

Cambios en la Vascularización Retiniana Valorados Mediante OCTA en Pacientes Diabéticos Tipo 2 con Retinopatía Diabética

Guisela Fernández Espinosa, MSc^{1,2*}, Elvira Orduna Hospital, PhD^{1,2}, Isabel Pinilla Lozano, PhD^{2,3}

1: Universidad de Zaragoza. Departamento de Física Aplicada. España.

2: Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España.

3: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

* guisela.fernandez3@gmail.com

Significancia: El presente estudio es de interés ya que estudia los cambios microvasculares retinianos en pacientes diabéticos mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA). Una técnica novedosa y prometedora que permite detectar signos microvasculares tempranos en la diabetes mellitus (DM), incluso antes de que sean clínicamente evidentes.

Propósito: Estudiar la vascularización retiniana en los plexos capilar superficial (PCS) y capilar profundo (PCP), así como la coriocapilar (CC) y el área de la zona avascular foveal (ZAF) mediante OCTA de barrido (DRI-Triton SS-OCT®, Topcon Corporation, Japan) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con retinopatía diabética (RD) moderada y sin edema macular diabético (EMD).

Material y Métodos: La muestra estaba compuesta por un total de 88 ojos, de los cuales 54 pertenecientes al grupo DM2 con edades comprendidas entre 42 y 86 años, y 34 ojos pertenecientes al grupo control con edades de 47 a 83 años. Presentaban ametropías esféricas máximas de $\pm 9,00$ y $\pm 3,00$ D de astigmatismo, sin ninguna otra patología ocular. A todos los sujetos se les tomaron medidas con el autorrefractómetro, biometría ocular, agudeza visual (AV), presión intraocular (PIO) y OCTA en los plexos PCS, PCP y CC en los sectores central, superior, temporal, nasal e inferior, y también se midió el área de la ZAF en ambos plexos retinianos. Además de estas medidas se estudiaron las alteraciones anatómicas del grupo DM2 y se recogieron una serie de variables clínicas también en el grupo DM2, con datos tales como el tiempo de evolución de la enfermedad y parámetros sobre el control metabólico de la DM. Se usaron test no paramétricos, concretamente el test de U de Mann-Whitney para muestras independientes para determinar la presencia o no de diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre grupos.

Resultados: Respecto al estudio de la densidad vascular mediante OCTA, el grupo de DM2 sí presentó resultados estadísticamente inferiores en el PCS frente al grupo control en las regiones Central, Superior y Nasal, y sin diferencias significativas en el PCP y en la CC. En el área de las ZAF se encontraron diferencias significativas, siendo la ZAF mayor en el grupo DM2 en el PCS ($p < 0,001$), mientras que no se encontró diferencia en el PCP entre ambos grupos. En cuanto a la presencia de alteraciones anatómicas en los plexos retinianos, las más destacadas fueron la presencia de disrupción periférica en el PCS (83.30%), la presencia de microaneurismas en el PCP (81.10%) y los cambios de flujo en el PCP (81.10%).

Conclusiones: Los resultados del presente estudio muestran diferencias en la densidad vascular entre los dos grupos estudiados, siendo menor en el grupo DM2, y alcanzando diferencias estadísticamente significativas a nivel del PCS retiniano. Además, se encontró que la ZAF está aumentada en el grupo DM2 en ambos plexos retinianos, especialmente en el PCS. Los pacientes DM2 con RD moderada presentan alteraciones anatómicas en el PCS, PCP y CC.

Palabras clave: Retinopatía Diabética, Vascularización Retiniana, OCTA.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales causas de ceguera en la población mundial. Se estima que el aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) alcance 629 millones de afectados para el año 2045. (1)

Actualmente el diagnóstico y control de la RD en la práctica clínica diaria está basada fundamentalmente en la evaluación de la agudeza visual (AV) y la medición del espesor macular mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Los nuevos avances tecnológicos han permitido la mejora de la OCT de alta resolución que permite evaluar alteraciones estructurales que antes no podían ser identificadas, incluida la valoración de la microvascularización retiniana mediante angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA). (2)

La OCTA se basa en el mecanismo de contraste para imágenes del flujo sanguíneo y así permite la visualización del plexo capilar superficial (PCS) y capilar profundo (PCP), la red, la coriocapilar (CC) y, parcialmente, los grandes vasos coroideos. (3)

La OCTA puede detectar múltiples anomalías presentes en la RD como alteraciones en la perfusión capilar, exudados algodonosos, microaneurismas (MA) o neovascularización (NV). La densidad vascular (DV), la perfusión y la zona avascular foveal (ZAF), son los índices cuantitativos de la OCTA más investigados que se muestran como predictores de RD, correlacionados con la severidad de la RD y la función visual, también útiles para valorar la respuesta al tratamiento.

Este trabajo pretende estudiar en pacientes con DM tipo 2 (DM2) y RD moderada sin edema macular diabético (EMD) los hallazgos obtenidos con la OCTA, valorando los PCS, PCP y la CC, así como las áreas de la ZAF y comparar los resultados con un grupo de sujetos sanos de edades similares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio unicéntrico, prospectivo, y descriptivo, tipo transversal en el que se analizaron un total de 88 ojos, de los cuales 54 ojos pertenecían a pacientes con DM2 con RD moderada sin EMD, y no sometidos a ningún tipo de trat-

amiento previo por su patología ocular, y 34 ojos pertenecían a sujetos sanos, de edad similar que no presentaban historia previa de patologías oculares. Los pacientes fueron valorados por la sección de retina del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

El presente estudio cumplió con los principios de Helsinki y fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA P119/252), y todos los participantes firmaron formularios de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para todos los participantes incluyeron ambliopía o agudeza visual con su mejor corrección (AVMC) inferior a 20/40 en la tabla de Snellen, error refractivo superior a $\pm 9,00$ dioptrías (D) de equivalente esférico (EE) o $\pm 3,00$ D de astigmatismo, presión intraocular (PIO) superior a 20 mmHg, antecedentes de alguna patología que afecte la visión central (cataratas, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), agujero macular, etc.), glaucoma con afectación perimétrica o atrofia papilar, o incapacidad para realizar una evaluación de OCT y OCTA de buena calidad (dificultad en la segmentación de capas, opacificación de medios, o falta de fijación o cooperación).

Protocolo de estudio

Todos los participantes se sometieron a una valoración oftalmológica completa, incluida la AVMC expresada en logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR), valorada con el test Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), PIO medida por tonometría de Goldmann y longitud axial (LA) usando un biómetro óptico Aladdin de la serie KR-1 W (Topcon Corporation, Tokio, Japón) expresado en milímetros. Además, se realizó una historia completa en la que se recogieron todos los aspectos relacionados con la enfermedad del paciente (DM2), incluyendo medicación actual, momento del diagnóstico y niveles en sangre de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Tanto la OCT como la OCTA se realizaron utilizando el Deep Range Image (DRI)-Triton Swept Source (SS)-OCT (Topcon Corporation, Japón) por el mismo investigador. Para evaluar la DV de los plexos retinianos y la CC, se realizó el protocolo de 3×3 mm con IMAGeNet Versión 6 software 1.22.1.14101® 2014 (Topcon Corporation, Japón). El área de la ZAF se midió manualmente utilizando la herramienta de delimitación tanto en el PCS como en el PCP.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS versión 20, SPSS Inc., IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.). En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo y de frecuencias de la muestra según el perfil demográfico, variables y características clínicas. En segundo lugar, los cambios estructurales estuvieron determinados por los valores del PCS, el PCP y la CC, así como los del área de la ZAF y se compararon con los resultados del grupo control. La distribución normal de los valores se estudió con el test de Kolmogorov-Smirnov y, posteriormente, se realizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras no paramétricas para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Para la correlación de los resultados y los parámetros de control de la enfermedad, se realizó un análisis bivariado mediante la prueba de correlación de Spearman. En los pacientes con DM2, para el estudio de los cambios anatómicos de la OCTA, se describieron como % del total, considerando 0% la ausencia de la alteración anatómica y el 100% como máxima presencia de la misma. Para todos los análisis, un el valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Estudiamos un total de 88 ojos, 54 de pacientes con DM2 y 34 de controles sanos. La media de edad en el grupo control fue de $63,82 \pm 8,56$ años y en el grupo de pacientes DM2 de $64,06 \pm 11,98$ años, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Los datos de EE, la PIO y la AVMC no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Sin embargo, los resultados de LA sí mostraron diferencias estadísticamente significativas entre controles y diabéticos, tal y como puede apreciarse en la Tabla 1, con LA discretamente superior en el grupo control.

Para el grupo de DM2 la media de evolución de la enfermedad fue de 2,47 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Los valores medios de HbA1c en el momento del estudio fueron de $7,58 \pm 1,31\%$, con rango entre 5,30 y 10,10%.

Se realizó el estudio estructural comparativo de la DV de los diferentes plexos retinianos (PCS y PCP)

y la CC entre el grupo de pacientes DM2 y el grupo control con el DRI-Triton SS-OCT y su protocolo OCTA. Se estudió la DV en cinco cuadrantes independientes: superior (S), temporal (T), inferior (I), nasal (N) y central (C).

El grupo de DM2 presentó una DV en el PCS estadísticamente inferior frente al grupo control en las regiones C ($p=0,006$), S ($p=0,007$) y N ($p < 0,001$), tal y como se muestra en la Tabla 2. Respecto al resto de valores analizados de la DV no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ni en el PCP ni en la CC.

Respecto al área de la ZAF, el grupo de DM2 presentó diferencias estadísticamente significativas en el PCS frente al grupo control ($p=0,007$). Los valores obtenidos del PCP no reflejaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,485$).

Se realizó también el análisis cualitativo de las alteraciones anatómicas (Tabla 3) de las imágenes recogidas con el protocolo OCTA del DRI-Triton SS-OCT de los pacientes del grupo DM2.

En general las alteraciones se presentaron en ambos plexos. La disrupción periférica de la ZAF fue más frecuente en el PCS que en el PCP y también la frecuencia de Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIRs). Los cambios en la perfusión fueron similares en ambos plexos y también el número de MA. Hubo un mayor número de dilataciones vasculares en el PCS que en el PCP.

Se observó una correlación negativa débil en el PCS (S, I) y en el PCP (N) en el tiempo de evolución de la enfermedad, lo que demuestra que a mayor tiempo de evolución la DV es menor. Por otro lado, se observó una correlación significativa positiva moderada en el área de la ZAF del PCS y el tiempo de evolución de la RD, lo que demuestra que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad más grande es el área de la ZAF.

	Grupo Control		Grupo DM2		p
	Media	DE	Media	DE	
AVMC [logMAR]	0,06	0,06	0,10	0,12	0.237
EE [D]	-0,28	2,36	0,36	1,72	0,193
LA [mm]	24,12	1,7	23,23	0,85	0,012
PIO [mmHg]	13,87	2,22	14,7	2,48	0,078

Tabla 1: Media y desviación estándar (DE) de los parámetros de función visual obtenidos en el grupo control y de DM2 y su comparación entre grupos (p-valor). En rojo se resaltan las diferencias que alcanzaron significación estadística (p<0,05).

Leyenda: AVMC: agudeza visual con la mejor corrección, EE: equivalente esférico, D: dioptrías, LA: longitud axial, PIO: Presión intraocular, DE: desviación estándar, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

PCS					
	Grupo Control		Grupo DM2		p
	Media	DE	Media	DE	
C	20,71	4,62	17,56	6,54	0,006
S	46,31	3,08	44,26	4,31	0,007
T	45,71	3,89	44,08	3,83	0,078
N	44,97	3,48	41,90	4,22	<0,001
I	48,26	9,18	46,88	4,67	0,341
PCP					
	Grupo Control		Grupo DM2		p
	Media	DE	Media	DE	
C	22,23	4,20	23,26	7,18	0,361
S	50,10	5,32	50,16	8,61	0,893
T	46,91	3,98	56,62	67,10	0,257
N	48,02	3,43	47,99	6,41	0,622
I	51,70	10,75	57,37	43,99	0,854
CC					
	Grupo Control		Grupo DM2		p
	Media	DE	Media	DE	
C	49,63	4,20	47,35	7,17	0,261
S	50,27	3,64	59,79	66,65	0,315
T	53,12	1,97	1086,10	7249,43	0,390
N	51,04	2,57	56,63	44,13	0,968
I	52,50	9,90	50,12	6,63	0,075

Tabla 2: Media y desviación estándar (DE) de la DV (%) de los plexos retinianos (PCS y PCP) y la CC, medidos mediante el DRI-Triton SS-OCT en pacientes con DM2 y en controles sanos y su comparación entre grupos. En rojo y negrita se muestran las diferencias que alcanzaron significación estadística (p<0,05).

Leyenda: C: Central, S: Superior, T: Temporal, N: Nasal, I: Inferior, PCS: Plexo capilar superficial, PCP: Plexo capilar profundo, CC: Coriocupilar, DE: Desviación estándar, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

Presencia Alteraciones Anatómicas Grupo DM2		
	No [%]	Sí [%]
Disrupción Periférica PCS	16,7	83,3
Dilataciones PCS	51,9	48,1
MA PCS	20,4	79,6
AMIRs PCS	53,7	46,3
Cambios de flujo PCS	33,3	66,67
Disrupción Periférica PCP	35,8	64,2
Dilataciones PCP	77,4	22,6
MA PCP	18,9	81,1
AMIRs PCP	79,2	20,8
Cambios de flujo PCP	18,9	81,1
Falta perfusión coriocapilar	81,5	18,5

Tabla 3: Análisis cualitativo de las alteraciones anatómicas presentes en el grupo DM2

Abreviaturas: DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, PCS: Plexo capilar superficial, PCP: Plexo capilar profundo, MA: Microaneurismas, AMIRs: Anomalías microvasculares intrarretinianas.

DISCUSIÓN

La RD sigue siendo la causa más importante de ceguera evitable en la población en edad laboral en muchos países del primer mundo y a pesar de que la RD se ha conocido siempre como una patología microvascular, este concepto ha evolucionado y hoy en día se considera una complicación diabética más compleja en la que la neurodegeneración desempeña un papel importante. (4) Simó y cols. en 2018 encontraron que los signos de neurodegeneración retiniana eran previos a las alteraciones microvasculares y que, sin existir cambios detectables a nivel del fondo de ojo, se podían detectar cambios vasculares a nivel de la OCTA. (5) Por tanto, la incorporación de la OCTA ha sido un gran avance tecnológico en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de muchas enfermedades de la retina, gracias a su alta resolución y rapidez en la toma de imágenes. (6)

En cuanto a los resultados de nuestro estudio los valores de AVMC fueron mejores en el grupo control, sin diferencias entre ambos grupos ($p=0,237$). Respecto a los resultados obtenidos de DV con DRI-Triton SS-OCT, fue inferior en varias de las áreas del PCS del grupo DM2 (C, S y N), presentando una

diferencia estadísticamente significativa comparado con los sanos ($p=0,006$, $p=0,007$ y $p<0,001$ respectivamente). Sin embargo, estas diferencias no se objetivaron en el PCP ni en la CC.

En relación a esto, estudios anteriores como el que realizaron Forte y cols. en 2020 (7) y Alam y cols. también en el año 2020 (8) encontraron que la DV presentaba diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de diabéticos, tanto en el PCS como en el PCP, así como en la CC. Objetivaron una menor DV en el grupo DM2 respecto al grupo de pacientes sanos, y además, conforme el estadio de la RD iba progresando, la DV iba disminuyendo. (8)

En el caso del área de la ZAF obtuvimos que a nivel del PCS era significativamente mayor en el grupo DM2 comparada con el grupo control; sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el PCP. A pesar de que en este segundo plexo la diferencia no fue significativa, si observamos que la ZAF se encuentra aumentada en ambos plexos en el grupo DM2 respecto al grupo control.

Del grupo de los DM2 se analizaron las imágenes tomadas con el protocolo OCTA del DRI-Triton SS-OCT para observar las alteraciones anatómicas que se encontraban en los diferentes plexos. Anterior-

mente en 2017 autores como Lupidi y cols. (9) ya estudiaron las alteraciones anatómicas en grupos de diabéticos, concretamente como la clasificación de nuestro estudio y en ambos plexos retinianos. Couturier y cols., en 2015, realizaron un estudio a un grupo de pacientes con DM en los que los resultados obtenidos fueron la falta de perfusión en todos los ojos en el PCS. Además, en algunos casos esta falta de perfusión no pudo ser detectada mediante AGF y sí mediante OCTA, por lo que se puede destacar la utilidad de la OCTA ante alteraciones en la vascularización de la retina. En el caso del PCP hallaron falta de perfusión en algunos ojos y también encontraron MA, aunque estas fueron detectadas mejor mediante AGF (10).

Posteriormente en 2018 Hwang y cols. (11) encontraron falta de perfusión capilar en el PCS al igual que en el estudio de Couturier, y, además de esto, también encontraron falta de perfusión capilar y dilataciones vasculares en el PCP.

Autores como Lavia y cols. en 2020 (12) encontraron, al igual que nosotros, correlaciones negativas significativas entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la DV del PCP. Ciloglu y cols. en 2019 describieron la existencia de una relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la DV tanto en el PCS como en el PCP, siendo menor en la zona central conforme avanzaban los años de la enfermedad. En el caso de la ZAF, en ambos plexos encontraron que, conforme aumentaban los años de evolución, mayor era el área de la ZAF, al igual que hemos encontrado en nuestro estudio en el PCS. (13) En el mismo año, Conti y cols. describieron que conforme avanzaban los estadios de la RD, es decir, cuantos más años de evolución de la enfermedad, menor era la perfusión de la CC y mayor el área de la ZAF. (14)

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores declaran tener conflictos de intereses.

CONCLUSIONES

La vascularización retiniana se ve afectada en pacientes DM2 con RD moderada sin EMD con una disminución en la DV y un aumento en el área ZAF, especialmente en el PCS. Los pacientes DM2 con RD moderada presentan alteraciones anatómicas en ambos plexos. La OCTA proporciona información relevante sobre la vascularización de la retina y el área de la ZAF, dependiendo del nivel de DR que padezcan los pacientes.

REFERENCIAS

1. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):2015–9.
2. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res [Internet]*. 2017/12/08. 2018 May;64:1–55.
3. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res [Internet]*. 2017/07/29. 2017 Sep;60:66–100.
4. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, et al. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(1):7–14.
5. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018;61(9):1902–12.
6. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2020. 100828 p.
7. Forte R, Haulani H, Jürgens I. Quantitative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: A Prospective Pilot Study. *RETINA*. 2020;40(2).
8. Alam M, Zhang Y, Lim JI, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features for objective classification and staging of diabetic retinopathy. *Retina*. 2020 Feb;40(2):322–32.
9. Lupidi M, Coscas G, Coscas F, et al. Retinal Microvasculature in Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Automated Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Assessment. *Ophthalmic Res*. 2017;58(3):131–41.
10. Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11).
11. Hwang T, Zhang M, Bhavsar K, et al. Visualization of 3 Distinct Retinal Plexuses by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2018;134(12):1411–9.
12. Lavia C, Feldman-Billard S, Erginay A, et al. Rapid macular capillary loss in patients with uncontrolled type 1 diabetes. *Retina*. 2020 Jun;40(6):1053–61.
13. Ciloglu E, Unal F, Sukgen EA, et al. Evaluation of Foveal Avascular Zone and Capillary Plexuses in Diabetic Patients by Optical Coherence Tomography Angiography. *Korean J Ophthalmol*. 2019;33(4):359.
14. Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, et al. Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2019 Apr;103(4):452–6.

ABREVIATURAS

- AGF: Angiografía Fluoresceínica
- AMIRs: Anomalías Microvasculares Intrarretinianas
- AV: Agudeza Visual
- AVMC: Agudeza Visual con la Mejor Corrección
- CC: Coriocalilar
- CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
- D: Dioptías
- DM: Diabetes Mellitus
- DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
- DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad
- DRI: Deep Range Image
- DE: Desviación Estándar
- DV: Densidad Vascolar
- EE: Equivalente Esférico
- EMD: Edema Macular Diabético
- ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- HbA1c: Hemoglobina Glicosilada
- LA: Longitud Axial
- LogMAR: Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución
- MA: Microaneurismas
- NV: Neovascularización
- OCT: Tomografía de Coherencia Óptica
- OCTA: Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica
- PCP: Plexo Capilar Profundo
- PCS: Plexo Capilar Superficial
- PIO: Presión Intraocular
- RD: Retinopatía Diabética
- SS-OCT: Tomografía de Coherencia Óptica Swept Source
- ZAF: Zona Avascular Foveal