



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Comparación de la angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCT-A) y de la angiografía fluoresceínica (AGF) en la identificación de cambios vasculares retinianos en ojos con edema macular diabético.

Autor

Jorge José Rami Rodríguez

Director/es

Francisco Javier Ascaso Puyuelo

Luis E. Pablo Júlvez

Facultad de Ciencias / Óptica y optometría

2018

ÍNDICE

Índice de abreviaturas.....	2
Introducción.....	3
La retina.....	3
Angiografía Fluoresceínica (AGF).....	5
Diabetes Mellitus (DM).....	6
Edema Macular Diabético (EMD).....	7
Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	7
Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT-A).....	8
Hipótesis y objetivos.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivo primario.....	9
Objetivo secundario.....	9
Justificación.....	9
Material y métodos.....	10
Sujetos a estudio.....	10
PROTOCOLOS.....	10
Protocolo angiográfico.....	10
Protocolo tomográfico.....	10
Fusión de imágenes.....	11
EVALUACIÓN DE LESIONES VASCULARES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	19
Identificación de cambios vasculares.....	19
Zona avascular foveal (ZAF).....	19
Limitaciones del estudio.....	20
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22

Índice de abreviaturas

Tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography, OCT)

Angiografía fluoresceínica (AGF)

Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Diabetes Mellitus (DM)

Retinopatía diabética (RD)

Edema Macular Diabético (EMD)

Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT-A)

Zona avascular foveal (ZAF)

Introducción

La retina

La retina es la capa más interna del globo ocular donde se encuentran las células encargadas de transformar los estímulos visuales en impulsos nerviosos que, conducidos por el nervio óptico, pasan a las áreas 17, 18 y 19 del cerebro según la clasificación de Brodmann donde un estímulo nervioso genera la percepción visual. Las células de la retina encargadas de percibir los estímulos visuales a impulsos nerviosos son los fotorreceptores, de los que hay dos tipos: conos y bastones. Los conos son los encargados de la visión fotópica (luz), responsables de la visión en color y de la visión central con mayor agudeza visual, mientras que los bastones son los encargados de la visión escotópica (baja iluminación) y de la visión periférica.

La retina se divide en 10 capas diferenciadas donde el impulso nervioso creado por los fotorreceptores pasa a la capa de células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico.¹

- **Membrana limitante interna:** membrana muy fina que separa la capa de fibras nerviosas del humor vítreo.
- **Capa de fibras nerviosas:** formada por los axones de las células ganglionares. Es una capa de fibras nerviosas no mielinizadas que formarán el nervio óptico.
- **Capa de células ganglionares:** los axones de estas células forman la capa de fibras nerviosas.
- **Capa plexiforme interna:** aquí se realiza la sinapsis de las células ganglionares con las células bipolares. Las células amacrinas de Cajal intervienen en dicha sinapsis.
- **Capa nuclear o granulosa interna:** formada principalmente por los cuerpos de las células bipolares.
- **Capa plexiforme externa:** se realiza la sinapsis entre las células bipolares y los fotorreceptores, a través de las células horizontales.
- **Capa nuclear externa:** está formada por los cuerpos celulares de los fotorreceptores.
- **Membrana limitante externa:** fina lámina con agujeros por donde pasan las fibras de los conos y de los bastones. Formada por expansiones de las células de Müller.
- **Capa de fotorreceptores:** formada por conos y bastones.
- **Epitelio pigmentario:** Es la capa más externa de la retina.¹

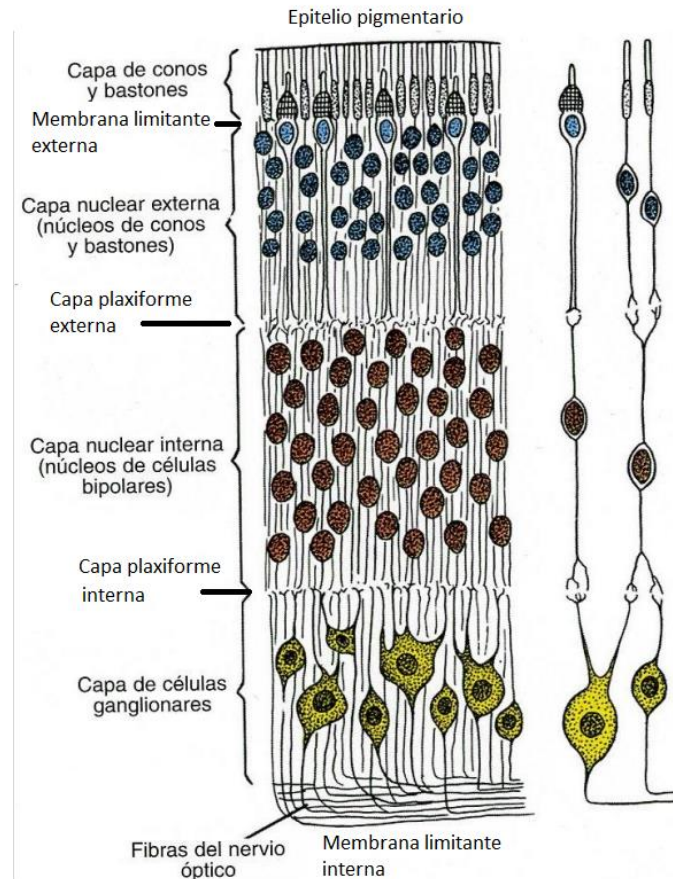


Figura 1: Capas de la retina

Todas estas capas se encuentran en el polo posterior del ojo constituyendo las siguientes estructuras: ¹

- **Papila óptica:** parte del nervio óptico que entra en el globo ocular. A través de la misma salen las fibras nerviosas procedentes de la retina que llevarán los estímulos eléctricos al cerebro.
- **Mácula:** zona redondeada de color oscuro, de 5 mm de diámetro, situada en el centro del polo posterior. Contiene un pigmento xantófilo.
- **Fóvea:** área de 1,5 mm de diámetro que se encuentra en el centro de la mácula. Está rodeada por un reflejo brillante, visible sobre todo en gente joven.
- **Foveola:** pequeña depresión que se encuentra en el centro de la fóvea. Tiene un diámetro de 0,3mm. Es la parte más delgada de la retina, pues a este nivel sólo existen conos. No posee vasos sanguíneos. ¹

La irrigación de la retina es llevada a cabo por la arteria central de la retina la cual discurre en el seno del nervio óptico, sale por la papila óptica y se divide en cuatro grandes ramas. La arteria cilio-retiniana irriga la retina interna entre el nervio óptico y la mácula.²

La irrigación del espesor retiniano depende de la división de las arterias en cuatro capas de capilares.

- **Red capilar peripapilar.** La capa más superficial, ubicada en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en torno al nervio óptico.
- **Plexo vascular superficial.** Localizado a nivel macular, se sitúa en la capa de células ganglionares y en la CFNR.
- **Plexo vascular profundo.** Localizado a nivel macular, se ubica en la capa nuclear interna y en la capa plexiforme externa
- **Red coriocalilar.** Proviene del sistema capilar de las arterias ciliares.²

Angiografía Fluoresceínica (AGF)

La AGF es una prueba diagnóstica destinada a evaluar la vascularización del fondo de ojo. Para ello se inyecta fluoresceína sódica, que actúa de contraste y con la cual se puede obtener una imagen en blanco y negro de la vascularización retiniana a través de unos filtros disponibles en el angiógrafo. Este es el instrumento que se utiliza para realizar las angiografías. La fluoresceína sódica, para que pueda ser vista en los vasos retinianos, debe ser excitada con un flash de xenón que atraviesa un filtro azul, llamado luz de excitación (Long. de onda: 465nm).^{3,4}

Ideada en el año 1961 por Novotny y Alvis, dos estudiantes de medicina norteamericanos, usando 5 cc de fluoresceína sódica al 10% por vía intravenosa en la vena cubital del pliegue de flexión del codo.⁴

Tiene un metabolismo renal y hepático y es eliminada por la orina en 24-48 horas. La fluoresceína libre puede escapar a través de las fenestraciones de la coriocalilar, lo cual hace difícil la valoración de estas capas vasculares, que son de fundamental importancia en la nutrición de la retina externa.²

Las fases de la AGF se dividen según la llegada a cada estructura:

- **Fase prearterial o coroidea:** se produce a los 8 a 12 segundos después de la inyección intravenosa de la fluoresceína sódica.
- **Fase arterial:** se observa el llenado de las arterias retinianas.
- **Fase arteriovenosa (tránsito temprano):** muestra el llenado completo de las arterias y de los capilares, así como un flujo temprano laminar hacia las venas, que muestran un llenado parcial.
- **Fase venosa:** En la fase precoz se observa el llenado completo de las venas.

- **Fase escleral:** Se produce la tinción tardía de la esclera.

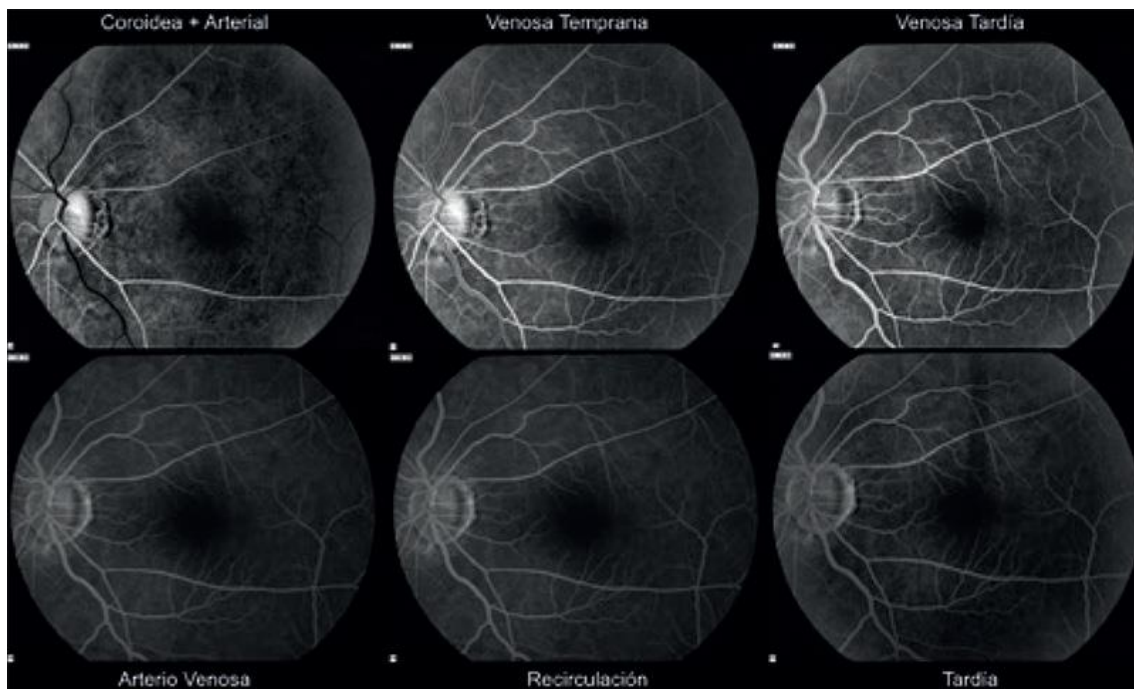


Figura 2: Fases de la AGF²

La fovea puede aparecer oscura debido a la ausencia de vasos sanguíneos, o por un bloqueo de la fluoresceína por la densidad del pigmento de la fovea o por las células del epitelio pigmentario.

Diabetes Mellitus (DM)

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por el aumento de la concentración de azúcar en sangre debida a defectos en la secreción o acción de la insulina. Existen múltiples procesos fisiopatogénicos involucrados en su aparición, que varían desde la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la acción de la insulina.²

La DM se puede clasificar en cuatro categorías clínicas:

- **DM tipo 1:**
 - Autoinmune.
 - Idiopática.
- **DM tipo 2.**
- **Otros tipos específicos de DM.** Se incluyen aquí, entre otras, las debidas a enfermedades del páncreas, genéticas o por exposición a fármacos.
- **DM gestacional.** Se inicia o se reconoce durante el embarazo.⁵

La DM puede afectar al ojo provocando microaneurismas, hemorragias, exudados, isquemia y glaucomas neovasculares, que causan patologías como la retinopatía

diabética (RD) proliferativa, no proliferativa o el edema macular diabético, en el cual vamos a centrar el presente estudio.

Edema Macular Diabético (EMD)

Puede presentarse en cualquier etapa de una RD, siendo la causa más frecuente de pérdida visual en un paciente con DM tipo 2. Aunque muchas veces son cuadros mixtos, debemos considerar que existen tres formas:

- **EMD focal.** La filtración se origina predominantemente a partir de microaneurismas retinianos, los cuales pueden asociar un anillo o circinada de microexudados duros, en cuyo centro se situarían los citados microaneurismas.
- **EMD difuso.** Más del 33% de la filtración se origina en capilares retinianos perifoveales. No se aprecian puntos de fuga concretos.
- **EMD isquémico.** Existe un aumento del tamaño de la zona avascular foveal, con amputación de capilares retinianos perifoveales. Si no presenta depósitos lipídicos puede ser difícil de reconocer en una fotografía de fondo de ojo, requiriéndose para su diagnóstico de un examen estereoscópico en lámpara de hendidura o la realización de una OCT.⁶

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen que permite obtener cortes tomográficos de tejidos biológicos con una elevada resolución (10 veces mayor a las obtenidas hasta ahora con cualquier otro método). Por lo tanto, la OCT es un método especialmente sensible para el estudio de la retina y particularmente para el análisis de la mácula.⁷

Se basa en el interferómetro de Michelson, requiriendo la emisión de un haz de luz y, tras comparar la luz reflejada de referencia que vuelve al detector tras un semiespejo con la luz reflejada por los diferentes tejidos de la retina, evalúa el desfase entre ambas para formar una imagen tras diversos cortes.

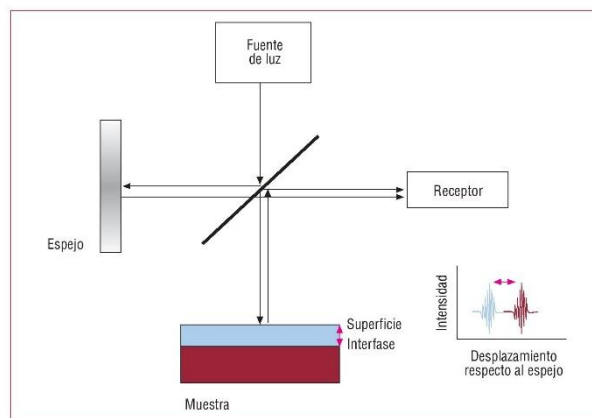


Figura 3: Esquema del funcionamiento del OCT

Si la reflexión es alta implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, exudados lipídicos, fibrosis), mientras que si es baja expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de luz (edema, cavidades quísticas). Las imágenes resultantes vienen expresadas en una falsa escala de color donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad.⁸

Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT-A)

La OCT-A utiliza el mecanismo de la OCT para obtener imágenes de alta resolución de la circulación coroidea y retiniana. Lo novedoso de esta nueva tecnología es que no es invasiva, lo que aporta una ventaja sobre la AGF. La OCT-A determina el flujo intraluminal de manera independiente del tiempo, el cual es una variable de suma importancia cuando se realiza la AGF.

La AGF es un estudio dinámico, con diferentes tiempos iniciales, medios y tardíos. En el caso de la OCT-A el estudio es estático, no existiendo diferencias en el tiempo.

La AGF muestra imágenes en dos dimensiones mientras que la OCT-A brinda las tres dimensiones, las cuales se extraen paralelos a la membrana de Bruch o al epitelio pigmentario de la retina. Una gran ventaja de la OCT-A es que se puede realizar de forma reiterada en el paciente, sin asociar complicaciones o efectos secundarios, a diferencia de la AGF que está limitada dados los efectos adversos que produce a los pacientes como mareos y vómitos, e incluso reacciones anafilácticas con riesgo vital.²

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La angiografía mediante OCT-A permite identificar los cambios vasculares asociados al edema macular diabético con la misma precisión que la AGF, pero sin los riesgos que conlleva al ser una técnica no invasiva.

Objetivo primario

Cuantificar el número de microaneurismas detectados por la OCTA en ambos plexos vasculares maculares (superficial y profundo) y compararlos con los que se detectan en la AGF.

Objetivo secundario

Comparar el tamaño (diámetro mayor y área) de la zona avascular foveal (ZAF) en los ojos con y sin EMD en la OCT estructural.

Justificación

El gold standard en la angiografía ocular sigue siendo la AGF, puesto que hasta ahora era la única forma de evaluar con calidad la vascularización del fondo de ojo. Sin embargo, nuevas tecnologías como la OCT-A nos permiten evaluar la vascularización retiniana de forma no invasiva, siendo capaz de penetrar en plexos más profundos con la desventaja de que en zonas donde la sangre tiene poca movilidad (en microaneurismas), no nos permite detectar el movimiento de la columna sanguínea.

Material y métodos

Sujetos a estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y observacional. En él se incluyen 12 ojos afectados de EMD (ocho edemas maculares quísticos y cuatro difusos) correspondientes a nueve pacientes diabéticos.

Eran 3 varones y 6 mujeres. Sus edades estaban comprendidas entre los 58 y los 79 años, siendo la media de $67,82 \pm 7,27$ años.

Todos los pacientes diagnosticados con RD se sometieron a exámenes oftalmológicos integrales, incluida la medición de la mejor agudeza visual corregida, la biomicroscopía del segmento anterior con lámpara de hendidura, la fotografía en color del fondo de ojo, la AGF, la OCT estructural y la OCT-A, si bien en este estudio únicamente valoraremos los resultados de estas tres últimas técnicas de imagen.

Los sujetos cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Padecer RD.

Los criterios de exclusión han sido los siguientes:

- Carecer de una de las pruebas de imagen, AGF o de OCT-A.
- Presencia de opacidades graves en los medios oculares que impidan un registro con la suficiente calidad.
- Imágenes oculares con un gran número de artefactos.

PROTOCOLOS

El estudio se desarrolló en las consultas de oftalmología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, realizando un análisis de las imágenes angiográficas y de las OCT y OCT-A correspondientes.

Protocolo angiográfico

Para la realización de la AGF se inyectaron 25mg de fluoresceína sódica diluida en 5ml de disolvente acuoso en la vena antecubital de los pacientes y se procedió al registro de imágenes fotográficas. De todas las imágenes, se seleccionaron aquellas tomadas en la fase arteriovenosa.

El instrumento utilizado para la obtención de las imágenes angiográficas se basó en el Spectralis HRA β OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

Protocolo tomográfico

Para la OCT estructural y la OCT-A el equipo utilizado fue el DRI OCT Triton, OCT Swept Source (TritonTM, Topcon, Japón). La tecnología de Swept Source OCT, con una emisión de luz de una longitud de onda de 1050 nm, permite una penetración en tejidos más

optimizada, aporta una mejora respecto a otros OCT convencionales de dominio espectral.

La velocidad de exploración (de 100.000 A-Scans/segundo) es significativamente mayor que la de otros sistemas, aportando mayor calidad⁹, eficiencia e información. Además, gracias a los patrones de campo amplio, se puede escanear el globo ocular con un mayor

	Nidek Angio Scan	AngioVue	Angio eXpert	Triton OCT	Spectralis OCT	AngioPlex
Exploracion por segundo	53,000	70,000	70,000	100,000	85,000	68,000
Fuente de luz	880 nm	840 nm	855 nm	1050 nm	870 nm	840 nm

Figura 4: Tabla comparativa de las características técnicas de diversos equipos de OCT⁹

ángulo de observación (45º, equivalentes a 30º con zoom digital).

Otra de las ventajas de la tecnología Swept Source es que puede visualizar tanto el vítreo como la coroides en una sola exploración, con una resolución uniforme y sin ruidos. Esto elimina la necesidad de escáneres combinados de coroides/vítreo que tanto tiempo conllevan. Asimismo, muestra una mayor capacidad de penetración a través de cataratas, hemorragias, vasos sanguíneos y esclerótica.

Fusión de imágenes

Para comparar mejor la capacidad de detección de microaneurismas entre la AGF y la OCT-A, en este estudio se optó por hacer una fusión entre las imágenes de los plexos superficial y profundo que nos aportaba la OCT-A. En las imágenes del plexo vascular superficial podemos distinguir claramente la red vascular de la retina; en cambio, apenas suelen apreciarse los microaneurismas, ya que estos se observan en mayor medida en las imágenes del plexo profundo, como se verá en este estudio.

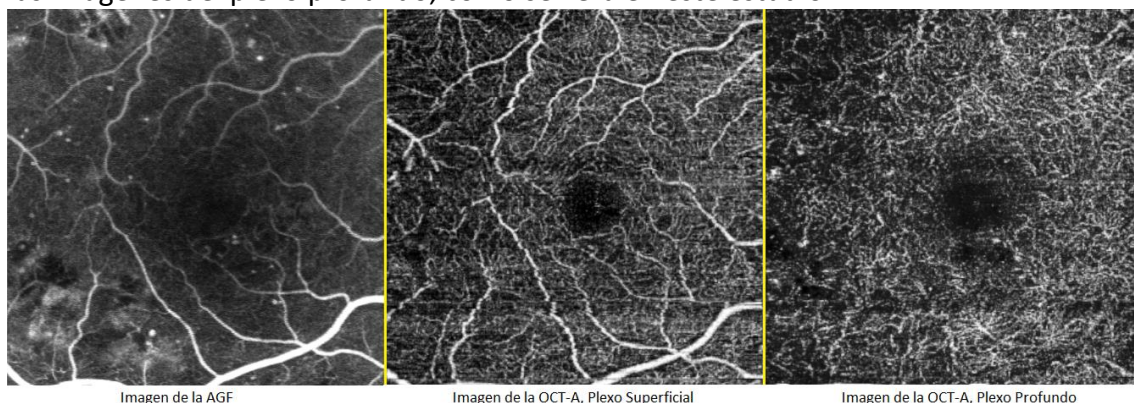


Figura 5: Imágenes de la AGF y OCT-A sin tratar

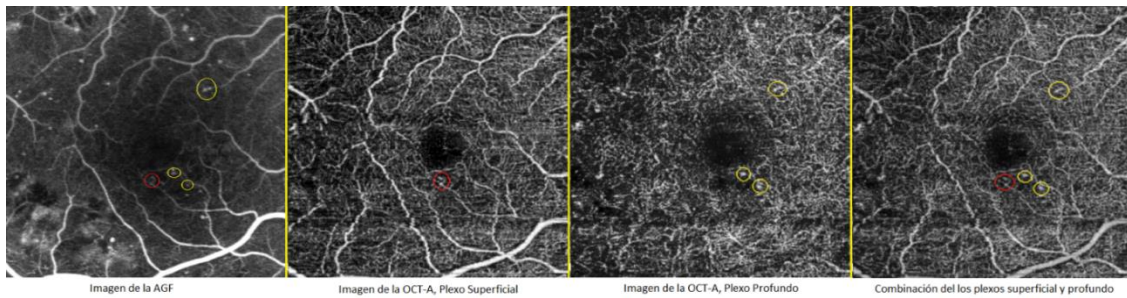


Figura 6: Imágenes de AGF y OCT-A (plexo vascular superficial, profundo y una combinación de ambos) con los microaneurismas detectados marcados: en rojo aquellos detectados en el plexo vascular superficial y en amarillo los observados en el plexo vascular profundo)

Esta combinación de imágenes se realizó mediante el software de edición de imágenes GIMP 2.10.6 GNU Image Manipulation Program (GIMP, The GNU Project, EE.UU.), creándose un archivo donde estaban las imágenes del plexo vascular superficial y del profundo superpuestas en capas. A la capa del plexo vascular profundo se le redujo la opacidad al 50% para que pudiesen apreciarse ambas capas al mismo tiempo y, así, referenciar la ubicación de los microaneurismas respecto a la red vascular del plexo vascular superficial que en este caso actúa en forma de mapa.

EVALUACIÓN DE LESIONES VASCULARES Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la evaluación de los microaneurismas utilizamos imágenes de los 3x3x3mm centrales en la fóvea. El criterio para clasificar una lesión retiniana como microaneurisma fue un punto hiperfluorescente redondeado en la fase arteriovenosa de la AGF.

Con respecto a la medición cuantitativa de la ZAF de la retina, trazamos el borde entre el área en la que no se observaron capilares anormales y el área en la que se visualizaron capilares densos dentro de los 3x3x3mm centrales de la mácula. Medimos el área trazada (expresada en μm^2) utilizando el software ImageJ 1.48 (NIH, Bethesda, Maryland, EE. UU.). Para la comparación de las dimensiones de la ZAF entre los ojos con EMD y sin EMD fue utilizada la prueba t de Student para muestras independientes. Se considera que las muestras alcanzan diferencias estadísticamente significativas en aquellos casos en los que $p < 0,05$ (significación estadística del 95%).

En este análisis se han obtenido los resultados expuestos en la tabla 6, en la que, además de la significación obtenida con la prueba t de Student para muestras independientes (dado que en la prueba de Shapiro-Wilk se ha obtenido que los distintos parámetros siguen una distribución normal), se expone el tamaño del efecto (mediante la d de Cohen), que informa mejor de la significación clínica en muestras tan pequeñas.

Resultados

En este estudio fueron incluidos un total de 18 ojos, 12 de ellos con EMD (8 edemas quísticas y 4 difusos) y 6 sin EMD de 9 sujetos, 6 mujeres y 3 varones). Se encontraron microaneurismas en 10 ojos de 7 sujetos.

La edad media es de $67,82 \pm 7,27$ años, comprendidos entre los 58 y 79.

En la siguiente tabla se muestra el total de ojos con el número de microaneurismas contabilizados en cada uno de ellos, tanto en la imagen AGF como en los cortes de los plexos vasculares superficial y profundo de la OCT-A. En la columna OCT-A Combo se muestra la suma de microaneurismas por superposición de ambos plexos, dado que con la técnica de fusión de imágenes podemos realizar el conteo de ambos plexos directamente sobre dicha imagen pero no podemos discernir el plexo en el que se encuentra un microaneurisma concreto.

TOTAL DE OJOS

<u>CASO</u>	<u>OJO</u>	<u>SEXO</u>	<u>EMD</u>	<u>AGF</u>	<u>OCT-A</u> <u>Plexo</u> <u>superficial</u>	<u>OCT-A</u> <u>Plexo</u> <u>profundo</u>	<u>OCT-A</u> <u>Combo</u>	
1	OD	V	NO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
	OI	V	NO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
2	OD	V	DIFUSO	31	0	8	8	
	OI	V	DIFUSO	0	1	3	4	
3	OD	V	QUISTICO	22	0	12	12	
	OI	V	QUISTICO	33	0	1	1	
4	OD	M	NO	1	0	1	1	
	OI	M	DIFUSO	0	0	0	0	
5	OD	M	QUISTICO	33	1	3	4	
	OI	M	QUISTICO	37	2	8	10	
6	OD	M	QUISTICO	51	1	7	8	
	OI	M	QUISTICO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
7	OD	M	NO	0	0	0	0	
	OI	M	NO	1	1	1	2	
8	OD	M	DIFUSO	0	0	1	1	
	OI	M	NO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
9	OD	M	QUISTICO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
	OI	M	QUISTICO	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
TOTAL	n=9	n=18	6M, 3V	8Q, 4D	209	6	45	51

N.E. (No evaluable). V (Varón). M (Mujer). Q (Quístico). D (Difuso)

Tabla 1: Número de microaneurismas contabilizados en cada uno de los ojos estudiados.

Muchos de los ojos no pudieron ser evaluados ya que no disponían de las pruebas necesarias o bien las imágenes angiográficas, tanto en la AGF como en la OCT-A, mostraban una cantidad de artefactos tal que impedía el estudio completo del ojo.

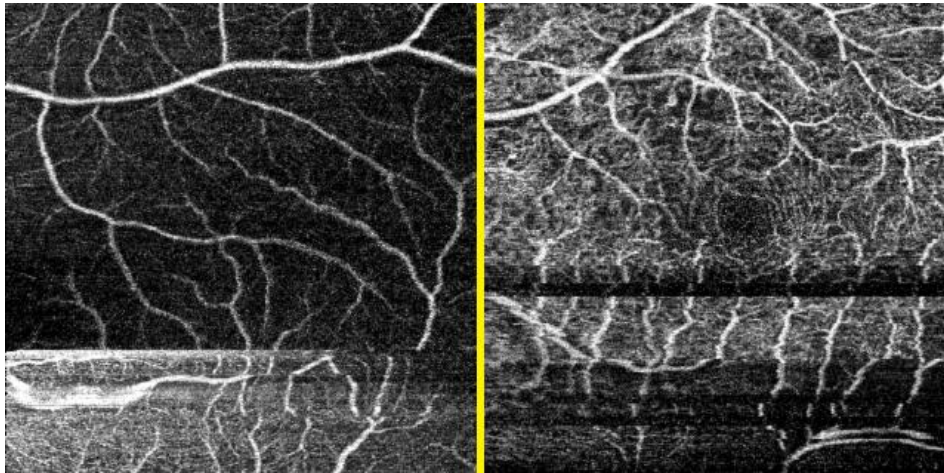


Figura 7: Angiografías no evaluables

La tabla 2 recoge únicamente aquellos ojos donde se han apreciado microaneurismas. Los casos que no aparecen en esta tabla fueron excluidos de esta parte del estudio, si bien sus datos siguen siendo válidos para el subanálisis del tamaño de la ZAF.

OJOS CON MICROANEURISMAS DETECTADOS

<u>CASO</u>	<u>OJO</u>	<u>AGF</u>	<u>OCT-A</u> <u>Plexo</u> <u>Superficial</u>	<u>OCT-A</u> <u>Plexo</u> <u>Profundo</u>	<u>OCT-A Combo</u>
2	OD	31	0	8	8
	OI	0	1	3	4
3	OD	22	0	12	12
	OI	33	0	1	1
4	OD	1	0	1	1
8	OD	33	1	3	4
	OI	37	2	8	10
6	OD	51	1	7	8
7	OI	1	1	1	2
TOTAL	8 OD	0	0	1	1
	n=7 n=10	209	6	45	51

Tabla 2: Número total de microaneurismas observados en los ojos que mostraron este tipo de lesiones.

Podemos observar que el número de microaneurismas detectados por la AGF es mucho mayor que el contabilizado por la OCT-A. Asimismo, se detectan en mayor medida en el plexo vascular profundo que en el superficial. Finalmente, la tabla 3 muestra el número de microaneurismas que fueron detectados tanto en la AGF como con la OCT-A.

CORRESPONDENCIA DE MICROANEURISMAS

CASO	OJO	AGF	OCT-A Plexo Superficial	OCT-A Plexo Profundo
2	OD	1	0	1
3	OD	3	0	3
	OI	1	0	1
4	OD	1	0	1
5	OD	4	1	3
	OI	9	2	7
6	OD	8	1	7
7	OI	1	0	1
TOTAL		n=6	n=8	28
			4	24

Tabla 3: Número de microaneurismas detectados con ambas técnicas (AGF y OCTA)

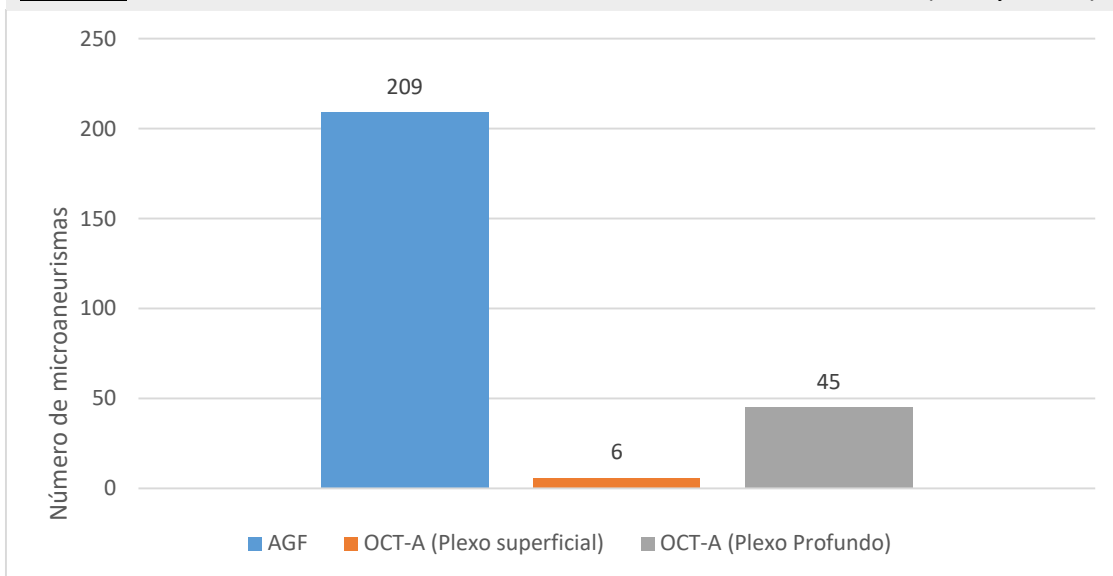


Figura 8: Número total de microaneurismas.

Puede apreciarse que, de los 28 microaneurismas detectados en sendas angiografías, un mayor número lo es en el plexo profundo (85,71%).

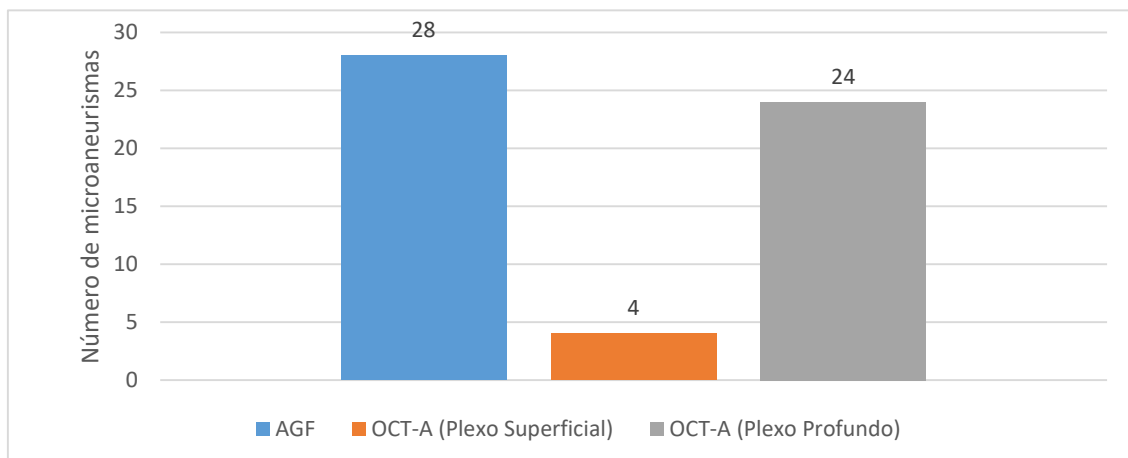


Figura 9: Correspondencia de microaneurismas.

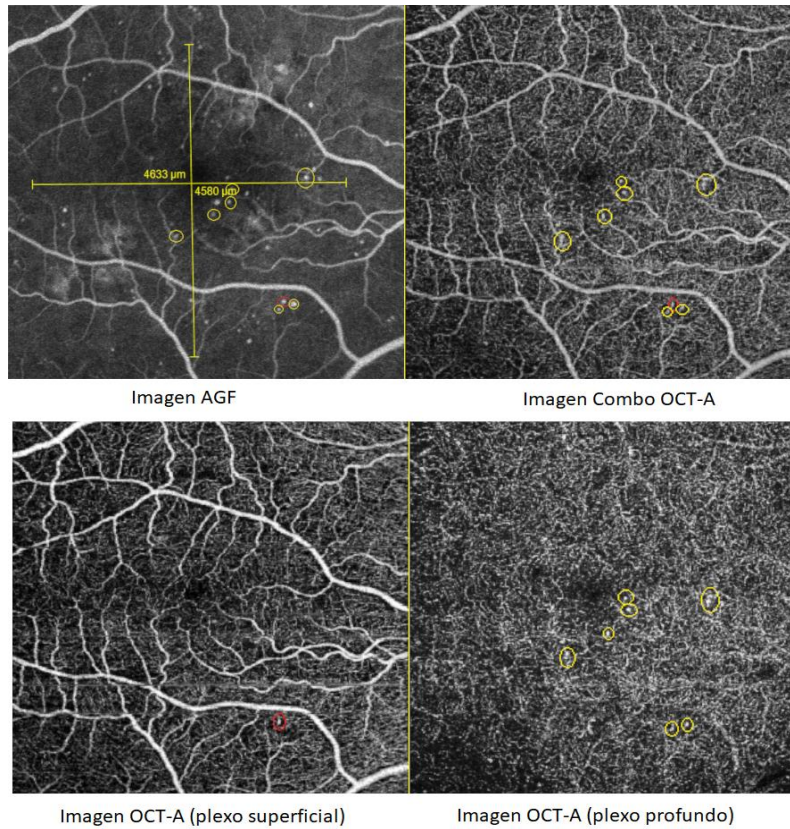


Figura 10: Correspondencia de microaneurismas en diferentes imágenes

En cuanto a la comparación de las dimensiones de la ZAF en la OCTA y el espesor macular central en la OCT estructural, las tablas 4 y 5 recogen los datos correspondientes a los plexos vasculares superficial y profundo, así como los diámetros y espesores maculares de los ojos sin y con EMD.

PACIENTES SIN EDEMA MACULAR

<u>PACIENTE</u>	<u>FAZ Plexo Superficial (μm²)</u>	<u>FAZ Plexo Profundo (μm²)</u>	<u>DIÁMETRO Mayor Plexo Superficial (μm)</u>	<u>DIÁMETRO Mayor Plexo Profundo (μm)</u>	<u>ESPESOR MACULAR CENTRAL (μm)</u>
OD	437,6	716,3	763	1045	297
OI	185,7	490	482	917	310
OD	488,4	530,8	862	771	264
OD	306,3	631,8	646	1014	248
OI	413,7	548,6	853	830	237
OI	305,4	302,6	543	497	298
MEDIA	346,7	326	759,2	608,3	302,8

Tabla 4: Características de la FAZ en ojos sin EMD, n=6

PACIENTES CON EDEMA MACULAR

<u>TIPO DE EM</u>	<u>OJO</u>	<u>FAZ Plexo Superficial</u> (μm^2)	<u>FAZ Plexo Profundo</u> (μm^2)	<u>DIÁMETRO Mayor Plexo Superficial</u> (μm)	<u>DIÁMETRO Mayor Plexo Profundo</u> (μm)	<u>ESPESOR MACULAR CENTRAL</u> (μm)
DIFUSO	OD	333,2	712,7	715	1156	294
DIFUSO	OI	358,9	510,8	773	997	304
QUISTICO	OD	354,2	255,1	741	597	301
QUISTICO	OI	377,8	300	764	787	293
DIFUSO	OI	256,1	457,2	698	846	431
QUISTICO	OD	443,6	477,8	837	815	253
QUISTICO	OI	544,6	623,5	984	1328	248
QUISTICO	OD	289,7	156,6	831	466	339
QUISTICO	OI	228,6	162,2	725	489	378
DIFUSO	OD	316,8	311,7	654	529	330
QUISTICO	OD	393,5	735,2	525	1050	340
QUISTICO	OI	456	519,5	987	949	264
MEDIA		367,5	540,5	735,7	952,7	301

Tabla 5: Características de la FAZ en ojos con EMD, n=12

En este análisis se puede observar que los únicos valores que han obtenido una disparidad estadísticamente han sido tanto el área de la ZAF como el diámetro mayor de la ZAF en el plexo vascular profundo, siendo ambos valores mayores en los ojos con EMD. Por último, al estudiar el tamaño del efecto, se comprueba que en las mediciones del área de la ZAF y del diámetro mayor de la ZAF en el plexo vascular profundo se obtienen una significación clínica alta.

PARÁMETRO	NO EDEMA (N=6)	SI EDEMA (N=12)	SIG.	TAMAÑO DEL EFECTO (D)
ÁREA FAZ PLEXO SUPERFICIAL	346,7 (93,3)	367,5 (97,1)	0,67	0,219
ÁREA FAZ PLEXO PROFUNDO	326 (174,7)	540,5 (147,3)	0,014	1,328
DIÁMETRO MAYOR FAZ PLEXO SUPERFICIAL	759,2 (120,6)	735,7 (154,7)	0,75	0,169
DIÁMETRO MAYOR FAZ PLEXO PROFUNDO	608,3 (156,6)	952,7 (201)	0,002	1,911

Media (desviación típica). Prueba t de Student para muestras independientes. d de cohen.

Tabla 6: Comparación de las medidas de la FAZ entre ojos con EMD y ojos sin EMD

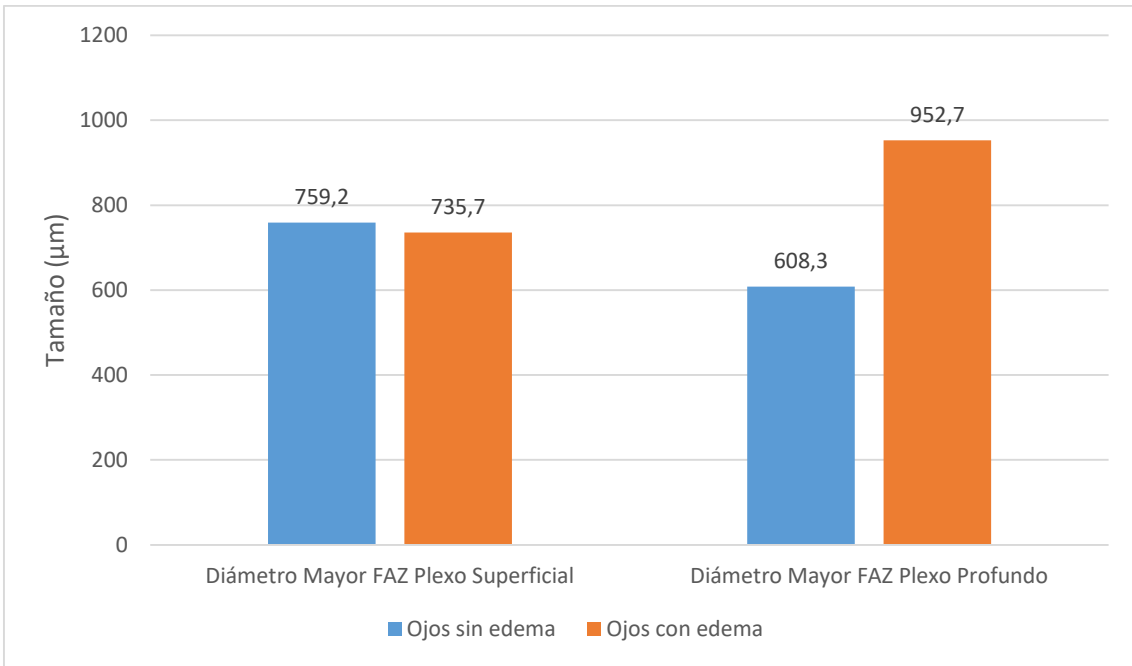


Ilustración 11: Comparación del diámetro mayor de la ZAF en ambos plexos entre los ojos con y sin EMD

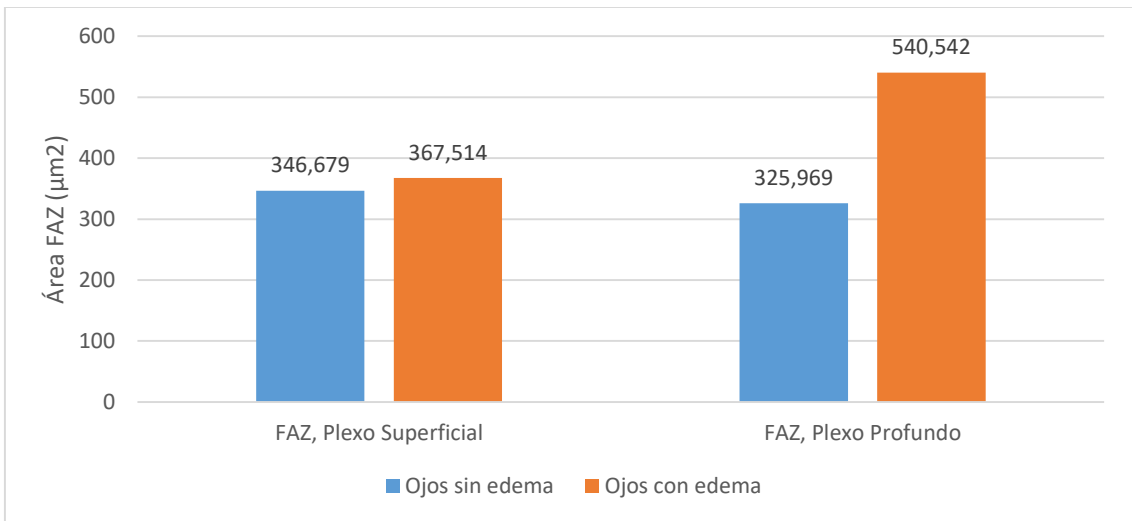


Figura 12: Comparación del área de la ZAF en ambos plexos entre los ojos con y sin EMD

Discusión

Identificación de cambios vasculares

Con los datos obtenidos en este estudio podemos afirmar que la AGF es una técnica con la que se puede cuantificar un mayor número de microaneurismas que con la OCT-A (aunque en alguna ocasión hemos podido observar puntos hiperfluorescentes en la OCT-A que no aparecían en la AGF). Sin embargo, la OCT-A –a diferencia de la AGF– es capaz de identificar en que plexo vascular se localizan dichos microaneurismas.

Hemos observado que 24 de los 28 microaneurismas (85,7%) que se visualizaban en ambas técnicas angiográficas, se encontraban en el plexo vascular profundo. Si analizamos el número total de microaneurismas identificados con la OCT-A, encontramos que 45 de los 51 (88,2%) aparecen en el plexo profundo. Los valores obtenidos en este trabajo acerca de la localización de los microaneurismas en la OCT-A son superponibles a los informados en otros estudios. Así, Ishibazawa y cols. cifraron el 80% de los microaneurismas en el plexo retiniano profundo.¹⁰ Mientras, Gill y cols. observan que el 65% de los cambios vasculares de la zona central retiniana se encuentra en dicho plexo profundo.¹¹ Ambos estudios se realizaron con el OCT RTVue XR Avanti (Optovue Inc, Fremont, California, USA), por lo que podemos pensar que tal cambio se debió a los distintos tipos de población tomados, ya que ni el número de pacientes era equivalente ni la localización geográfica. Así, mientras Gill y cols. evaluaron 47 ojos de 25 pacientes (17 varones y 8 mujeres) en la Universidad Médica de Asahikawa, Japón, el segundo estudio reunió a 22 ojos de 16 pacientes en el Centro Médico Tufts en Boston, EE.UU. En otro estudio que comparaba la reflectividad interna de los microaneurismas entre la OCT-A y la OCT estructural de dominio espectral, también encontraban, aunque en menor medida (56,3%), que los microaneurismas se localizaban con preferencia en el plexo profundo¹². Para Hasegawa y cols., los microaneurismas del plexo inferior llegaban a representar hasta el 91,3%.¹³

Se hace necesario mencionar la dificultad que tiene la OCT-A para identificar microaneurismas, tal y como señalan otros autores¹⁴, dado el bajo flujo de sangre que circula por ellos, pues es el movimiento de la columna sanguínea lo que nos permite detectar los vasos sanguíneos en la OCT-A.

Zona avascular foveal (ZAF)

En nuestro estudio se confirma que en el plexo vascular profundo, a diferencia del superficial, las medidas de la ZAF (tanto el diámetro mayor como el área) están aumentadas en los ojos con EMD respecto a aquellos sin edema. Esto corrobora lo ya informado por otros autores.^{11,15-17,19}

Diversos estudios que evalúan la utilidad de la OCT-A han demostrado como la ZAF aumenta significativamente en ojos con RD en comparación a los ojos sanos^{16, 17} y que la ZAF va aumentando mientras la patología avanza.¹⁷⁻¹⁹ Algunos autores consideran el aumento de la FAZ como un indicador de la progresión de la RD.²⁰

Finalmente, en otros estudios, se ha evaluado la densidad vascular foveal perifoveal, pudiendo relacionarse la disminución de vasos sanguíneos en la zona perifoveal con el aumento de la ZAF, ya que son los vasos sanguíneos los que desaparecen en ambos casos. Estos autores también informan de una menor densidad vascular en el plexo profundo que en el superficial,^{19, 21, 22} relacionando igualmente la disminución de la densidad vascular con el aumento de la gravedad de la patología.^{21, 22}

Limitaciones del estudio

1. Escaso tamaño muestral debido a la limitación que los plazos del TFG imponen en el periodo de reclutamiento.
2. Artefactos en la adquisición de imágenes en la OCTA que motivaron la exclusión del estudio de algunos pacientes.
3. Cierta subjetividad en la interpretación de algunas imágenes.

Conclusiones

- Nuestro trabajo demuestra que con la AGF podemos observar una mayor cantidad de microaneurismas que con la OCT-A.
- Con la OCT-A se identifica un número mayor de microaneurismas en el plexo vascular profundo que en el plexo superficial.
- En el plexo vascular profundo los valores, tanto del área como el diámetro mayor, de la zona avascular foveal (ZAF) están significativamente aumentados en los ojos con edema macular diabético que en aquellos que no muestran edema.
- La angiografía mediante tomografía de coherencia óptica (OCT-A) es una nueva herramienta que, probablemente en un futuro, será muy útil en la identificación de cambios vasculares retinianos, pero que hoy en día aún está lejos de dar la información vascular que nos ofrece la angiografía fluoresceínica.

Bibliografía

1. Gómez Maestra MJ. La retina. [blog]: Sociedad oftalmológica de la Comunidad Valenciana. Febrero 2014. Disponible en: <http://www.socv.org/la-retina/>
2. Alberto Agüero C, Ramón N, Arzabe C, Lávaque J. Angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica (OCT-A). *Consejo Argentino de Oftalmología*, 2016, 9:1-57.
3. Andreu M, Huguet V, Marín M^a D., Rubio C. Enfermería Oftalmológica. Protocolos de Actuación. *Asociación de Enfermería Oftalmológica de la Comunidad Valenciana*. Página 3
4. Quiroz García C, Ecografía ocular. Angiografía Fluoresceínica Ocular. *Oftalmología*. 20:269-267
5. Mediavilla Bravo J, et al. Guías Clínicas. Diabetes Mellitus. *SEMERGEN*, 2015, página 2.
6. Verdaguer Terradella J, Martínez Castro FG, Barría von-Bischhoffausen. Actualización de la Guía Clínica de Retinopatía Diabética. *International Council of Ophthalmology*. 2016, página 9.
7. Griñó García-Pardo C, Lugo Quintás F, León M, Ligeró S, Ruiz Moreno JM, Montero Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). *Gaceta Óptica*, Junio 2008, página 12
8. Chamorro Gutiérrez E. Fundamentos ópticos de la OCT. Universidad Complutense de Madrid. Diciembre 2008.
9. Vallejo Mesa E., Gómez Goyeneche HF., Martínez Malo LC. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica: Una Nueva Herramienta Diagnóstica. *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología*. 2018; 51(1): 63-71
10. Ishibazawa A., Nagaoka T., Takahashi A., Omae T., Tani T., Sogawa K., Yokota H., Yoshida A. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2015; 160(1):35–44.
11. Gill, A., Cole, E., Novais, E., Louzada, R., de Carlo, T., Duker, J., Waheed, N., Baumal, C. and Witkin, A. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *International Journal of Retina and Vitreous*, 2017, 3(1).
12. Parravano, M., De Geronimo, D., Scarinci, F., Querques, L., Virgili, G., Simonetti, J., Varano, M., Bandello, F. and Querques, G. Diabetic Microaneurysms Internal Reflectivity on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Detection. *American Journal of Ophthalmology*, 2017, 179, pp.90-96.
13. Hasegawa, N., Nozaki, M., Takase, N., Yoshida, M. and Ogura, Y. New Insights into Microaneurysms in the Deep Capillary Plexus Detected by Optical Coherence

- Tomography Angiography in Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(9), p.OCT348.
14. Wylęgała, A., Teper, S., Dobrowolski, D. and Wylęgała, E. Optical coherence angiography. *Medicine*, 2016, 95(41), p.e4907.
 15. Freiberg, F., Pfau, M., Wons, J., Wirth, M., Becker, M. and Michels, S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2015, 254(6), pp.1051-1058.
 16. Chalam, K. and Sambhav, K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 2016, 11(1), p.84.
 17. Ting, D., Tan, G., Agrawal, R., Yanagi, Y., Sie, N., Wong, C., San Yeo, I., Lee, S., Cheung, C. and Wong, T. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*, 2017, 135(4), p.306.
 18. Tang, F., Ng, D., Lam, A., Luk, F., Wong, R., Chan, C., Mohamed, S., Fong, A., Lok, J., Tso, T., Lai, F., Brelen, M., Wong, T., Tham, C. and Cheung, C. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Scientific Reports*, 2017, 7(1).
 19. Al-Sheikh, M., Akil, H., Pfau, M. and Sadda, S. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(8), p.3907.
 20. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina*. 1993; 13:125–128.
 21. Sambhav, K., Abu-Amero, K. and Chalam, K. Deep Capillary Macular Perfusion Indices Obtained with OCT Angiography Correlate with Degree of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *European Journal of Ophthalmology*, 2017, 27(6), pp.716-729.
 22. Kim, A., Chu, Z., Shahidzadeh, A., Wang, R., Puliafito, C. and Kashani, A. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2016, 57(9), p.OCT362.