

Tomografía de coherencia óptica en el edema macular diabético

Optical coherence tomography in diabetic macular edema

Jl. Vela Segarra, J. Díaz Cascajosa

Resumen

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva basada en la reflectividad óptica de la retina y en la actualidad resulta indispensable para el diagnóstico y seguimiento del edema macular diabético (EMD). Permite cuantificar de modo objetivo la severidad, la localización (central, periférico o marginal) y la extensión (según los sectores afectados) del EMD, así como la respuesta al tratamiento. También en base a la OCT se han descrito diferentes patrones de EMD como el engrosamiento esponjiforme, el edema macular quístico y el desprendimiento neurosensorial. La mejora en las técnicas de segmentación de las diferentes capas de la retina ha permitido en los últimos años mejorar el conocimiento de la correlación entre daño macular y pronóstico visual, habiéndose relacionado la agudeza visual más con el estado de la capa de los elipsoides y la membrana limitante externa, que con el grosor macular. Las mejoras técnicas de la OCT en los últimos años han permitido detectar alteraciones desconocidas hasta la fecha (como los puntos intrarretinianos hiperreflectivos) e incluso se empiezan a describir alteraciones coroideas en el EMD. En la actualidad, la angiografía fluoresceínica (AGF) se ha visto desplazada por la OCT como técnica de primera línea en el diagnóstico y seguimiento del EMD, y posiblemente, en los próximos años, su uso resulte prácticamente anecdótico dada la aparición de nuevas tecnologías como la angio-OCT.

Resum

La tomografia de coherència òptica (OCT) és una tècnica d'imatge no invasiva basada en la reflectivitat òptica de la retina i, actualment és indispensable pel diagnòstic i seguiment de l'edema macular diabètic (EMD). Permet quantificar de manera objectiva la severitat, la localització (central, perifèric o marginal) i l'extensió (segons els sectors afectats) de l'EMD, així com la resposta al tractament. També s'han descrit diferents patrons d'EMD com l'engrinximent esponjiforme, l'edema macular quístic i el despreniment neurosensorial. La millora en les tècniques de segmentació de les diferents capes de la retina ha permès en els últims anys millorar el coneixement de la correlació entre dany macular i pronòstic visual, havent-se relacionat l'agudeza visual més amb l'estat de la capa dels el·lipsoïdes i la membrana limitant externa, que amb el gruix macular. Les millores tècniques de la OCT en els últims anys han permès detectar alteracions desconegudes fins a la data (com els punts intrarretinians hiperreflectius) i, fins i tot, es comencen a descriure alteracions coroïdees a l'EMD. En l'actualitat, la angiografia fluoresceïnica (AGF) s'ha vist desplaçada per la OCT com a tècnica de primera línia al diagnòstic i seguiment de l'EMD i, possiblement, en els propers anys el seu ús resulti pràcticament anecdòtic donada l'aparició de noves tecnologies com l'angio-OCT.

Abstract

The optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive imaging technique based on the optical reflectivity of the retina and today is essential for the diagnosis and monitoring of diabetic macular edema (DME). This technique quantifies the severity, the location (central, peripheral or marginal) and the extension (depending on the sectors concerned) of DME and the response to treatment. Furthermore, different patterns of edema have been described as spongiform thickening, cystoid macular edema and neurosensory detachment. The progress in segmentation techniques of the different layers of the retina has allowed in recent years to improve the knowledge of the correlation between macular damage and visual prognosis, having related visual acuity more with the state of the layer of ellipsoids and external limiting membrane than with macular thickness. OCT technical improvements have also revealed unknown disturbances (such as intraretinal hyperreflective points) and even begin to describe choroidal alterations. Nowadays fluorescein angiography (AGF) has been displaced by OCT as a first-line technique in the diagnosis and monitoring of DME, and perhaps in the next few years its use would decrease even more, given the emergence of new technologies such as angio-OCT.

6.3. Tomografía de coherencia óptica en el edema macular diabético

Optical coherence tomography in diabetic macular edema

Jl. Vela Segarra, J. Díaz Cascajosa

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. IU-Institut Comtal Oftalmologia, Barcelona.

Correspondencia:

José Ignacio Vela Segarra

E-mail: 34128jvs@gmail.com

Introducción

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de ceguera en la población en edad laboral y una de las complicaciones visuales más temidas de la población diabética en particular¹. Se define como un aumento del grosor macular y aparece como consecuencia de complejos mecanismos fisiopatológicos, como el aumento de la permeabilidad vascular, la isquemia o la liberación de citocinas proinflamatorias. Estos mecanismos facilitan la rotura de la barrera hematorretiniana interna, permitiendo el paso de fluido al espacio intersticial de la retina y causando el edema en la mácula.

Clásicamente, la exploración del fondo de ojo, la retinografía y la angiografía fluoresceínica (AGF) han sido las herramientas que ha tenido el oftalmólogo para diagnosticar el EMD. El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) utilizó la retinografía estereoscópica para el diagnóstico y la clasificación del edema, erigiéndose como método estándar en investigación².

En los últimos años, una técnica de imagen no invasiva basada en la reflectividad óptica de la retina y que es análoga a la ecografía en modo B se ha hecho indispensable para el diagnóstico

y el seguimiento del EMD: la tomografía de coherencia óptica (OCT). Debido a su capacidad para visualizar la morfología de las diferentes capas de la retina y de la interfase vítreoretiniana, para realizar diferentes mediciones con gran exactitud y para analizar los cambios maculares con el paso del tiempo, se ha integrado en la práctica diaria y en los ensayos clínicos³. No solo permite seguir la evolución del EMD, sino que además valora la respuesta al tratamiento en la era de la terapia intravítrea en la que nos encontramos, desplazando a la AGF en este sentido⁴.

La OCT es un método más sensible que la biomicroscopía con lámpara de hendidura para el diagnóstico del EMD subclínico⁵. La presencia de este ha demostrado ser un buen predictor de la progresión del edema hacia la fovea con un mayor grosor macular⁶.

Las actuales OCT de dominio espectral permiten una mejor resolución y una mayor velocidad de adquisición de la imagen que las basadas en dominio tiempo. Las mediciones no son comparables, detectándose más edemas tratables en los casos medidos con OCT de dominio espectral⁷.

A pesar de que la OCT es una prueba que ofrece una información de la mácula objetiva y reproducible, la detección de la isquemia

ha sido patrimonio de la AGF hasta la reciente aparición de la angio-OCT.

El grosor retiniano en el edema macular diabético

Mientras la biomicroscopía evalúa el grosor retiniano de una manera subjetiva, la OCT lo hace de un modo objetivo. Esto ha alcanzado una mayor importancia desde que el EMD con afectación central, definido por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR.net) como el incremento en el grosor retiniano en el milímetro central de la mácula⁸, es la nueva guía para realizar tratamientos intravítreos y valorar su eficacia.

Además de evaluar el grosor de la mácula, la OCT también aporta datos sobre el volumen macular. Este estudia toda el área macular, pero puede infraestimar los cambios de grosor foveal inducidos por el tratamiento, por lo que es necesario analizar ambos parámetros.

Otro parámetro imprescindible hoy en día es el mapa topográfico que ofrecen los dispositivos de OCT, ya que la localización del edema tiene implicación tanto en la decisión de tratar como en la monitorización y el seguimiento del engrosamiento.

Recientemente se ha publicado una clasificación del EMD en función de la localización, de la extensión y de la presencia o la ausencia de tracción (Figura 1). Dependiendo de la localización, el edema puede clasificarse en:

- *Central*: el engrosamiento macular afecta al sector central del mapa ETDRS.

- *Periférico*: el engrosamiento macular afecta a los sectores yuxtafoveales del mapa ETDRS, sin que exista localización del edema en el sector central.
- *Marginal*: el engrosamiento macular afecta a los sectores extrafoveales del mapa ETDRS, sin que exista localización del edema en los sectores central o yuxtafoveal.

En cuanto a la extensión, el edema puede clasificarse en:

- *Grado 1*: el engrosamiento macular tiene una extensión de 1 a 3 sectores.
- *Grado 2*: el engrosamiento macular tiene una extensión de 4 a 6 sectores.
- *Grado 3*: el engrosamiento macular tiene una extensión de 7 a 9 sectores.

Es conocida la relación más bien modesta entre el grosor macular central y la agudeza visual (AV), aunque la mejoría de la AV tras tratamientos antiangiogénicos se ha relacionado directamente con el grado de reducción del grosor macular central. Existen estudios que concluyen que los ojos con una reducción >20% del grosor mejoran más de 10 letras de ETDRS en el 44% de los casos¹⁰. Sin embargo, existen respuestas visuales paradójicas tras diferentes intervenciones para tratar el EMD: empeoramiento de la AV tras la resolución del edema o mejoría de la AV relacionada con un incremento del grosor macular.

Esta relación, en ocasiones no tan directa, entre la mejoría anatómica y la mejoría funcional, junto con el aumento de resolución y segmentación de los dispositivos de OCT, han facilitado en los últimos años el estudio cuantitativo y cualitativo de las diferentes

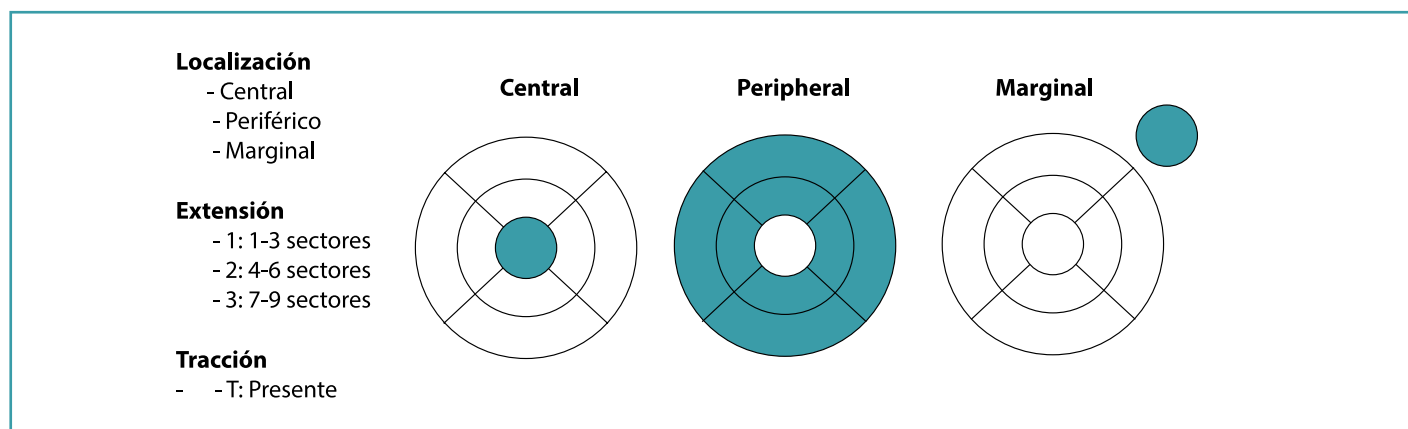


Figura 1. Clasificación LET del edema macular diabético. (Tomada de: Dolz R, et al⁹).

capas de la retina. Curiosamente, el grosor de las capas internas de la retina se ha relacionado positivamente con alteraciones visuales, mientras que el grosor de las capas externas lo hace negativamente con el pronóstico visual¹¹.

Estudio de las capas de la retina en el edema macular diabético

Gracias a los avances en la OCT se han ido localizando en las capas de la retina, de una forma específica e individual, los diferentes hallazgos que aparecen en el EMD.

El engrosamiento retiniano

Basándose en estas descripciones y en su valor pronóstico y terapéutico, se han descrito tres tipos de EMD: el engrosamiento espongiiforme, el edema macular quístico (o cistoide) y el desprendimiento seroso neuroepitelial¹²:

- El *engrosamiento simple o espongiiforme* es el patrón descrito más frecuentemente. En la tomografía se aprecia como una hiporreflectividad difusa y homogénea de las capas de la retina. Normalmente, el fluido se localiza entre las capas nuclear interna y plexiforme externa. Es el tipo de edema que coexiste con más frecuencia con alteraciones de la interfase vitreoretiniana. Estas anomalías de la interfase entre el vítreo y la retina (la tracción vitreomacular con o sin desprendimiento posterior de vítreo parcial, la separación completa de la hialoides posterior, las membranas epirretinianas o la combinación de estas) contribuyen al engrosamiento del parénquima retiniano en la capa plexiforme externa de la fóvea (Figura 2).

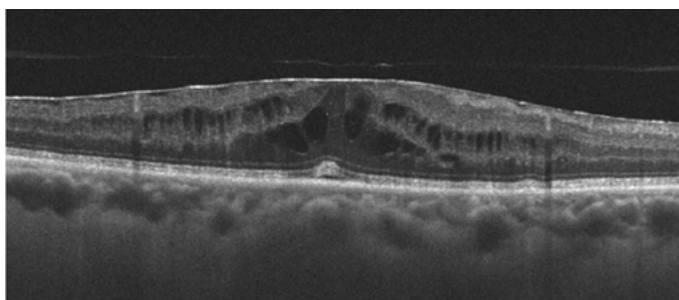


Figura 2. Engrosamiento mixto espongiiforme y quístico. Se evidencia la membrana epirretiniana.

- El *engrosamiento cistoide* suele localizarse en la capa nuclear interna y en la capa plexiforme externa. Estos quistes suelen observarse en la tomografía como espacios hiporreflectantes, homogéneos, bien localizados, o como espacios con una mayor reflectividad y heterogeneidad interna. La OCT es más sensible que la AGF para la detección del edema macular cistoide. Cuando estos espacios quísticos aparecen en la capa nuclear interna, existe una exudación de contraste en forma de panal de abeja en la AGF. En cambio, cuando se observan en la capa plexiforme externa, la exudación en la AGF adopta una forma petaloide. Existe una correlación entre la presencia de espacios quísticos en la fóvea y el aumento de la zona avascular foveal junto con microaneurismas en el borde de la malla capilar perifoveal. Recientemente se ha demostrado una correlación negativa entre la reflectividad de los espacios quísticos en la OCT y la intensidad de la exudación de contraste en la AGF¹³ (Figura 3).
- El *desprendimiento seroso neuroepitelial* representa el tipo más grave de edema, pudiendo presentarse aislado o combinado con engrosamiento de las capas intermedias de la retina. Frecuentemente se acompaña de focos hiperreflectivos flotando en el espacio subretiniano, que son signos de mal pronóstico. En muchos casos, tras la resolución del fluido subretiniano aparecen exudados duros que corresponden a estos focos de alta reflectividad y que comprometen la función visual. A diferencia de los otros tipos de edema macular, la patogénesis

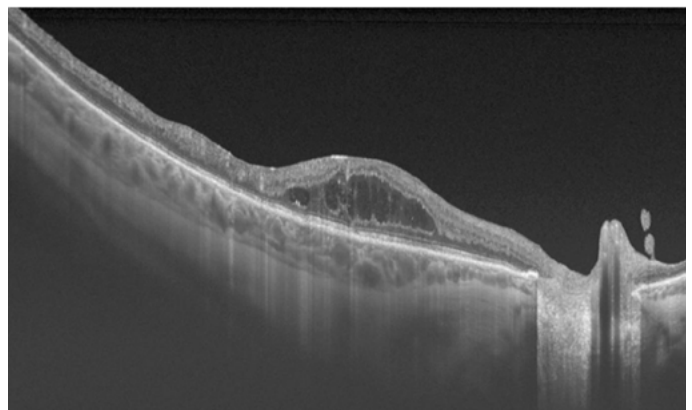


Figura 3. Engrosamiento quístico. En este corte se observa la coroides con gran resolución.

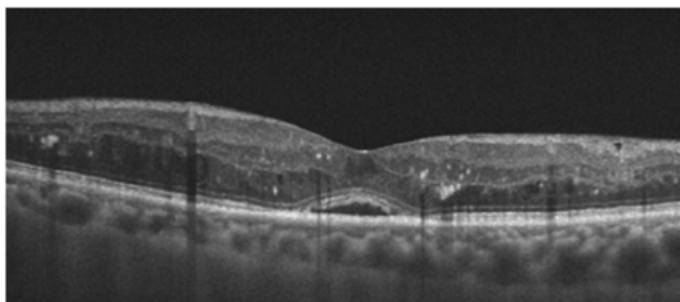


Figura 4. Desprendimiento neurosensorial.

del fluido subretiniano no se conoce con certeza. Se han descrito comunicaciones en la retina externa entre los espacios intrarretinianos y subretinianos, y se ha intentado relacionar el aumento del diámetro de las vénulas retinianas con la presencia del fluido. Además, existen estudios que demuestran valores elevados de interleucina 6 en el vítreo y de ICAM-1 en el humor acuoso, lo que indicaría que la inflamación puede desempeñar un papel en el desarrollo de este tipo de edema. Posiblemente represente en muchas ocasiones el estadio final de un acúmulo de fluido crónico con rotura de las paredes de los quistes, aumento de permeabilidad vascular en la perifóvea y acúmulo de fluido subfoveal (Figura 4).

Es frecuente encontrar otros hallazgos en las capas medias de la retina en combinación con el engrosamiento retiniano:

- *Exudados blandos o algodinosos*: se observan como lesiones hiperreflectantes en la capa de fibras nerviosas de la retina.
- *Exudados duros*: se observan como manchas de alta reflectividad con una sombra posterior por la densidad de los mismos.
- *Hemorragias*: presentan una alta reflectividad con un bloqueo de la luz posterior, pudiendo ser prerretinianas o intrarretinianas.

La capa de fotorreceptores

La OCT de dominio espectral ha permitido una visualización más precisa de las capas externas de la retina. De especial importancia es la línea que representa la unión entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores, llamada línea de elipsoides

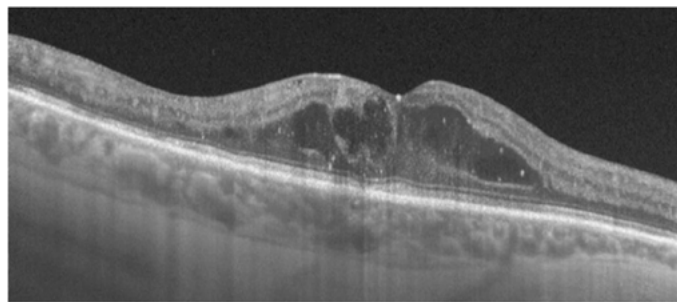


Figura 5. Puntos hiperreflectivos intrarretinianos.

(ya que se cree que representa los elipsoides de los segmentos internos de los fotorreceptores). La longitud transversa de la disrupción o la ausencia de esta línea en casos de resolución del EMD se ha relacionado con un mal pronóstico visual. Recientemente ha podido relacionarse el grosor de los segmentos externos de los fotorreceptores con la función visual¹⁴.

Otro marcador de la integridad de los fotorreceptores es el estado de la membrana limitante externa (MLE). Su disrupción también se ha relacionado con un peor resultado funcional tras el tratamiento, en especial con triamcinolona intravítrea. La MLE representa la unión entre las células de Müller y los fotorreceptores, actuando como una barrera frente a macromoléculas. Por lo tanto, la falta de integridad de esta membrana facilitaría el paso de componentes de la sangre a las capas externas de la retina, exacerbando el daño a los fotorreceptores. En el EMD, la extensión de los espacios quísticos de la capa nuclear interna a la capa plexiforme externa se acompaña de una disrupción de la MLE, sugiriendo una alteración de las células de Müller.

Es frecuente encontrar puntos hiperreflectantes en todo el espesor de la retina en los pacientes con retinopatía diabética. Aquellos localizados en las capas externas pueden ser predictores de un daño en los fotorreceptores y representar un peor pronóstico visual. Se ha especulado que dichas manchas puntiformes podrían ser macrófagos cargados de lípidos, precursores de exudados duros o fotorreceptores degenerados con metaplasia de células epiteliales (Figura 5).

Las células ganglionares y la capa de fibras nerviosas

Se han descrito defectos en la capa de fibras nerviosas (clínicamente) y apoptosis de las células ganglionares (en investigación básica) en ojos con retinopatía diabética. El aumento de grosor

de la capa de fibras es difícil de valorar, ya que también aparece en lesiones típicas de la retinopatía diabética, como los exudados blandos, pero el adelgazamiento de la capa de células ganglionares se ha descrito en casos de maculopatía isquémica, asociada o no a EMD.

Por otro lado, los puntos hiperreflectantes ya comentados también han sido detectados recientemente en las capas más internas de la retina a medida que la retinopatía diabética progresa¹⁵.

La interfase vitreoretiniana

La OCT permite estudiar de forma muy nítida la fase de contacto entre la membrana limitante interna y el vítreo posterior. Aunque en ocasiones es difícil discernir la causa, cuando la tracción anteroposterior que ejerce una hialoides posterior parcialmente desprendida y tensa induce un engrosamiento en el área macular hablamos de EMD traccional. En ocasiones, esta tracción exacerbaba el edema y actúa como coadyuvante en la patogénesis del engrosamiento.

Existe una clasificación de la tracción vitreoretiniana que debemos recordar¹²:

- T0: ausencia de tracción vitreoretiniana.
- T1: presencia de una línea continua hiperreflectante adherida a la retina, pero que no la distorsiona.
- T2: presencia de una línea continua hiperreflectante adherida a la retina en múltiples puntos de unión, que la distorsiona.
- T3: tracción anteroposterior que produce una configuración en "alas de gaviota".

Existe una clasificación de la tracción vitreomacular, según el *International Vitreomacular Traction Study Group*¹⁶. El EMD actuaría como una patología concurrente, pudiendo ser tracciones focales (<1.500 micras) o difusas (>1.500 micras). Puede asociarse la presencia de una membrana epirretiniana.

La presencia de alteraciones vitreomaculares puede tener un valor pronóstico en la evolución del edema macular. Estudios recientes sostienen que tras una dosis de carga de fármacos antiangiogénicos se obtienen peores resultados en los ojos con EMD y presencia de anomalías en la interfase entre vítreo y retina.

La coroides

La OCT con imagen de profundidad mejorada (EDI-OCT) o la utilización de la tecnología Swept-Source ya permiten estudiar y medir el grosor coroideo en los ojos con EMD. Recientemente se han observado alteraciones en la circulación coroidea, acuñándose el término de "coroidopatía diabética".

No está claro si existe un aumento o una disminución del grosor coroideo en el EMD. Sí se han descrito reducciones en el grosor coroideo en ojos que han sido tratados con fármacos antiangiogénicos, con corticoides intravítreos y tras fotocoagulación retiniana.

Conclusiones

La OCT ha permitido en los últimos años una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del EMD, un diagnóstico más precoz y un mejor tratamiento.

Los recientes avances tecnológicos de esta técnica (mejoras en la segmentación de las capas retinianas, Swept Source, angio-OCT...) permitirán en los próximos años mejorar el abordaje de esta patología.

Bibliografía

1. Saaddine JB. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1740-7.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Results from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *Ophthalmology*. 1991;98:739-840.
3. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(3):187-91.
4. Health Quality Ontario. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009;9(13):1-22.
5. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008081.
6. Pires I, Santos AR, Nunes S, Lobo C, Cunha-Vaz J. Subclinical macular edema as a predictor of progression to clinically significant macular edema in type 2 diabetes. *Ophthalmologica*. 2013;230:201-6.
7. Liu MM, Wolfson Y, Bressler SB, Do DV, Ying HS, Bressler NM. Comparison of time- and spectral-domain optical coherence tomography in management of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(3):1370-7.

8. Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, *et al.* Rationale for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Treatment Protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:e14.
9. Dolz-Marco R, Abreu R, Alonso M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(10):1687-8.
10. Santos AR, Gómez SC, Figueira J, Nunes S, Lobo CL, Cunha-Vaz JG. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;231:16-22.
11. Murakami T, Nishijima K, Akagi T, *et al.* Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6668-74.
12. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo, *et al.* Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004;19:13-20.
13. Horii T, Murakami T, Nishijima K, *et al.* Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1047-55.
14. Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, *et al.* Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*. 2010;30(1):63-70.
15. Midena G, Bini S, Berton M, Parrozzani R, Vujosevic S, Midena E. Retinal microglia activity mirrors the progression of diabetic retinopathy. An in vivo spectral domain OCT study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54.
16. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, *et al.* The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-9.