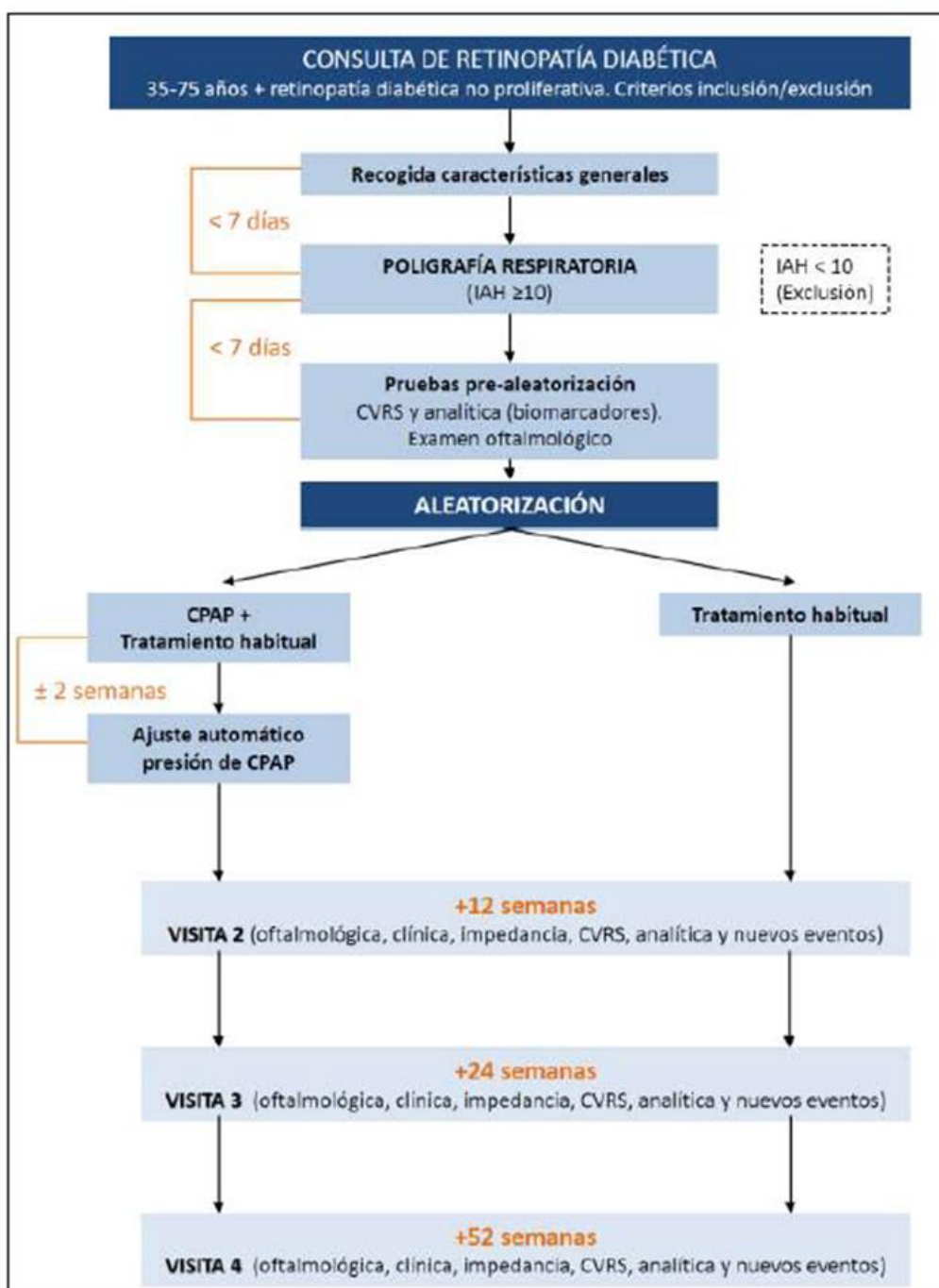


Figura 14. Diagrama de flujo del estudio

**Tabla 2.** Esquema del diseño del ensayo, procedimientos y fases.

Visita Nº	Basal	1	2	3
Tiempo (semanas desde aleatorización)		0	12	24
Período de ventana			± 7 días	± 7 días
Consentimiento informado	X			
Criterios inclusión/ exclusión	X			
Datos demográficos	X			
Historia clínica	X	X	X	X
Registro de medicación concomitante	X	X	X	X
Poligrafía respiratoria	X			
Constantes vitales		X	X	X
Características antropométricas		X	X	X
HbA1c y glucemia e insulinemia en ayunas		X	X	X
Análisis de sangre		X	X	X
Puntuación MAVC (ETDRS)		X	X	X
PIO		X	X	X
OCT		X	X	X
Exploración lámpara de hendidura		X	X	X
Retinografía		X	X	X
Aleatorización		X		
Lectura cumplimiento de CPAP			X	X
Registro de acontecimientos adversos			X	X
Registro de visitas no programadas			X	X
Registro de abandono (causa)			X	X
Observaciones	X	X	X	X
Revisión del CRD	X	X	X	X

*\*Abreviaturas: HbA1c: Hemoglobina glicosilada; MAVC: mejor agudeza visual corregida; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PIO: Presión intraocular; OCT: Tomografía de coherencia óptica; CPAP: Presión positiva continua en vías respiratorias; CRD: cuaderno de recogida de datos.*

En aquellos pacientes asignados al brazo de tratamiento de CPAP, la presión requerida se estableció mediante un dispositivo automático de CPAP denominado Airsense 10 TM (ResMed) (Figura 13). La selección de la presión de prescripción de la CPAP se basó en el percentil 95, calculado automáticamente durante todo el período de registro por el software del equipo y mediante el análisis visual de la señal de presión, determinada como la presión que cubrió el 95% del tiempo, excluyendo los períodos de fugas superior a 0,4 l/s y rechazando picos de presión bruscos.



*Figura 15. Equipo Airsense 10 TM (Resmed) utilizado en el ensayo.*

El estudio no supuso ningún gasto por parte de los participantes. Tanto el proyecto como el formulario de consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de investigación clínica del Hospital y cumplieron con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Anexo 1). El protocolo del estudio ha sido registrado en ClinicalTrials.gov con el código NCT02874313 (Anexo 2).

### **7.3 VARIABLES**

En primer lugar, se recogieron datos demográficos tales como la fecha de nacimiento y el sexo, así como las siguientes características antropométricas: peso (kg), talla (cm), Índice de Masa Corporal (IMC)(kg/m<sup>2</sup>), Índice de Masa Grasa (IFM)

(kg/ m<sup>2</sup>) y gasto energético o Metabolic Equivalent Task (METs-minuto/semana). El IMC se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros, mientras que el IFM se calcula dividiendo el peso de la grasa en kilogramos por la altura en metros al cuadrado [122]. Un equivalente metabólico (MET) se define como la cantidad de oxígeno consumido mientras se está sentado en reposo y es igual a 3,5 mlO<sub>2</sub>/kg/min. Expresa el costo energético de las actividades físicas como un múltiplo de la tasa metabólica en reposo [123].

Además, se registraron datos clínicos como la fecha de diagnóstico de la DM2 y de la RD, la dosis y fecha de inicio del tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, otros fármacos utilizados y comorbilidades, especialmente la hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, enfermedad coronaria y neuropatía autonómica. Se registraron algunos signos vitales como la presión arterial sistólica, diastólica y media (mmHg) o la frecuencia cardíaca (min<sup>-1</sup>).

También se realizó un análisis de sangre y se recogieron las siguientes variables: HbA1c, glucemia e insulinemia en ayunas, colesterol y triglicéridos, proteína-C-reactiva. Asimismo, se determinaron los índices HOMA y QUICKI. El modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina estimada o HOMA-IR ha sido ampliamente utilizado para la estimación de la resistencia a la insulina en la investigación; se calcula multiplicando la insulina plasmática en ayunas (FPI) por la glucosa plasmática en ayunas (FPG), y luego dividiéndola por la constante 22,5. Por su parte, el test del índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina o QUICKI se puede determinar a partir de una transformación matemática de los niveles de glucosa en sangre en ayunas y de insulina plasmática [124-126].

Las variables medidas con el polígrafo respiratorio fueron: tiempo de registro (min), apneas obstructivas del sueño, apneas centrales, apneas mixtas, hipopneas ( $h^{-1}$ ), índice de apnea-hipopnea ( $h^{-1}$ ), tiempo de  $SpO_2 < 90\%$  (min), media de  $SpO_2$  nocturna (%),  $SpO_2$  mínima (%), índice de desaturaciones ( $h^{-1}$ ). Igualmente, se realizó un recuento de las horas de uso de CPAP, para la verificación del cumplimiento mediante la lectura directa del contador automático de cada máquina para los pacientes asignados a la rama de tratamiento del CPAP.

Por otro lado, la MAVC se evaluó mediante el gráfico ETDRS a una distancia de 4 metros. También se realizó un examen del polo anterior y posterior en una lámpara de hendidura y la determinación de la presión intraocular utilizando un tonómetro de aplanación corneal Goldman, al inicio del estudio. Asimismo, se realizó retinografía color y tomografía de coherencia óptica (OCT y OCT-A). Estos procedimientos se repitieron a los 6 y 12 meses.

### **7.3.1 Cálculo del AVR**

A los pacientes se les dilató la pupila con gotas de tropicamida +/- fenilefrina y se realizaron retinografías registrando los campos F1 (disco óptico), F2 (mácula) y F3 (temporal a la mácula) de ambos ojos ( $35^\circ$  no fotografías estereoscópicas). Se utilizó una cámara retiniana Topcon TRC-50IX ® con software Imagenet 2000 ® y las imágenes se guardaron en formato JPEG o TIFF. Al mismo tiempo, se registró en una hoja de trabajo el grado de retinopatía diabética (leve, moderada o severa).



*Figura 16. Cámara retiniana Topcon TRC-50IX (Imaginet 2000).*

Se calculó el diámetro de los vasos retinianos a partir de fotografías digitalizadas del fondo del ojo utilizando el software de análisis Sirius® (grupo VARPA, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña). Se trata de una aplicación web que consiste en un sistema automatizado (o semiautomatizado) para estimar el AVR en imágenes en color de la retina, de una forma más fiable que la realizada manualmente por un oftalmólogo experto. El AVR se calcula principalmente como la relación entre la suma de los calibres de las arterias y la suma de los calibres de las venas en varias circunferencias centradas en el disco óptico.

Esta metodología implica los siguientes pasos que se realizan secuencialmente hasta obtener el parámetro AVR:



- El punto de partida es la ubicación del disco óptico seleccionando el centro del círculo en el centro del nervio óptico en la propia imagen y ajustando el radio (Figura 14).
- El siguiente paso es la determinación de una región de interés apropiada, seleccionando varios radios de extracción alrededor del nervio óptico. Cuantos más radios se seleccionen, más medidas realizará el sistema, por lo que conseguiremos una mayor exactitud y fiabilidad de la medición (Figura 15).
- Posteriormente, se calcula el calibre de estos vasos en las áreas de intersección con las circunferencias, así como también se clasifican los vasos como “arterias” o “venas” (Figura 16). Este es el paso más difícil de todo el proceso debido a la variabilidad en el contraste de vasos entre pacientes e intrapacientes. Existe la posibilidad de modificar manualmente la etiqueta de "arteria" o "vena" por parte del operador, en caso de que haya un error de identificación, en el análisis semiautomático. También existe la opción de etiquetar un vaso como "desconocido" o eliminar una etiqueta previamente marcada.
- Finalmente calculamos el AVR utilizando la información obtenida en los pasos anteriores. Se guardan las imágenes con toda la información del calibre de los vasos (Figura 16) pudiéndose exportar todos los datos en formato excel indicando la fecha del resultado obtenido, el diámetro arteriolar medio, el diámetro medio de las venas y el AVR.

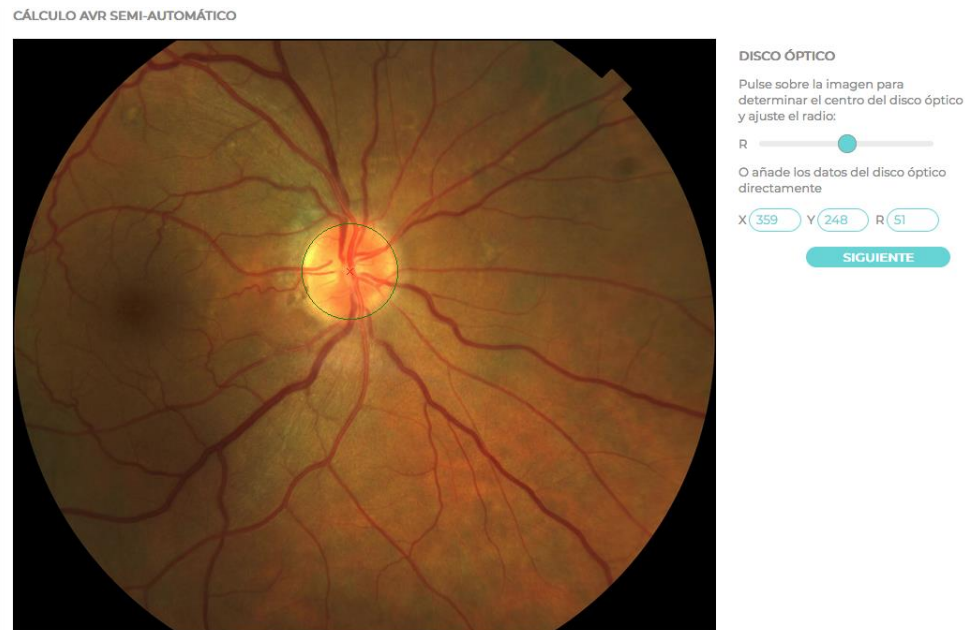


Figura 17. Localización y centrado del disco óptico utilizando el Software de análisis Sirius. Imagen de retinografía F1 35° del ojo derecho de uno de los pacientes del estudio, el centro del círculo se selecciona justo en el centro del nervio óptico.

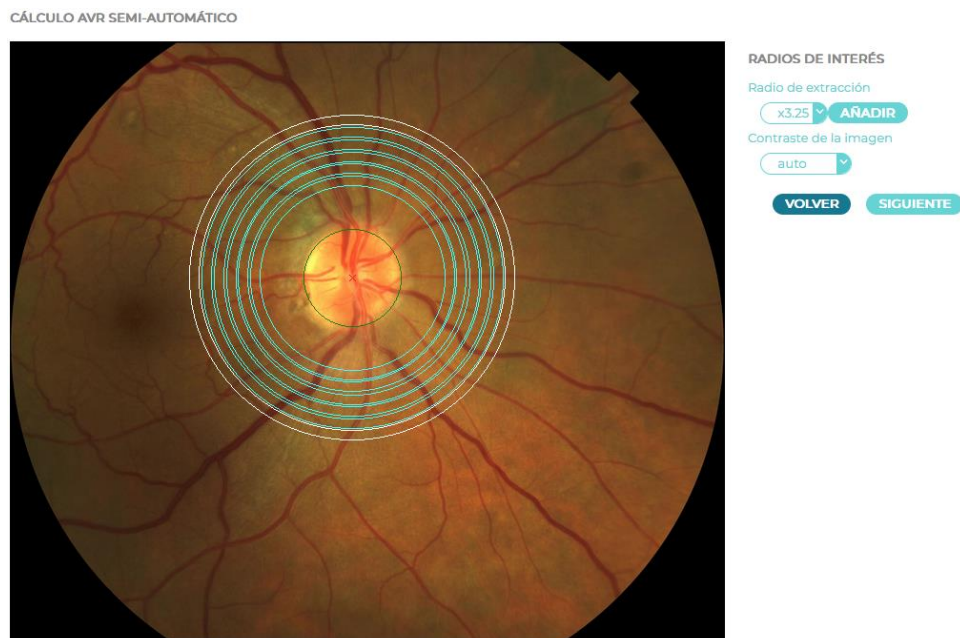


Figura 18. Proceso de selección de los radios de interés alrededor del nervio óptico, mediante el Software de análisis Sirius. Retinografía F1, 35°, del ojo derecho de un paciente del estudio.

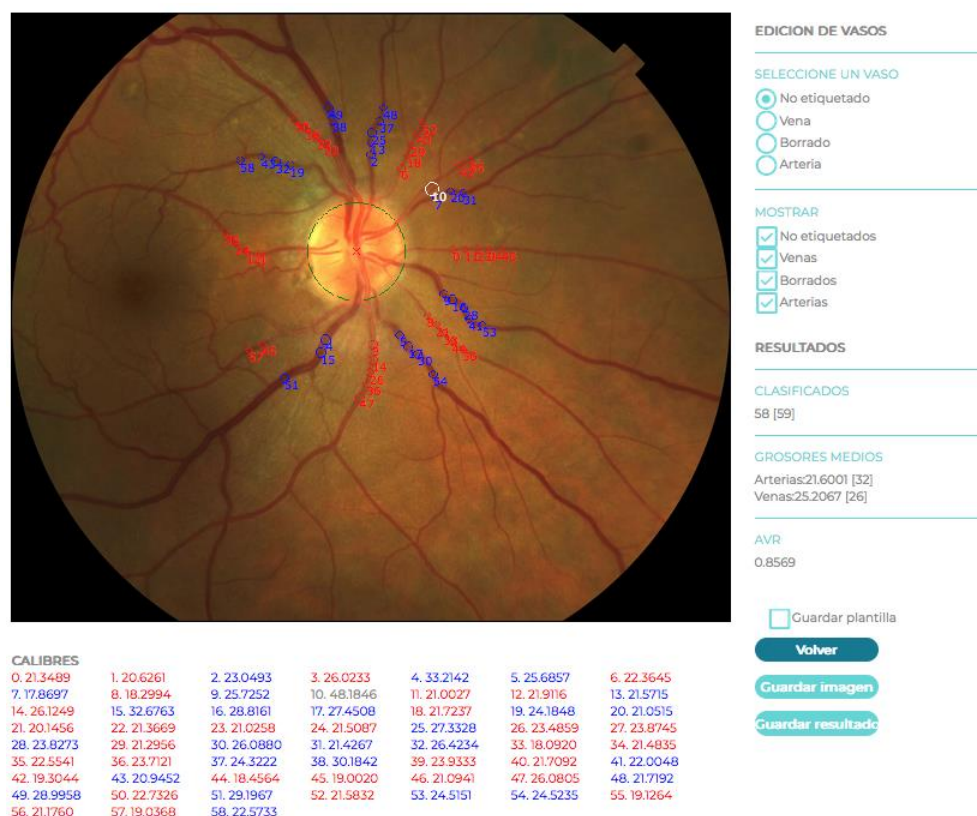


Figura 19. Etiquetado de los vasos y cálculo del AVR. Se obtienen las medidas del diámetro de vénulas (datos en azul) y arteriolas (en rojo) para cada intersección marcada, así como el parámetro AVR, pudiendo guardar la imagen o exportar los datos numéricos en formato excel.

### 7.3.2 Tomografía de coherencia óptica (OCT y OCT-A)

Las imágenes se tomaron con el mismo equipo de alta definición (HD) / dominio espectral (SD), Cirrus (versión 5.0, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA, EE. UU.) (Figura 17). Se tomó al menos una imagen de 3 x 3 mm centrada en la fóvea, de cada uno de los ojos de interés.



*Figura 20. Equipo de OCT de alta definición (HD) / dominio espectral (SD), Cirrus (versión 5.0, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) utilizado en el ensayo.*

La OCT-A es una modalidad de imagen retiniana no invasiva de reciente aparición que permite la visualización de la estructura vascular a profundidades predefinidas a partir de la detección del movimiento de la sangre a través de la vasculatura retiniana. De esta forma, las imágenes de OCT-A nos permiten medir las características de las zonas vasculares y avasculares foveales. Los parámetros extraídos de esta región pueden utilizarse como factores pronósticos que determinen si el paciente padece determinadas patologías. La extracción manual de estos parámetros biomédicos es un proceso largo, tedioso y subjetivo, que introduce una importante variabilidad intra e interexpertos, lo que penaliza la utilidad de las medidas.

Nuestro objetivo fue la utilización de un sistema totalmente automático que permitiera la segmentación y la medición objetiva de la región de la ZAF facilitando el trabajo del experto, aumentando la productividad y viabilizando el uso de este tipo de biomarcadores vasculares.

Las imágenes con artefactos que pudieran comprometer el análisis cuantitativo posterior fueron excluidas, así como se eliminaron del estudio los cortes con errores de segmentación significativos.

Los parámetros que se obtuvieron tras el análisis de las imágenes OCT-A 3x3mm fueron:

1. Índice de diámetro vascular (IDV),
2. Densidad de área vascular (DV),
3. Densidad del esqueleto vascular (DEV),
4. Índice de perímetro vascular (IPV),
5. Índice de complejidad vascular (ICV),
6. Zona de deterioro de flujo,
7. Flujo,
8. Tamaño del pixel y
9. Umbral.

Para medir estos parámetros, la imagen OCT-SD “*en face*” (corte coronal) en escala de grises 2D se convirtió primero en una imagen 8-bit (586 x 585 píxeles), abarcando un área de 3x3 mm<sup>2</sup> alrededor de la fóvea (1 pixel  $\approx$  5,13 x 5,13  $\mu$ m<sup>2</sup>). Esta imagen fue convertida en una imagen binaria utilizando diferentes métodos (filtros hessianos, umbrales globales y adaptativos) utilizando ejecutables desarrollados en MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

Primero, un área dentro de la ZAF fue seleccionada tres veces con un círculo de radio fijo (50 píxeles) para establecer la relación señal-ruido basal en el umbral

global. Entonces, se procesó la imagen con un filtro de sombrero de copa o “*top-hat*” con un tamaño de ventana de 12 píxeles. A continuación, esta imagen se procesó de manera independiente para crear dos imágenes binarias distintas: una creada con los filtros hessianos y la otra mediante los umbrales adaptativos. Por último, los dos mapas vasculares binarios resultantes se combinaron para formar la imagen final. Solamente los píxeles que se detectaban en ambas versiones binarias (umbral hessiano y adaptativo) fueron incluidos en la imagen final binaria.

Una vez adquirida la imagen binaria, la DV se calculó como una proporción sin unidades del total del área de la imagen ocupada por la señal OCT-A detectada (píxeles blancos) comparada con el área total de la retina (número total de píxeles),

$$DV = \frac{(\sum_{(i,j)}^n B_{(i,j)})^2}{(\sum_{(i,j)}^n X_{(i,j)})^2}$$

donde  $B_{(i,j)}$ , representa los píxeles ocupados por los vasos sanguíneos (píxeles blancos en la imagen binaria) y  $X_{(i,j)}$  son todos los píxeles en la imagen binaria. Las coordenadas  $(i,j)$  en este caso hacen referencia a los píxeles en la imagen OCT-A binaria (asumiendo una imagen con un vector de píxeles  $N \times N$ ). El sumatorio de  $B_{(i,j)}$  y  $X_{(i,j)}$  están al cuadrado porque son áreas de dos dimensiones dentro de la imagen (ocupando longitud y ancho en el mismo espacio).

Las imágenes del esqueleto de los vasos se crearon eliminando iterativamente los píxeles del límite exterior de la imagen binaria, vascularización pixelada en blanco hasta que solamente 1 píxel permanezca a lo largo de la dirección del ancho de los

vasos. DEV representa la longitud de los vasos sanguíneos (píxeles/píxeles<sup>2</sup>) basado en la imagen SD-OCTA-A “esqueletonizada”, calculado tal como se indica a continuación:

$$DEV = \frac{\sum_{(i,j)}^n L_{(i,j)}}{(\sum_{(i,j)}^n X_{(i,j)})^2}$$

donde  $L_{(i,j)}$ , representa los píxeles ocupados por la longitud del vaso sanguíneo (píxeles blancos en la imagen esqueletonizada) y  $X_{(i,j)}$  son todos los píxeles en la imagen esqueletonizada. Las coordenadas  $(i,j)$  en este caso hacen referencia a los píxeles en la imagen OCT-A esqueletonizada (asumiendo una imagen con un vector de píxeles  $N \times N$ ). En este caso, el sumatorio de la notación  $L_{(i,j)}$  no está al cuadrado porque es una medida unidimensional de la longitud dentro de la imagen esqueletonizada. Sin embargo,  $X_{(i,j)}$  sí que se mantiene al cuadrado para tener en cuenta las dos dimensiones de la imagen esqueletonizada como un conjunto. La dimensión fractal de cada imagen esqueletonizada podrá entonces ser calculada haciendo uso de un método de contar cubos o “*box-counting*”. Por lo tanto, la dimensión fractal proporciona un índice de la complejidad vascular de la red capilar.

El IDV fue calculado utilizando la imagen binaria de los vasos sanguíneos y la imagen del esqueleto, para conseguir la media del calibre de los vasos en la imagen SD-OCT-A (píxeles) de la siguiente manera:

$$IDV = \frac{(\sum_{(i,j)}^n B_{(i,j)})^2}{\sum_{(i,j)}^n L_{(i,j)}}$$

donde,  $B_{(i,j)}$  representa los píxeles ocupados por el área de los vasos (píxeles blancos en dos dimensiones, representando tanto longitud como anchura en la imagen binaria) y  $L_{(i,j)}$  son los píxeles ocupados por la longitud de los vasos sanguíneos (píxeles blancos unidimensionales representando la longitud de la imagen eskeletonizada).

Cabe mencionar que para este análisis de la vascularización retiniana mediante OCT-A, se realizó una comparación entre el grupo total de pacientes con RDNP y un grupo control de pacientes diabéticos que no padecían de retinopatía.

Las imágenes de OCT fueron grabadas y almacenadas en el centro. Al mismo tiempo, la información recopilada fue utilizada por el investigador para evaluar la situación de la actividad de la enfermedad, es decir, las decisiones sobre el rescate con tratamiento (para pacientes sin edema macular inicial) o un nuevo tratamiento en pacientes con edema macular inicial.

## **7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Asumiendo una desviación estándar común en el AVR de 0,09, se necesitó un tamaño muestral de 40 pacientes por grupo (CPAP y no-CPAP) para detectar como estadísticamente significativa una diferencia en AVR mayor o igual a 0,06 unidades,



utilizando contraste bilateral, con un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,2 y una tasa de abandono estimada del 10%.

El análisis por intención a tratar incluyó a todos los pacientes aleatorizados, mientras que el análisis por protocolo comprendió solamente los pacientes que completaron el estudio y, en el caso del grupo tratado con CPAP, los que lograron una adherencia superior a 4 h/noche. No se realizó la imputación de los datos faltantes.

En el análisis de eficacia, se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA) para comparar el cambio en las variables estudiadas a los 6 y 12 meses, para el grupo de CPAP versus el grupo de control, con el grupo de tratamiento como factor y el recuento inicial del valor inicial de variable evaluada, hemoglobina glicosilada, presión arterial media, índice de masa corporal e índice de apnea-hipopnea como covariables. El supuesto de homogeneidad de las varianzas se estudió mediante el test de Levene. La homocedasticidad se evaluó mediante el trazado de un diagrama de dispersión de los residuos estandarizados frente a lo predicho, y también se probó la homogeneidad de las pendientes de regresión.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student, la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Chi-cuadrado según el tipo de variable y su distribución. Para los análisis de seguridad, las comparaciones entre los grupos de tratamiento se realizaron con la prueba exacta de Fisher. Las relaciones entre los parámetros se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson y modelos de regresión lineal multivariante. Todos los análisis fueron bilaterales y el

nivel de significación fue de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 24.0 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.).

En cuanto al análisis correspondiente a la parte de OCT-A con Matlab, una vez verificado el ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kruskal-Wallis, los datos se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de la t-Student. La relación entre las variables retinianas y los parámetros de sueño y control glucémico se evaluaron mediante el análisis de correlación de Pearson.

## **7.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Aunque hay una creciente evidencia de la asociación entre la AOS y las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, la relación con la RD sigue siendo débil. De hecho, el estudio sistemático de los trastornos respiratorios del sueño como factor de mal control adicional no se ha incluido en ninguna guía clínica nacional o internacional de manejo de recomendaciones sobre la RD.

La efectividad de la CPAP para revertir los trastornos del control glucémico no está establecida en absoluto. Todavía no hay información de ensayos clínicos sobre la CPAP y sus efectos sobre la RD. Por otro lado, la indicación del tratamiento con CPAP para la prevención de la morbilidad-mortalidad cardiovascular en pacientes con AOS sin somnolencia diurna excesiva todavía no está aceptado.

Los pacientes para quienes se estableció una indicación de estudio urgente en el diagnóstico clínico y el tratamiento de enfermedades respiratorias con trastornos del sueño fueron excluidos del proyecto. Asimismo, aquellos pacientes con RD y edema macular o complicaciones oculares de la DM que requerían tratamiento inmediato en alguno de los ojos, recibieron el tratamiento adecuado en cada caso según la práctica clínica habitual y dicho paciente se desestimó para la inclusión en el ensayo.



## **8. RESULTADOS**



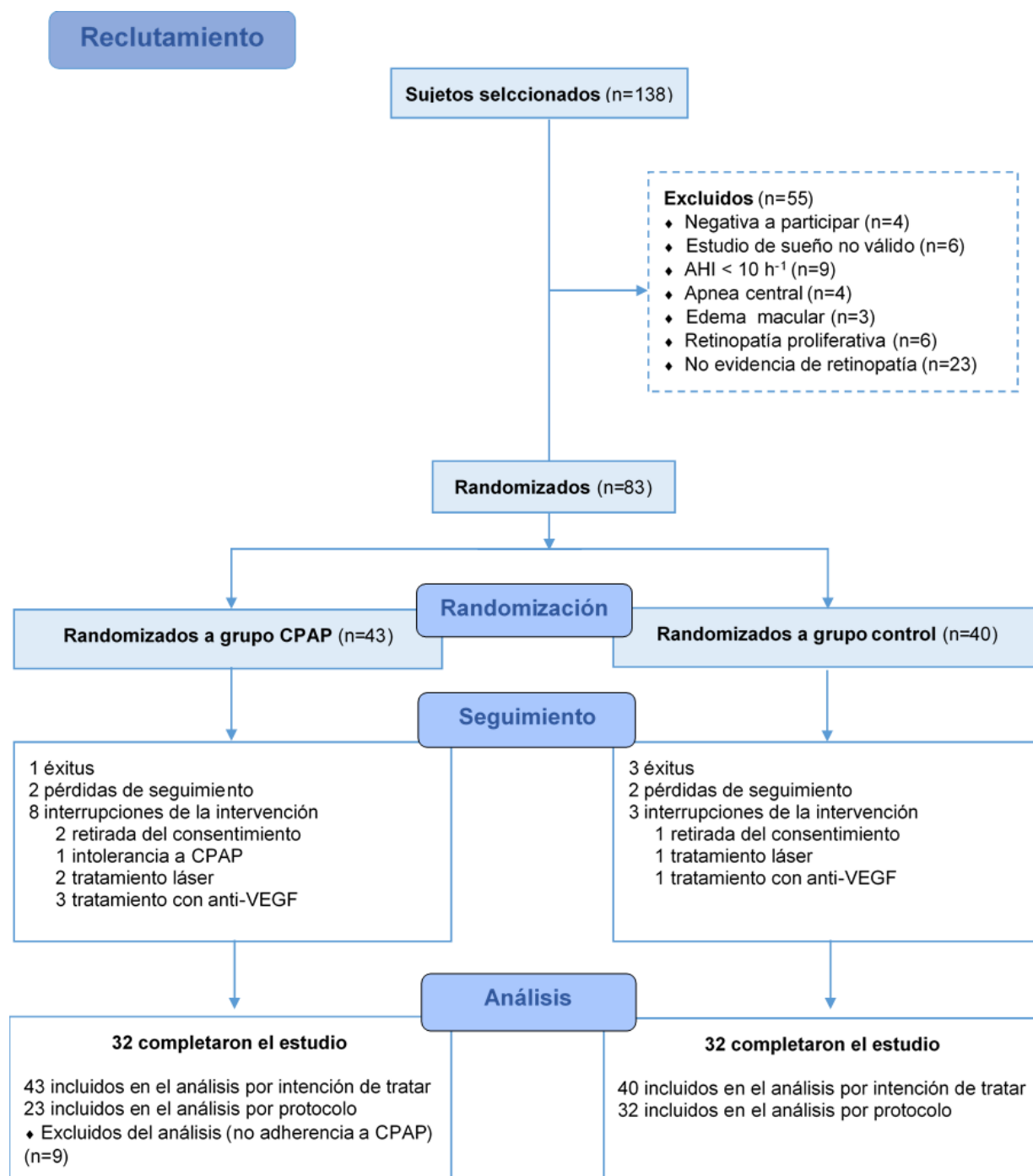
## **8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

Un total de 138 pacientes con DM2 y RDNP fueron elegibles para entrar en el estudio; de todos ellos, 83 pacientes con AOS fueron aleatorizados para recibir tratamiento con CPAP (n=43) o control (n=40). Finalmente, 32 pacientes del grupo CPAP y 32 del grupo control concluyeron los 12 meses de intervención. Los principales motivos de exclusión fueron: ausencia de RD en el momento de la exploración (n=23), presencia de retinopatía proliferativa (n=6) o estudio del sueño no valorable (n=6), entre otros (apnea central, edema macular, HAI <10h<sup>-1</sup>). El diagrama de flujo del estudio se ilustra en la Figura 13.

Los dos grupos eran homogéneos en cuanto a las características generales, parámetros de sueño, metabolismo hidrocarbonado y afectación ocular basal. Así, la edad media de los sujetos del estudio fue de 65 ± 11 años en el grupo CPAP y de 66 ± 12 en el grupo control; el IMC medio fue de 30,1 ± 4,1 Kg/m<sup>2</sup> y 31,0 ± 4,8 Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. En cuanto a los valores de HbA1c, estos fueron de 8,0 ± 1,2 (grupo CPAP) y 7,9 ± 1,4 (grupo control). Aproximadamente el 16% y el 5% de la población de estudio en cada grupo eran fumadores. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la actividad física y el tratamiento concomitante.

Las Tablas 3 y 4 resumen las características generales de los sujetos de estudio, así como los parámetros analíticos examinados.

Figura 19. Diagrama de flujo del estudio.





**Tabla 3.** Características generales de los sujetos de estudio.

		CPAP (n=43)	Control (n=40)	p
<b>Mujeres, n (%)</b>		14 (33)	14 (35)	0.499
<b>Edad, años</b>		65 ± 11	66 ± 12	0.663
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b>		30,1 ± 4,1	31,0 ± 4,8	0.347
<b>Fumador</b>	<b>Activo, n (%)</b>	7 (16)	2 (5)	0.161
	<b>Ex-fumador, n (%)</b>	14 (33)	19 (48)	
	<b>No fumador, n (%)</b>	22 (51)	19 (48)	
<b>Consumo de alcohol, g/día</b>		4 ± 14	5 ± 13	0.659
<b>Duración de la diabetes desde el diagnóstico, años</b>		17 ± 10	15 ± 10	0.399
<b>Duración de la retinopatía diabética, años</b>		2 ± 3	3 ± 4	0.562
<b>Presión arterial sistólica, mmHg</b>		140 ± 22	134 ± 20	0.150
<b>Presión arterial diastólica, mmHg</b>		78 ± 15	74 ± 13	0.278
<b>Frecuencia cardiaca, min<sup>-1</sup></b>		99 ± 14	93 ± 14	0.963
<b>Tratamiento habitual</b>	<b>Antidiabéticos orales</b>	33 (77)	29 (73)	0.424
	<b>Insulina</b>	30 (70)	26 (65)	0.409
	<b>Otros</b>	41 (95)	36 (90)	0.304
<b>Comorbilidades</b>	<b>Índice de comorbilidad de Charlson ajustada</b>	7 ± 2	7 ± 2	0.657
	<b>Neuropatía autonómica, n (%)</b>	7 (16)	3 (8)	0.187
	<b>Enfermedad renal, n (%)</b>	20 (47)	14 (35)	0.200
	<b>Hipertensión arterial n (%)</b>	28 (65)	29 (73)	0.313
	<b>Dislipemia, n (%)</b>	33 (77)	25 (63)	0.120
	<b>Enfermedad coronaria isquémica, n (%)</b>	8 (19)	4 (10)	0.212
	<b>Fallo cardíaco, n (%)</b>	5 (12)	6 (15)	0.448
	<b>Insuficiencia vascular periférica, n (%)</b>	6 (14)	7 (18)	0.443
	<b>Enfermedad cerebrovascular, n (%)</b>	8 (19)	1 (3)	0.019
<b>Nivel de actividad física</b>	<b>Baja, n (%)</b>	18 (42)	11 (28)	0.358
	<b>Moderada, n (%)</b>	15 (35)	19 (48)	
	<b>Alta, n (%)</b>	10 (23)	10 (25)	

\* Los datos se presentan como media ± desviación estándar o porcentaje, según su categoría. Comparación de medias mediante la prueba t de Student y chi-cuadrado.

Abreviaturas: IMC= índice de masa corporal, CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias.

**Tabla 4.** Comparación de parámetros analíticos entre los dos grupos de estudio

	CPAP (n=43)	Control (n=40)	p
Glucosa en ayunas, mg/dl	164 ± 64	164 ± 65	0,988
Insulina, µU/ml	18,9 ± 13,5	19,4 ± 15,2	0,768
HbA1c, %	8,0 ± 1,2	7,9 ± 1,4	0,711
HOMA-IR	3,85 ± 3,62	3,27 ± 2,21	0,639
QUICKI	0,334 ± 0,044	0,332 ± 0,035	0,878

\*Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Comparación de medias mediante la prueba t-Student.

*Abreviaturas: HbA1c = hemoglobina glicosilada; HOMA-IR = Modelo Homeostático para evaluar la Resistencia a la Insulina; QUICKI = Índice de Verificación de Sensibilidad a la Insulina Cuantitativa; CPAP = presión positiva continua en vía aérea.*

La medición de los parámetros oculares entre los dos grupos de estudio al comienzo del ensayo se presenta en la Tabla 5. La prevalencia de retinopatía diabética leve fue del 68 % y del 84 % en el grupo CPAP y grupo control, respectivamente.

**Tabla 5.** Comparación entre los parámetros oculares entre los dos grupos de estudio en la visita basal.

		CPAP (n=43)	Control (n=40)	p
<b>Grado de retinopatía diabética</b>				0,180
	<b>Leve, n (%)</b>	28 (68)	31 (84)	
	<b>Moderada, n (%)</b>	11 (27)	6 (16)	
	<b>Severa, n (%)</b>	2 (5)	0	
<b>Biomicroscopía</b>				0,580
	<b>Cristalino transparente, n (%)</b>	3 (9)	1 (3)	
	<b>Catarata, n (%)</b>	21 (62)	23 (68)	
	<b>Pseudofaquia, n (%)</b>	10 (29)	10 (29)	
<b>Agudeza visual (equivalente decimal)</b>		0,80 (0,63-1,00)	0,80 (0,56-0,97)	0,642
<b>Presión intraocular, mmHg</b>		15 (12-16)	14 (14-18)	0,469
<b>Retinografía</b>				
	<b>Microaneurismas-hemorragias, n</b>	19 (10-52)	12 (6-47)	0,150
	<b>Exudados duros, n (%)</b>	26 (63)	17 (47)	0,115
	<b>Exudados blandos, n (%)</b>	9 (22)	6 (17)	0,385
	<b>IRMA n (%)</b>	1 (2)	0	0,532
	<b>AVR</b>	0,89 ± 0,09	0,87 ± 0,07	0,546
<b>Tomografía de coherencia óptica</b>				
	<b>Grosor de subcampo central, µm</b>	267 ± 35	269 ± 32	0,808
	<b>Volumen del cubo, mm<sup>3</sup></b>	9,95 (9,50-10,58)	9,90 (9,70-	0,237
	<b>Grosor promedio del cubo, µm</b>	280 (265-293)	275 (269-286)	0,230
	<b>Células ganglionares</b>	75 ± 12	73 ± 14	0,395

\* Los datos se presentan como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o porcentaje, según su categoría y distribución. Comparación de medias mediante pruebas t-Student, U-Mann-Whitney y chi-cuadrado.

Abreviaturas: IRMA= Anomalia Microvascular Intrarretiniana; AVR= Relacion arteriola-venula; CPAP= presión positiva continua en la vía aérea.

## **Resultados**

---

Durante el estudio también se analizó la adherencia al tratamiento con CPAP. Más del 75% de los pacientes asignados a terapia con CPAP cumplieron adecuadamente el tratamiento durante los 12 meses de intervención (tiempo de uso > 4 horas/noche). Se observó un cumplimiento superior a 6 horas por noche en el 50% de los sujetos al final del período de 12 meses. En la Tabla 6 se muestra la información referente al tratamiento y seguimiento.

Tampoco se produjeron diferencias en cuanto al tratamiento antidiabético entre los dos grupos del estudio durante todo el periodo de seguimiento (Tabla 7).

Tabla 6. Tratamiento y seguimiento con CPAP.

		Grupo CPAP (n=43)
<b>Titulación automática de la presión de CPAP</b>		
	Tiempo registro, h	6 ± 3
	IAH residual, h <sup>-1</sup>	2,7 ± 1,8
	Tiempo de fugas, %	4,9 ± 8,3
	Presión media, cmH <sub>2</sub> O	8 ± 2
	Presión prescrita, cmH <sub>2</sub> O	9 ± 1
<b>Adherencia a la CPAP</b>		
	<b>Horas de uso</b>	
	3 meses, h/noche	5,9 ± 2,1
	6 meses, h/noche	4,9 ± 2,7
	12 meses, h/noche	5,0 ± 2,7
	<b>IAH residual</b>	
	3 meses, h <sup>-1</sup>	3,2 ± 3,6
	6 meses, h <sup>-1</sup>	3,0 ± 4,0
	12 meses, h <sup>-1</sup>	1,7 ± 1,1
	<b>Cumplimiento &gt; 4 horas/noche</b>	
	3 meses, %	81,3
	6 meses, %	71,0
	12 meses, %	76,7
	<b>Cumplimiento &gt; 5 horas/noche</b>	
	3 meses, %	71,9
	6 meses, %	61,3
	12 meses, %	60,0
	<b>Cumplimiento &gt; 6 horas/noche</b>	
	3 meses, %	59,4
	6 meses, %	41,9
	12 meses, %	50,0

\*Abreviaturas: IAH= Índice apnea-hipopnea; CPAP= Presión positiva continua en vía aérea.

**Tabla 7.** Modificaciones en tratamiento habitual

		<b>Grupo CPAP (n=43)</b>	<b>Grupo control (n=40)</b>	<b>p</b>
<b>Visita 3 meses</b>				
	Cualquier cambio, %	27,0	20,6	0,362
	Antidiabéticos orales, %	14,7	9,1	0,372
	Insulina, %	19,4	9,4	0,205
	Otros fármacos, %	13,9	19,4	0,392
<b>Visita 6 meses</b>				
	Cualquier cambio, %	20,0	25,0	0,431
	Antidiabéticos orales, %	6,7	10,7	0,467
	Insulina, %	12,9	7,4	0,404
	Otros fármacos, %	10,0	18,5	0,294
<b>Visita 12 meses</b>				
	Cualquier cambio, %	39,3	30,0	0,320
	Antidiabéticos orales, %	8,3	15,4	0,373
	Insulina, %	29,2	11,5	0,114
	Otros fármacos, %	33,3	26,9	0,426

\*Abreviaturas: CPAP= Presión positiva continua en vía aérea.

## **8.2 EFECTO DE LA CPAP SOBRE LA VASCULARIZACIÓN RETINIANA**

### **8.2.1 CPAP y ratio arteriola vénula (AVR)**

Con respecto al criterio principal de valoración, el análisis por intención de tratar no mostró diferencias significativas en el cambio del AVR a los 12 meses de tratamiento entre el grupo CPAP y el grupo de atención habitual [Diferencia de medias = 0,065; IC95% (-0,014 a 0,144);  $p=0,105$ ] (Tabla 8) (Figura 20). Sin embargo, el tratamiento con CPAP se asoció con un aumento significativo del diámetro arteriolar [Diferencia de medias = 2,001  $\mu\text{m}$ ; IC95% (0,132 a 3,870);  $p=0,036$ ] y una disminución casi significativa del diámetro venular [Diferencia de medias = -1,989  $\mu\text{m}$ ; IC95% (-4,023 a 0,046);  $p=0,055$ ] (Figuras 21 y 22). Esto es, la terapia con CPAP aumentó en 2,001  $\mu\text{m}$  el grosor de las arteriolas, mientras que redujo en 1,989  $\mu\text{m}$  el diámetro de las vénulas en los pacientes con RDNP al cabo de 12 meses de intervención. Por el contrario, el análisis por protocolo mostró que el tratamiento con CPAP durante 12 meses se asoció con un aumento en el ratio AVR [diferencia de medias = 0,090; Intervalo de confianza (IC95%) (0,006 a 0,174);  $p=0,035$ ] así como en el diámetro arteriolar [Diferencia de medias = 2,384  $\mu\text{m}$ ; IC95% (0,202 a 4,567);  $p=0,033$ ], con una reducción casi significativa del diámetro venular [Diferencia de medias = -2,372  $\mu\text{m}$ ; IC95% (-4,754 a 0,010);  $p=0,051$ ]. O lo que es lo mismo, el diámetro arteriolar retiniano medio en el grupo de diabéticos con RDNP y tratamiento con CPAP se vio incrementado en 2,384  $\mu\text{m}$ , es decir, fue superior al obtenido en el grupo de diabéticos con RDNP y atención habitual sin CPAP. En cuanto al grosor venular, éste se vio reducido en 2,372  $\mu\text{m}$ , siendo inferior en comparación con el obtenido en el grupo de diabéticos con RDNP y medicación habitual sin CPAP (Tabla 8).

No se detectaron diferencias significativas en el AVR a los seis meses de tratamiento tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo.

### **8.2.2 CPAP y grosor macular**

Con respecto al valor basal, el análisis por intención de tratar puso de manifiesto una reducción significativa en el grupo tratado con CPAP frente al grupo control del grosor del subcampo central [Diferencia de medias =  $-7,85 \mu\text{m}$ , IC95% ( $-13,57$  a  $-2,13$ );  $p=0,008$ ], del volumen del cubo [Diferencia de medias =  $-0,21 \text{ mm}^3$ , IC95% ( $-0,37$  a  $-0,05$ );  $p=0,009$ ] y del grosor promedio del cubo [Diferencia de medias =  $-3,94 \mu\text{m}$ , IC95% ( $-7,74$  a  $-0,14$ )  $p=0,042$ ] sin alcanzar el umbral de significación estadística en el grosor de las células ganglionares [Diferencia de medias =  $-2,80 \mu\text{m}$ , IC95% ( $-6,01$  a  $0,419$ )  $p=0,088$ ] (Tabla 8). Todo ello, pone de manifiesto que 12 meses de tratamiento con CPAP tiene un impacto sobre el grosor macular, induciendo una reducción del mismo [127].

El análisis por protocolo confirma los mismos hallazgos, aunque la reducción en el grosor promedio del cubo no llega a alcanzar significación estadística (Tabla 8). Por otra parte, seis meses de intervención no resultan suficientes para inducir los cambios identificados al año, ni en el análisis por intención de tratar ni en el análisis por protocolo.



### **8.2.3 Agudeza visual y PIO**

Por otro lado, no se detectaron diferencias significativas ni en la agudeza visual ( $p=0,320$  y  $p=0,099$  en el análisis por intención de tratar y por protocolo) ni en la presión intraocular ( $p=0,615$  y  $p=0,559$ , respectivamente) tras 12 meses de tratamiento (Tabla 9) (Figuras 23 y 24).

## Resultados

**Tabla 8.** Cambios en los parámetros retinianos a los 12 meses después de la intervención.

	CPAP			Control			Diferencia entre grupos		p
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
Análisis por intención de tratar									
AVR	51	0	-0,053 a 0,054	43	-0,065	-0,123 a -0,007	0,065	-0,014 a 0,144	0,105
Diámetro arteriolar, μm	51	0,71	-0,556 a 1,975	43	-1,291	-2,666 a 0,084	2,001	0,132 a 3,870	0,036
Diámetro venular, μm	51	-1,646	-3,143 a -0,150	43	0,342	-1,036 a 1,720	-1,989	-4,023 a 0,046	0,055
Grosor del subcampo central, μm	58	-4,17	-8,12 a -0,22	53	3,68	-0,46 a 7,81	-7,85	-13,57 a -2,13	0,008
Volumen del cubo, mm3	58	-0,15	-0,26 a -0,04	50	0,06	-0,05 a 0,18	-0,21	-0,37 a -0,05	0,009
Grosor promedio del cubo, μm	58	-2,05	-4,66 a 0,56	52	1,89	-0,87 a 4,64	-3,94	-7,74 a 0,14	0,042
Células ganglionares	56	-2,94	-5,15 a -0,78	48	-0,17	-2,53 a 2,19	-2,80	-6,01 a 0,419	0,088
Análisis por protocolo									
AVR	34	0,026	-0,037 a 0,088	43	-0,065	-0,121 a -0,009	0,090	0,006 a 0,174	0,035
Diámetro arteriolar, μm	34	1,093	-0,514 a 2,699	43	-1,291	-2,769 a 0,186	2,384	0,202 a 4,567	0,033
Diámetro venular, μm	34	-1,646	-3,259 a -0,034	43	0,726	-1,027 a 2,478	-2,372	-4,754 a 0,010	0,051
Grosor del subcampo central, μm	41	-4,88	-9,06 a -0,70	53	3,68	0,01 a 7,35	-8,56	-14,12 a -3,00	0,003
Volumen del cubo, mm3	41	-0,14	-0,28 a -0,01	50	0,06	-0,06 a 0,19	-0,21	-0,39 a -0,02	0,028
Grosor promedio del cubo, μm	41	-1,59	-4,84 a 1,67	52	1,89	-1,00 a 4,77	-3,47	-7,82 a 0,88	0,116
Células ganglionares	40	-1,85	-4,24 a 0,54	48	-0,17	-2,34 a 2,01	-1,68	-4,91 a 1,55	0,303

\*Se evalúan la totalidad de los ojos examinados en cada paciente.

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; AVR= Relación arteriola-vénula; CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias.

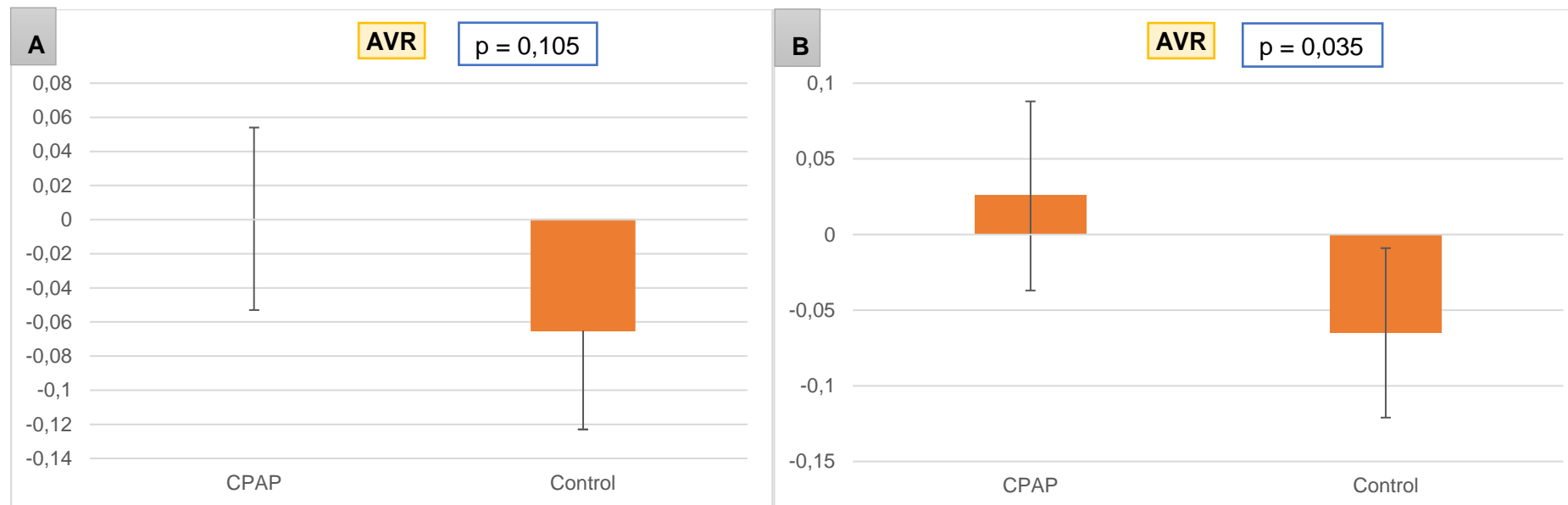
**Tabla 9.** Cambios en la agudeza visual y la presión intraocular a los 12 meses de la intervención.

	CPAP			Control			Diferencia entre grupos		p
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
Análisis por intención de tratar									
Agudeza visual	55	0,007	-0,060 a 0,074	45	-0,043	-0,118 a 0,031	0,050	-0,050 a 0,150	0,320
PIO, mmHg	46	-1,26	-2,99 a 0,47	29	-1,97	-4,15 a 0,21	0,71	-2,08 a 3,49	0,615
Análisis por protocolo									
Agudeza visual	41	0,04	-0,03 a 0,12	45	-0,04	-0,12 a 0,03	0,09	-0,02 a 0,19	0,099
PIO, mmHg	36	-1,17	-2,98 a 0,65	29	-1,97	-3,99 a 0,06	0,80	-1,92 a 3,52	0,559

\*Se evalúan la totalidad de los ojos examinados en cada paciente.

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias; PIO= Presión intraocular.

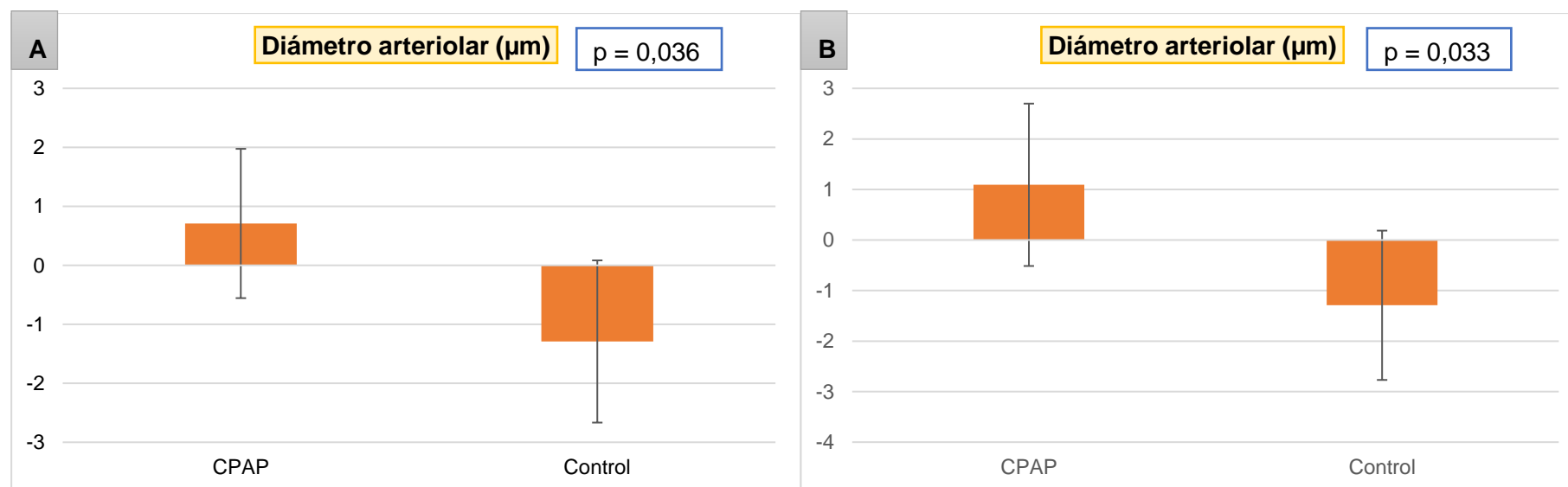
**Figura 20 (A y B).** Cambios en el AVR a los 12 meses de la intervención.



\*Los valores mostrados corresponden al análisis por intención de tratar (A) y por protocolo (B). Las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95% (p valor 0,105 y 0,035 respectivamente).

Abreviaturas: AVR=Relación arteriola-vénula; CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias.

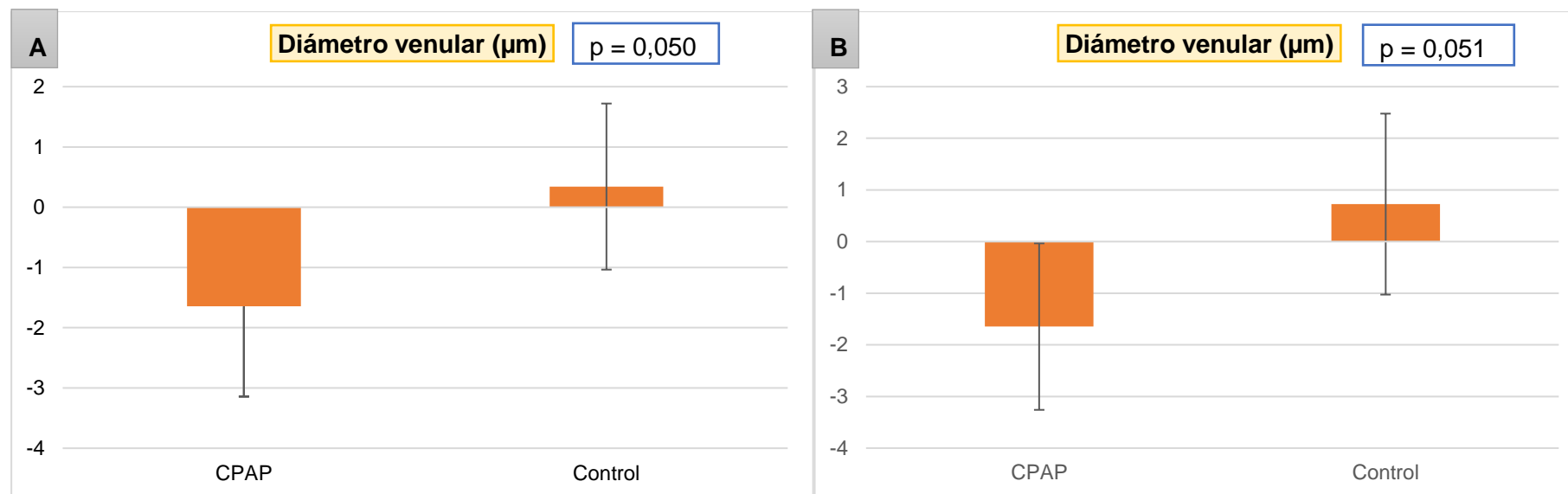
**Figura 21 (A y B).** Cambios en el diámetro arteriolar a los 12 meses de la intervención.



\*Los valores mostrados corresponden al análisis por intención de tratar (A) y por protocolo (B). Las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95% ( $p$  valor= 0,036 y 0,033 respectivamente).

Abreviaturas: CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias.

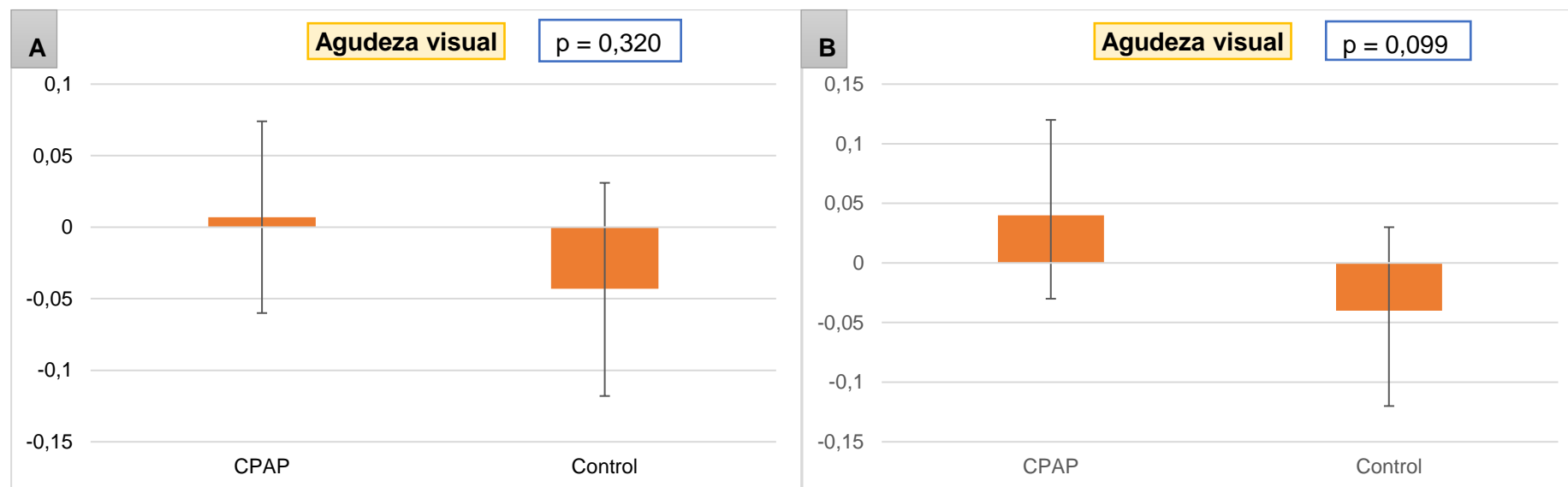
**Figura 22 (A y B).** Cambios en el diámetro venular a los 12 meses de la intervención.



\*Los valores mostrados corresponden al análisis por intención de tratar (A) y por protocolo (B). Las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95% ( $p$  valor= 0,05 y 0,051 respectivamente).

*Abreviaturas: CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias*

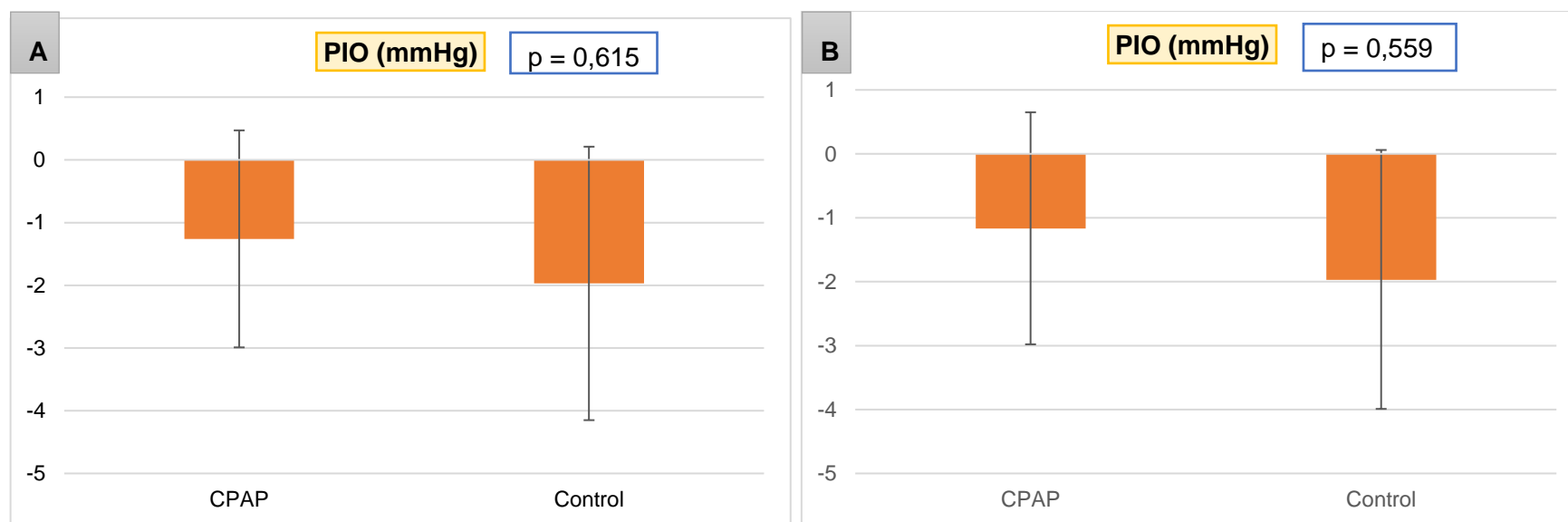
**Figura 23 (A y B).** Cambios en la agudeza visual a los 12 meses de la intervención.



\*Los valores mostrados corresponden al análisis por intención de tratar (A) y por protocolo (B). Las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95% (P valor= 0,32 y 0,099 respectivamente).

Abreviaturas: CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias.

**Figura 24 (A y B).** Cambios en la presión intraocular a los 12 meses de la intervención.



\*Los valores mostrados corresponden al análisis por intención de tratar (A) y por protocolo (B). Las barras de error corresponden al intervalo de confianza al 95% (p valor= 0,615 y 0,559 respectivamente).

Abreviaturas: CPAP= presión positiva continua en las vías respiratorias; PIO= presión intraocular



#### **8.2.4 Relación entre los diámetros vasculares y las variables del sueño**

La relación entre los diámetros vasculares retinianos al inicio del estudio y las características antropométricas, clínicas y del sueño se muestran en la Tabla 10. Curiosamente, la AVR inicial alcanzó una relación independiente y negativa con la resistencia a la insulina evaluada por el HOMA-IR, el IAH en decúbito supino y la relación cintura-cadera (Tabla 11), mientras que el diámetro arteriolar solo se relacionó de forma independiente con la resistencia a la insulina y el historial de tabaquismo (paquetes-año) (Tabla 12) (Figura 25).

Finalmente, la Tabla 13 muestra las variables relacionadas con el cambio del AVR y el diámetro arteriolar a los 12 meses de tratamiento, en el subgrupo de pacientes tratados con CPAP (Figuras 26-28). No se agregó el diámetro venular al estudio ya que el análisis anterior no aportó resultados estadísticamente significativos en cuanto a esta variable.

En nuestros pacientes, la resistencia a la insulina basal (HOMA-IR) y el nivel de colesterol total fueron los únicos determinantes independientes del cambio del diámetro arteriolar después de 12 meses de tratamiento con CPAP ( $r^2=0,980$ ) (Tabla 14).

**Tabla 10.** Análisis de los diámetros vasculares en la visita basal.

	<b>AVR</b>	<b>Diámetro arteriolar</b>	<b>Diámetro venular</b>
<b>Índice cintura-cadera</b>	$r=-0.207$ , $p=0.015$	$r=-0.184$ , $p=0.030$	-
<b>Paquetes-año</b>	-	$r=-0.315$ , $p=0.009$	-
<b>IAH supino, eventos/h</b>	$r=-0.252$ , $p=0.003$	$r=-0.199$ , $p=0.020$	
<b>Tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, años</b>	-	-	$r=0.185$ , $p=0.028$
<b>HbA1c, %</b>	-	-	$r=0.251$ , $p=0.003$
<b>HOMA-IR</b>	$r=-0.328$ , $p=0.037$	$r=-0.331$ , $p=0.034$	-

*\*Abreviaturas: AVR= Relación arteriola-vénula; IAH= Índice de Apnea-Hipopnea; HbA1c= hemoglobina glicosilada; HOMA-IR= Modelo Homeostático Evaluación de la Resistencia a la Insulina.*

**Tabla 11.** Parámetros que mantienen una relación independiente con el AVR basal.

Variable	Coeficientes no estandarizados			Coeficiente B estandarizado	Cambio en $r^2$	$r^2$	P valor
	B	IC 95%	Error estándar				
<b>HOMA-IR</b>	-0.012	-0.020 a -0.004	0.004	-0.417	0.134	0.134	0.006
<b>IAH supino</b>	-0.002	-0.003 a 0.000	0.001	-0.360	0.0128	0.262	0.015
<b>Índice cintura-cadera</b>	-0.351	-0.685 a -0.018	0.164	-0.303	0.090	0.352	0.039
<b>Constante</b>	1.332	0.997 a 1.668	0.165	-	-	-	-

\*Abreviaturas: IAH= Índice de Apnea-Hipopnea; HOMA-IR= Modelo Homeostático Evaluación de la Resistencia a la Insulina.

**Tabla 12.** Parámetros que muestran una correlación independiente con diámetro arteriolar basal.

Variable	Coeficientes no estandarizados			Coeficiente B estandarizado	Cambio en $r^2$	$r^2$	P valor
	B	IC 95%	Error estándar				
<b>HOMA-IR basal</b>	-0.805	-1.304 a -0.305	0.233	-0.546	0.561	0.561	0.001
<b>Paquetes-año</b>	-0.072	-0.126 a -0.08	0.025	-0.450	0.161	0.722	0.013
<b>Constante</b>	28.885	25.998 a 31.773	1.346	-	-	-	-

\*Abreviaturas: HOMA-IR= Modelo Homeostático Evaluación de la Resistencia a la Insulina.

**Tabla 13.** Análisis de los determinantes de respuesta tras 12 meses de tratamiento con CPAP.

	Cambio en AVR	Cambio en diámetro arteriolar
Glucosa en ayunas basal	$r=0.304, p=0.030$	-
Escala de sueño de Epworth basal	-	$r=0.304, p=0.040$
HOMA-IR basal	-	$r=0.750, p=0.001$
Colesterol total basal	-	$r=0.324, p=0.032$
AVR basal	-	$r=-0.359, p=0.017$
Diámetro arteriolar basal	-	$r=-0.915, p<0.001$

\*Abreviaturas: AVR= Relación arteriola-vénula; HOMA-IR= Modelo Homeostático Evaluación de la Resistencia a la Insulina.

**Tabla 14.** Determinantes independientes del cambio en el diámetro arteriolar inducido por CPAP a los 12 meses

Variable	Coeficientes no estandarizados			Coeficiente B estandarizado	Cambio en $r^2$	$r^2$	P valor
	B	IC 95%	Error estándar				
<b>HOMA-IR basal</b>	-1.190	-1.463 a -0.917	0.116	-0.779	0.942	0.942	<0.001
<b>Colesterol total basal</b>	0.065	0.022 a 0.108	0.018	0.273	0.037	0.980	0.009
<b>Constante</b>	-10.091	-16.660 a -3.523	2.778	-	-	-	-

\*Abreviaturas: HOMA-IR= Modelo Homeostático Evaluación de la Resistencia a la Insulina

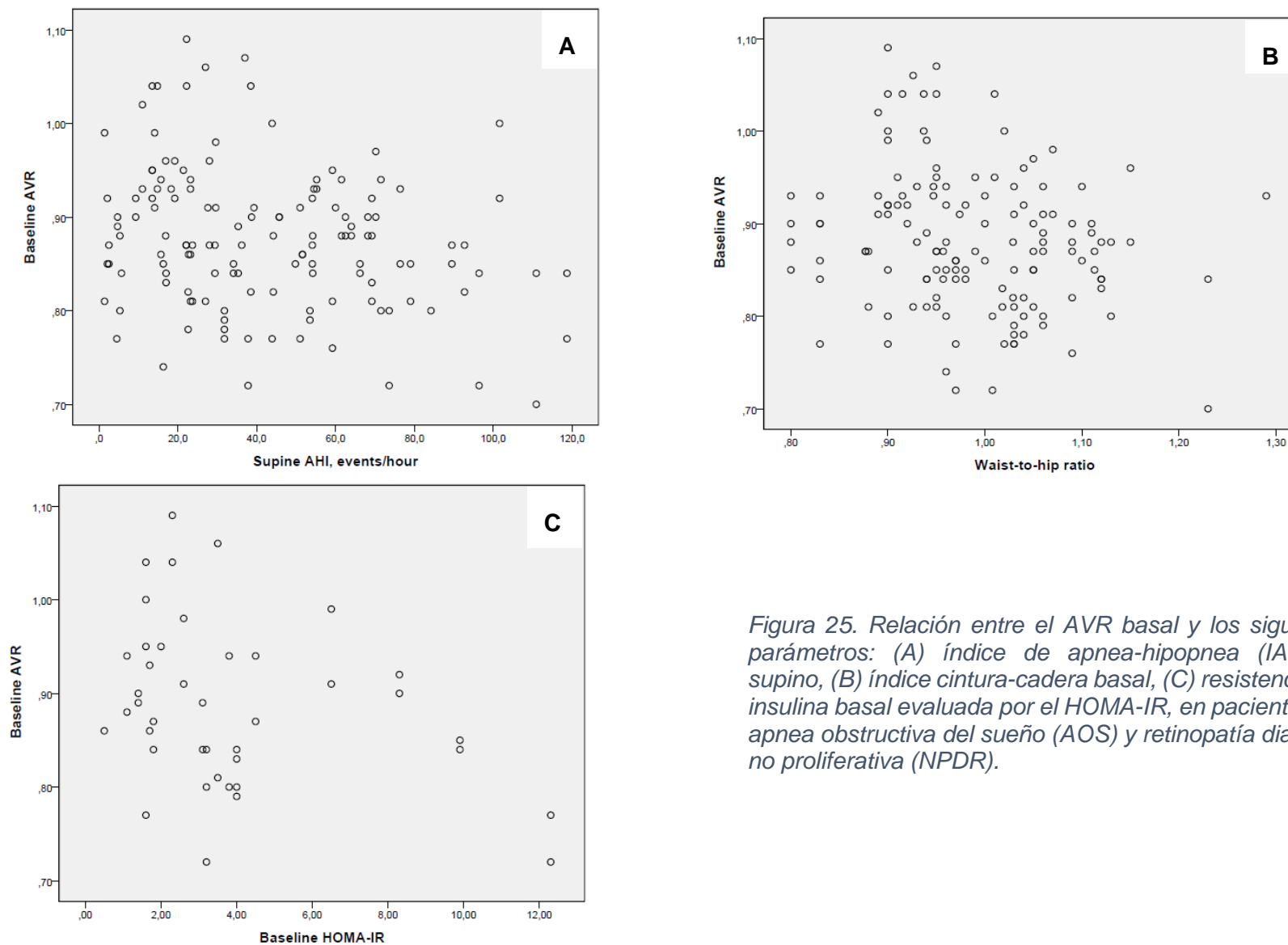


Figura 25. Relación entre el AVR basal y los siguientes parámetros: (A) índice de apnea-hipopnea (IAH) en supino, (B) índice cintura-cadera basal, (C) resistencia a la insulina basal evaluada por el HOMA-IR, en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) y retinopatía diabética no proliferativa (NPDR).

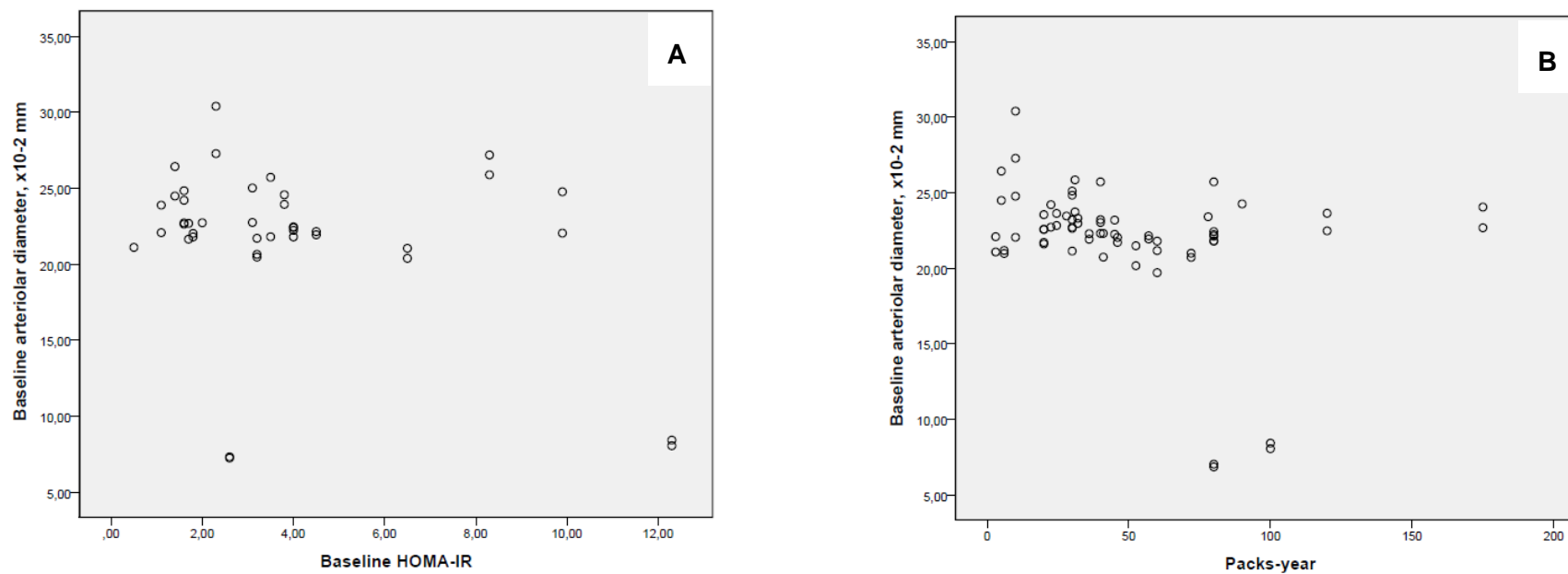


Figura 26. Relación entre el diámetro arteriolar basal y: (A) resistencia a la insulina basal, (B) tabaquismo acumulado (paquetes-año), en pacientes con AOS y RDNP.



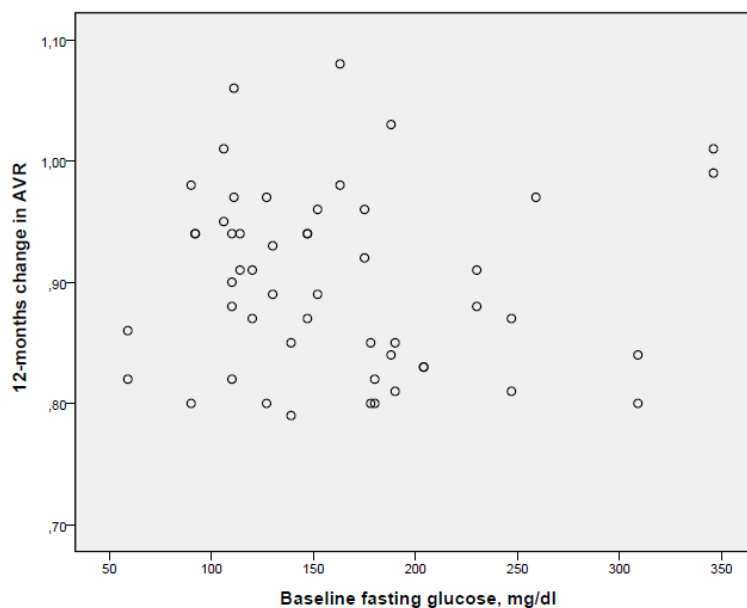


Figura 27. Relación entre el nivel de glucosa en ayunas basal y el cambio en AVR después de 12 meses de tratamiento con CPAP.

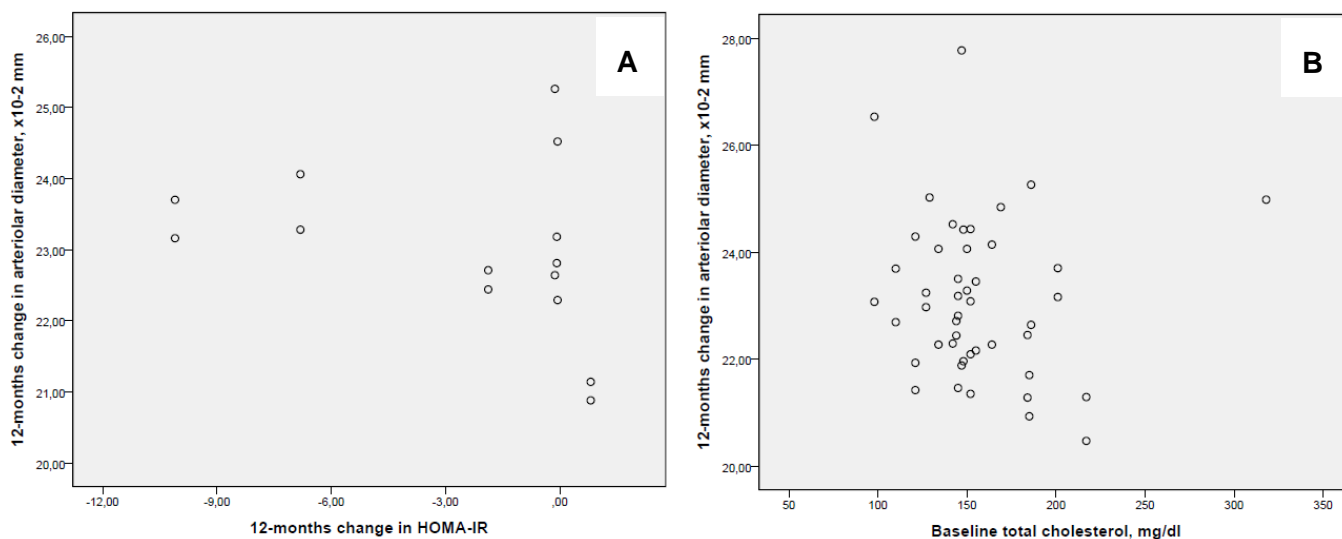


Figura 28. Relación entre el diámetro arteriolar y los siguientes índices: (A) resistencia a la insulina basal, (B) nivel de colesterol total basal, después de 12 meses de tratamiento con CPAP en el mismo grupo de pacientes.

Los cambios descritos no parecen atribuibles a cambios en las características antropométricas ni en la actividad física realizada, que resultan similares en ambos grupos a los 6 y 12 meses (Tablas 15 y 16).

La tabla 17 detalla los efectos secundarios asociados al uso de CPAP, que fueron generalmente leves como, por ejemplo, sequedad bucal o nasal (n=5), conjuntivitis (n=2), intolerancia a la mascarilla facial (n=2) o bronquitis simple (n=2). El análisis de seguridad no identificó diferencias en la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares entre los dos grupos del estudio.

**Tabla 15.** Modificación de características antropométricas, composición corporal y actividad física durante la intervención, según análisis por intención de tratar.

	CPAP			Control			Diferencia entre grupo		P
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
IMC, Kg/m <sup>2</sup>									
6 meses	35	0,19	-0,03 a 0,42	29	-0,05	-0,30 a 0,20	0,24	-0,10 a 0,58	0,156
12 meses	30	0,12	-0,14 a 0,39	31	-0,01	-0,18 a 0,25	0,14	-0,24 a 0,51	0,471
FMI, Kg/m <sup>2</sup>									
6 meses	32	-0,97	-2,12 a 0,18	30	-0,73	-2,19 a 0,73	-0,24	-2,10 a 1,62	0,797
12 meses	28	-0,88	-2,40 a 0,64	26	0,22	-1,03 a 1,79	-1,10	-3,29 a 1,09	0,319
Gasto energético, METs-minuto/semana									
12 meses	18	-298	-1731 a 1135	24	-566	-1807 a 675	268	-1628 a 2163	0,777

\*Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; IMC= Índice de masa corporal; FMI= Índice de masa grasa; MET= Equivalente metabólico; CPAP= Presión Positiva Continua en Vía Aérea.

## Resultados

**Tabla 16.** Modificación de características antropométricas, composición corporal y actividad física durante la intervención, según análisis por protocolo.

	CPAP			Control			Diferencia entre grupo		P
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
IMC, Kg/m²									
6 meses	22	0,26	-0,03 a 0,54	29	-0,05	-0,30 a 0,20	0,31	-0,07 a 0,69	0,18
12 meses	22	0,02	-0,29 a 0,33	31	-0,01	-0,28 a 0,25	0,03	-0,38 a 0,44	0,879
FMI, Kg/m²									
6 meses	21	-1,04	-2,58 a 0,50	20	-0,73	-2,31 a 0,85	-0,31	-2,52 a 1,89	0,776
12 meses	21	-1,01	-2,77 a 0,75	26	0,22	-1,37 a 1,80	1,23	-3,60 a 1,15	0,304
Gasto energético, METs-minuto/semana									
12 meses	13	-639	-2396 a 1119	24	-566	-1859 a 728	-73	-2255 a 2109	0,946

\*Abreviaturas: CI= Intervalo de confianza; IMC= Índice de masa corporal; FMI= Índice de masa grasa; MET= Equivalente metabólico; CPAP= Presión Positiva Continua en Vía Aérea.

**Tabla 17.** Frecuencia de efectos adversos en los dos brazos del estudio.

	<b>CPAP (n=43)</b>	<b>Control (n=40)</b>
<b>Conjuntivitis</b>	2 (4,8%)	0
<b>Intolerancia facial mascarilla (eritema/dolor)</b>	2 (4,8%)	0
<b>Somnolencia diurna</b>	0	1 (2,5%)
<b>Sequedad nasal o bucal</b>	5 (11,9%)	0
<b>Irritación nasal</b>	2 (4,8%)	0
<b>Tos irritativa</b>	1 (2,4%)	0
<b>Rinorrea</b>	1 (2,4%)	0
<b>Bronquitis simple</b>	2 (4,8%)	0
<b>EPOC agudizado</b>	0	1 (2,5%)
<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	0	2 (5,0%)
<b>Sangrado por varices esofágicas</b>	0	1 (2,5%)
<b>Facoemulsificación</b>	0	1 (2,5%)

\*Chi-Square (p=0,040).

Abreviaturas: EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CPAP= Presión Positiva Continua en Vía Aérea.

### **8.2.5 Análisis de los parámetros retinianos obtenidos por tomografía de coherencia óptica angiográfica (OCT-A)**

#### ***8.2.5.1 Comparación entre pacientes con retinopatía diabética y sujetos control (diabéticos sin retinopatía) – población de subestudio***

Se realizó un análisis de los parámetros de vascularización retiniana medidos por OCT-A (densidad vascular, perfusión y ZAF, en el plexo superficial) así como de los índices complementarios obtenidos por MATLAB (parámetros cuantitativos) de la totalidad de ojos examinados. De esta manera fue posible establecer una comparación entre el grupo global de pacientes con retinopatía diabética con y sin CPAP (n=54) y el grupo control o pacientes sin retinopatía (n=53).

La densidad vascular (interna y completa) mostró una tendencia estadística, aunque sin alcanzar el umbral de significación establecido, a ser mayor en el grupo control que los pacientes con retinopatía (valores de  $p$  0,054 y 0,087, respectivamente). En cuanto a la perfusión y análisis de la ZAF (área, perímetro y circularidad) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Respecto al análisis cuantitativo MATLAB, solamente se encontraron diferencias quasi significativas en cuanto al diámetro vascular ( $p=0,050$ ) y densidad del esqueleto de los vasos ( $p=0,088$ ) (Tabla 18).

**Tabla 18.** Comparación entre grupos de la totalidad de ojos examinados.

	<b>Grupo retinopatía diabética (n=54)</b>	<b>Control (n=53)</b>	<b>p</b>
<b>Densidad vascular central (mm<sup>-1</sup>)</b>	7,22 ± 3,11	7,41 ± 3,05	0,74
<b>Densidad vascular interna (mm<sup>-1</sup>)</b>	16,13 ± 2,93	17,3 ± 3,07	0,054
<b>Densidad vascular completa (mm<sup>-1</sup>)</b>	15,20 ± 2,70	16,15 ± 2,98	0,087
<b>Perfusión central</b>	0,13 ± 0,06	0,13 ± 0,05	0,961
<b>Perfusión interna</b>	0,31 ± 0,05	0,32 ± 0,05	0,191
<b>Perfusión completa</b>	0,29 ± 0,05	0,30 ± 0,05	0,323
<b>ZAF: Área (mm<sup>2</sup>)</b>	0,23 ± 0,14	0,22 ± 0,10	0,719
<b>ZAF: Perímetro (mm<sup>2</sup>)</b>	2,21 ± 0,74	2,19 ± 0,61	0,862
<b>ZAF: Circularidad</b>	0,55 ± 0,13	1,17 ± 4,40	0,323
<b>MATLAB: Diámetro vascular</b>	20,03 ± 1,22	19,64 ± 0,68	0,05
<b>MATLAB: Densidad de área vascular</b>	0,38 ± 0,04	0,38 ± 0,04	0,731
<b>MATLAB: Densidad del esqueleto de los vasos</b>	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,088
<b>MATLAB: Índice de perímetro vascular</b>	0,32 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,358
<b>MATLAB: Índice de complejidad vascular</b>	676904016 ± 57252022	694276869 ± 55418030	0,114
<b>MATLAB: Región de deterioro de flujo</b>	1,21 ± 0,77	1,18 ± 0,79	0,814

\*Abreviaturas: ZAF= Zona Avascular Foveal

### *8.2.5.2 Relación entre los parámetros retinianos y las variables de sueño y control glucémico*

La relación entre los parámetros de vascularización retiniana y las variables de sueño y control glucémico, en la totalidad de ojos examinados, se muestran en la Tabla 19. En cuanto a los resultados obtenidos, se observa como el aumento del IAH global se relaciona de forma significativa con una mayor densidad del área vascular y un mayor índice de complejidad vascular ( $r=0,343$ ,  $p=0,012$  y  $r=0,307$ ,  $p=0,026$  respectivamente); así como el IAH en posición supina se correlaciona de manera positiva con la densidad vascular (áreas interna y completa) ( $r=0,324$ ,  $p=0,020$  y  $r=0,335$ ,  $p=0,016$ ), la perfusión (interna y completa) ( $r=0,307$ ,  $p=0,028$  y  $r=0,3111$ ,  $p=0,026$ ), la circularidad de la ZAF ( $r=0,301$  y  $p=0,037$ ), y la densidad del área vascular medido con MATLAB ( $r=0,281$  y  $p=0,048$ ).

También se midió el tiempo en que la saturación máxima de  $O_2$  fuera inferior a 90%, y esta variable se relacionó de manera inversa con el perímetro de la ZAF ( $r=-0,290$ ,  $p=0,048$ ), y de manera positiva con la densidad del área vascular ( $r=0,312$ ,  $p=0,026$ ). En cuanto a la resistencia a la insulina medido con el índice HOMA-IR, se encontró una correlación positiva con los parámetros retinianos de densidad vascular central, perfusión central y área de la ZAF. La hemoglobina glicosilada se correlacionó de manera negativa con el perímetro de la ZAF ( $r=-0,505$ ,  $p=0,019$ ) (Tabla 19).



**Tabla 19.** Relación entre los parámetros de vascularización retiniana y las variables de sueño y control glucémico en la totalidad de ojos examinados.

	IAH	IAH supino	tSpO2<90%	HOMA-IR	HbA1c
Densidad vascular central, mm-1	-	-	-	r=0,550; p=0,010	-
Densidad vascular interna, mm-1	-	r=0,324; p=0,020	-	-	-
Densidad vascular completa, mm-1	-	r=0,335; p=0,016	-	-	-
Perfusión central	-	-	-	r=0,557; p=0,009	-
Perfusión interna	-	r=0,307; p=0,028	-	-	-
Perfusión completa	-	r=0,311; p=0,026	-	-	-
ZAF: Área, mm <sup>2</sup>	-	-	-	r=-0,457; p=0,037	-
ZAF: Perímetro, mm <sup>2</sup>	-	-	r=-0,290; p=0,048	-	r=-0,505; p=0,019
ZAF: Circularidad	-	r=0,301; p=0,037	-	-	-
MATLAB: Diámetro vascular	-	-	-	-	-
MATLAB: Densidad de área vascular	r=0,343; p=0,012	r=0,281; p=0,048	r=0,312; p=0,026	-	-
MATLAB: Densidad del esqueleto de los vasos	-	-	-	-	-
MATLAB: Índice de perímetro vascular	-	-	-	-	-
MATLAB: Índice de complejidad vascular	r=0,307; p=0,026	-	-	-	-

\*Se muestran solamente los resultados estadísticamente significativos.

Abreviaturas: IAH=Índice de apneas-hipopneas, HOMA-IR= Índice de resistencia a la insulina medido con el “homeostatic model assessment”, HbA1c= Hemoglobina glicosilada, ZAF= Zona Avascular Foveal.

#### *8.2.5.3 Efecto de 12 meses de tratamiento con CPAP (pacientes con RDNP y AOS)*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros de OCTA-A entre el grupo CPAP de pacientes con RDNP y AOS y el grupo control (cuidado habitual sin CPAP) del estudio primario, tras 12 meses de seguimiento, tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo (Tablas 20 y 21).

**Tabla 20.** Efecto de 12 meses de tratamiento con CPAP sobre la totalidad de ojos examinados en el análisis por intención de tratar.

	CPAP			Control			Diferencia entre grupos		p
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
Análisis por intención de tratar									
Densidad vascular central	14	-0,99	-2,25 a 0,27	18	0,18	-0,93 a 1,29	-1,17	-2,85 a 0,51	0,164
Densidad vascular interna	14	-0,58	-2,53 a 1,38	18	-0,69	-2,42 a 1,03	0,12	-2,49 a 2,72	0,928
Densidad vascular completa	14	-0,92	-2,66 a 0,82	18	0,61	-2,14 a 0,93	-0,32	-2,64 a 2,01	0,783
Perfusión central	14	-0,02	-0,06 a 0,01	18	-0,01	-0,04 a 0,02	-0,01	-0,05 a 0,04	0,697
Perfusión interna	14	-0,03	-0,05 a -0,001	18	0,004	-0,02 a 0,03	-0,03	-0,06 a 0,002	0,069
Perfusión completa	14	-0,03	-0,06 a 0,001	18	-0,01	-0,04 a 0,02	-0,02	-0,06 a 0,02	0,369
ZAF: Área	14	-0,01	-0,07 a 0,06	14	-0,06	-0,12 a 0,01	0,05	-0,04 a 0,14	0,236
ZAF: Perímetro	14	-0,11	-0,39 a 0,18	14	-0,29	-0,57 a 0,002	0,18	-0,23 a 0,59	0,373
ZAF: Circularidad	14	-0,04	-0,13 a 0,06	14	-0,03	-0,12 a 0,07	-0,01	-0,14 a 0,13	0,905
MATLAB: Vessel Diameter	13	-0,48	-1,49 a 0,54	17	-0,34	-1,23 a 0,55	-0,14	-1,49 a 1,21	0,834
MATLAB: Vessel Area Density	13	-0,02	-0,06 a 0,03	17	-0,04	-0,08 a 0,00	0,022	-0,04 a 0,08	0,453
MATLAB: Vessel Skeleton Density	13	-0,003	-0,015 a 0,009	17	-0,013	-0,023 a -0,002	0,010	-0,006 a 0,026	0,216
MATLAB: Vessel Perimeter Index	13	-0,011	-0,045 a 0,022	17	-0,033	-0,062 a -0,004	0,022	-0,023 a 0,066	0,325
MATLAB: Vessel Complexity Index, x106	13	-15,64	29,63 a -76,33	17	-65,94	-11,90 a -12,87	50,31	-30,31 a 13,09	0,212
MATLAB: Flow Impairment Region	13	0,28	-0,46 a 1,02	13	-0,01	-0,75 a 0,73	0,29	-0,76 a 1,33	0,575

## Resultados

**Tabla 21.** Efecto de 12 meses de tratamiento con CPAP sobre la totalidad de ojos examinados en el análisis por protocolo.

	CPAP			Control			Diferencia entre grupos		p
	N	Media	IC 95%	N	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
Análisis por protocolo									
Densidad vascular central	5	0,120	-2,312 a 2,552	10	0,110	-1,610 a 1,830	0,010	-2,968 a 2,988	0,994
Densidad vascular interna	5	0,380	-3,901 a 4,661	10	-0,540	-3,567 a 2,487	0,920	-4,323 a 6,163	0,711
Densidad vascular completa	5	-0,220	-4,000 a 3,560	10	-0,510	-3,183 a 2,163	0,290	-4,340 a 4,920	0,894
Perfusión central	5	-0,003	-0,078 a 0,072	10	-0,012	-0,066 a 0,041	0,010	-0,083 a 0,102	0,826
Perfusión interna	5	-0,004	-0,050 a 0,041	10	0,003	-0,029 a 0,036	-0,008	-0,064 a 0,048	0,769
Perfusión completa	5	-0,018	-0,086 a 0,050	10	-0,011	-0,059 a 0,037	-0,007	-0,090 a 0,076	0,852
ZAF: Área	5	-0,024	-0,122 a 0,074	8	-0,071	-0,149 a 0,006	0,047	-0,078 a 0,172	0,423
ZAF: Perímetro	5	-0,290	-0,793 a 0,213	8	-0,281	-0,679 a 0,116	-0,009	-0,650 a 0,632	0,997
ZAF: Circularidad	5	-0,058	-0,213 a 0,097	8	-0,025	-0,147 a 0,097	-0,033	-0,230 a 0,164	0,720
MATLAB: Vessel Diameter	5	-0,130	-1,803 a 1,544	9	-0,627	-1,875 a 0,620	0,498	-1,590 a 2,585	0,613
MATLAB: Vessel Area Density	5	-0,010	-0,095 a 0,075	9	-0,045	-0,108 a 0,019	0,035	-0,071 a 0,141	0,489
MATLAB: Vessel Skeleton Density	5	-0,002	-0,025 a 0,020	9	-0,012	-0,029 a 0,005	0,010	-0,018 a 0,039	0,457
MATLAB: Vessel Perimeter Index	5	-0,008	-0,071 a 0,055	9	-0,035	-0,081 a 0,012	0,027	-0,051 a 0,105	0,469
MATLAB: Vessel Complexity Index, x106	5	-15,81	-12,92 a 97,60	9	-66,14	-15,07 a 18,39	50,33	-91,12 a 19,18	0,453
MATLAB: Flow Impairment Region	5	1,079	0,034 a 2,124	7	0,466	-0,417 a 1,349	0,613	-0,755 a 1,982	0,341

## **9. DISCUSIÓN**



## **9.1 PERTINENCIA DEL ESTUDIO**

La diabetes afecta a más de 415 millones de personas en todo el mundo, a 1 de cada 11 adultos y se espera que para el año 2030 la diabetes mellitus afecte al 8% de la población mundial adulta [20] [128]. Por su parte, la RD es una de las principales causas de ceguera prevenible en todo el mundo. Es probable que el 40-45% de los pacientes diabéticos tengan RD en algún momento de su vida; sin embargo, menos de la mitad de los pacientes con RD son conscientes de su condición [21]. Por lo tanto, es fundamental la detección temprana y el tratamiento de la RD.

Por otra parte, a raíz de diversos estudios, conocemos el efecto que la hipoxia tiene sobre el metabolismo de la glucosa en los pacientes con AOS, fomentando la hiperglucemia y la resistencia a la insulina [66-72]. Es más, la duración corta del sueño se ha relacionado con fenómenos como son la disfunción endotelial, alteraciones microvasculares, alteraciones en las vías de señalización de la proteína quinasa C, reducción de la óxido nítrico sintasa o el aumento de la endotelina-1, todos ellos factores comunes implicados en la RD. En concreto, todos estos factores, junto con la aterosclerosis, parecen reducir el diámetro de los vasos sanguíneos retinianos y modificar su vasorreactividad [75-80]. Además, diversas series clínicas muestran que el AOS es muy frecuente en pacientes con diabetes tipo 2 con una prevalencia del 23 al 76% [62-65], siendo muy superior a la encontrada en la población general. Por lo tanto, se puede afirmar que existe una relación bidireccional entre las dos patologías, diabetes y apnea del sueño.

La CPAP es el tratamiento de elección para la apnea de sueño sintomática o grave. La literatura científica es consistente en demostrar la eficacia de esta terapia para atenuar los eventos respiratorios y las alteraciones del sueño asociadas al AOS, mejorando la calidad de vida del paciente y reduciendo las secuelas clínicas que se producen [129-131]. También se ha asociado el tratamiento con la CPAP con una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con el tratamiento pasivo [132-134], así como con una reducción de la morbilidad cardiovascular [135] [136]. Sin embargo, la relación entre la CPAP y las manifestaciones oculares sigue sin estar del todo clara, y el efecto de la terapia con CPAP sobre la resistencia a la insulina también es controvertido. Las investigaciones al respecto han determinado que la CPAP puede reducir la hiperactividad del sistema nervioso simpático inducida por la hipoxia, lo que predice una mejora en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa [103] [137-140]. Si esto fuera así, los pacientes con RD se beneficiarían de la evaluación y el tratamiento precoz de la apnea del sueño.

## **9.2 DISCUSIÓN SOBRE LA METODOLOGÍA**

### **9.2.1 Utilización del software *Sirius***

Nosotros hemos utilizado en este estudio un sistema automático basado en el “*deep learning*” o aprendizaje profundo para el análisis del árbol vascular retiniano y el cálculo del AVR, que es el sistema web Sirius. Es verdad que la medición del diámetro de los grandes vasos de la retina se puede realizar mediante la observación directa del fondo de ojo, tomando como referencia el contraste entre los bordes del



vaso y el tejido retiniano circundante, sin embargo, esta tarea es muy laboriosa, la medición bastante arbitraria y existe una gran variabilidad interindividual [26]. Es por ello que este parámetro normalmente no se utiliza en la práctica clínica diaria. Por el contrario, la herramienta de Sirius es un sistema mucho más eficiente que nos permite conocer diferentes parámetros del árbol vascular retiniano, como el AVR que nosotros hemos calculado, con un bajo índice de error comparándolo con el error humano [7] [19] [20] [141] [142]. Además, cuando existe un error de clasificación en un vaso sanguíneo por el sistema, rápidamente el usuario lo puede corregir con una herramienta de edición del programa consiguiendo así una medición más precisa. El principal objetivo de esta aplicación web es el desarrollo un marco genérico para el procesamiento de imágenes retinianas y la obtención de diferentes parámetros como son los calibres de los vasos, el estudio de las drusas o los microaneurismas, pudiendo diagnosticar enfermedades como la diabetes o la hipertensión, todo ello disminuyendo la variabilidad inter-experto en el proceso de análisis de imágenes. Por otra parte, esta técnica proporciona una base de datos de imágenes compartidas donde el personal autorizado puede almacenar y editar los resultados de cada usuario en cualquier momento [33] [36]. Por el momento, la tasa de éxito de la clasificación mediante este método es de alrededor del 93%. Según el estudio realizado por *Ganesan K.* y col., por ejemplo, la tasa de precisión en la clasificación del grado de RD fue del 95%, la identificación de microaneurismas del 95,65% y la de exudados del 94% [22]. Con el algoritmo utilizado por el equipo de *Gulshan V.* en el análisis de dos conjuntos de 9963 y 1748 imágenes, obtuvieron una sensibilidad en la clasificación del grado de RD del 97,5% y 96,1%, y una especificidad del 93,4% y 93%, respectivamente en cada grupo [7].

Sin duda, el uso de la inteligencia artificial y el desarrollo de algoritmos de análisis constituyen nuevas tecnologías que se han ido incorporando a la práctica médica y que permitirán grandes avances en la detección de enfermedades, así como en la toma de decisiones en un futuro muy próximo. Si bien es cierto que todavía existen limitaciones, el entrenamiento progresivo de estos sistemas hace que cada vez se cometan menos errores, por lo que se obtendrá una mayor precisión y eficacia de los resultados.

### **9.3 DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS**

#### **9.3.1 Variable principal de estudio (AVR)**

Los resultados de nuestro trabajo sugieren que el tratamiento con CPAP en pacientes diabéticos con AOS mejora el estado de la retina al revertir el estrechamiento arteriolar que ocurre típicamente en la RD (aumento significativo del diámetro arteriolar [Diferencia de medias = 2,001  $\mu\text{m}$ ; IC95% (0,132 a 3,870);  $p=0,036$ ] en el análisis por intención a tratar) y, por lo tanto, al aumentar el valor del AVR ( $p=0,035$ ; análisis por protocolo). La tendencia a la reducción del diámetro venular observada en este grupo de pacientes, demuestra nuevamente una mejoría en el nivel de retinopatía y quizás una menor tendencia a la progresión ([Diferencia de medias = -1,989  $\mu\text{m}$ ; IC95% (-4,023 a 0,046);  $p=0,055$ ] en el análisis por intención a tratar). En nuestro caso, estos cambios se observan a partir de los 12 meses de cumplimiento del tratamiento, lo que revela que es un cambio lento en el tiempo. Aunque es cierto que en la literatura científica no existen ensayos clínicos similares que estudien el efecto de la CPAP sobre los diámetros vasculares retinianos en pacientes diabéticos,

sí que obtenemos unos resultados que son, en su mayoría, los esperados si uno entiende la base fisiopatológica de la enfermedad; y también acorde a los estudios revisados que versan sobre los cambios en los calibres vasculares y su valor pronóstico sobre la RD.

En esta línea, estudios recientes reportan que el estrechamiento arteriolar retiniano se relaciona con el riesgo de diabetes y enfermedad coronaria, mientras que la dilatación venular se asocia con el desarrollo y progresión de la RD y el riesgo de ictus [30] [143-148]. Por ejemplo, *Tien Yin Wong* y col. estudiaron que la incidencia de diabetes era mayor en personas con un AVR más bajo al comienzo del estudio [31]. Después de controlar factores como los niveles de glucosa e insulina en ayunas, los antecedentes familiares de diabetes, la adiposidad, la actividad física o la presión arterial, las personas en el cuartil más bajo de AVR tenían un 71% más de probabilidades de desarrollar diabetes que aquellas en el cuartil más alto ([OR] =1,71; IC 95% (1,13-2,57); p = 0,002). Por lo tanto, su estudio sugiere que el estrechamiento arteriolar precede al inicio de la diabetes y puede desempeñar un papel en su desarrollo inicial. También hay estudios que muestran una relación entre el menor diámetro arteriolar retiniano y el riesgo de complicaciones isquémicas de la diabetes. Las personas con DM en estadio moderado o grave mostraban un calibre arteriolar retiniano medio más estrecho que las personas sin diabetes o con estadios leves (140,6  $\mu$ m, IC 95% (134,7-146,4) versus 150,7  $\mu$ m, IC 95% (142,5-158,0); p=0,04). El aumento del tamaño de la ZAF también se asoció con un calibre arteriolar más estrecho [149]. Los estudios prospectivos también han confirmado asociaciones entre calibres venulares mayores, progresión de la RD e incidencia de RD proliferativa que puede ser amenazante para la visión [32] [150] [151]. Estos cambios podrían ser

reflejo de la modificación que se produce en el metabolismo de la retina de estos enfermos. En concreto, parecen estar relacionados con las alteraciones en el flujo sanguíneo retiniano secundarios a la liberación de lactato como parte de la acidosis metabólica en una retina isquémica e hipóxica [152].

De manera similar, en relación con la apnea de sueño, otro estudio prospectivo mostró que el aumento del IAH se asociaba significativamente con valores más bajos de AVR ( $p=0.008$ ) y con una tendencia a disminuir el diámetro medio de las arteriolas retinianas ( $p=0.016$ ) [92]. Este último estudio también encontró una relación inversa entre la amplitud de la pulsación vascular retiniana y la gravedad del AOS, siendo esta asociación independiente de otros factores de riesgo vascular, como la edad, la hipertensión o el IMC. Asimismo, se sugiere que los pacientes con AOS podrían tener alteraciones en la tortuosidad vascular retiniana. Hasta ahora, solo un pequeño estudio ha utilizado esta hipótesis para demostrar que estos pacientes tienen una mayor tortuosidad vascular retiniana, tanto arterial como venosa, en comparación con los controles. Esta diferencia parece ser independiente de la presencia de diabetes e hipertensión arterial [93].

Por el contrario, también encontramos información contradictoria con respecto al cambio observado en el diámetro arteriolar. En concreto, dos estudios encontraron calibres arteriulares mayores como predictores de RD incidente [153] [154]. También se ha observado que el estrechamiento de las arteriolas retinianas en pacientes con DM-2 está asociada con una reducción en la aparición de RD en los siguientes 6 años [155]. La hipótesis de los autores es que esto podría reflejar la adaptación a una

disminución del tejido retiniano metabólicamente activo, debido a la degeneración del tejido neuronal que se produce en esta enfermedad [156].

### **9.3.2 Objetivos secundarios**

Con respecto al resto de variables secundarias, en nuestro estudio observamos que tras 12 meses de seguimiento, se produce una reducción significativa en el grupo CPAP frente al control de los siguientes parámetros retinianos: grosor del subcampo central [Diferencia de medias =  $-7,85 \mu\text{m}$ , IC95% ( $-13,57$  a  $-2,13$ );  $p=0,008$ ], del volumen del cubo [Diferencia de medias =  $-0,21 \text{ mm}^3$ , IC95% ( $-0,37$  a  $-0,05$ );  $p=0,009$ ] y del grosor promedio del cubo [Diferencia de medias =  $-3,94 \mu\text{m}$ , IC95% ( $-7,74$  a  $-0,14$ )  $p=0,042$ ] sin alcanzar la significación estadística en el grosor de las células ganglionares [Diferencia de medias =  $-2,80 \mu\text{m}$ , IC95% ( $-6,01$  a  $0,419$ )  $p=0,088$ ].

Nuestro ensayo clínico no permite identificar el efecto de la CPAP sobre cada capa de la retina de forma individual, debido a que con la OCT utilizada hemos podido analizar únicamente las variaciones en el grosor de la retina en su totalidad; pero podríamos especular que el efecto de la CPAP quizá sea mayor en las capas nuclear y plexiforme interna, las cuales según la literatura, se acompañan de una mayor afectación (edema e inflamación) en la RD [157].

Al mismo tiempo, no se detectaron diferencias significativas ni en la agudeza visual ( $p=0,320$  y  $p=0,099$  en el análisis por intención de tratar y por protocolo) ni en

la presión intraocular ( $p=0,615$  y  $p=0,559$ , respectivamente) tras 12 meses de tratamiento.

Debemos tener en cuenta que se excluyeron del ensayo aquellos pacientes con edema macular y RDP debido a que el objetivo era evaluar el efecto de la CPAP sobre la progresión de la retinopatía en las fases más precoces de la misma. La evidencia científica sobre el efecto de la CPAP en pacientes con RD es limitada, no hemos encontrado en la literatura casos descritos sobre el efecto de la CPAP en estos grupos de retinopatía incipiente. Sí que hay otros estudios, por ejemplo, el trabajo publicado por *R. Mason* y col., donde el uso de CPAP en sujetos con AOS y RD grave con edema macular diabético, demostró beneficios en la agudeza visual en aquellos pacientes altos cumplidores de CPAP a los 6 meses de seguimiento, sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor macular entre ambos grupos [116]. Por el contrario, un estudio controlado aleatorizado no proporcionó evidencia sobre la mejora visual después de la terapia con CPAP en sujetos diabéticos con edema macular clínicamente significativo y AOS, en comparación con la atención habitual, durante un periodo de 12 meses [117]. Este mismo estudio, sí mostró diferencias significativas en cuanto al grosor macular central a los 3 meses de seguimiento, sin embargo, sus resultados fueron opuestos a los nuestros, identificando un grosor medio de  $339\text{ }\mu\text{m}$  en el grupo CPAP (IC 95%  $320\text{--}359\text{ }\mu\text{m}$ ) frente a  $313\text{ }\mu\text{m}$  (IC 95%  $296\text{--}329\text{ }\mu\text{m}$ );  $p=0.045$ , en el grupo control. Este hecho podría estar explicado por la población de pacientes del estudio, totalmente diferente a la nuestra, siendo resultados no comparables entre sí. Por último, otro estudio retrospectivo, encontró que la prevalencia de RD era menor en pacientes

diabéticos tipo 2 con apnea del sueño que cumplieran con CPAP, aun ajustando por factores de confusión ([OR]=0,54; IC 95% (0,31-0,94); P = 0,04) [83].

Dicho todo esto, podemos especular que el efecto que tiene la CPAP sobre el grosor macular en nuestra selección de pacientes, sería debido a la reducción del edema microquístico incipiente originado por la mejoría en la función endotelial, al disminuir la inflamación local retiniana. Aunque es verdad que no existen datos previos sobre el efecto de dicha terapia sobre la inflamación retiniana, sí que existe suficiente evidencia sobre su efecto en la inflamación sistémica, que podríamos extrapolar a la retina [158] [159].

### **9.3.3 Población de subestudio**

Por otra parte, en cuanto a las variables de OCT-A (densidad vascular, perfusión, ZAF y parámetros cuantitativos de Matlab) no observamos ninguna diferencia significativa entre el grupo de pacientes con retinopatía diabética y el grupo control (diabéticos sin retinopatía). Probablemente esto sea debido al escaso tamaño muestral disponible en la medición de estas variables. Además, debemos tener en cuenta que es difícil extraer conclusiones de si la mejora de los parámetros vasculares identificados por esta técnica, es atribuible al tratamiento con CPAP, ya que los grupos de comparación en este caso han sido pacientes diabéticos sin RD y pacientes diabéticos con RD, con y sin CPAP. Debemos señalar también que el estudio solamente se realizó en la ventana central de 3x3 mm de la fóvea, área quizás algo limitada para detectar cambios microvasculares tan sutiles, así como solo se

seleccionaron pacientes con grado de retinopatía leve a moderada, donde la magnitud del cambio en la vasculatura retiniana es más difícil de identificar respecto a los controles sanos. Por todo ello, resulta complicado extraer conclusiones concretas respecto a este apartado del trabajo.

Igualmente, un estudio transversal y prospectivo reveló que la densidad vascular retiniana en las áreas parafoveal y peripapilar disminuyó con el aumento de la gravedad de la apnea y que la densidad vascular retiniana se correlacionó significativamente con el índice IAH y la saturación de oxígeno [91]. De la misma forma, sabemos que en la RD se produce un aumento del área de la ZAF con disminución de su circularidad, es decir, aumento de la asimetría con la existencia de “gaps” o interrupciones de la red capilar [10], así como también se produce una disminución de la DV tanto en el plexo superficial como en el profundo, siendo este un signo precoz indicativo de ausencia de perfusión capilar parafoveal [38] [43-45]. Por lo general, la disminución progresiva de la densidad vascular capilar y de la complejidad vascular, así como el aumento del calibre medio de los vasos se observan en aquellos ojos con empeoramiento del grado de retinopatía [24]. Así pues, los resultados esperados con respecto a las variables estudiadas con OCT-A, considerando que la CPAP ayudase a enlentecer o frenar la progresión de la RD, hubieran sido las siguientes: una disminución de la ZAF, con aumento de la simetría y circularidad de la misma y un aumento de la DV en ambos plexos, superficial y profundo.



Sin embargo, nuestro estudio sí que puede ser de utilidad como primera exploración piloto para la realización de otros estudios con una cohorte mayor. La cuantificación de los datos de OCT-A ofrece un nuevo y prometedor avance para el estudio y tratamiento de la RD y probablemente será útil en el futuro como un marcador objetivo para la progresión de diversas enfermedades de la retina.

Son muchas las enfermedades que afectan a la microcirculación retiniana y en las que la exploración del fondo de ojo resulta primordial, ya sean patologías propiamente oculares como la degeneración macular, o sistémicas como es el caso de la hipertensión o la diabetes. En este contexto, la reciente disponibilidad de herramientas automáticas que identifiquen rápidamente regiones de interés, calculen biomarcadores adecuados y ayuden a los expertos en el estudio, diagnóstico y seguimiento de los pacientes es de gran utilidad en cualquier sistema sanitario.

En resumen, nuestros hallazgos brindan nuevos conocimientos sobre la correlación entre los cambios microvasculares retinianos en la RD y AOS. De esta forma, podríamos especular que el diagnóstico precoz de la apnea del sueño en pacientes con retinopatía diabética leve-moderada, sin edema macular, previsiblemente podría aportar grandes beneficios en el grado de retinopatía, tras completar al menos 12 meses de tratamiento con CPAP. Además, en nuestro análisis de las variables predictoras de respuesta a CPAP, se observa como el índice HOMA y el colesterol total son las variables que predicen mayor cambio en la AVR ( $r^2=0,98$ ). Quizás se necesiten más estudios para identificar qué subgrupo de pacientes se beneficiaría más de este tratamiento, y también para conocer el efecto a más largo

plazo, así como para detectar si realmente frena la progresión de la RD y la conversión a formas proliferativas de la enfermedad.

Con todos los datos que hemos presentado, sería posible confirmar que la medición de los cambios vasculares en pacientes con diabetes puede proporcionar información adicional sobre la progresión y el riesgo de la RDP. Sin embargo, se necesitan más datos para evaluar las imágenes de la retina y proporcionar información clínicamente útil. Actualmente, hay en marcha diversas iniciativas que estudian el potencial de la inteligencia artificial en el campo de la oftalmología, especialmente en RD, glaucoma y degeneración macular asociada a la edad, no solo para el diagnóstico, sino también para individualizar el tratamiento en función del perfil específico de cada paciente.

### **9.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Finalmente, las principales fortalezas de nuestro estudio incluyen, por un lado (1) su diseño prospectivo, (2) la muestra homogénea de pacientes seleccionados, con retinopatía leve-moderada sin edema macular para detectar cambios sutiles, (3) la información detallada sobre los factores de riesgo y el control de factores de confusión, (4) los intervalos de seguimiento definidos y uniformes, así como (5) los protocolos de medición sistematizados, contando con la evaluación asistida por computadora del calibre de los vasos retinianos y el cálculo de AVR con una alta fiabilidad. También encontramos algunas limitaciones: (1) el análisis de Sirius fue realizado por un solo investigador, (2) no tuvimos en cuenta la variabilidad del calibre de los vasos retinianos

debido a la pulsatilidad del ciclo cardíaco, (3) así mismo, tenemos que tener en cuenta la posible variabilidad en la calidad de la imagen que podría conducir a una clasificación errónea o a un menor rigor de la medida, finalmente (4) solo hemos demostrado una asociación a corto plazo (12 meses) entre la terapia AVR y CPAP, así como el tamaño de muestra limitado. Se requiere un seguimiento más largo y una mayor muestra para detectar con precisión los cambios tan sutiles de enfermedad que nos habíamos propuesto en nuestro estudio.



## **10. CONCLUSIONES FINALES**



Como conclusiones de nuestro trabajo podemos extraer las siguientes:

1. En pacientes con AOS y RD concomitante, tratados según práctica convencional, la prescripción de tratamiento adicional con CPAP durante 12 meses se asocia con un aumento significativo del diámetro arteriolar y una disminución casi significativa del diámetro venular en el análisis por intención a tratar, así como con un aumento en la ratio AVR y en el diámetro arteriolar, en el análisis por protocolo. No se detectan diferencias significativas en el AVR a los seis meses de tratamiento.
2. En pacientes con RD y AOS tratados según práctica habitual, la prescripción de tratamiento adicional con CPAP durante 12 meses reduce el grosor del subcampo central, el grosor volumen del cubo y el grosor promedio del cubo con respecto al grupo control. Sin embargo, dicho tratamiento no produce cambios en el grosor de las células ganglionares.
3. No se detectan cambios significativos ni en la agudeza visual ni en la presión intraocular después de 12 meses de tratamiento con CPAP.
4. Los cambios descritos no parecen atribuibles a modificaciones de las características antropométricas ni de la actividad física realizada, puesto que dichas variables no difieren entre los dos grupos de intervención, ni a los 6 ni a los 12 meses de seguimiento.

5. Aunque no se ha identificado un perfil específico de paciente con AOS y retinopatía diabética respondedor a la CPAP, el índice HOMA-IR y el colesterol total son las variables que predicen un cambio significativo en la AVR después de la terapia con CPAP a los 12 meses.
6. El estudio de los parámetros de vascularización retiniana obtenidos por OCT-A y la comparación de las mismas entre el grupo global de pacientes con retinopatía diabética y el grupo de sujetos diabéticos sin retinopatía, no resulta significativo. Tampoco es concluyente la relación de dichos parámetros con las variables de sueño y de control glucémico.

Como conclusión general podemos decir que este estudio demuestra que la terapia con CPAP podría ser un nuevo tratamiento muy importante para evitar la progresión de la RD en pacientes con AOS concomitante.



## **11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



- [1] World Health Organization, «Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva,» *World Health Organisation*, pp. 9-11, 2006.
- [2] H. Yuying, C. Yitong, J. Zhumin y S. Suling, «Risk factors and prevalence of diabetic retinopathy: A protocol for meta-analysis,» *Medicine*, vol. 99, nº 42, 2020.
- [3] Y. Zheng, M. He y N. Congdon, «The worldwide epidemic of diabetic retinopathy,» *Indian J Ophthalmol*, vol. 60, nº 5, p. 428–431, 2012.
- [4] G. H. Chan, «The Natural History of Diabetic Retinopathy,» *MCV/Q, Medical College of Virginia Quarterly*, vol. 2, nº 1, pp. 51-54, 1966.
- [5] K. e. a. Tey, «Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy a review of current applications,» *Eye and Vision*, vol. 6, nº 37, 2019.
- [6] H. Safi, S. Safi, A. Hafezi-Moghadam y H. Ahmadi, «Early Detection of Diabetic Retinopathy,» *Survey of Ophthalmology*, 2018.
- [7] V. Gulshan, L. Peng y M. Coram, «Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs,» *JAMA Ophthalmol*, vol. 316, nº 22, pp. 2402-2410, 13 December 2016.

- [8] A. Pareja Rios, M. Lopez Galvez y e. al., Manejo e las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. "Guías de práctica clínica de la SERV"., Sociedad Española de Retina y Vítreo, 2019.
- [9] I. Thompson, A. Durrani y S. Patel, «Optical coherence tomography angiography characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy,» *Eye*, vol. 33, p. 648–652, 03 December 2019.
- [10] F. Freiberg, M. Pfau, J. Wons, M. Wirth, M. Becker y S. Michels, «Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy,» *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, p. 1051–1058, 2016.
- [11] T. Murakami, A. Uji, K. Suzuma , Y. Dodo, S. Yoshitake y R. Ghashut, «In vivo choroidal vascular lesions in diabetes on swept-source optical coherence tomography,» *PLoS One*, vol. 11, nº 8, 2016.
- [12] A. Wylegala, S. Teper y D. Dobrowoslski, «Optical coherence angiography A review,» vol. 95, nº 41, 2016.
- [13] B. Fenner, G. Tan, A. Tan, I. Yeo, T. Wong y G. Cheung , «Identification of imaging features that determine quality and repeatability of retinal capillary plexus density measurements in OCT angiography,» p. 509–514, 2018.
- [14] T. Hwang, Y. Jia, S. Gao, S. Bailey, A. Lauer y C. Flaxel, «Optical Coherence Tomography Angiography Features of Diabetic Retinopathy,» *Retina*, vol. 35, nº 11, p. 2371–2376., November 2015.

- [15] M. Díaz, J. Novo, M. G. Penedo y M. Ortega, «Automatic extraction of vascularity measurements using OCT-A images,» *Procedia Computer Science*, vol. 126, nº 273-281, 2018.
- [16] H. Chan, R. Samala, L. Hadjiiski y C. Zhou, «Deep Learning in Medical Image Analysis,» *Adv Exp Med Biol*, vol. 1213, p. 3–21, 2020.
- [17] G. Currie, K. Hawk, E. Rohren, A. Vial y R. Klein, «Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging,» *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, vol. 50, pp. 477-487, 2019.
- [18] A. D. Moraru, D. Costin, R. L. Moraru y D. C. Branisteanu, «Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review),» *Experemintal and Therapeutic Medicine*, vol. 20, pp. 3469-3473, 2020.
- [19] C. Valverde, M. Garcia, R. Hornero y M. Lopez-Galvez, «Automated detection of diabetic retinopathy in retinal images,» *Indian Journal of Ophthalmology*, 2016.
- [20] R. Gargeya y T. Leng, «Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning,» *American Academy of Ophthalmology*, 2017.
- [21] U. Acharya, E. Ng, J. Tan y e. al, «An Integrated Index for the Identification of Diabetic Retinopathy Stages Using Texture Parameters,» *J Med Syst*, vol. 36, p. 2011–2020, 2012.

- [22] K. Ganesan, R. Martis, U. Acharya y e. al, «Computer-aided diabetic retinopathy detection using trace transforms on digital fundus images,» *Med Biol Eng Comput*, vol. 52, p. 663–672, 2014.
- [23] D. Ting y e. al., «Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology,» *Br J Ophthalmol*, vol. 103, p. 167–175, 2019.
- [24] A. Kim, Z. Chu y A. Shahidzadeh, «Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography,» *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 57, nº 9, pp. 362-370, 2016.
- [25] Z. Chu, C. Chen y P. Rosenfeld, «Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography,» *J. of Biomedical Optics*, vol. 21, nº 6, pp. 1-13, 2019.
- [26] T. Bek, «Diameter Changes of Retinal Vessels in Diabetic Retinopathy,» *Curr Diab Rep*, vol. 17, 2017.
- [27] N. Cheung y T. Y. Wong, «Retinal Vessel Analysis as a Tool to Quantify Risk of Diabetic Retinopathy,» *Asia-Pac J Ophthalmol*, vol. 1, nº 4, pp. 240-244, 2012.
- [28] L. Schocket, J. Grunwald, A. Tsang y J. DuPont, «The effect of pregnancy on retinal hemodynamics in diabetic versus nondiabetic mothers,» *Am J Ophthalmol*, vol. 128, nº 4, p. 477–484, 1999.

- [29] M. Godfredsdottir, E. Stefansson, F. Jonasson y I. Gislason, «Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema,» *Am J Ophthalmol*, vol. 115, nº 1, pp. 64-67, 1993.
- [30] T. Nguyen y T. Wong, «Retinal Vascular Changes and Diabetic Retinopathy,» *Current Diabetes Reports* , vol. 9, pp. 277-283, 19 July 2009.
- [31] R. Klein, A. Sharrett, M. Schmidt, J. Pankow y D. Couper, «Retinal Arteriolar Narrowing and Risk of Diabetes Mellitus in Middle-aged Persons,» *JAMA*, vol. 287, nº 19, pp. 2528-2533, 2002.
- [32] R. Klein y B. M. Klein, «The Relation of Retinal Vessel Caliber to the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy,» *Arch Ophthalmol.*, vol. 122, nº 1, pp. 76-83, 2004.
- [33] T. Wong y M. K. Knudtson, «Computer-Assisted Measurement of Retinal Vessel Diameters in the Beaver Dam Eye Study,» *Ophthalmology*, vol. 111, nº 6, pp. 1183-1190, 2004.
- [34] S. Vázquez, N. Barreira, M. Penedo, M. Ortega y A. Pose-Reino, «Improvements in retinal vessel clustering techniques: towards the automatic computation of the arteriovenous ratio,» *Computing*, vol. 90, pp. 197-217, 2010.
- [35] G. Garhofer y W. Vilser, «Measurement of Retinal Vessel Diameters,» de *Ocular Blood Flow*, Vienna, Austria, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012, pp. DOI 10.1007/978-3-540-69469-4\_6.

- [36] M. Ortega, N. Barreira, J. Novo, M. Penedo, A. Pose-Reino y F. Gómez-Ulla, «Sirius: A web-based system for retinal image analysis,» *International Journal of Medical Informatics*, vol. 79, nº 10, p. 722–732, October 2010.
- [37] J. Ding, M. K. Ikram, C. Y. Cheung y T. Y. Wong, «Retinal vascular calibre as a predictor of incidence and progression of diabetic retinopathy,» *Clin Exp Optom*, vol. 95, pp. 290-296, 2012.
- [38] B. Dupas, W. Minvielle, S. Bonnin, A. Couturier y A. Erginay, «Association Between Vessel Density and Visual Acuity in Patients With Diabetic Retinopathy and Poorly Controlled Type 1 Diabetes,» *JAMA Ophthalmol.*, vol. 136, nº 7, p. 721–728, 2018.
- [39] D. Matsunaga, J. Yi, L. De Koo, H. Ameri, C. Puliafito y A. Kashani, «Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects,» *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, vol. 46, nº 8, pp. 796-805, 2015.
- [40] A. Ishibazawa, T. Nagaoka, A. Takahashi y e. al, «Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study,» *Am J Ophthalmol*, vol. 160, nº 1, pp. 35-44e1, 2015.
- [41] S. Laotaweerungsawat, C. Psaras, X. Liu y J. M. Stewart, «Optical coherence tomography angiography assessment of retinal microvascular changes in diabetic eyes in an urban safety-net hospital,» *Ophthalmol Retina*, vol. 4, nº 4, p. 425–432, 2020.



- [42] Q. You, W. Freeman, R. Weinreb, L. Zangwill, P. Manalastas y L. Saunders, «Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy,» *Retina*, vol. 37, nº 8, p. 1475–1482, 2017.
- [43] M. Al-Sheikh, H. Akil, M. Pfau y S. Sadda, «Swept-source oct angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathyoct-angiography in diabetic retinopathy,» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 57, nº 8, p. 3907–3913, 2016.
- [44] M. Cicinelli, A. Carnevali, A. Rabiolo, L. Querques y I. Zucchiatti, «Clinical spectcorrum of macular-foveal capillaries evaluated with optical coherence tomography angiography,» *Retina*, vol. 37, nº 3, p. 436–443, 2017.
- [45] D. Ting, G. Tan, R. Agrawal, Y. Yanagi, N. Sie y C. Wong, «Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy,» *JAMA Ophthalmol*, vol. 135, nº 4, p. 306–312, 2017.
- [46] T. S. Hwang y e. al, «Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy,» *JAMA Ophthalmol*, vol. 134, nº 4, pp. 367-373, 2016.
- [47] M. Sasongko, T. Wong, T. Nguyen, C. Cheung, J. Shaw y J. Wang, «Retinal vascular tortuosity in persons with diabetes and diabetic retinopathy,» *Diabetologia*, vol. 54, nº 9, p. 2409–2416, 2011.

- [48] L. Hyungwoo, L. Minsub y C. Hyewon, «Quantification of Retinal Vessel Tortuosity in Diabetic Retinopathy using Optical Coherence Tomography Angiography,» *Retina*, vol. 0, nº 1, p. 10, 2017.
- [49] Q. Chen, Q. Ma, C. Wu, F. Tan, F. Chen y Q. Wu, «Macular vascular fractal dimension in the deep capillary layer as an early indicator of microvascular loss for retinopathy in type 2 diabetic patients,» *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 58, nº 9, p. 3785–3794, 2017.
- [50] C. Chung, P. Nesper , J. Park y A. Fawzi, «Comparison of Zeiss Cirrus and Optovue RTVue OCT Angiography Systems: A Quantitative and Qualitative Approach Examining the Three Capillary Networks in Diabetic Retinopathy,» *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, vol. 49, pp. 198-205, 2018.
- [51] H. Lajmi y e. al., «Optical coherence tomography angiography microvascular changes in diabetics without diabetic retinopathy,» *Saudi Journal of Ophthalmology*, vol. 34, nº 3, 2020.
- [52] T. De Carlo, «Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography.,» *Retina*, vol. 35, nº 23, 2015.
- [53] Y. G. Park, «Evaluation of Foveal and Parafoveal Microvascular Changes Using Optical Coherence Tomography Angiography in Type 2 Diabetes Patients without Clinical Diabetic Retinopathy in South Korea,» *Journal of Diabetes Research*, 2020.

- [54] P. Lloberes, J. Duran-Cantolla, M. Martinez-Garcia, J. Marin, A. Ferrer y J. Corral, «Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño,» *Arch Bronconeumol.*, vol. 47, nº 7, p. 378, 2011.
- [55] M. Bradan, N. Ayas y I. Laher, «Insights into obstructive sleep apnea research,» *Sleep Med*, vol. 15, nº 5, pp. 485-495, 2014.
- [56] A. C. Chang, T. P. Fox, S. Wang y A. Y. Wu, «Relationship between obstructive sleep apnea and the presence and severity of diabetic retinopathy,» *Retina*, vol. 38, nº 11, p. 2197–2206, 2018.
- [57] D. Mojon, T. Hedges, B. Ehrenberg y et al, «Association between sleep apnea syndrome and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy,» *Arch Ophthalmol*, vol. 120, nº 5, pp. 601-5, 2002.
- [58] T. Leveque, D. Musch y R. Chervin, «Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea,» *Sleep Breath*, vol. 11, nº 4, pp. 253-7, 2007.
- [59] D. Mojon, C. Hess, D. Goldblum, J. Fleischhauer y e. al, «High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome,» *Ophthalmology*, vol. 106, nº 5, pp. 1009-12, 1999.
- [60] S. Rudrappa, G. Warren y I. Idris, «Obstructive sleep apnoea is associated with the development and progression of diabetic retinopathy, independent of conventional risk factors and novel biomarkers for diabetic retinopathy,» *Br J Ophthalmol*, vol. 96, p. 1535, 2012.

- [61] Martínez-Cerón, Elisabet, R. Casitas Mateos y F. García-Río, «Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta?,» *Arch Bronconeumol*, vol. 51, nº 3, pp. 128-139, 2014.
- [62] S. West, D. Nicoll y J. Stradling, «Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes,» *Thorax*, vol. 61, nº 11, pp. 945-950, 2006.
- [63] J. Laaban, S. Daenen, D. Leger, S. Pascal, V. Bayon y G. Slama , «Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients,» *Diabetes Metab*, vol. 35, nº 5, pp. 372-377, 2009.
- [64] R. Aronsohn, H. Whitmore, E. Van CAuter y E. Tasali, «Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 181, nº 5, pp. 507-513, 2010.
- [65] J. Vale, P. Manuel, E. Oliveira, A. Oliveira, E. Silva y V. Melo, «Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus,» *Rev Port Pneumol*, vol. 21, nº 2, pp. 55-60, 2015.
- [66] M. Ip, B. Lam, M. Ng, W. Lam, K. Tsang y K. Lam, «Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 165, nº 5, pp. 670-676, 2002.
- [67] J. Theorell-Haglow y e. al, «Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females,» *Eur Respir J*, vol. 31, nº 5, pp. 1054-1060, 2008.

- [68] C. Shin, J. Kim, S. Lee y J. Shim, «Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 171, nº 3, pp. 287-291, 2005.
- [69] K. Spiegel, R. Leproult y E. Van Cauter, «Impact of Sleep debt on metabolic and endocrine function,» *Lancet*, vol. 354, nº 9188, pp. 1435-1439, 1999.
- [70] P. Priou, M. Vaillant, N. Meslier y e. al, «Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes,» *Diabetes Care*. 2012;35(9):1902-6., vol. 35, nº 9, pp. 1902-6, 2012.
- [71] L. Sault, A. Storfer-Isser, H. Kirchner y S. Redline, «Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance,» *Sleep*, vol. 29, nº 6, pp. 777-83, 2006.
- [72] N. Punjabi, E. Shahar, S. Redline y e. al, «Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study,» *Am J Epidemiol*, vol. 160, nº 6, pp. 521-30, 2004.
- [73] Z. Zhu, F. Zhang, Y. Liu y e. al, «Relationship of Obstructive Sleep Apnoea with Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis,» *BioMed Research International* , 2017.
- [74] M. Chew, N. Y. Tan, E. Lamoureux, C.-Y. Cheng, T. Y. Wong y C. Sabanayagam, «The Associations of Objectively Measured Sleep Duration and Sleep Disturbances with Diabetic Retinopathy,» de *Diabetes Research and Clinical Practice*, Singapore, Elsevier, 2019.

- [75] K. Whitaker, P. Lutsey, R. Ogilvie, J. Pankow, A. Bertoni y E. Michos, «Associations between polysomnography and actigraphy-based sleep indices and glycemic control among those with and without type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis,» *Sleep*, vol. 41, 2018.
- [76] C. Bakour, S. Schwartz, K. O'Rourke, W. Wang, W. Sappenfield y M. Couluris, «Sleep Duration Trajectories and Systemic Inflammation in Young Adults: Results From the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (Add Health),» *Sleep*, vol. 40, 2017.
- [77] A. Bain, B. Weil y e. al, «Insufficient sleep is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation,» *Atherosclerosis*, vol. 265, pp. 41-46, 2017.
- [78] M. Hall, S. Mulukutla, C. Kline y e. al, «Objective Sleep Duration Is Prospectively Associated With Endothelial Health,» *Sleep*, vol. 40, 2017.
- [79] N. Tan, M. Chew, Y.-C. Tham y e. al, «Associations between sleep duration, sleep quality and diabetic retinopathy,» *Plos one*, pp. 1-14, 2018.
- [80] M. Pallayova, D. Banerjee y S. Taheri, «Novel insights into metabolic sequelae of obstructive sleep apnoea: a link between hypoxic stress and chronic diabetes complications,» *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 104, nº 2, pp. 197-205, 2014.
- [81] A. García-Sánchez, I. Villalaín y M. Asencio, «Sleep apnea and eye diseases: evidence of association and potential pathogenic mechanisms,» *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 18, nº 1, p. 265–278, 2022.

- [82] Q. Altaf, P. Dodson, A. Ali y N. Raymond, «Obstructive Sleep Apnea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. A Longitudinal Study,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 196, nº 7, pp. 892-900, 2017.
- [83] J. Smith, L. Cyr, L. Dowd y e. al, «The veterans affairs continuous positive airway pressure use and diabetic retinopathy study,» *Optom Vis Sci*, nº 96, p. 874–878, 2019.
- [84] S. Embarak, A. Abbas, H. Al-Nashar y S. Farag, «The relationship between obstructive sleep apnea and diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients,» *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, vol. 68, p. 290, 2019.
- [85] B. Nesmith, M. Ihnen y S. Schaal, «Poor responders to bevacizumab pharmacotherapy in age-related macular degeneration and in diabetic macular edema demonstrate increased risk for obstructive sleep apnea,» *Retina*, vol. 34, p. 2423–2430, 2014.
- [86] S. West, D. Groves, H. Lipinski, D. Nicoll, R. Mason y P. Scanlon, «The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea,» *Diabet Med*, vol. 27, nº 4, pp. 423-430, 2010.
- [87] W. Leong, F. Jadhakhan, S. Taheri y e. al, «Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis,» *Diabet. Med.*, vol. 33, p. 158–168, 2016.

- [88] T. Shiba, T. Maeno, Y. Saishin, Y. Hori y M. Takahashi, «Nocturnal intermittent serious hypoxia and reoxygenation in proliferative diabetic retinopathy cases,» *Am J Ophthalmol*, vol. 149, pp. 959-963, 2010.
- [89] J. Dempsey, S. Veasey, B. Morgan y C. O'Donnell, «Patho-physiology of sleep apnea,» *Physiol Rev*, vol. 90, p. 47–112, 2010.
- [90] H. D'Souza y K. Kapoor, «Retinal vascular manifestations of obstructive sleep apnea,» *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 31, nº 6, 2020.
- [91] J. Yu, K. Xiao, J. Huang, X. Sun y C. Jiang, «Reduced Retinal Vessel Density in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients: An Optical Coherence Tomography Angiography Study,» *IOVS*, vol. 58, nº 9, 2017.
- [92] J. Tong, M. Golzan, D. Georgevsky, J. Williamson, S. Graham, C. Farah y e. al, «Quantitative Retinal Vascular Changes in Obstructive Sleep Apnea,» *AM J Ophthalmol*, vol. 182, pp. 72-80, 2017.
- [93] A. Mohsenin, V. Mohsenin y R. Adelman, «Retinal vascular tortuosity in obstructive sleep apnea,» *Clinical Ophthalmology*, vol. 7, p. 787–792, 2013.
- [94] W. Wang, M. He y W. Huang, «Changes of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis,» *Current Eye Research*, vol. 42, nº 5, pp. 796-802, 2017.



- [95] N. Huseyinoglu, M. Ekinici y S. Ozben, «Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome,» *Sleep Breath*, vol. 18, pp. 95-102, 2014.
- [96] J. Wang, H. Xie, Y. Jia y M. Zhang, «Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and Meta-analysis,» *Int J Ophthalmol*, vol. 9, nº 11, pp. 1651-6, 2016.
- [97] Q. Z. Ngoo, N. Fikriah y W. Hazabbah, «Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Optic Nerve Head Parameters in Obstructive Sleep Apnoea Patients,» *Korean J Ophthalmol*, vol. 35, nº 3, pp. 223-230, 2021.
- [98] J. Yu, Z. Mei, T. Ye y e. al, «Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome: A Meta-Analysis,» *Ophthalmic Res*, vol. 56, nº 2, pp. 57-67, 2016.
- [99] M. Sergi, D. Salerno, M. Rizzi y e. al, «Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients,» *J Glaucoma*, vol. 16, nº 1, p. 42–46, 2007.
- [100] P. Lin, M. Friedman, H. Lin, H. Chang y M. Wilson, «Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome,» *J Glaucoma*, vol. 20, nº 9, pp. 553-558, 2011.
- [101] O. Geyer, N. Cohen, E. Segev y e. al, «The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population,» *Am J Ophthalmol*, vol. 136, nº 6, pp. 1093-1096, 2003.

- [102] S. Reutrakul y B. Mokhlesi, «Obstructive Sleep Apnea and Diabetes A State of the Art Review,» *CHEST*, vol. 152, nº 5, pp. 1070-1086, 2017.
- [103] E. Martínez-Ceron, I. Fernández-Navarro y F. García-Río, «Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea,» *Sleep Med Rev*, vol. 25, pp. 121-30, 2016.
- [104] S. Pamidi, K. Wroblewski, M. Stepien y e. al, «Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 192, nº 1, pp. 96-105, 2015.
- [105] T. Weinstock, X. Wang y M. Rueschman, «A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea,» *Sleep*, vol. 35, nº 5, pp. 617-625B, 2012.
- [106] P. Myhill, W. Davis y K. Peters, «Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea,» *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, nº 11, pp. 4212-4218, 2012.
- [107] J. Shaw, N. Punjabi, M. Naughton y e. al, «The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 194, nº 4, pp. 486-492, 2016.

- [108] S. West, D. Nicoll, T. Wallace y e. al, «Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes.,» *Thorax*, vol. 62, nº 11, pp. 969-974, 2007.
- [109] B. Mokhlesi, D. Grimaldi, G. Beccuti y e. al, «Effect of one week of 8-hour nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes: a proof-of-concept study,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 194, nº 4, pp. 516-519, 2016.
- [110] E. Martinez-Ceron, B. Barquiel, A. Bezos y e. al, «Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 194, nº 4, pp. 476-485, 2016.
- [111] E. Morariu, E. Chasens, P. Strollo y e. al, «Effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on glycemic control and variability in type 2 diabetes,» *Sleep Breath*, vol. 21, nº 1, pp. 145-147, 2017.
- [112] J. Lee, «Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34),» *Lancet*, vol. 352, nº 9131, pp. 854-865, 1998.
- [113] L. Ribeiro, F. Bandello, A. Tejerina, S. Vujosevic, M. Varano y C. Egan, «Characterization of retinal disease progression in a 1-year longitudinal study of eyes with mild nonproliferative retinopathy in diabetes type 2,» *Investig Ophthalmol Vis Sci*, vol. 56, nº 9, pp. 5698-5705, 2015.

- [114] J. Montserrat, F. Garcia-Rio y F. Barbe , «Diagnostic and therapeutic approach to non-sleepy apnea,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 176, nº 1, pp. 6-9, 2007.
- [115] E. Zamarrón, A. Jaureguizar, A. García-Sánchez y e. al, «Continuous Positive Airway Pressure Effect on Albuminuria Progression in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial,» *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 207, nº 6, pp. 757-767, 2023.
- [116] R. Mason, C. Kiire y D. Groves, «Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study,» *Respiration*, vol. 84, nº 4, pp. 275-82, 2012.
- [117] S. West, B. Prudon y J. Hughes, «Continuous Positive Airway Pressure effect on visual acuity in patients with type 2 diabetes and Obstructive Sleep Apnoea: a multicentre randomised controlled trial,» *European Respiratory journal*, vol. 52, nº 4, 2018.
- [118] N. Collop, W. Anderson, B. Boehlecke y et al., «Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine,» *J Clin Sleep Med*, vol. 3, nº 7, pp. 737-47, 2007.
- [119] «EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association,» *Sleep*, vol. 15, pp. 173-84, 1991.

- [120] M. Mansukhani, B. Kolla, Z. Wang y T. Morgenthaler, «Effect of Varying Definitions of Hypopnea on the Diagnosis and Clinical Outcomes of Sleep-Disordered Breathing: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 15, nº 5, pp. 687-696, 2019.
- [121] J. Durán-Cantolla, «New Directions in the Diagnosis of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome,» *Arch Bronconeumol*, vol. 41, nº 12, pp. 645-8, 2005.
- [122] G. Peltz, M. Aguirre y M. Sanderson, «The role of fat mass index in determining obesity,» *Am J Hum Biol*, vol. 22, nº 5, p. 639–647, 2010.
- [123] M. Jetté, K. Sldney y G. Blumchen, «Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity,» *Clin Cardiol*, vol. 13, nº 8, pp. 555-565, 1990.
- [124] H.-Q. Qu, Q. Li, A. Rentfro, S. Fisher-Hoch y J. McCormick, «The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning,» *PIOS One*, vol. 6, nº 6, 2011.
- [125] H. Chen, G. Sullivan y et al, «QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension,» *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 284, nº 4, pp. E804-812, 2003.
- [126] S. N. a. K. M. A. Katz, «Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 85, nº 7, 2000.

- [127] A. García-Sánchez, I. Villalaín-Rodes, A. Jaureguizar, E. Zamarrón, E. Martínez-Cerón, R. Casitas, R. Galera, C. Cubillos-Zapata, M. Asencio y F. García-Río, «CPAP Effect on Progression of Retinal Disease in Patients with Sleep Apnea and Non-proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial,» *Ann Am Thorac Soc*, nº doi: 10.1513/AnnalsATS.202304-296OC, 2023.
- [128] J. Shaw , R. Sicree y P. Zimmet, «Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030,» *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 87, nº 4-14, 2010.
- [129] C. Jenkinson, R. Davis, R. Mullins y J. Stradling, «Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial,» *Lancet*, vol. 353, p. 2100–2105, 1999.
- [130] L. Spicuzza, D. Caruso y D. Maria, «Obstructive sleep apnoea syndrome and its management,» *Ther Adv Chronic Dis*, vol. 6, nº 5, pp. 273-285, 2015.
- [131] N. Antic, P. Catcheside y C. Buchan, «The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA,» *Sleep*, vol. 34, pp. 111-9, 2011.
- [132] C. Fava, S. Dorigoni y F. Vedove, «Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea A Systematic Review and Meta-analysis,» *CHEST*, vol. 145, nº 4, p. 762–771, 2014.

- [133] M. Alajmi, A. Mulgrew y J. Fox, «Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials,» *Lung*, vol. 185, nº 2, pp. 67-72, 2007.
- [134] M. Martínez-García, F. Capote y F. Campos-Rodríguez, «Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. The HIPARCO Randomized Clinical Trial,» *JAMA*, vol. 310, nº 22, pp. 2407-2415, 2013.
- [135] C. Fava, M. Montagnana y E. Favaloro, «Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases,» *Semin Thromb Hemost*, vol. 37, nº 3, pp. 280-297, 2011.
- [136] M. JM, S. Carrizo, E. Vicente y A. Agusti, «Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study,» *Lancet*, vol. 365, nº 9464, pp. 1046-1053, 2005.
- [137] S. Pamidi, R. Aronsoh y E. Tasali, «Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes,» *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, vol. 24, nº 5, pp. 703-715, 2010.
- [138] M. Chakhtoura y S. Azar, «Continuous positive airway pressure and type 2 diabetes mellitus,» *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 6, pp. 176-179, 2012.

- [139] K. Rascher, T. Keller y C. Hader, «Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Type 2 Diabetes and Vice Versa,» *Eur Endocrinol*, vol. 9, nº 2, pp. 107-109, 2013.
- [140] A. Plihalova, K. Westlake y J. Polak, «Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus,» *Vnitr Lek*, vol. 62, nº 11, pp. 79-84, 2016.
- [141] L. Tramontan, E. Grisan y A. Ruggeri, «An improved system for the automatic estimation of the Arteriolar-to-Venular diameter Ratio (AVR) in retinal images,» de *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, Vancouver, 2008.
- [142] M. Niemeijer, X. Xu, A. Dumitrescu y P. Gupta, «Automated Measurement of the Arteriolar-to-Venular Width Ratio in Digital Color Fundus Photographs,» *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, vol. 30, nº 11, 2011.
- [143] R. Klein, K. Lee, L. Danforth y e. al, «The Relationship of Retinal Vessel Geometric Characteristics to the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy,» *Ophthalmology*, vol. 125, nº 11, pp. 1784-1792, 2018.
- [144] T. Wong y R. Klein, «Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study,» *Lancet*, vol. 358, p. 1134–40, 2001.
- [145] C. Cheung, E. Lamoureux y M. Ikram, «Retinal vascular geometry in Asian persons with diabetes and retinopathy,» *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 6, nº 3, p. 595–605, 2012.



- [146] A. Tsai y T. Wong, «Differential association of retinal arteriolar and venular caliber with diabetes and retinopathy,» *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 94, nº 2, p. 291–298, 2011.
- [147] R. Klein, B. Klein, S. Moss y T. Wong, «Retinal vascular caliber in persons with type 2 diabetes: the Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: XX,» *Ophthalmology*, vol. 113, nº 9, p. 1488–1498, 2006.
- [148] W. Harrison, A. Chang y M. Cardenas, «Blood pressure, vessel caliber, and retinal thickness in diabetes,» *Optometry and Vision Science*, vol. 89, nº 12, pp. 1715-1720, 2012.
- [149] G. Liew, D. Sim y P. Keane, «Diabetic macular ischaemia is associated with narrower retinal arterioles in patients with type 2 diabetes,» *Acta Ophthalmol*, vol. 93, pp. 45-51, 2015.
- [150] M. Roy, R. Klein y M. Janal, «Retinal venular diameter as an early indicator of progression to proliferative diabetic retinopathy with and without high-risk characteristics in African Americans with type 1 diabetes mellitus,» *Archives of Ophthalmology*, vol. 129, nº 1, pp. 8-15, 2011.
- [151] R. Klein, C. Myers y K. Lee, «Changes in Retinal Vessel Diameter and Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy,» *Arch Ophthalmol*, vol. 130, nº 6, p. 749–755, 2012.
- [152] L. Petersen y T. Bek, «The diameter response of retinal arterioles in diabetic maculopathy is reduced during hypoxia and is unaffected by the inhibition of

- cyclo-oxygenase and nitric oxide synthesis,» *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 254, nº 12, pp. 2339-2346, 2016.
- [153] N. Cheung, S. Rogers, K. Donaghue y A. Jenkins, «Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes,» *Diabetes Care*, vol. 31, nº 9, p. 1842–1846, 2008.
- [154] E. Alibrahim, K. Donaghue y S. Rogers, «Retinal vascular caliber and risk of retinopathy in young patients with type 1 diabetes,» *Ophthalmology*, vol. 113, nº 9, pp. 1499-1503, 2006.
- [155] L. Pedersen, P. Jeppesen y S. T. Knudsen, «Improvement of mild retinopathy in type 2 diabetic patients correlates with narrowing of retinal arterioles. A prospective observational study,» *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 252, nº 10, pp. 1561-7, 2014.
- [156] U. Frydkjaer-Olsen, R. S. Hansen, R. Simó y e. al, «Correlation between Retinal Vessel Calibre and Neurodegeneration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR),» *Ophthalmic Res*, vol. 56, nº 1, pp. 10-6, 2016.
- [157] S. Mohammed, T. Li y X. D. Chen, «Density-based classification in diabetic retinopathy through thickness of retinal layers from optical coherence tomography,» *Scientific Reports*, vol. 10, nº 1, p. 15937, 2020.

[158] H. Xu, Y. Wang, J. Guan, H. Yi y S. Yin, «Effect of CPAP on Endothelial Function in Subjects With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis.,» *Respir Care*, vol. 60, nº 5, pp. 749-55, 2015.

[159] J. Qi, L. Zhang y H. Li, «Impact of continuous positive airway pressure on vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis,» *Sleep Breath*, vol. 23, nº 1, pp. 5-12, 2019.



## **12. ANEXOS**



## 12.1 CARTA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



### INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"EFECTO DE LA CPAP NASAL SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR RETINIANA EN PACIENTES CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y RETINOPATÍA DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA (PROYECTO RetinAS)"**, versión 1.0 de 1 julio 2016, Hoja Información Paciente/Consentimiento Informado versión 1.0 de 1 julio 2016, código HULP: PI-2476

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:


- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 12 de agosto de 2016

Firmado:  
D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde

## 12.2 REGISTRO DEL ESTUDIO EN CLINICAL TRIALS


U.S. National Library of Medicine  
**ClinicalTrials.gov**

[Find Studies](#)
[About Studies](#)
[Submit Studies](#)
[Resources](#)
[About Site](#)
[PRS Login](#)


[Home](#) >
[Search Results](#) >
Study Record Detail

☐ Save this study

Trial record **3 of 11** for: garcia-rio

[Previous Study](#)
|
[Return to List](#)
|
[Next Study](#)

**CPAP Effect on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Sleep Apnea (RetinAS)**


The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02874313

Recruitment Status : Completed  
First Posted : August 22, 2016  
Last Update Posted : May 11, 2021

**Sponsor:**  
Hospital Universitario La Paz

**Information provided by (Responsible Party):**  
Francisco **Garcia-Rio**, Hospital Universitario La Paz



