



Universidad de Valladolid



**MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS
SUBESPECIALIDAD RETINA**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**HALLAZGOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS
EN LA OCTA
EN PACIENTES CON Y SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA
EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
DEL ÁREA ESTE DE VALLADOLID.**

AUTOR

MARCIN RADOSLAW SZEWC

TUTOR

DRA. MARÍA ISABEL LÓPEZ GALVÉZ

JULIO 2017, VALLADOLID

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes de la diabetes mellitus (DM). La detección precoz de la RD permite evitar en numerosas ocasiones la aparición de complicaciones graves y ceguera. El diagnóstico es clínico y apoya en pruebas de imagen complementarias, entre ellas la angiofluoresceingrafía (AFG) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) y un nuevo método de diagnóstico OCT Angiografía (OCTA) que permite visualizar las estructuras microvasculares de la retina y de la coroides en 3D de forma rápida y sencilla y sin inconvenientes de AFG, sin necesidad de inyección de contraste.

PROPÓSITO: Analizar y describir las alteraciones observadas en la OCTA tanto a nivel de los plexos superficial como profundo en pacientes diabéticos con distintos grados de RD y compararlas con el grupo de pacientes diabéticos sin retinopatía, así como valorar la influencia del tipo de dispositivo utilizado en la identificación de dichas lesiones.

MÉTODOS: Se realizó un estudio de investigación clínica prospectivo exploratorio y transversal en los pacientes diabéticos con y sin retinopatía diabética. Las variables principales de estudio fueron las variables angio-tomográficas cualitativas (arcada vascular, zonas de exclusión capilar, microaneurismas) y cuantitativas (área FAZ, flujo en plexos retinianos, densidad vascular superficial). Las variables secundarias fueron las variables clínicas y demográficas.

RESULTADOS: Se incluyeron 32 pacientes diabéticos mayores de 18 años, 67,74% con diferentes grados de retinopatía diabética y 32,26 % sin retinopatía diabética. Dentro del grupo de los pacientes con retinopatía diabética 45,25% presentaron edema macular con EMC $340,21 \pm 64,59$. La mejor agudeza visual corregida (MAVC) fue de $0,86 \pm 0,12$ en el grupo sin RD vs $0,82 \pm 0,209$ y $0,75 \pm 0,259$ en el grupo de RD sin EM y con EM respectivamente. Se confirmó la presencia de alteraciones a nivel de plexo superficial y profundo en todos los pacientes independientemente del grado de RD. El flujo coriocapilar fue de 1,86 en caso de RD sin EM y de 1,87 en pacientes sin RD ($p=0,128$). El algoritmo automatizado de medición de la arcada vascular perifoveal del AngioVue tampoco demostró diferencias significativas. En la comparación de los dos modelos OCTA AngioVue y Angioplex los resultados de valoración del plexo superficial mostraron buena coincidencia en cuanto a la valoración de la arcada vascular y detección de microaneurismas, 65,1% vs 72,1% respectivamente. Sin embargo para el plexo profundo se encontraron diferencias a favor de plataforma AngioVue, 66,7 vs 34,9% en la detección de microaneurismas así como diferencias a la hora de valorar las zonas de exclusión capilar ($p<0,001$). En comparación de la plataforma AngioVue con AFG en pacientes con RD sin EM se observó que AFG supera la capacidad de OCTA en la detección de microaneurismas, 52,17% vs 83,3 % respectivamente. Por otro lado la OCTA permite una mejor valoración de la arcada vascular macular y de las zonas de exclusión capilar. En la valoración de la arcada el porcentaje de imágenes no valorables es superior en caso de AFG, hasta 72,2% vs 47,83 % en OCTA.

CONCLUSIONES: La OCTA permite observar de forma rápida y no invasiva la presencia de alteraciones a nivel de vascularización retiniana incluso en los pacientes sin RD. La calidad de las imágenes y la presencia de artefactos dificultan la interpretación de las mismas y limitan su utilidad a día de hoy en la práctica clínica. La severidad de las lesiones está en relación con la severidad de la RD y la presencia o no de edema macular. Existen diferencias a la hora de capturar imágenes e interpretar las lesiones semiológicas entre las dos plataformas comparadas en este estudio, sobre todo a nivel de plexo profundo que han de ser tenidas en cuenta. No obstante se necesitan más estudios y a mas largo que permitan además valorar la utilidad de estos dispositivos para el seguimiento de los pacientes diabéticos.

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS Y OBJETIVO	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS (5)	30

ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association. Asociación Americana de Diabetes.

AFG: Angiografía fluoresceínica.

AV: Agudeza visual.

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

BHR: Barrera hemato-retiniana.

DM: Diabetes Mellitus.

EMC: Espesor macular central.

EMCS: Edema macular clínicamente significativo.

EMD: Edema macular diabético.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

FAZ: Foveal avascular zone, zona avascular foveal

FDA: Food and Drug Administration. Administración de Alimentos y Drogas.

GDRCP: Global Diabetic Retinopathy Project Group

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

ILM: Membrana limitante interna

IPL: Membrana plexiforme interna

MA: microaneurisma

NPI: índice de no perfusión

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

OCTA: angio-tomografía de coherencia óptica, angio-oct.

PFCR: panfotocoagulación retiniana

RD: Retinopatía diabética.

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa.

RDP: Retinopatía diabética proliferativa.

SD: Desviación típica o estándar.

SD-OCT: OCT Dominio espectral.

SSADA: Algoritmo de decorrelación de amplitud de espectro dividido

ST-OCT: OCT Dominio temporal

SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor. Factor de crecimiento vascular endotelial.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones microvasculares más frecuentes de la diabetes mellitus (DM). La prevalencia se relaciona fundamentalmente con el control metabólico y los años de evolución de la enfermedad (1), llegando a afectar en España entre 20-25% de los pacientes con DM2 y entre 50-60% de los pacientes con DM1. En nuestro entorno se ha convertido en la principal causa de deficiencia visual y ceguera en adultos entre 25 y 74 años. (2) En el curso de la enfermedad la afectación del sistema microvascular produce oclusión vascular, hiperpermeabilidad y fenómenos de neovascularización. Como resultado final de estos cambios se observa la aparición de una serie de lesiones en el fondo de ojo cuya identificación permite el diagnóstico. A consecuencia de hiperglucemia crónica aparecen las alteraciones metabólicas y bioquímicas, acumulo de polioles, radicales libres y productos de glicación avanzada que inducen el aumento de la síntesis de diacilglicerol, la activación de proteinkinasa C y el acumulo de la síntesis y liberación de VEGF. La aparición de estos cambios en el metabolismo celular genera un daño estructural (3). El daño de las células endoteliales, los cambios en estructura de la membrana basal capilar y la pérdida de pericitos parecen ser los factores más importantes en el desarrollo de la ruptura de la barrera hematorretiniana y aumento de permeabilidad. La hipoxia, la liberación de radicales libres, de mediadores proinflamatorios y de mediadores de la angiogénesis contribuyen en desarrollo de neovasos.

Una de las manifestaciones más frecuentes y graves en el curso de retinopatía diabética es el edema macular diabético (EMD) definido como un engrosamiento de la retina en el área macular clínicamente visible que se produce por el acumulo de líquido intrarretiniano debido a la ruptura de la barrera hematorretiniana interna (barrera entre endotelio capilar y células gliales) y de la barrera hematorretiniana externa (EPR y membrana de Bruch).

La detección precoz de la RD permite evitar en numerosas ocasiones la aparición de complicaciones graves y ceguera. La única forma de diagnosticarla a tiempo es a través de realización periódica de los fondos de ojo de los pacientes diabéticos o con los protocolos de cribado con retinografías. El diagnóstico de la RD es clínico y se realiza mediante biomicroscopía bajo midriasis farmacológica, ampliando la exploración con las pruebas complementarias, de las cuales la mayor utilidad actualmente la tienen la angiofluresceingrafía (AFG) y la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Desde su primera descripción en el 1961 la angiofluresceingrafía se ha convertido en una de las técnicas más importantes en el control de esta enfermedad, aportando a la exploración clínica información adicional de gran interés, permitiendo tipificar el grado de retinopatía y a consecuencia elegir la pauta terapéutica adecuada. (4) La AFG es un método invasivo y consiste en inyectar en una vena periférica del antebrazo una solución de fluoresceína sódica al 10% o 20% en cantidad de 3 a 5 ml. El 80% de la fluoresceína se une con las proteínas séricas y un 20% permanece libre en la sangre circulante. Al ser molécula de pequeño peso molecular no difunde en condiciones normales a través de la barrera hematorretiniana externa ni atraviesa la pared de los capilares normales. En la microangiopatía diabética los capilares afectados y los neovasos se hacen permeables a la fluoresceína, debido a la rotura de la barrera hematorretiniana interna. El paso de fluoresceína por los vasos de la retina así definido permite obtener imágenes dinámicas de las lesiones y tipificarlas. Ofrece además la posibilidad de exploración de zonas de isquemia y rezume en áreas periféricas. Sin embargo, no es una prueba exenta de riesgos e inconvenientes: es una prueba cara que requiere tiempo y al ser invasiva no está libre de reacciones adversas de diversa severidad clasificadas en tres grupos: leves, moderadas y severas, siendo las mas grave el shock con bradicardia y hipotensión. También se han descrito casos de muerte dentro de 24-48 horas de la inyección de fluoresceína. Esta contraindicada en ciertas situaciones clínicas tales como alergias al contraste, embarazo, enfermedad renal ó asma intrínseco. Por otro lado es importante tener en cuenta que las fotografías bidimensionales no permiten una análisis en profundidad, haciendo imposible visualizar bien

retina por capas y diferenciar los plexos. (5)

Con la llegada de tomografía de coherencia óptica (OCT) en los años 90 empieza la era digital y de nuevas modalidades diagnósticas. La OCT es una técnica de imagen no invasiva, rápida, sensible, reproducible, de no contacto basada en interferometría de baja coherencia en la cual se obtiene cortes transversales de la retina con una resolución axial igual o menor de 10 μm y transversal igual o menor de 20 μm . Ofrece datos cuantificables e información morfológica, permite evaluar los cambios en las visitas consecutivas. En la interferometría convencional con la longitud de coherencia larga (interferometría láser), la interferencia de la luz ocurre sobre una distancia de metros. En la OCT la interferencia se acorta a una distancia de micrómetros, gracias al uso de fuentes de luz de banda ancha. La interferometría de baja coherencia está basada en el interferómetro de Albert Abraham Michelson. La luz en un sistema de OCT se divide en dos rayos: un rayo de muestra (que contiene el objeto de interés) y un rayo de referencia (un espejo). La combinación de la luz reflejada del rayo de muestra y la luz del rayo de la referencia da lugar a un patrón de interferencia.

En la OCT de dominio temporal (ST-OCT) el brazo de referencia tiene un espejo en movimiento que puede ser escaneado en la dirección axial. El A-scan contiene información sobre las dimensiones y la localización espaciales de estructuras situadas dentro del objeto de interés. El B-scan (corte transversal) se obtiene al combinar lateralmente una serie de exploraciones de profundidad axial (A-scan).

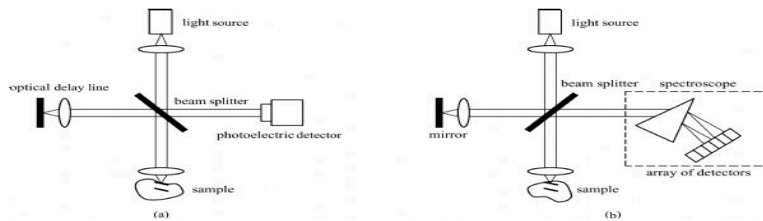


Figura 1: OCT de dominio temporal (a) y espectral (b). Fuente: (21): Xiaonong ZH, Liang Y, Youxin M, Yaqing J, Yiheng L, Guoguang. *Analyses and calculations of noise in optical coherence tomography systems M. Institute of Modern Optics, Nankai University, Key Laboratory of Opto-electronic Information Science and Technology, Ministry of Education. Institute for Microstructural Science, National Research Council Canada*

La OCT que se utiliza en la actualidad es de tipo dominio espectral (SD-OCT). En esta técnica se adquiere toda la información sin la exploración axial a través del tejido mediante la evaluación del espectro de la interferencia entre la luz reflejada y un espejo estacionario. (figura 1) Las interferencias se obtienen para diferentes longitudes de onda simultáneamente y la luz de salida del interferómetro se analiza con un espectrómetro.

La OCT-Angiografía (OCTA) es un nuevo método de diagnóstico que permite, mediante contraste de movimiento visualizar el flujo y las estructuras vasculares de la retina y de la coroides en 3D y sin necesidad de inyección de contraste, de forma rápida y sencilla, dado que una exploración dura segundos. Se basa en detección de las células sanguíneas en movimiento. Realiza B-scans consecutivos en el mismo sitio, que posteriormente son procesados con diferentes algoritmos informáticos y permiten obtener imágenes en face y reconstrucciones de diferentes capas de retina. La captura de imagen en OCTA requiere gran precisión, dado que se basa en el análisis diferencial de los cambios en cada B-scan relacionados con micromovimientos de los eritrocitos. La inclusión del sistema llamado *Eye-Tracker*, con el que se trata de detectar a tiempo real los movimientos oculares involuntarios del paciente, los movimientos microsacádicos, los parpadeos o la falta de fijación, permite obtener imágenes de mayor calidad y reducir el número de artefactos.(6) En la OCTA los datos tridimensionales obtenidos durante la exploración permiten segmentar la retina en varias capas: plexo superficial, intermedio, profundo, retina externa y coriocapilar. La resolución en profundidad permite visualizar dilataciones aneurismáticas en los plexos,

neovasos en retina, estructuras vasculares en coroides, zonas avasculares o de baja o no perfusión. Hasta ahora se han desarrollado distintas plataformas y algoritmos de segmentación. Los dos dispositivos aprobados por la FDA son el AngioVue y el AngioPlex.

El Optovue RTVue XR Avanti AngioVue utiliza una longitud de la onda de luz de 840 nm. Con el software RTVue XR Avanti (Optovue, Fremont, CA) se obtiene scans volumétricos de 304×304 A-scans de 70.000 A-scans/segundo y con resolución óptica en profundidad de $5 \mu\text{m}$ y transversal de $15 \mu\text{m}$. Este dispositivo emplea el algoritmo de decorrelación de amplitud de espectro dividido (SSADA) para tratar de mejorar el índice señal ruido. Incluye además de la tecnología patentada de corrección del movimiento, una plataforma de procesamiento computacional en paralelo y visualización 3D en face también patentada.

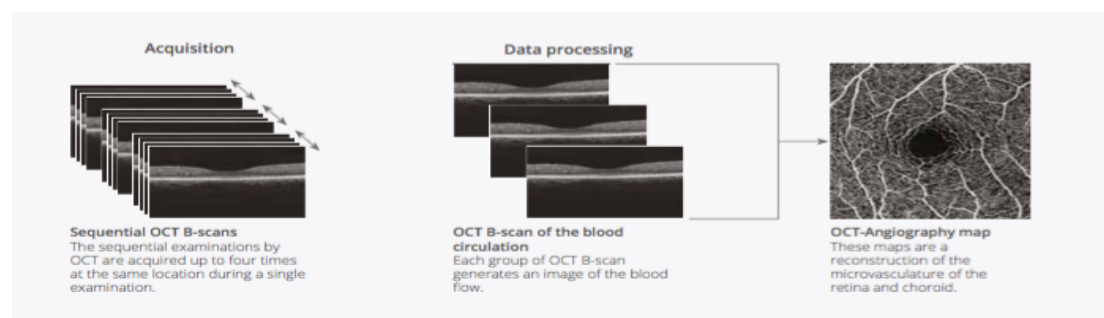


Figura 2: Cirrus HD-OCT 5000. Esquema de captura y procesamiento de imágenes. Dr Sylvia Nghiêm-Buffet at al. Practical OCT-Angiography. Neovascularization, edema, ischemia and degeneration. Zeiss. http://www.laboratoiresthea.com/medias/ouvrage_practical_angiography.pdf

El AngioPlex de Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) realiza 68.000 A scan con resolución óptica $5 \mu\text{m}$ y $15 \mu\text{m}$ por segundo, incluye el nuevo sistema de seguimiento de retina Fast-Trac y el análisis de espesor macular, el Fovea Finder™. Series de A-scans analizadas con un algoritmo OMAG (OCT - microangiography complex) se convierten en series de B-scans, compuestas cada una de 245 A-scans. El sistema de seguimiento se basa en el sistema LSO (line-scan ophthalmoscope).

Características técnicas	Cirrus 5000 Angioplex	AngioVue
Metodología	SD-OCT	SD-OCT
Velocidad de escaneado	27.000-68.000 A-scan /seg	70.000 A-scan/seg
Profundidad escaneo A	2,0 mm , 1024 puntos	3 mm
Resolución óptica (en tejido)	$5 \mu\text{m}$	$<5 \mu\text{m}$
Resolución trasversal	$5 \mu\text{m}$	$2-12 \mu\text{m}$
Longitud de onda	840 nm	$840 \text{ nm} \pm 10$
Tamaño de imagen	245×245	304×304

Tabla 1: Comparación entre las dos plataformas OCTA con sus respectivos algoritmos y características. www.zeiss.es/meditec/productos/oftalmologia-y-optometria/glaucoma/diagnostics/optical-coherence-thomography/familia-cirrus/cirrus-hd-oct.html#upgrades---techn---data 15.06.2017 11:00 hs, www.optovue.com/products/angiovue/ 15.06.2017 11:10 hs

Ambos dispositivos permiten realizar una segmentación en profundidad de la retina en el área macular en 5 capas y distinguir los plexos capilares superficial, intermedio, profundo, la retina y la externa y la coriocapilar. Uno de los principales inconvenientes que presentan son los errores en la segmentación por la presencia de artefactos de movimiento. Los movimientos de eje axial suelen ser bien tolerados, pero los transversales como los movimientos sacádicos no. Estos artefactos pueden ser eliminados mediante la tecnología conocida como tecnología de corrección de movimientos (MCT) desarrollado por Kraus et al (7) y ya ha sido incorporada a los distintos sistemas comerciales.

La RD al ser una enfermedad con repercusión directa sobre el sistema vascular de la

retina y sobre los plexos capilares ha despertado un gran interés en el manejo de esta nueva tecnología. Hasta el momento actual son numerosos los trabajos publicados en los que se explora la repercusión de la microangiopatía diabética en los plexos capilares superficial y profundo. El desarrollo de microaneurismas, el estudio de las áreas de no perfusión capilar y sus cambios en función del estadio de severidad, el estado de la arcada vascular perifoveal, el flujo y sus variaciones así como su cuantificación han sido el objeto de varios artículos. Incluso algunos autores se han centrado en evaluar las posibles diferencias que puede haber en la detección de estas alteraciones en función del dispositivo utilizado.

Para Ishibazawa et al. (8) la OCTA permite una correcta detección de los microaneurismas que aparecen como dilataciones saculares de los vasos en la retina interna. El problema para muchos autores no es la identificación y la localización sino el conteo que es claramente inferior al de la angiografía con fluoresceína convencional. (9) Miwa et al. (10) utilizando la OCTA detectó solo un $41.0 \pm 16.1\%$ de los microaneurismas frente a la AFG. Utilizando angiogramas un poco más extensos de 6×6 -mm OCT algunos autores han sido incapaces de detectar los microaneurismas quizá por el bajo flujo que presentan. Otra posible explicación para esto puede ser la ausencia de tinción de la pared capilar o de los tejidos circundantes, algo que si sucede en la AFG pero no en la OCTA que se basa en el movimiento de los eritrocitos.

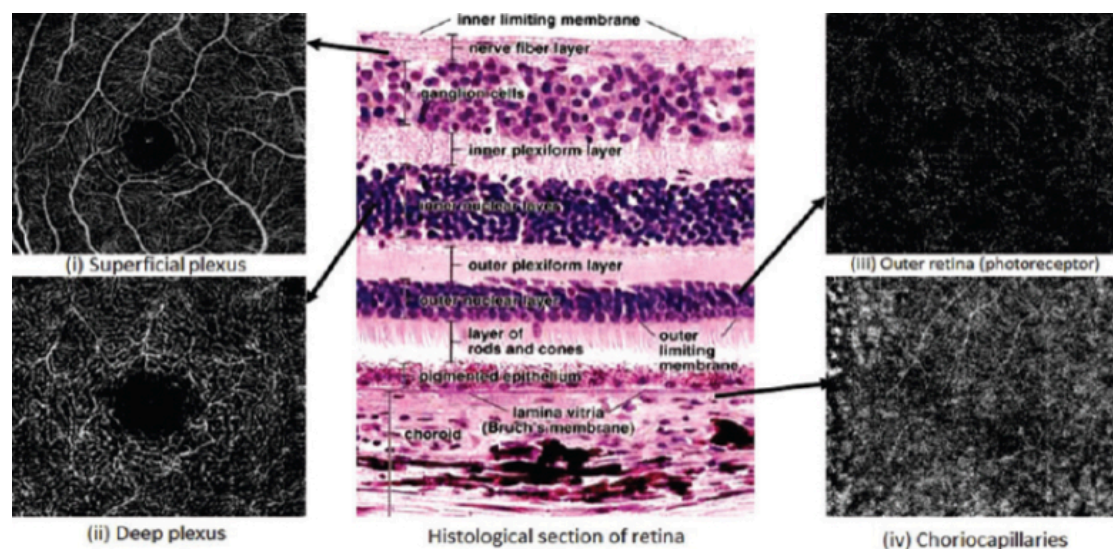


Figura 3: Imágenes en face octa en relación con la histología de la retina humana.(22) Las cuatro imágenes en face: (i) el plexo superficial, (ii) el plexo profundo, (iii) la retina externa (fotoreceptores), (iv) los coriocalilares. Fuente:(22): Chalam KV., Sambhav K., .Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases Department of Ophthalmology, University of Florida College of Medicine, Florida, USA

Otros investigadores han enfocado sus ensayos en las alteraciones de los plexos capilares y en las áreas de no perfusión y la zona avascular perifoveolar (FAZ). La presencia de zonas de no perfusión en área macular produce disminución de flujo capilar perifoveolar y en consecuencia isquemia crónica. En varios estudios se ha demostrado relación entre zonas de isquemia y adelgazamiento de retina interna. Sin embargo hay que tener en cuenta las limitaciones de la AFG, que además no está indicada como prueba rutinaria en los pacientes con fases precoces de retinopatía diabética. Con la técnica de la OCTA que permite explorar con más precisión y de forma no invasiva los plexos retinianos por separado, aumenta el grupo de pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de esta prueba. Se ha descrito relación entre las zonas de no perfusión y el daño estructural de los fotoreceptores y la retina externa en los ojos diabéticos sin edema macular hasta ahora no demostrada.

Se considera a la isquemia macular como un factor clave en el pronostico visual y la respuesta al tratamiento en los pacientes con maculopatía diabética Para valorar el estado

microvascular de la macula se están utilizando varios conceptos: zona avascular perifoveolar (FAZ), zonas de no perfusión (exclusión capilar), medición de densidad vascular y de índice de flujo. La medición de la densidad vascular permite valorar la pérdida de capilares en la zona macular. Se ha demostrado el aumento de la FAZ y de las zonas de exclusión capilar en los ojos de los pacientes diabéticos en comparación con los individuos sanos, más pronunciado en el plexo profundo.(11) En otro trabajo se evidenció disminución de la densidad vascular parafoveolar en el plexo superficial y profundo hasta un 12% y un 10% respectivamente. Utilizando el algoritmo SSADA y los nuevos algoritmos que permiten valorar el mapa retiniano de densidad de perfusión un grupo de autores observó disminución de perfusión en los plexos vasculares de los pacientes diabéticos (12).

Parece muy atractivo intentar cuantificar una isquemia que potencialmente podría convertirse en uno de los biomarcadores de la retinopatía diabética. Actualmente se están desarrollando algoritmos de medición automática de las zonas avasculares y de no perfusión. (13) Hwang at al. (14) en un estudio piloto comparte su experiencia de cuantificar las zonas avasculares como un signo de retinopatía diabética y fue capaz de medir la no perfusión con buena repetitividad. Gozlan at al. (15) ha propuesto un nuevo índice: Índice de No Perfusión (INP) que relaciona microvascularización foveal y perifoveal. En su trabajo se observó un aumento progresivo, estadísticamente significativo, del índice INP dependiendo del grado de retinopatía diabética no proliferativa.

La cuantificación automatizada y objetiva de los capilares maculares puede permitir que los detalles objetivos de la microvasculopatía sean más accesibles para los profesionales de la salud. Además, la adquisición rápida, no invasiva y sin colorante de las imágenes puede hacer posible un uso más rutinario de la OCTA. El problema reside en que los trabajos realizados hasta el momento varían mucho dependiendo del dispositivo de OCTA utilizado. Dado que los dispositivos hasta ahora aprobados por la FDA: AngioVue y AngioPlex utilizan algoritmos de análisis diferentes, las conclusiones en cuanto a la cuantificación de microaneurismas o la valoración de las áreas de no perfusión y de flujo pueden variar en función de ello. Se han publicado ya algunos estudios comparativos entre ambos e incluso entre la capacidad de la OCTA y la AFG de detectar estas alteraciones, sin que realmente se haya llegado a un acuerdo por lo que la polémica continúa.

El propósito de este trabajo de investigación no es otro que el de contribuir a aclarar esta controversia analizando la capacidad de estos sistemas de detectar los cambios en los plexos capilares en pacientes con y sin retinopatía diabética.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Se han descrito múltiples lesiones a nivel vascular que se producen a lo largo de la evolución de la diabetes. Hoy día y para poner de manifiesto estas lesiones, en la práctica clínica entre otras pruebas se dispone de la AFG y la OCT. La AFG ha demostrado ser de gran utilidad y de hecho ha estado considerada como la prueba clave durante muchos años, sin embargo al ser una prueba invasiva, no exenta de efectos adversos y que consume tiempo para realizarla no está indicada su realización de manera sistemática en las formas precoces de la retinopatía diabética. Además, ésta prueba tiene otra gran limitación que consiste en que solo permite visualizar lesiones vasculares localizadas en la retina interna, en los plexos superficiales y no proporciona información de la afectación de los plexos profundos. Por otro lado, la OCT es una prueba no invasiva y rápida, que aporta importante información estructural y que se ha convertido en una herramienta básica para el seguimiento de los pacientes con EMD si bien es cierto que no informa sobre la función.

La OCTA une las ventajas de las dos pruebas AFG y OCT. Permite valorar la microvascularización retiniana sin inyección de contraste y con mucha precisión estudiar y visualizar las estructuras retinianas poco o nada visibles hasta ahora. La rapidez de adquisición de las imágenes, la ausencia de contraindicaciones y de efectos secundarios son otras grandes ventajas que nos puede ofrecer. Pero también presenta importantes limitaciones siendo las más importantes los errores en la segmentación, los artefactos relacionados con movimientos involuntarios y/o falta de fijación así como limitado tamaño del área de exploración.

Es importante tener en cuenta que la prevalencia de diabetes mellitus y sus complicaciones esta creciendo (16). El desarrollo de las nuevas pautas terapéuticas que incluyen antiangiogénicos y corticoides intravítreos requieren revisiones más frecuentes, lo que obliga a buscar nuevas formas de diagnóstico y seguimiento. El número de pacientes en las consultas de retina médica aumenta de forma exponencial. La rapidez con la que OCTA aporta la información en caso de validarse permitiría atender y monitorizar mejor los pacientes ya en tratamiento, abriría la posibilidad de anticiparse al establecimiento de los signos precoces de enfermedad, establecería las bases para el desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos. El desarrollo de algoritmos de medición automática permitiría objetivar la exploración.

Los datos publicados hasta el momento actual, procedentes en su mayoría de series cortas de casos clínicos, hacen referencia a la capacidad de esta técnica de detectar las lesiones iniciales de la RD en pacientes que incluso no tienen establecida la complicación y como su progresión guarda relación con el estadio de severidad observado en el fondo de ojo. Incluso se ha apuntado ya necesidad de detallar el dispositivo con el que se este llevando a cabo la exploración pues no son equivalentes.

En este trabajo se evalúan los hallazgos que aparecen en la OCTA en pacientes con y sin retinopatía diabética con dos dispositivos diferentes AngioVue y AngioPlex y se analiza la variabilidad de los mismos así como se exploran las diferencias que presenta uno de ellos AngioVue con la angiografía con fluoresceína sódica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

HIPÓTESIS:

Las alteraciones en el fondo de ojo inducidas por la diabetes pueden ser detectadas precozmente con la OCTA, lo que puede contribuir al diagnóstico precoz de la retinopatía diabética y a disminuir los nuevos casos de ceguera por esta enfermedad. Las diferencias existentes entre los dispositivos actuales de angioOCT pueden implicar errores de interpretación importantes que han de ser tenidas en cuenta.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar y describir las alteraciones observadas en la OCT angiografía tanto a nivel de los plexos superficial como profundo en los pacientes diabéticos con distintos grados de retinopatía diabética y compararlas con el grupo de pacientes diabéticos sin retinopatía así como valorar la influencia del tipo de dispositivo utilizado en la identificación de dichas lesiones.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Analizar y describir las analogías y diferencias entre las lesiones observadas con Optovue RTVue XR Avanti AngioVue entre grupos de pacientes con retinopatía diabética con y sin edema macular y sin retinopatía diabética.
2. Analizar y describir el grado de correlación entre dos diferentes modelos de OCTA: Optovue RTVue XR Avanti AngioVue vs Zeiss Cirrus 5000 AngioPlex en un grupo de pacientes con retinopatía diabética en el plexo superficial y profundo.
3. Analizar y describir las analogías y diferencias entre las lesiones observadas con AFG y Optovue RTVue XR Avanti AngioVue en un grupo de pacientes con retinopatía diabética sin edema macular.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. Aspectos éticos.

El protocolo del estudio ha sido aprobado por La Comisión de Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada de la Universidad de Valladolid y por el Comité Ético de Investigación Clínica Área de Salud Valladolid-Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV).

El estudio se realizó respetando las guías de la Declaración de Helsinki y conforme a la normativa vigente en cuanto al tratamiento de datos clínicos y de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

II. Diseño del estudio.

Estudio prospectivo exploratorio, y transversal.

III. Población de estudio.

Pacientes diabéticos con o sin retinopatía diabética remitidos a la unidad de retina del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el periodo enero – marzo 2017 que reunían todos los criterios de inclusión y que habían otorgado el consentimiento.

IV. Criterios de inclusión.

1. Hombres o mujeres de edad ≥ 18 años.
2. Diagnosticados de DM tipo 1 o 2 según criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (tabla 2) con o sin retinopatía diabética según criterios de la Clasificación Clínica Internacional de la RD (GDRPC). (tabla 3)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DIABETES. ADA 2016.
Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).*
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.*
Hemoglobina glicosilada HbA1C $\geq 6,5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C o DCCT*
Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL*

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de diabetes según la ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes – 2016, Diabetes Care.

*Cifra diagnóstica de diabetes mellitus con cualquiera de los test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test.

V. Criterios de exclusión.

1. Opacidad de los medios que impida obtener imágenes de buena calidad.
2. Poca colaboración del paciente que impida obtener imágenes de buena calidad.
3. Cirugía retiniana (DR, AM, VPP...).
4. Otras patologías maculares que puedan interferir con la interpretación de los hallazgos (DMAE, Teleangiectasias, edemas maculares...)
5. Individuos que no cumplan todos los criterios de inclusión

VI. Variables de estudio:

1. **Demográficas:** edad, sexo, tiempo de evolución de RD, grado de control metabólico (valor HbA1c en los seis meses previos a la inclusión en el estudio), estadiaje de severidad de la RD (tabla 3), presencia o no de edema macular.
2. **SD-OCT:** espesor macular central (EMC)
3. **AFG:** Porcentaje de zonas de exclusión capilar, estado de arcada vascular, presencia de microaneurismas

4. OCTA

4.1 Cuantitativas: densidad vascular (% en el plexo superficial), tamaño de la zona avascular foveolar FAZ (mm²), índice de flujo (retina y coriocapilar)

4.2 Cualitativas: tamaño de las áreas de exclusión capilar, estado de la arcada vascular perifoveolar presencia de microaneurismas; en el plexo superficial y profundo.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA (GDRPC)	
Sin RD aparente	Sin alteraciones diabéticas en FO. Ausencia de microaneurismas
RDNP Leve	Solo microaneurismas
RDNP Moderada	Microaneurismas asociado a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos, arrosariamiento venoso en 1 solo cuadrante
RDNP Severa	Microaneurisma junto a uno de los siguientes hallazgos Hemorragias intrarretinianas severas (<20) en cada uno de los cuatro cuadrantes Arrosariamiento venoso en \geq dos cuadrantes Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en \geq un cuadrante Y no signos de retinopatía diabética proliferante
RDP	Neovasos y/o hemorragia prerretiniana o hemovítreo.

Tabla 3: Clasificación Clínica Internacional de la RD (Global Diabetic Retinopathy Project Group GDRPG). Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003;110:1677-82.

Las variables demográficas, clínicas y las relacionadas con el tratamiento ocular previo fueron obtenidas de manera retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes.

Se creó una base de datos Microsoft Excel donde se guardó toda la información obtenida.

VII. Durante la visita y tras la inclusión, los pacientes fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa en la que se valoró:

1. Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) expresada en escala decimal.
2. El estadiaje de la retinopatía diabética según la escala GDRCP realizando fondo de ojo bajo midriasis farmacológica por biomicroscopía de polo posterior.
3. Espesor del subcampo macular central (EMC) en la SD-OCT de macula. (Optovue RTVue AngioVue System)
4. OCTA: Zeiss Cirrus 5000 AngioPlex y Optovue RTVue AngioVue System en caso de los pacientes con RD; Optovue RTVue AngioVue System en caso de los pacientes sin RD.
5. AFG: Angiografía con fluoresceína sódica (sistema Imagenet, Topcon, Japon)

Para poder cumplir con los objetivos del estudio a todos los pacientes se les realizó la OCT de dominio espectral. Todos los pacientes sin retinopatía diabética (10) fueron evaluados con Angiovue. Todos los pacientes con retinopatía diabética (22) fueron evaluados con ambos tipos de AngioOCT y 10 pacientes con retinopatía diabética fueron evaluados de manera simultánea con AngioVue y AFG para poder llevar la comparativa entre ambas modalidades.

VIII. METODOLOGIA DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN:

1. SD-OCT

- Se utilizó el protocolo de captura del cubo macular de 6x6 mm centrado en fovea que viene instalado por defecto (modelo Optovue RTVue XR Avanti)
- El espesor macular central (EMC) se obtuvo a partir de la cuadrícula ETDRS centrada en fovea
- Se consideraron como espesores maculares representativos de edema macular con

afectación central aquellos casos en los que se superaban las **300 μm** en el mm central de la rejilla del ETDRS. El tipo de edema (focal, difuso, quístico o con desprendimiento neurosensorial no fue recogido al no entrar a formar parte de las variables de estudio).

2. ESTUDIO POR OCTA

2.1 PROTOCOLOS DE CAPTURA.

2.1.1 OCTA Zeiss Cirrus 5000 AngioPlex

- Se utilizó el protocolo de captura centrada en la fovea 3x3 mm.
- La segmentación se realizó de manera automática por el software AngioPlex incorporado al dispositivo para visualizar los plexos capilares de la retina superficial y profundo.
- Todos los scans se realizaron por la misma persona y solo se recogieron para el análisis aquellos que tenían una mínima calidad como para permitir la lectura.
- Las imágenes en face de los plexos superficial y plexo profundo fueron exportadas y guardadas como archivo bmp para su posterior análisis con el programa gráfico GIMP V 2.8.14. (Opensource, www.gimp.org)

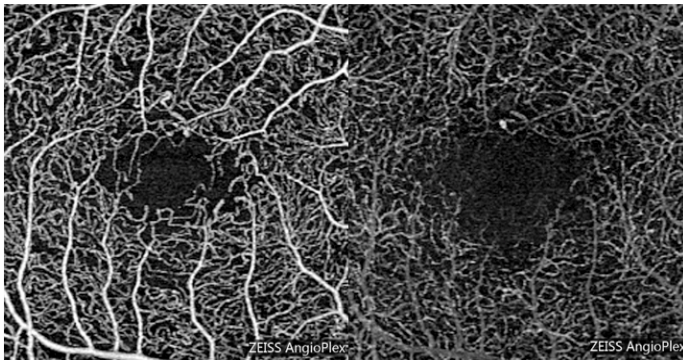


Figura 4: (de izda a dcha) Plexo superficial 3x3, plexo profundo 3x3. Imágenes en face obtenidas con AngioPlex.

2.1.2 Optovue RTVue XR Avanti AngioVue.

- Se utilizó el protocolo de captura centrada en la fovea 3x3 mm.
- La segmentación se realizó de manera automática por el software AngioVue incorporado al dispositivo para visualizar los plexos capilares de la retina superficial y profundo.
- Las imágenes en face del plexo superficial de la OCTA se segmentaron con una línea de demarcación a 3 μm por debajo de la membrana limitante interna y una línea externa a 15 μm por debajo de la plexiforme interna. Para delimitar el plexo profundo la imagen se segmentó con un límite interno a 15 μm por debajo de la plexiforme interna y un límite externo a 70 μm por debajo de la plexiforme interna.
- Todos los scans se realizaron por la misma persona y solo se recogieron para el análisis aquellos que tenían una mínima calidad como para permitir la lectura.
- Las imágenes en face 3x3 de plexo superficial y de plexo profundo fueron guardadas como archivo .png para su posterior análisis con el programa gráfico GIMP V 2.8.14. (Opensource; www.gimp.org)

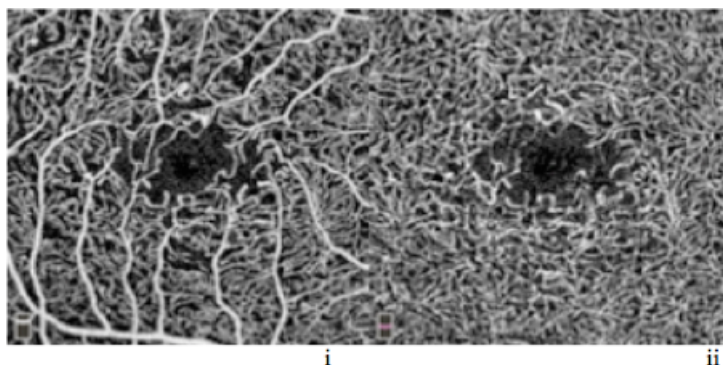


Figura 5: Ejemplo de las imágenes en face 3x3 capturadas con AngioVue, (i) Plexo superficial 3x3, (ii) Plexo profundo 3x3.

2.2 METODOLOGIA DE LA LECTURA DE ANGIOOCT.

2.2.1 ANGOPLEX

El modelo AngioPlex utilizado en este estudio no disponía del software con algoritmos de mediciones automáticas.

2.2.2 ANGIOVUE

Utilizando el software que proporciona automáticamente los valores de las mediciones se evaluaron los siguientes parámetros en la región macular:

- Área de FAZ (mm^2).
- Índice de flujo retiniano y coriocalpilar.
- Densidad vascular superficial.

2.2.2.1 El área avascular perifoveal FAZ (mm^2) se evaluó en el plexo superficial como el área total de no flujo utilizando la herramienta del software que la delimita de forma automática tras seleccionar un segmento de la FAZ. valores obtenidos fueron guardados en una tabla Excel para posterior análisis estadístico.

2.2.2.2 El índice de flujo retiniano y coriocalpilar se evaluó en un radio de 1 mm desde el centro de la foveola (área de 3,142 mm^2 central). El índice de flujo es la media del valor de decorrelación value (correlacionado con la velocidad del flujo) en el área seleccionada. (Figura 6) Los valores obtenidos fueron guardados en una tabla Excel para posterior análisis estadístico.

2.2.2.3 La densidad vascular superficial fue medida automáticamente por el software AngioVue en el plexo superficial en un scan 6x6, en un radio de 3 mm desde el centro de la foveola. La densidad vascular es el porcentaje de pixeles con señal positiva con respecto al total de los pixeles presentes en el área de estudio. (Figura 7) El algoritmo de medición de densidad vascular superficial proporciona datos en 9 diferentes zonas. (tabla 5) Los valores obtenidos fueron guardados en una tabla Excel para posterior análisis estadístico.

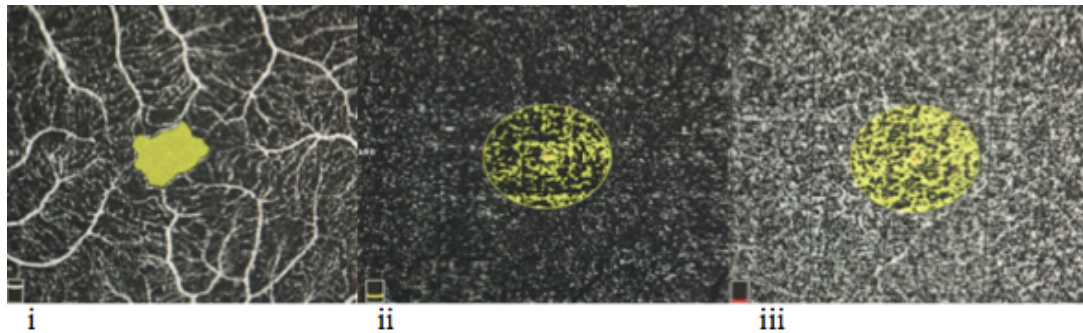


Figura 6: Ejemplos de las mediciones automáticas incorporadas en el software de AngioVue. (i) FAZ delimitado de forma automática, en color amarillo. (ii),(iii) : Imágenes obtenidas con la herramienta de medición de índice de flujo.

Áreas de medición de la densidad vascular superficial		
Área entera	Superior-Hemi	Temporal
Fóvea	Inferior-Hemi	Superior
Parafóvea		Nasal
		Inferior

Tabla 4: Presentación de las 9 zonas en las que se realizó la medición de la densidad vascular superficial.

2.2.3 COMPARACIÓN ENTRE AMBOS DISPOSITIVOS DE ANGIOOCT.

- A. Para este fin se incluyeron todos los pacientes diabéticos con retinopatía diabética que fueron evaluados con ambos tipos de AngioOCT.
- B. Las imágenes de ambos tipos de AngioOCT fueron editados y analizados con el programa gráfico GIMP V 2.8.14 (opensource gimp.org).
- A. La edición consistió en añadir manualmente una capa con rejilla EDTRS dividiendo así área macular en 5 sectores. (S1-S5) (figura 8)
- B. Utilizando la rejilla ETDRS, y analizando cada cuadrante S1-S5 individualmente, se valoraron las siguientes variables en ambos plexos:
 - arcada vascular
 - zonas de exclusión capilar
 - presencia o no de microaneurismas.
- C. Todas las variables así como la recogida de datos fueron realizadas siempre por una misma persona.
- D. Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (19):

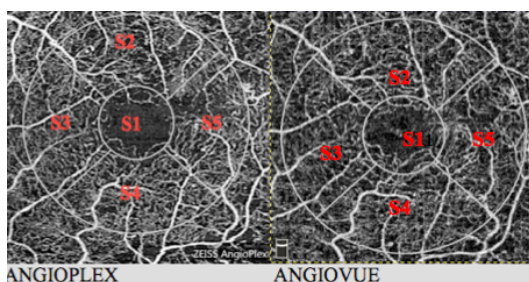


Figura 7: Imágenes en face de plexo superficial. Editadas para comparación. En rojo numeración de los sectores S1-S5. Obtenidas con dos OCTA: Angioplex, AngioVue.

2.2.3.1 Valoración de la arcada vascular:

Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (19):

Arcada vascular: 1-normal, 2-irregular, 3-dañada <180°, 4-dañada >180°, 5-no valorable.

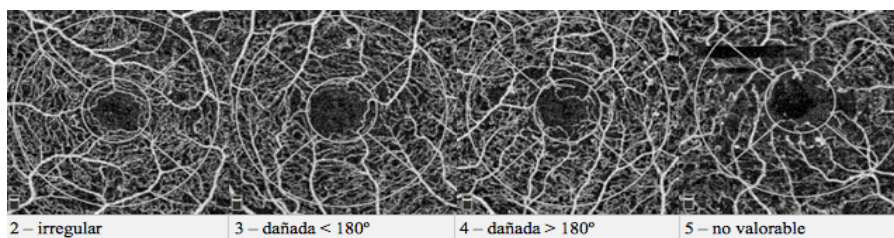


Figura 8: Escala utilizada para valorar la arcada vascular.

2.2.3.2 Valoración de las zonas de exclusión capilar.

Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (25):

Zonas de exclusión capilar: 1-ausentes, 2-menos de 25 %, 3-mas de 25% menos de 50% , 4-mas de 50% , 5-no valorable.

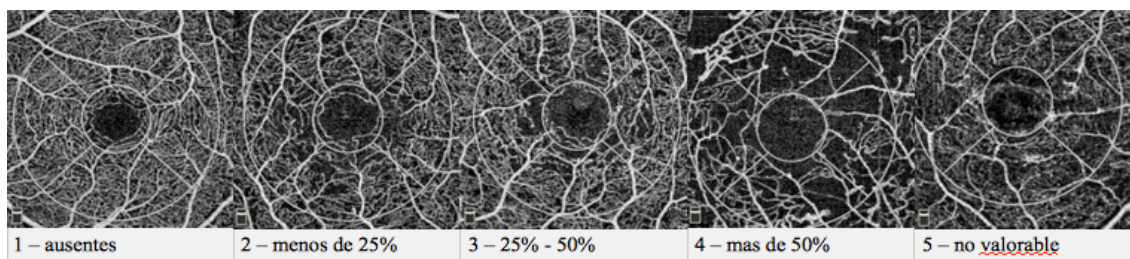


Figura 9: Escala utilizada para valorar las zonas de exclusión capilar.

2.2.3.3 Valoración de microaneurismas.

Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (25):

Presencia de microaneurismas: 1-presentes, 2-ausentes.

3. AFG

- Las angiografías fueron realizadas según práctica clínica habitual de 50° durante la revisión en la consulta con el sistema Imagenet, Topcon, Japon.
- Durante la realización de la prueba se administraba a los pacientes 3 ml de fluoresceína intravenoso.
- Las imágenes de las angiografías 50° fueron posteriormente guardadas en el formato .tif para edición y análisis con el programa gráfico GIMP V 2.8.14 (Opensource; www.gimp.org)

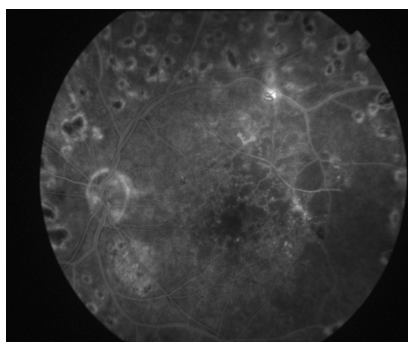


Figura 10: Ejemplo de una imagen 50 ° obtenido durante la angiografía. Paciente con RD, sin EM, panfotocoagulado

3.2 COMPARACIÓN DE LAS IMÁGENES ANGIOVUE Y AFG.

- Para este fin se incluyeron en este subestudio 10 pacientes a los que se les realizó OCTA y AFG.
- Se utilizó como dispositivo de AngioOCT el AngioVue.
- Las imágenes AngioOCT y las imágenes de angiografía fluorescencia de 50° fueron ampliadas y editadas con el programa gráfico GIMP V 2.8.14 (opensource gimp.org).
- La edición consistió en añadir manualmente una capa con rejilla EDTRS dividiendo así área macular en 5 sectores. (S1-S5) (figura 8)
- Utilizando la rejilla ETDRS, y analizando cada cuadrante S1-S5 individualmente, se valoraron las siguientes variables en ambos plexos:
 - A. arcada vascular
 - B. zonas de exclusión capilar
 - C. presencia o no de microaneurismas.
- Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (25):

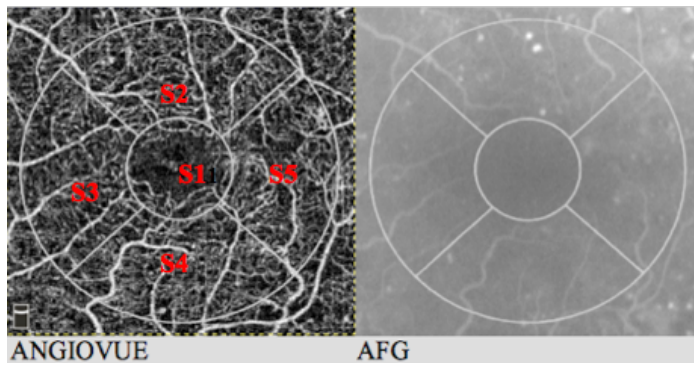


Figura 11: Imágenes en face de plexo superficial. Editadas para comparación. En rojo numeración de los sectores S1-S5. Obtenidas con tres diferentes plataformas. (de izda a dcha): AngioVue, AFG.

3.2.2 Valoración de la arcada vascular:

Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (25):

Arcada vascular: 1-normal, 2-irregular, 3-dañada <180°, 4-dañada >180°, 5-no valorable.

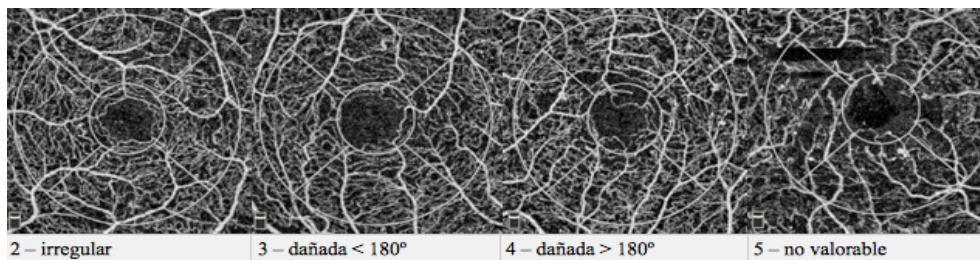


Figura 12: Escala utilizada para valorar la arcada vascular.

3.2.3 Valoración de las zonas de exclusión capilar.

Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (25):

Zonas de exclusión capilar: 1-ausentes, 2-menos de 25 %, 3-mas de 25% menos de 50% , 4-mas de 50% , 5-no valorable.

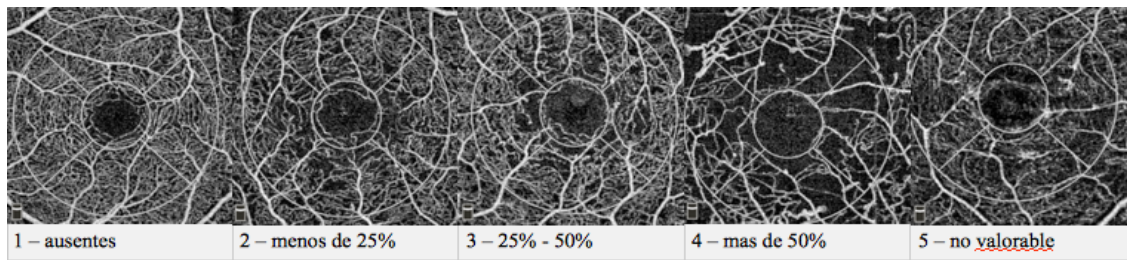


Figura 13: Escala utilizada para valorar las zonas de exclusión capilar.

3.2.4 Valoración de microaneurismas.

Para cuantificar los hallazgos se estableció la siguiente escala aplicándola a cada sector S1-S5 individualmente (25):

Presencia de microaneurismas: 1-presentes, 2-ausentes.

4. Análisis estadístico

Los datos recogidos han sido introducidos, codificados y analizados con el programa estadístico SPSS versión 21.0 y SAS versión 9.2

Para las variables numéricas se calculó la media, la desviación típica, la mediana y los valores máximo y mínimo. En el caso de variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes para cada categoría. Se consideraron estadísticamente significativos p valores <0.05.

Todo el estudio estadístico se llevó a cabo con el apoyo del Profesor Agustín Mayor Iscar.

RESULTADOS

I. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron 32 pacientes diabéticos que acudieron a la consulta de forma consecutiva (por orden de llegada) de retina del HCU durante el periodo enero-marzo 2017, que cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión tras la firma del consentimiento informado.

Variable	Media y desvío estándar (SD)
Pacientes/ojos	32 pacientes (62 ojos)
Sexo	23 hombres, 9 mujeres
Edad	60,06 (25 -83 años)
Tiempo medio de evolución de DM	Con RD: 16,49 ± 7,18 años Sin RD: 7,1 ± 4,84 años
HbA1c	Con RD: 7,55 ± 1,55 Sin RD: 6,61 ± 0,87
AV (decimal)	Con RD :0.79 ± 0.24 Sin RD: 0,86 ± 0.12 p<0,092

Tabla 5: Características generales de la muestra.

La tabla 5 muestra las características generales de la muestra. La edad media de los pacientes fue 60,06 años (rango 25-83 años) siendo 71,88 % hombres.

El tiempo medio de evolución de la DM en pacientes con RD fue de 16,49 ± 7,18 años (rango 1-27 años) y sin RD fue de 7,1 ± 4,84 años (rango 2-16 años) P<0,001.

El control metabólico, expresado por el valor HbA1c en el grupo de pacientes diabéticos con RD fue 7,55 ± 1,55 (rango 5-11,7) y en el grupo de pacientes diabéticos sin RD fue de 6,61 ± 0,87 (rango 5,8 –8,3) p=0,003.

En relación al tratamiento de la diabetes: de los 32 pacientes 71,86% (23) estaba en tratamiento con Insulina y antidiabéticos orales (ADOs), 25% (8) con antidiabéticos orales solo y 3,125% (1) con Insulina. (figura 14)

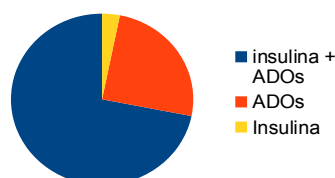


Figura 14: Distribución de la muestra en función de tratamiento sistémico de la DM.

Se incluyeron en el estudio en total 62 ojos: 42 ojos con RD (67,74%) y 20 ojos sin RD (32,26%).

Dentro del grupo con retinopatía diabética un 69,8 % de los ojos presentaban formas no proliferantes (tabla 6) y 30,2 % de los pacientes con RDP. Todos los pacientes con RDP habían sido panfotocoagulados. La MAVC media (escala decimal) entre los ojos de los pacientes sin RD fue de 0,86 ± 0.12, los pacientes con RD 0.79 ± 0.24 p<0,092. Analizándolo el grupo con RD en función de EM: MAVC en el subgrupo sin EM fue 0,82 ± 0,209 y en el subgrupo con EM fue 0,75 ± 0,259, p>0,05.

	RD sin EM (23 ojos)	RD con EM (19 ojos)
RDNP leve	7	1
RDNP moderada	6	8
RDNP severa	3	4
RDP	7	6

Tabla 6: Distribución de la severidad de la RD dentro del grupo con RD en función de EM.

II. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

En todos los pacientes se llevó a cabo la evaluación por SD-OCT (n=32)

Distribución de los ojos para el estudio por grupos:	
Análisis comparativo AngioVue - AngioPlex	22 pacientes / 42 ojos
Análisis comparativo AngioVue -AFG	10 pacientes / 20 ojos

Tabla 7: Distribución de los ojos para el estudio por grupos.

1. SD-OCT

Con respecto al espesor macular central (EMC) en los 20 ojos sin RD fue de $260,15 \mu\text{m} \pm 18,66$ $p < 0,006$. En los pacientes con RD fue de $292,1 \mu\text{m} \pm 66,23$ micras. Dentro de los pacientes con RD 45,24 % de los ojos presentaban edema macular, definido como grosor EMC $> 300 \mu\text{m}$. En subgrupo con RD sin edema macular (EM) EMC fue $252,35 \mu\text{m} \pm 29,67$, y en subgrupo con RD y con EM EMC fue de $340,21 \mu\text{m} \pm 64,59$

2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ANGIOOCT

2.1 Hallazgos a nivel de los plexos superficial y profundo en los pacientes diabéticos con distintos grados de RD.

	ANGIOVUE	ANGIOPLEX
Presencia de zonas de exclusión capilar	P SUPERFICIAL P PROFUNDO	P SUPERFICIAL P PROFUNDO
Presencia de microaneurismas	P SUPERFICIAL P PROFUNDO	P SUPERFICIAL P PROFUNDO
Alteraciones de la arcada vascular	P SUPERFICIAL P PROFUNDO	P SUPERFICIAL P PROFUNDO
Disminución de índice de flujo	RETINIANOS CORIOCAPILAR	RETINIANOS CORIOCAPILAR
Disminución de la densidad vascular	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL
Aumento del área FAZ	SUPERFICIAL	SUPERFICIAL

Tabla 8: Clasificación y localización de los hallazgos encontrados en los pacientes diabéticos utilizando las dos plataformas OCTA.

2.2 Resultados de estudio comparativo de los hallazgos en el grupo de los pacientes diabéticos con RD (en subgrupos con y sin EM) y sin RD realizado con AngioVue.

2.2.1 Arcada vascular.

Todos los pacientes con RD, (con y sin EM) dentro de los valorables presentaron algún tipo de irregularidad o alteración.

A diferencia con el grupo de pacientes sin RD en el que domina arcada irregular o con daño de menos de 180° los del grupo con RD se clasificó como arcada dañada en la mayoría de los casos. La arcada severamente dañada en 26,09% de los pacientes con retinopatía sin edema macular y 57,9% con edema macular (perdida de continuidad de más de 180°).

ARCADA VASCULAR	ANGIOVUE, PLEXO SUPERFICIAL		
	CON RD		SIN RD
	SIN EM	CON EM	
Irregular (2)	4,34%	0%	25%
$<180^\circ$ (3)	21,74%	21,05%	25%
$>180^\circ$ (4)	26,09%	57,9%	35%
No valorable (5)	47,83%	21,05%	15%
PLEXO PROFUNDO			
No valorable (5)	100%	100%	100%

Tabla 9: Comparación de estado de arcada vascular en la escala e 1 a 5 entre imágenes capturadas con AngioVue en pacientes con RD (con y sin EM) y sin RD.

2.2.2 Zonas de exclusión capilar.

Todos los ojos de los pacientes diabéticos con RD presentaron las zonas de exclusión capilar en el plexo superficial siendo la mas dominante la afectación clasificada como moderada-grave (25% de superficie y más). Mientras en el plexo profundo este grado de afectación (moderado-grave) aparece en casi todos los pacientes con edema macular.

En el grupo sin retinopatía la mayoría de los ojos se observo presencia de zonas de exclusión capilar pero en grado leve (menos de 25%).

Zonas de exclusión capilar por cuadrantes 25% o mas . Pacientes con RD. (dentro de los valorables)				
CUADRANTE	PLEXO SPUERFICIAL		PLEXO PROFUNDO	
	SIN EM	CON EM	SIN EM	CON EM
Superior	88,2 %	52,94 %	75 %	90,9 %
Nasal	50 %	70 %	71,43 %	100 %
Inferior	41,18 %	50 %	71,43 %	100 %
Temporal	83,3 %	57,89 %	71,43 %	100 %

Tabla 10: Zonas de exclusión capilar por cuadrantes, distribución de afectación moderada (más de 25%) en los pacientes con RD, AngioVue.

Zonas de exclusión capilar por cuadrantes menos de 25%. Pacientes SIN RD. (dentro de los valorables)		
CUADRANTE	PLEXO SUPERFICIAL	PLEXO PROFUNDO
Superior	85,7 %	80 %
Nasal	88,2 %	83,3 %
Inferior	50 %	52,9 %
Temporal	58,8 %	52,9 %

Tabla 11: Zonas de exclusión capilar por cuadrantes, distribución de afectación leve (menos de 25%) en los pacientes sin RD, AngioVue.

2.2.3 Microaneurismas

Se ha podido detectar microaneurismas en 52,17% de los pacientes con RD pero sin EM, y en 78,95% de los pacientes con RD y con EM en el plexo superficial. 65,22 % y 63,16% respectivamente en el plexo profundo.

En el grupo de pacientes sin RD no se observo microaneurismas en 40 % de los ojos en el plexo superficial y 75% en el plexo profundo.

MICROA	PLEXO SUPERFICIAL		
	CON RD		SIN RD
	SIN EM	CON EM	
SI	52,17 %	78,95 %	40%
NO	47,83 %	21,05 %	60%
PLEXO PROFUNDO			
SI	65,22 %	63,16 %	75%
NO	34,79 %	36,84 %	25%

Tabla 12: Diferencias en visualización de microaneurismas entre los pacientes con y sin RD, en el plexo superficial y profundo. AngioVue

2.2.4 Variables cualitativas no valorables en capturas realizadas con AngioVue.

Con respecto a la valoración de la arcada vascular y las zonas de exclusión capilar se observa que existe menos dificultad a la hora de valorar la arcada vascular y zonas de exclusión capilar en el grupo de los pacientes sin retinopatía diabética. La presencia de edema macular aumenta el porcentaje de imágenes en face en el plexo profundo no valorables.

VARIABLE	RETINOPATÍA DIABÉTICA		NO RD
	SIN EM	CON EM	
Arcada – no valorable PLEXO SUPERFICIAL	21,05 %	47,83 %	15 %
Zonas de exclusión – no valorable PLEXO SUPERFICIAL	21,05 %	29,09 %	16,25 %
Zonas de exclusión – no valorable PLEXO PROFUNDO	69,47 %	55,45 %	16,25 %

Tabla 13: Porcentaje de imágenes en face no valorables en pacientes con y sin RD, AngioVue.

2.2.5 Resultados del estudio de flujo con AngioVue en pacientes con y sin RD.

Índice de flujo retiniano y coriocalilar en un scan 3x3 no muestran diferencias estadísticamente significativas.

ÍNDICE DE FLUJO				
	CON RD		SIN RD	p valor
	SIN EM	CON EM		
Flujo retiniano 3x3	1,217	1,156	1,17	0.611
Flujo coriocalilar 3x3	1,866	1,8	1,87	0.128

Tabla 14: Comparación de flujo retiniano y coriocalilar entre los pacientes con y sin RD. AngioVue.

2.2.6 Resultados del estudio de FAZ con AngioVue en pacientes con y sin RD.

Las mediciones de FAZ en el plexo superficial en scan 3x3 se ven aumentadas en el caso de los pacientes con RD (con y sin EM) $p = 0,349$ pero no están en el rango de hallazgo estadísticamente significativo.

	CON RD		SIN RD	p valor
	SIN EM	CON EM		
FAZ 3x3	0,316	0,31	0,32	0,349

Tabla 15: Comparación del área de FAZ en el plexo superficial con y sin RD, AngioVue.

2.2.7 Resultados del estudio de densidad vascular con AngioVue.

En los ojos con RD se observa disminución de la densidad vascular en los scan 3x3 estadísticamente significativa.

Densidad vascular 3x3			
	CON RD	SIN RD	p valor
Entera	43,44	47,02	0.001
Fóvea	26,89	27,17	0.819
Para Fóvea	44,85	49,12	P<0.001
Sup Hemi	44,74	48,38	P<0.004
Inf Hemi	44,95	49,55	P<0,001
Temporal	44,32	49,21	P<0.001
Superior	45,38	49,14	P<0.002
Nasal	44,27	48,34	P<0.001
Inferior	45,47	50,18	P<0.001

Tabla 16: Comparación de la densidad vascular superficial en el scan 3x3, entre los pacientes con y sin RD, AngioVue

3. Resultados de estudio comparativo AngioVue – AngioPlex en pacientes con RD. Hallazgos en distintas capas para cada uno de ellos y resultados del estudio comparativo.

Fueron evaluados con ambos tipos de AngioOCT 42 ojos de los pacientes con RD.

3.1 Comparación de posibilidad de valoración de arcada en el plexo superficial y zonas de exclusión en el plexo superficial y profundo.

VARIABLE	RD - OPTOVUE	RD - ANGIOPLEX
ARCADA VASCULAR – no valorable Plexo superficial	34,9 %	37,2 %
ZONAS DE EXCLUSIÓN – no valorable Plexo superficial	24,18 % (18,6-32,6)	30,7 % (16,3-37,2)
ZONAS DE EXCLUSIÓN – no valorable Plexo profundo	52,4 %	95,9 %

Tabla 17: Distribución, del valor no valorable en la evaluación de arcada vascular y zonas de exclusión capilar en los pacientes con RD, comparación entre AngioVue y AngioPlex.

3.2 Arcada vascular.

Dentro de las imágenes clasificadas como valorables encontramos distribución parecida de daño de la arcada (en la escala 1-5) entre las dos plataformas OCTA.

ARCADA VASCULAR	ANGIOVUE	ANGIOPLEX
CON RD	PLEXO SUPERFICIAL	
Irregular (2)	2,3 %	2,3 %
<180° (3)	20,9 %	16,3 %
>180° (4)	41,9 %	44,2 %
No valorable (5)	34,9 %	37,2 %
	PLEXO PROFUNDO	
No valorable (5)	100 %	100 %

Tabla 18: Comparación de estado de arcada vascular, escala 1-5, entre plexos superficial y profundo en los ojos de pacientes diabéticos. Imágenes en face realizadas con AngioVue y Angioplex.

3.3 Microaneurismas

También coinciden en el grado de detección de microaneurismas.

MICROA	ANGIOVUE	ANGIOPLEX
CON RD	PLEXO SUPERFICIAL	
SI	65,1 %	72,1 %
NO	34,9 %	27,9 %
	PLEXO PROFUNDO	
SI	66,7 %	34,9 %
NO	33,3 %	65,1 %

Tabla 19: Comparación de la distribución de presencia o ausencia de microaneurismas en función de los plexos entre Angiovue y Angioplex

3.4 Zonas de exclusión capilar

Comparando las dos plataformas OCTA se observa la diferencia estadísticamente significativa $p < 0,001$ en cuanto a valoración de las zonas de exclusión capilar en plexo profundo en los cuatro sectores. Sin embargo las diferencias encontradas a nivel de plexo superficial no son significativas.

Diferencias ANGIOVUE - ANGOPLEX		
	PLEXO PROFUNDO	PLEXO SUPERFICIAL
	P valor	P valor
Superior (S2)	$P < 0,001$	0,124
Temporal (S3)	$P < 0,001$	0,868
Inferior (S4)	$P < 0,001$	0,065
Nasal (S5)	$P < 0,001$	0,756

Tabla 20: Diferencias entre ambas plataformas OCTA en cuanto a valoración de zonas de exclusión capilar en función de plexo.

4. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DE ANGIOVUE Y AFG.

10 pacientes con RD sin EM fueron evaluados de manera simultanea con AngioVue y AFG.

4.1 Arcada vascular

72,2 % de las imágenes angiográficas de la arcada vascular perifoveolar se clasificaron como no valorables en comparación con 47,83% de AngioVue.

ARCADA VASCULAR : COMPARACION ENTRE ANGIOVUE Y AFG		
	ANGIOVUE	AFG
	P. SUPERFICIAL	RETINA
ARCADA VASCULAR	CON RD SIN EM	CON RD SIN EM
Irregular (2)	4,34 %	
<180° (3)	21,74 %	
>180° (4)	26,09 %	27,8 %
No valorable (5)	47,83 %	72,2 %

Tabla 21: Grado de correlación entre estado de arcada vascular en escala 1-5 vista en OCTA y AFG.

4.2 Zonas de exclusión capilar

Se observo que domina la afectación moderada - severa (25% y mas) en alrededor de 90% de los pacientes con RD. Ligeramente más en comparación con AngioVue, sobretodo en los sectores nasal e inferior.

Zonas de exclusión capilar por cuadrantes 25% o mas. Pacientes con RD sin EM. (dentro de los valorables)		
	ANGIOVUE	AFG
Superior	88,2 %	85,7 %
Nasal	50 %	86,6 %
Inferior	41,18 %	86,6 %
Temporal	83,3 %	93 %

Tabla 22: Zonas de exclusión (>25%) capilar en los pacientes con retinopatía diabética, diferencias entre AngioVue, Angioplex y AFG.

4.3 Microaneurismas

En un 83% angiografías se visualizaron los microaneurismas a diferencia de la OCTA donde el porcentaje fue de 52 y 65% dependiendo del dispositivo utilizado (tabla 22)

COMPARACIÓN ENTRE ANGIOVUE Y AFG: MICROANEURISMAS		
	ANGIOVUE	AFG
	P. SUPERFICIAL	RETINA
MICROANEURISMAS	CON RD SIN EM	CON RD SIN EM
SI	52,17 %	83,3 %
NO	47,83 %	16,7 %

Tabla 23: Comparación de la posibilidad de detectar microaneurismas entre OCTA y AFG.

DISCUSIÓN

Durante mucho tiempo la AFG ha estado considerada como el gold standard para la detección de la retinopatía diabética y el edema macular diabético. En la actualidad y debido a los inconvenientes que presenta al ser una técnica invasiva y no exenta de efectos secundarios y a la llegada de nuevas técnicas diagnósticas de imagen, su uso ha ido decayendo de manera exponencial hasta el punto que rara vez se utiliza para el cribado de esta enfermedad.

La OCTA es una técnica no invasiva que puede ayudar a detectar y caracterizar precozmente las alteraciones inducidas por la diabetes en la microcirculación retiniana no solo en pacientes con retinopatía diabética o edema macular sino también en pacientes en los que aún no se ha observado ninguna alteración en el fondo de ojo. De hecho, su utilidad en la detección precoz de la RD y los hallazgos a nivel de los plexos capilares superficial y profundo y el área avascular perifoveal esta siendo objeto de numerosos estudios.

En los últimos meses se ha publicado casi 200 trabajos dedicados a esta técnica en los que se habla de la utilidad de la OCTA en la detección de la RD.(23,24). Los estudios realizados actualmente están enfocados sobretudo a la cuantificación automatizada y objetiva de los capilares maculares. Sin embargo debido a la gran cantidad de efectos secundarios oculares y sistémicos que pueden influir en la OCTA es muy importante que se valore y valide la utilidad de esta técnica en el diagnóstico y seguimiento de la RD y el edema macular antes de que pueda ser introducida de manera sistemática en la práctica clínica para el manejo de esta enfermedad.

En este trabajo se ha intentado contribuir a definir la utilidad de OCTA en la evaluación de los pacientes diabéticos en el momento actual con dos de los dispositivos comercialmente disponibles si bien es cierto que presentan peculiaridades que limitan su utilidad.

En la serie analizada los pacientes eran básicamente diabéticos tipo 2. El tiempo medio de evolución de diabetes en los pacientes con retinopatía ha sido más largo: $16,49 \pm 7,18$ años en comparación con los pacientes diabéticos sin RD: $7,1 \pm 4,84$ años lo que coincide con otros trabajos publicados. El control metabólico expresado a través del valor de HbA1c estaba ligeramente más elevado en el grupo de los pacientes con RD HbA1C: $7,55 \pm 1,55$. vs $6,61 \pm 0,87$ ($p=0,003$). Las diferencias de medias estadísticas no tienen relevancia clínica. Dentro de grupo de los pacientes con retinopatía diabética 45,24 % presentaba edema macular (EMC > 300 μ m).

Dentro de los principales hallazgos encontrados en la OCTA en los pacientes diabéticos evaluados destacan las alteraciones de la arcada vascular, la presencia de zonas de exclusión vascular, microaneurismas, la disminución del flujo retiniano y de la corriocapilar, la disminución de la densidad vascular y el aumento de la zona foveolar avascular. donde casi todos los pacientes con RD, (con y sin EM) presentaron algún tipo de irregularidad o alteración.

El reducido tamaño muestral de este estudio limita las posibilidades de evaluación de los hallazgos en función de diferentes estadios de retinopatía diabética. Dentro del grupo con RD un 69,8 % de los ojos presentaban formas no proliferantes y 30,2 % de los pacientes con RDP panfotocoagulada. Entre los pacientes con RD 45,24 % presentaban edema macular. (EMC>300 μ m). En caso de este estudio la MAVC media (escala decimal) en el grupo con RD en función de edema macular fue: $0,82 \pm 0,209$ en el subgrupo sin EM y $0,75 \pm 0,259$. Un dato importante encontrado en este estudio fue la presencia de los pacientes con edema macular diabético. En la análisis por subgrupos se evidenció que con la presencia de edema macular aumentaron la severidad de la afectación de la arcada vascular perifoveolar y también resultó mas difícil valorar las zonas de exclusión capilar. Algunos autores han intentado diferenciar las zonas de exclusión capilar y edema macular. Se llego a la conclusión que los espacios cistoides en EMD carecían completamente de flujo en los angiogramas OCTA y eran de forma oblongada con bordes lisos, no seguían la distribución de los capilares circundantes, mientras que las áreas de no perfusión capilar eran de un tono más gris y tenían bordes irregulares. (30) De momento no existen algoritmos automatizados capaces de realizar

mediciones libres de errores en estos casos.

En cuanto a la comparación realizada entre los pacientes con RD y sin RD. Tal como se ha demostrado en múltiples publicaciones, utilizando OCTA, en los pacientes sin RD aumenta la presencia de cambios en la microcirculación retiniana hasta ahora no detectados en el examen clínico. Gracias a esta nueva técnica se ha visto que aumenta el tamaño del área foveolar avascular, y como en caso de este estudio, hasta en un 75% de los pacientes sin RD se visualizó microaneurismas no presentes en funduscopía.

Existen diferentes protocolos de la captura de imágenes en OCTA. Para valoración de la zona macular el más indicado y utilizado por los autores sería el tamaño de escaneo 3x3 mm enfocado en la fovea. La principal ventaja de este tamaño de scan sería la posibilidad de obtener las imágenes de máxima resolución y así posibilidad de valoración de los más pequeños detalles de la fovea. Entre desventajas destaca el pequeño tamaño del área escaneado y más sensibilidad a los artefactos de movimiento.

Algunos autores en sus trabajos se dedican a la posibilidad de cuantificar las lesiones diabéticas y así poder realizar de forma más objetiva estadiaje de la enfermedad. Uno de los índices de interés actualmente evaluado sería FAZ. La zona avascular foveal (FAZ) es el área libre capilares rodeada por la arcada vascular perifoveolar. Cualquier cambio en la estructura o perfusión de esta ubicación se refleja en la visión del paciente. En los individuos normales y sanos los diámetros FAZ son similares en diferentes plexos. En los pacientes diabéticos y con RD la FAZ aumenta debido a la desintegración de la vasculatura. El este estudio, tal como en otros publicados el FAZ a menudo parecía ser asimétrico debido a las lagunas o la interrupción de las redes capilares que lo delimitan. También hay estudios que demuestran aumento de FAZ en caso de los pacientes diabéticos sin RD. El tamaño de FAZ es cuantificable y en la mayoría de trabajos publicados se realiza de forma manual. Gracias a desarrollo de algoritmos automatizados el software de OCTA permite también medición automatizada. En este trabajo para medir FAZ en el plexo superficial se utilizo algoritmo automatizado incorporado en el software de Angiovue. La principal limitación consiste en falta de posibilidad de corrección lo que el algoritmo considera como zona avascular. En la figura 16 se presenta varios ejemplos de medición FAZ, algunos señalados con la flecha roja con zonas erroneamente añadidas al tamaño normal FAZ. En algunos trabajos hasta 50% de las imágenes en face precisaron corrección manual. A consecuencia de este sesgo de medición el tamaño de FAZ en este estudio no coincide con otras publicaciones.

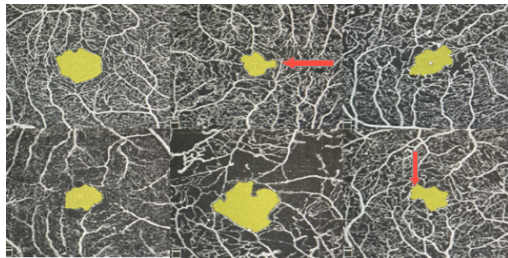


Figura 15: Medición de FAZ. Flecha roja: área erroneamente añadida a la zona FAZ.

Dentro de las primeras manifestaciones de la diabetes a nivel macular relacionadas con isquemia macular se encuentran: alteraciones de arcada vascular y existencia de las zonas de exclusión capilar. El primer hallazgo analizado fue el estado de la arcada vascular en el plexo superficial y profundo, en un scan 3x3 enfocado en la fovea. En los trabajos publicados hasta ahora se ha demostrado que la angiografía OCT es capaz de visualizar los vasos retinianos y detectar la desintegración de las arcadas vasculares que rodean la FAZ, diferenciando así DM de ojos sanos. En cuanto a los plexos se ha visto las anomalías vasculares más pronunciadas en la capa vascular profunda. (28) En este trabajo, tal como en trabajos de otros autores se observó que tanto los pacientes con RD como los sin RD muestran alteraciones de la arcada vascular: irregularidad, pérdida de continuidad. También encontramos relación no significativa estadísticamente entre el estado de arcada y presencia o no de RD. Dentro del grupo de los pacientes con retinopatía diabética los pacientes con edema macular presentan la arcada más severamente dañada. En diabéticos sin RD el estado

de arcada vascular es mejor, pero no exento de daño. Esto podría ayudar en adelantar la detección de la enfermedad, servir como biomarcador de la respuesta al tratamiento, individualizar el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Otra manifestación de isquemia macular consiste en aparición de zonas de pérdida de capilares. En este trabajo, coincidiendo con otras publicaciones se observa mayor afectación a nivel de plexo profundo y en pacientes con edema macular. Los pacientes sin RD también presentan alteraciones vasculares de este tipo pero no tan severas. En cuanto a presencia de microaneurismas 78,95 % de los pacientes con RD y EM y 52,17% sin EM presentaron microaneurismas en plexo superficial y aproximadamente 65 % en ambos grupos a nivel de plexo profundo, en contrario en el grupo sin RD la tasa es inferior a 40%. En cuanto a medición de flujo retiniano y corriocapilar se ha descrito relación entre la clasificación de la basada en características clínicas retinopatía diabética y disminución de flujo retiniano y corriocapilar.(26) Algunos sugieren que esta medida podría convertirse en un biomarcador más y un método objetivo para monitorear la progresión de la enfermedad. En este trabajo no se ha encontrado relación estadísticamente significativa, pero se observó que los pacientes con RD y EM tienen los valores de flujo disminuidos en comparación con los sin EM. Los flujos en los ojos de los pacientes sin RD tienen valor parecido al los sin EM. En la comparación de la densidad vascular, se ha demostrado que disminución de la densidad vascular en los plexos de la retina de los pacientes diabéticos con y sin RD en comparación con los ojos sanos. (27) En este trabajo no se realiza comparación entre sanos y diabéticos, sin embargo en la entre los pacientes con y sin RD se observa valores inferiores en el grupo con RD, de acuerdo con otras publicaciones.

AngioVue y AngioPlex son dos dispositivos aprobados hasta ahora por la FDA. Existen numerosas diferencias entre las dos plataformas que podrían conducir a diferencias en la captura y valoración de los plexos y las áreas de no perfusión. En caso de este trabajo el modelo Cirrus 5000 Angioplex fue prestado al Servicio por el laboratorio Zeiss durante 7 días y no disponía del software capaz de cuantificar los hallazgos angiográficos, tales como densidad vascular y índice de flujo retiniano o corriocapilar. A consecuencia se realizó únicamente la comparación de los hallazgos cualitativos.

En concordancia con otros trabajos encontramos mayor capacidad de plataforma AngioVue a la hora de captura y análisis de plexo profundo. En este trabajo los dos aparatos consiguen el porcentaje parecido de imágenes de arcada vascular en el plexo superficial. Dentro de todas las imágenes obtenidas fueron clasificadas como no valorables 34,9 % en caso de AngioVue y 37,2 % de AngioPlex. La misma tendencia se mantiene también en el momento de valoración de las zonas de exclusión capilar en el plexo superficial. Sin embargo en las imágenes en face de plexo profundo fueron clasificados como no valorables 52,4% de las imágenes de AngioVue y 95,9% Angioplex. Una de las explicaciones podría ser diferencia en resolución y algoritmo de realizar escaneo: 304x304 A-scan en caso de OptoVue, convertidos en dos B-scan, y reducción de artefactos de movimiento realizando dos perpendiculares scans. La resolución de scan de AngioPlex es de 245x245 A-scan, convertidos en 4 B-scan, el escaneo se realiza una vez utilizando sistema de seguimiento. Otros factores podrían ser el tiempo de escaneo más corto en caso de AngioPlex y los algoritmos de segmentación.

Como resultado del estudio comparativo entre angiografía fluoresceínica con la OCTA la principal limitación es que no se ha seguido un protocolo de captura reglado para tal fin sino que se ha hecho siguiendo la práctica habitual y tampoco se ha llevado a cabo por personal certificado. Las imágenes de 50° de angiografía no permiten una buena evaluación del estado de la arcada y del plexo superficial a lo que hay que añadir la ausencia de imágenes en las fase arteriales y arteriovenosas por lo que no se pueden sacar conclusiones al respecto ni comparar con eso datos publicados en la literatura.

En este trabajo, lo que coincide con otras publicaciones la OCTA no fue capaz de detectar todos los microaneuriosis observados en AFG pero fue capaz de proporcionar la información acerca de su exacta localización intrarretiniana. Los microaneurismas parecían diferentes entre OCTA y AFG, y eran típicamente más brillantes y fáciles de visualizar usando angiografía. Por ejemplo Miwa et al. (10) utilizando la OCTA detectó solo un $41.0 \pm 16.1\%$

de los microaneurismas frente a la AFG. Algunos autores han sido incapaces de detectar los microaneurismas en la OCTA Utilizando angiogramas un poco más extensos de 6×6 -mm OCT, algo que no se valoró en este trabajo.

El software con algoritmos automatizados incorporado en las plataformas OCTA tienen la capacidad de cuantificar áreas de densidad vascular, y áreas de no perfusión algo imposible de medir durante estudio angiográfico. A la hora de valoración de zona foveolar avascular FAZ casi todos los estudios demuestran superioridad de OCTA, con hasta 29% de FAZ no valorables angiografías vs 12% en AngioVUE. (19). Las mediciones de FAZ y estado de la arcada vascular perifoveolar en este trabajo se realizó con más éxito en las imágenes de OCTA, siendo el problema principal de AFG la resolución y calidad de las imágenes.

AFG y OCTA ofrecen diferentes formas de análisis de la circulación retiniana. AFG existe desde hace tiempo y su interpretación está bien establecida, mientras que la OCTA está apenas empezando. Sus resultados deben ser discutidos y mejor comprendidos. Es muy importante buscar el acuerdo sobre la definición y caracterización de las anomalías detectadas en ambas pruebas. Por primera vez aparece una prueba capaz de ofrecer mejor definición de las redes capilares superficiales y profundas de la retina en el entorno clínico. En futuro OCTA podría convertirse en una herramienta de uso más rutinario y con la adquisición rápida, no invasiva y sin colorante además aportaría los detalles más objetivos de la microvasculopatía, más accesibles para los profesionales de la salud.

Limitaciones. Este trabajo presenta varias limitaciones: pequeña muestra de pacientes, falta de grupo control de los pacientes sin diabetes mellitus, medición de la agudeza visual en escala decimal y no ETDRS, limitaciones relacionadas con el algoritmo automatizado de OCT-angiografos e imposibilidad de corrección de artefactos de medición, la medición manual de las variables cualitativas y lectura hecha por solo una persona, limitado acceso a OCTA Zeiss – solo durante 7 días de prueba en el Servicio.

A pesar de ello este trabajo ha permitido confirmar la mayoría de los hallazgos descritos por otros autores. En futuro se necesitan estudios con mayor tamaño muestral, controlados y randomizados, que permitan no solo confirmar pero también para clasificar la relación entre todos los hallazgos cuantitativos y cualitativos y la gravedad de la enfermedad. OCTA permite hacer el primer paso en el desarrollo de un sistema de clasificación RD basado únicamente en datos objetivos, establecer nuevos criterios y protocolos de control y tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus. Se necesitan estudios más amplios, reglados y a más largo plazo antes de poder establecer el valor real de la OCTA en el seguimiento de las complicaciones oculares de la diabetes.

CONCLUSIONES

1. La OCTA permite detectar las lesiones a nivel de circulación retiniana de manera precoz ya que aparecen incluso en los pacientes diabéticos sin retinopatía diabética independientemente del dispositivo utilizado. La severidad de las lesiones halladas en los pacientes diabéticos se puede valorar con OCTA, y aumenta con la presencia de retinopatía diabética y/o edema macular por lo que puede resultar de gran utilidad en el seguimiento de estos pacientes.
2. La ausencia de un protocolo de lectura del estado del plexo profundo impide una correcta evaluación del mismo por lo que por ahora y a pesar de los sesgos que conlleva es necesario utilizar los algoritmos automáticos incorporados a los softwares de los distintos dispositivos
3. Existen diferencias a la hora de capturar imágenes y secundariamente en la calidad de las imágenes en face entre las dos plataformas comparadas en este estudio, sobre todo a nivel de plexo profundo.
4. La AFG permite una mejor detección de los microaneurismas que la OCTA, no obstante su utilidad esta condicionada por el protocolo de captura.

BIBLIOGRAFIA

1. Williams R., Airey M., Baxter H., Forrester J., Kennedy-Martin T., Girach A.. *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review*. Eye, 18 (2004), pp. 963–983
2. Romero-Aroca P., Fernandez-Alart J., Baget-Bernaldiz M., Mendez-Marin I., Salvat-Serra M.. *Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2. Cambios observados en una población entre los años 1993y2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes*. Arch Soc Esp Oftalmol, 82(2007), pp. 209–218
3. Hammes H., Lin J., Renner O., Shani M., Lundqvist A., Betsholtz C., Brownlee M., Deutch U.. *Pericytes and the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy*. Diabetes 2002 Oct; 51(10):3107–3112.
4. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Cruickshanks K.J. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV: the long-term incidence of macular edema*. Ophthalmology. 1995; 102: 7–16.
5. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. *Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography*. JAMA Ophthalmol.2015 Jan;133(1):45-50.
6. Gao S., Jia Y., Zhang M., Su JP., Liu G., Hwang TS., Bailey ST., Huang D.. *Optical Coherence Tomography Angiography*. Investigative Ophthalmology & Visual Science July 2016, Vol.57, OCT27-OCT36.
7. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ, Hornegger J, Fujimoto JG. *Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns*. Biomed Opt Express 2012;3:1182-99. 10.1364/BOE.3.001182
8. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. *Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study*. Am J Ophthalmol. 2015;160(1):35–44
9. Couturier A, Mane V, Bonnin S, et al. *Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography*. Retina. 2015;35:2384–2391
10. Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, et al. *Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography*. Sci Rep. 2016;6:29064
11. Scarinci F, Jampol LM, Linsenmeier RA, Fawzi AA. *Association of Diabetic Macular Nonperfusion With Outer Retinal Disruption on Optical Coherence Tomography*. JAMA Ophthalmol. 2015 Sep;133(9):1036-44.
12. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, Gentile RC, Hsiao YS, Zhou Q, Ko T, Rosen RB. *Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients*. Retina. 2015 Nov;35(11):2353-63.
13. Zhang M,Hwang T1,Dongye C ,Wilson DJ, Huang D, Jia Y. *Automated Quantification of Nonperfusion in Three Retinal Plexuses Using Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Oct 1;57(13):5101-5106.
14. Hwang TS,Gao SS,Liu L,Lauer AK,Bailey ST,Flaxel CJ,Wilson DJ,Huang D,Jia Y. *Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy*. JAMA Ophthalmol.2016 Apr;134(4): 367-73.
15. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, Cazet-Supervielle A, Benoudis L, Boissonnot M, Hadjadj S, Leveziel N. *Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography: A cross-sectional analysis*. Medicine (Baltimore). 2017Apr;96(15):e6427.
16. Lee R., Wong TY., Sabanayagam C.. *Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss*. Eye Vis (Lond). 2015; 2: 17. 2015 Sep 30.
17. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, Gentile RC, Hsiao YS, Zhou Q, Ko T, Rosen RB. *Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients*. Retina.2015 Nov;35(11):2353-63.
18. Salz DA., De Carlo TE., Adhi M., Moulton E., Choi WJ., Bauman CR., Witkin AJ., Duker JS., Fujimoto JG., Waheed NK.. *Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal*

- Eyes. JAMA Ophthalmol. 2016 June 01; 134(6): 644–650.
19. Soares M., Neves C., Pereira Marques I., Pires I., Schwartz C., Costa MA., Santos T., Durbin M., Cunha-Vaz J.. *Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography*. Br J Ophthalmol 2017 101: 62-68
 20. Spaide RF, Curcio CA. *Evaluation of Segmentation of the Superficial and Deep Vascular Layers of the Retina by Optical Coherence Tomography Angiography Instruments in Normal Eyes*. JAMA Ophthalmol. 2017 Mar 1;135(3):259-262.
 21. Xiaonong ZH, Llang Y., Youxin M, Yaqing J, Yiheng L, Guoguang. *Analyses and calculations of noise in optical coherence tomography systems*. M. Institute of Modern Optics, Nankai University, Key Laboratory of Opto-electronic Information Science and Technology, Ministry of Education. Institute for Microstructural Science, National Research Council Canada
 22. Chalam KV., Sambhav K.. *Optical Coherence Tomography angiography in Retinal Diseases Department of Ophthalmology*. University of Florida College of Medicine, Florida, USA
 23. Botto de Barros Garcia JM., Cruvinel Isaac DL., Avila M.. *Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives*. Int J Retina Vitreous. 2017; 3: 14. Published online 2017 Mar 13
 24. Akihiro I., Taiji N., Atsushi T., Tsuneaki O., Tomofumi ., Kenji S., Harumasa Y., Akitoshi Y.. *Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study*. American Journal of Ophthalmology, July 2015, Vol.160(1), pp.35-44.e1
 25. Carpineto P., Mastropasqua R., Marchini G., Toto L., Di Nicola M., Di Antonio L.. *Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography* Br J Ophthalmol 2016 100: 671-676 originally published online September 16, 2015
 26. Steven A., Nicole K., Chirag M. Chui T., Garcia, PM., Lee, JG. Gentile, RC., Hsiao, YS., Zhou Q., Ko T., Rosen RB.. *Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients*. Volume 35(11), November 2015, p 2353–2363
 27. Dimitrova G., Chihara E., Takahashi H., Amano H., Okazaki K.. *Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in patients With Diabetes without Diabetic Retinopathy*. IOVS, January 2017, Vol. 58, No. 1
 28. Freiberg FJ., Pfau M., Wons J., Wirth MA., Becker MA, Michels S., *Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016; 254: 1051–1058.
 29. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. *Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography*. Retina. 2015;35:2364–2370
 30. De Carlo TE., Chin AT., Joseph T., Baumal CR., Witkin AJ., Duker JS, Waheed NK., *Distinguishing Diabetic Macular Edema From Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Angiotomography*. Retina. Feb 2016 Vol 47 Issue 2 108-114

ANEXOS

1. Autorización del Tutor para la exposición pública del Trabajo de Fin de Máster
2. Consentimiento informado para retinografía y Angio-OCT.
3. Informe de Comité Ético de Investigación Clínica Área de Salud Valladolid Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV)
4. Informe de Conformidad de la Dirección del Centro
5. Informe de Comisión de Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid.



Universidad de Valladolid



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D./Dña. María Isabel López Galvéz
en calidad de Tutor/a del alumno/a
D. /Dña. Marcin Radoslaw Szewc
del Máster en: Subespecialidades Oftalmológicas (Retina)
Curso académico: 2016/2017

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado “.Hallazgos cuantitativos y cualitativos en la OCTA en pacientes con y sin retinopatía diabética en el Servicio de Oftalmología del Área Este de Valladolid“
y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de julio

En Valladolid a 28 de junio de 2017

Vº Bº

Fdo.: María Isabel López Galvéz
El/La Tutor/a

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA RETINOGRAFIA Y ANGIO-OCT.

La retinopatía diabética es una de las complicaciones oculares más graves de la diabetes mellitus y una de las principales causas de la ceguera. Afecta tanto a pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2 y tanto si se tratan con insulina como con antidiabéticos orales aunque es cierto que el riesgo es mayor en los pacientes que tienen una larga evolución de la enfermedad, un mal control metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular acompañantes. Ocurre cuando la diabetes daña a los pequeños vasos sanguíneos de la retina, que es el tejido sensible a la luz situado en la parte posterior del ojo. Generalmente la retinopatía diabética afecta ambos ojos. Dado que en sus fases iniciales la retinopatía diabética suele ser asintomática el paciente no es consciente del daño que se está produciendo en su retina. Con el tiempo el daño suele progresar y causar una pérdida de visión, llegando a veces a formas muy severas y además diagnosticadas demasiado tarde para ser tratadas con éxito.

Por este motivo es importante realizar revisiones periódicas del fondo de ojo de los pacientes diabéticos ya que esta es la única manera de detectar la retinopatía diabética.

Para poder realizar estas exploraciones del fondo de ojo se están desarrollando diferentes técnicas que permiten fotografiar el fondo de ojo de forma no invasiva, rápida y sencilla.

Retinografía es una prueba diagnóstica que nos permite obtener una imagen de la retina. Este sistema ha demostrado su utilidad para la detección temprana de la retinopatía diabética.

Angio-OCT es una nueva técnica diagnóstica que permite ver los vasos sanguíneos con gran precisión en diferentes capas de retina sin necesidad de inyectar el contraste.

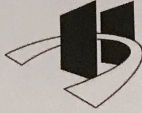
Usted va a ser sometido a dichas exploraciones en la consulta de oftalmología para poder establecer el grado de afectación que tiene.

Al firmar este consentimiento, usted permite que se capturen las imágenes de fondo de ojo, tanto para el cribado de la retinopatía diabética, como para su utilización con fines docentes y de investigación. Sus datos serán tratados de forma confidencial, siguiendo lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

Este consentimiento puede ser revocado por usted en cualquier momento si así lo desea.

..... Nombre del paciente NIF Fecha Firma
------------------------------	--------------	----------------	----------------

..... Nombre del médico NIF Fecha Firma
----------------------------	--------------	----------------	----------------



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Valladolid a 23 de marzo de 2017

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 23 de marzo de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 17-621	HALLAZGOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS EN LA ANGIO-OCT (OCTA) EN PACIENTES CON Y SIN RETINOPATIA DIABÉTICA EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL ÁREA ESTE DE VALLADOLID	I.P.: MARCIN RADOSLAW SZEWC EQUIPO: MARÍA ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ OFTALMOLOGÍA RECIBIDO: 09-03-2017
-----------	---	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez
Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es tel.: 983 423077



HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
Avda. Ramón y Cajal, 3
Telf. 983 42 00 00
47003 - VALLADOLID



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Francisco Javier Vadillo Olmo,
Director Gerente del
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 17-621	HALLAZGOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS EN LA ANGIO-OCT (OCTA) EN PACIENTES CON Y SIN RETINOPATIA DIABÉTICA EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL ÁREA ESTE DE VALLADOLID	I.P.: MARCIN RADOSLAW SZEWC EQUIPO: MARÍA ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ OFTALMOLOGÍA RECIBIDO: 09-03-2017

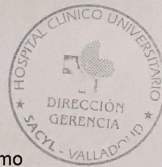
En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIC Área Valladolid Este en su sesión del 23-03-2017.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 23 de marzo de 2017

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo





Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como **Secretaria de la Comisión de Investigación** del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el proyecto de TFM "HALLAZGOS CUANTITATIVOS Y CUALITATIVOS EN LA ANGIO-OCT (OCTA) EN PACIENTES CON Y SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL ÁREA ESTE DE VALLADOLID" del alumno Marcin Radoslaw Szewc con número de registro: 005/2017, ha sido revisado en la última reunión de la Comisión de Investigación de 18 de mayo de 2017.

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 24 de mayo de 2017

Fdo.: M^a Paz García García
Secretaria de la Comisión de Investigación