

# Evaluación de la red vascular perifoveal con angiografía de tomografía de coherencia óptica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y relación con el grado de retinopatía

## Evaluation of perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography and relationship with diabetic retinopathy grade and structural parameters in type I Diabetes Mellitus

**M. Barraso, A. Alé-Chilet, T. Hernández, C. Oliva, A. Adán, J. Zarzanz-Ventura**

*Institut Clínic d'Oftalmología. Hospital Clínic de Barcelona.*

### Correspondencia:

Marina Barraso

E-mail: [marinabarraso@gmail.com](mailto:marinabarraso@gmail.com)

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar mediante angiografía con tomografía de coherencia óptica (OCTA) la relación entre la red vascular perifoveal, el grado de retinopatía diabética (RD) y parámetros estructurales en la Diabetes Mellitus (DM) tipo 1.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 640 ojos (320 pacientes) con DM tipo 1 y diferentes grados de RD. Se realizaron capturas de OCTA de 3x3 mm y 6x6 mm (Cirrus HD-OCT modelo 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) y de cubo macular estructural (512x128). Mediante el software comercial AngioPlex Metrix, se analizó y cuantificó la densidad de perfusión (DP) y de vaso (DV) del plexo vascular superficial (PVS). También se midió el perímetro, el área y la circularidad de la zona avascular foveal (ZAF) en todos los pacientes.

**Resultados:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la DV y DP entre los diferentes grados de RD (no RD, RD no proliferativa leve, moderada, severa y RD proliferativa) en las capturas de 3x3 mm y 6x6 mm, hallándose menor DV y DP a medida que aumenta el grado de RD ( $p<0,01$  en todos los casos). Se encontraron medidas significativamente mayores del perímetro y menores de la circularidad de la ZAF a mayor grado de RD, tanto en las capturas de 3x3 mm como en las de 6x6 ( $p=0,04$ ,  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). El área de la ZAF fue mayor en la captura de 6x6 mm ( $p=0,01$ ) pero no en la de 3x3 mm ( $p=0,087$ ). Respecto a la relación entre los parámetros de OCTA y los estructurales, se observó que la circularidad y el área de la ZAF fueron menores en aquellos pacientes con un grosor macular central (GMC) mayor de 300 micras ( $p<0,01$  en ambos casos).

**Conclusiones:** La OCTA permite una evaluación no invasiva del flujo perifoveal en los pacientes con DM tipo 1. El grado de RD muestra diferencias estadísticamente significativas en la DV, DP y en el área, perímetro y circularidad de la ZAF.

### Resum

**Objectiu:** Avaluar mitjançant angiografia amb tomografia de coherència òptica (OCTA) la relació entre la xarxa vascular perifoveal, el grau de retinopatia diabètica (RD) i paràmetres estructurals en la Diabetis Mellitus (DM) tipus 1.

**Mètodes:** Estudi prospectiu de 640 ulls (320 pacients) amb DM tipus 1 i diferents graus de RD. Es van realitzar captures d'OCTA de 3x3 mm i de 6x6 mm (Cirrus HD-OCT model 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) i de cub macular estructural (512x128). Mitjançant el software comercial AngioPlex Metrix, es va analitzar i quantificar la densitat vascular (DV), de perfusió (DP) del plexe vascular superficial (PVS). També es va mesurar el perímetre, l'àrea i la circularitat de la zona avascular foveal (ZAF) en tots els pacients.

Premio a la mejor Comunicación Oral presentada en el 48 Congrés de la Societat Catalana de Oftalmología.

**Resultats:** Es van trobar diferències estadísticament significatives en la DV i DP entre els diferents graus de RD (no RD, RD no proliferativa lleu, moderada, severa i RD proliferativa) en les captures de 3x3 mm i 6x6 mm, i es va trobar menor DV i DP a mesura que augmenta el grau de RD ( $p<0,01$  en tots els casos). Es van trobar mesures significativament majors del perímetre i circularitat de la ZAF a major grau d'RD, tant en les captures de 3x3 mm com en les de 6x6 ( $p=0,04$ ,  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). L'àrea de la ZAF va ser més gran en la captura de 6x6 mm ( $p=0,01$ ) però no en la de 3x3 mm ( $p=0,087$ ). Quant a la relació entre els paràmetres d'OCTA i els estructurals, es va observar que la circularitat i l'àrea de la ZAF van ser menors en aquells pacients amb un gruix macular més gran de 300 micres ( $p<0,01$  en ambdós casos).

**Conclusions:** L'OCTA permet una evaluació no invasiva del flux perifoveal en els pacients amb DM tipus 1. El grau de RD mostra diferències estadísticament significatives en la DV, DP i en l'àrea, perímetre i circularitat de la ZAF.

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the relationship between perifoveal vascular network assessed by optical coherence tomography angiography (OCTA) and diabetic retinopathy grade (DR) and structural parameters in type I Diabetes Mellitus (DM).

**Methods:** Prospective study of 640 eyes (320 patients) with type 1 DM and different retinopathy grades. An OCTA capture within 3x3 mm and 6x6 mm square (Cirrus HD-OCT model 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) and a structural macular cube (512x128) OCT were performed. Vascular density (VD) and perfusion density (PD) measurements of the superficial vascular plexus and foveal avascular zone perimeter, area and circularity were analyzed and quantified automatically by AngioPlex Metrix commercial software.

**Results:** Significant differences were found in vascular density and perfusion density between the different DR grades (no diabetic retinopathy, mild, moderate, severe and no proliferative retinopathy and proliferative retinopathy) in both 3x3 and 6x6 mm captures, with lower vascular and perfusion density in greater DR grades ( $p<0,01$  in all cases). Greater FAZ perimeter and circularity measures were significantly observed in both 3x3mm and 6x6 captures ( $p=0,04$ ,  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). A greater ZAF area was observed only with the 6x6 mm protocol ( $p=0,01$ ) but not with the 3x3 mm ( $p=0,087$ ). With regards to the relationship between OCTA and structural parameters, lower ZAF circularity and area were found in patients with central macular thickness greater than 300 microns ( $p<0,01$  in both cases).

**Conclusions:** OCTA allows non-invasive evaluation of perifoveal flow in the macula of type I diabetic patients. Retinopathy grade shows differences in perifoveal vascular density, perfusion density, and FAZ area, perimeter and circularity.

## Introducción

La retinopatía diabética (RD) es la causa más importante de ceguera en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM) tipo 1<sup>1</sup>. La pérdida selectiva de pericitos y de células endoteliales tiene lugar como resultado de la exposición a una elevada glucosa en sangre durante un periodo largo de tiempo, dañando de este modo los vasos retinianos y afectando al flujo retiniano<sup>2</sup>.

Para evaluar el flujo vascular en la retina de los pacientes diabéticos, la angiografía fluoresceína (AF) requiere de una inyección intravenosa de colorante<sup>3</sup>. Esta técnica podría ser relegada por la llegada de procedimientos de obtención de imagen retiniana no invasivos<sup>4</sup>, como la angiografía de tomografía de coherencia óptica (OCTA, por sus siglas en inglés). La OCTA se basa en un nuevo software que utiliza un algoritmo procesador de imágenes que analiza la correlación de la señal recibida por la OCT en una localización geográfica específica en dos puntos diferentes en el tiempo<sup>5</sup>. Así, la detección de dos señales consecutivas en un vaso retiniano permite la determinación de flujo sanguíneo y la reconstrucción bidimensional de la red vascular retiniana. La principal ventaja de esta técnica es que no requiere el uso de colorante intravenoso. Esto permite que pueda realizarse en la práctica clínica diaria en todos los pacientes.

En el campo de la RD, la OCTA representa una oportunidad interesante para evaluar el estado de la red vascular perifoveal en diferentes momentos de la enfermedad y así identificar cambios precoces (dilatación capilar, agrandamiento de la zona avascular foveal -ZAF-, áreas paramaculares de no perfusión capilar o presencia de microaneurismas) de manera no invasiva<sup>6,7</sup>.

## Objetivo

El propósito de este estudio es determinar las características de la red perifoveal capilar mediante OCTA y parámetros estructurales en pacientes con DM tipo 1 en diferentes momentos de la enfermedad y comparar los hallazgos encontrados. Se pretende evaluar el papel de la OCTA como nueva herramienta de cribaje para detectar cambios precoces en la red perifoveal vascular en una larga serie de pacientes con DM tipo 1.

## Métodos

El estudio se ha desarrollado en el *Institut Clínic d'Oftalmologia* (ICO), con la colaboración de la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínic de Barcelona y gracias a la financiación de la *Fundació Marató de TV3*. Los pacientes fueron

remitidos por el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínic. Se les facilitó un consentimiento escrito y no recibieron compensación económica por participar en el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic y se atiende a los principios de la Declaración de Helsinki.

Se trata de un estudio prospectivo de intervención que comenzó el 8 de mayo de 2017. Hasta noviembre de 2017, incluye 621 ojos de 320 pacientes con DM tipo 1 con diferentes grados de RD. Se recogieron datos clínicos relevantes (edad, sexo, duración de la enfermedad, presencia de factores de riesgo cardiovascular, tratamientos), datos analíticos (función renal, hemoglobina glicada, niveles de colesterol en sangre) y antecedentes oftalmológicos (cirugías previas, enfermedades oftalmológicas y tratamientos). A los pacientes, se les realizó una exploración oftalmológica completa que incluía: mejor agudeza visual (AV) corregida (escala decimal), autorrefractometría, biometría, tonometría de aire, biomicroscopía, valoración del fondo de ojo y clasificación del grado de RD según la *International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale*: no RD, RD no proliferativa (RDNP) leve, moderada, severa y RD proliferativa (RDP).

Se llevaron a cabo capturas de OCTA de 3x3 mm y 6x6 mm (Cirrus HD-OCT modelo 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) y de cubo macular estructural (512x128). Mediante el software comercial AngioPlex Metrix, se analizó y cuantificó la densidad de perfusión (DP) y de vaso (DV) del plexo vascular superficial (PVS) en el área macular central. En las capturas de 3x3 mm, se evaluó la DP y la DV en la zona foveal central (área central de 0,3 mm de radio), parafoveal interna (área en forma de anillo entre 0,3 y 1,25 mm de radio desde la fóvea) y completa (suma de las anteriores). En el caso de la captura de 6x6 mm, se evaluó la zona central, interna, externa (área en forma de anillo entre 1,25 y 2,75 mm de radio desde la fóvea) y completa.

La DV de las áreas anteriormente descritas se define como la longitud total de la vasculatura, obtenida mediante la cuantificación del porcentaje de píxeles con intensidad mayor del límite predefinido, por unidad de área en la región estudiada ( $\text{mm}^{-1}$ ). La DP es el porcentaje de área total de vasculatura perfundida por unidad de área (valor entre 0 y 1). El perímetro, el área y la circularidad de la ZAF también fueron cuantificados en todos los pacientes mediante el mismo software. Las áreas avasculares se definen como el porcentaje de píxeles con intensidad menor del límite predefinido.

El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS Statistics software, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Un valor de  $p$  menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

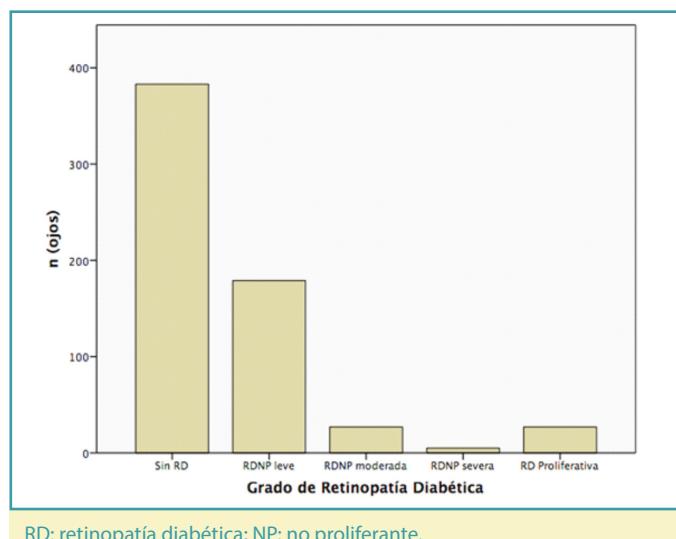
### Análisis descriptivo

Se examinaron 640 ojos de 320 pacientes (166 mujeres y 154 hombres) con DM tipo 1. Se excluyeron 29 ojos en total, por: ambliopía (10), miopía magna o longitud axial  $>27$  mm (2), cataratas avanzadas (6), captura deficiente (calidad menor de 5/10 o numerosos artefactos en la imagen) (5) y patología retiniana que pudiera afectar a los resultados (6). Se obtuvo una muestra final de 621 ojos.

Las características demográficas de la muestra se resumen en la Tabla 1. Tal como indica, la media de edad fue de  $41,3 \pm 12,4$  años (rango: 19,4-70,7) y la duración media de la enfermedad de  $23,1 \pm 12,3$  años (rango: 0,1-65,6). Un 61,7% (383) de los pacientes analizados no tenía RD, un 28,7% (179) tenía RDNP leve, 4,3% (27) RDNP moderada, 0,8% (5) RDNP severa y un 4,3% (27) tenía RD proliferativa (panfotocoagulada en el pasado en todos los casos), como se muestra en la Figura 1. La media de AV fue de 0,92 (escala decimal) en la muestra definitiva.

<b>Sexo</b>	166 mujeres, 154 hombres
<b>Edad media (años)</b>	$41,3 \pm 12,4$ (19,4-70,7)
<b>Duración media de la enfermedad (años)</b>	$23,1 \pm 12,3$ (0,1-65,6)
<b>Agudeza visual (escala decimal)</b>	$0,92 \pm 0,11$ (0,1-1)

Tabla 1. Características demográficas de la muestra (n=320 pacientes, 621 ojos).

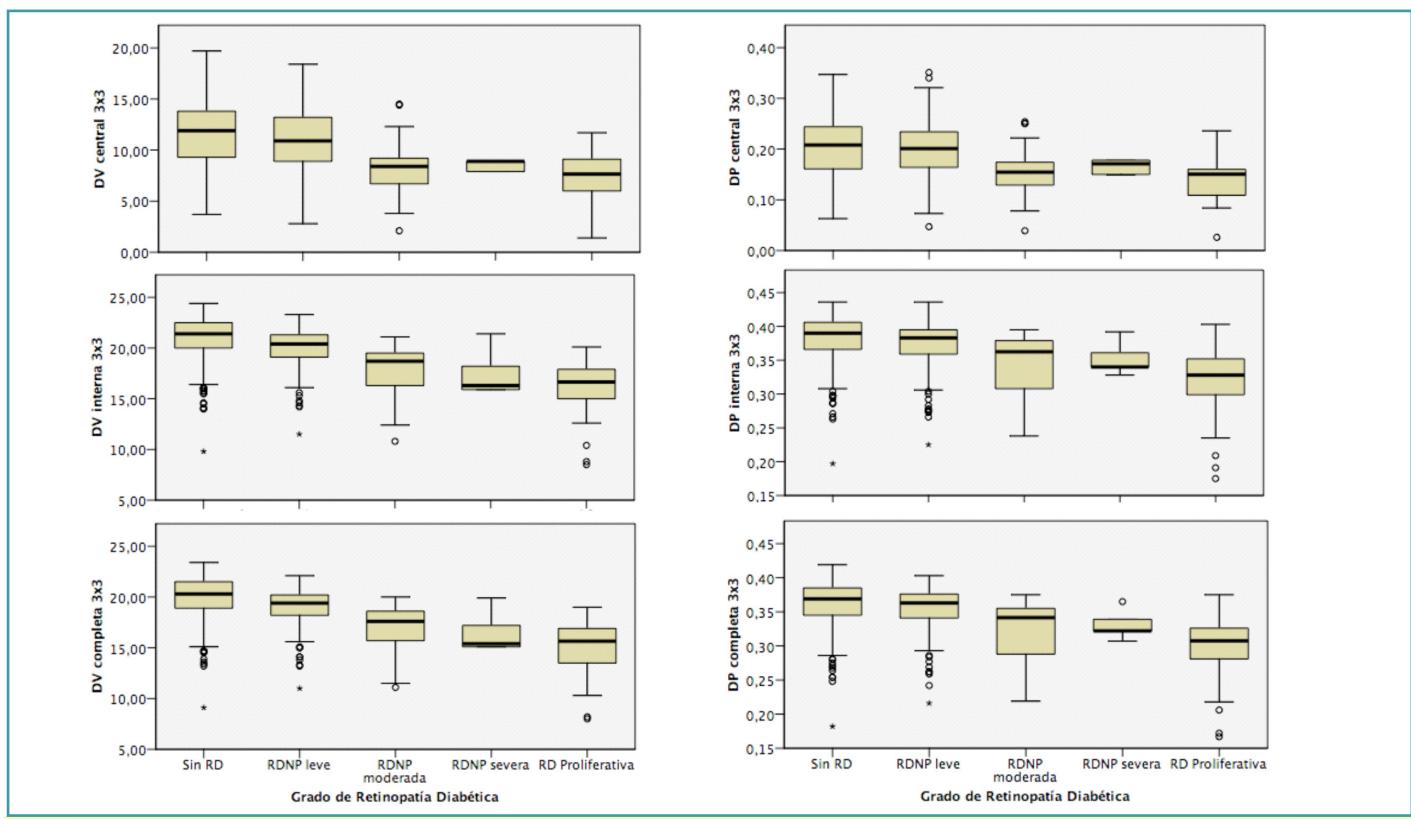


RD: retinopatía diabética; NP: no proliferante.

Figura 1. Distribución de los 621 ojos de la muestra definitiva según el grado de retinopatía diabética. Un 61,7% (383) de los pacientes analizados no tenía retinopatía diabética, un 28,7% (179) tenía retinopatía diabética no proliferativa leve, 4,3% (27) moderada, 0,8% (5) severa y un 4,3% (27) tenía retinopatía diabética proliferativa.

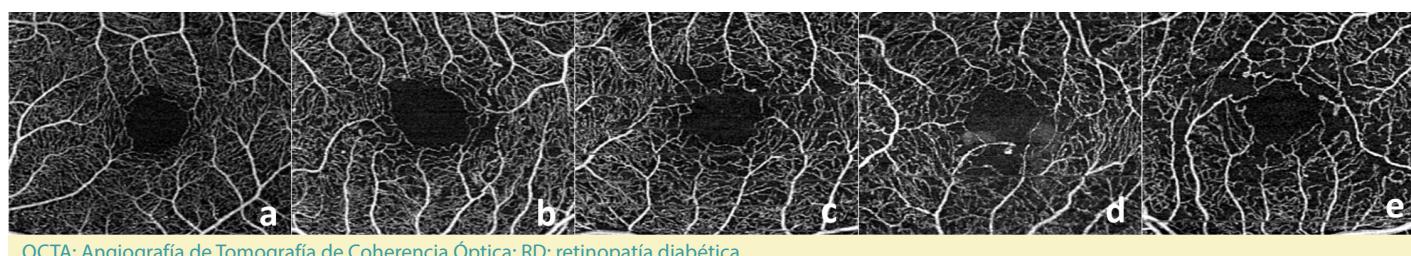
### Densidad vascular y de perfusión

En las capturas de 3x3 mm, se observó menor DV a medida que aumenta el grado de RD (no RD, RDNP leve, RDNP moderada, RDNP severa y RDP) en todas las zonas estudiadas (Figura 2): zona central, interna y completa. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p<0,01$  en todos los casos) entre los diferentes grupos según la severidad de la enfermedad.



DV: densidad vascular; DP: densidad de perfusión; RD: retinopatía diabética; OCTA: angiografía de tomografía de coherencia óptica.

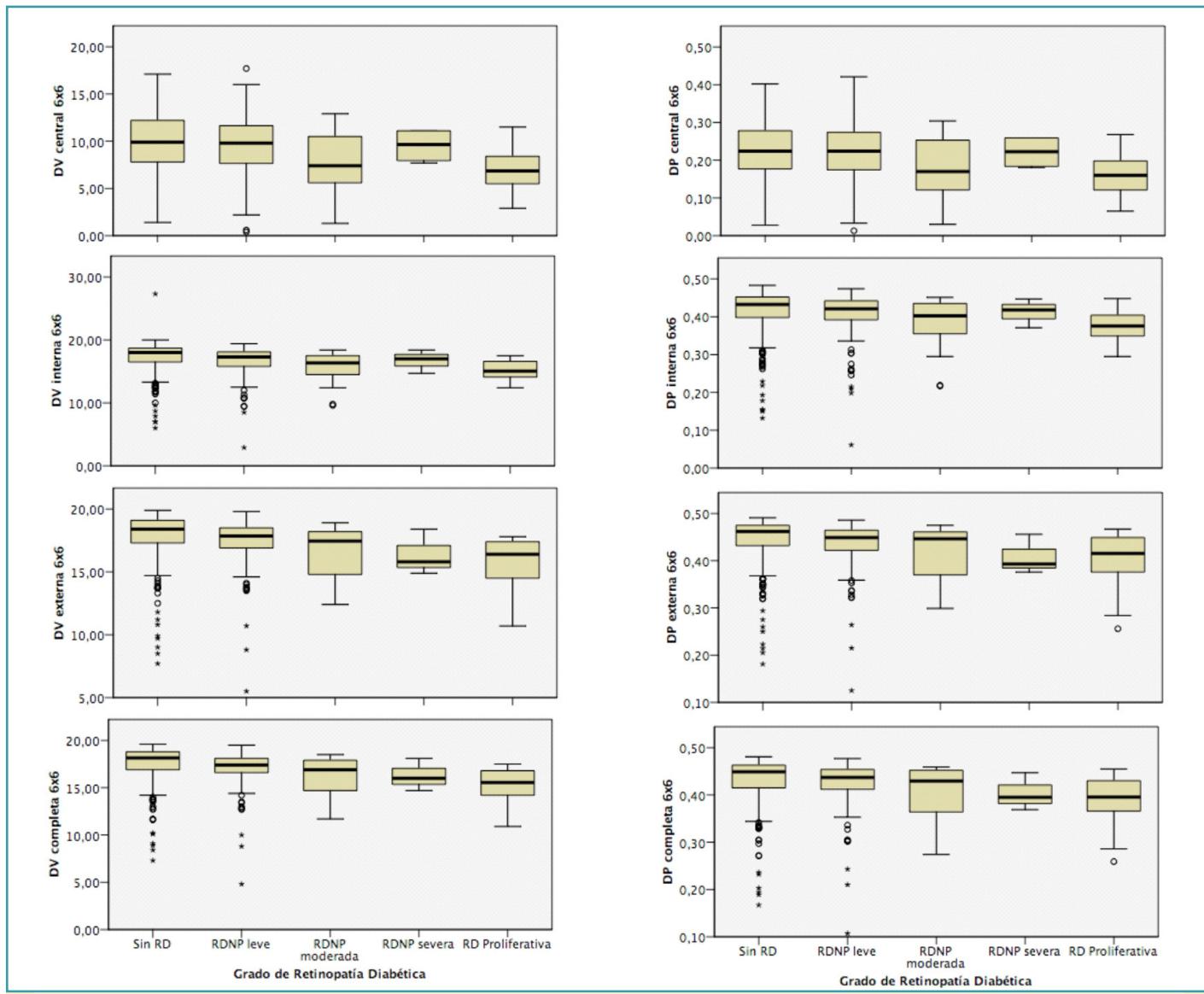
**Figura 2.** Diagramas de cajas que muestran la disminución de densidad vascular (izquierda) y densidad de perfusión a medida que aumenta el grado de retinopatía diabética (no retinopatía diabética, retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada, severa y retinopatía proliferativa) en las capturas de 3x3 mediante OCTA.



OCTA: Angiografía de Tomografía de Coherencia Óptica; RD: retinopatía diabética.

**Figura 3.** Ejemplos de capturas de 3x3 mediante OCTA, de ojos sin RD (a), con RD leve (b), RD moderada (c), RD severa (d) y RD proliferante (e), en las que se observa cómo disminuye la densidad vascular y la densidad de perfusión a medida que aumenta el grado de retinopatía diabética. También se puede observar cómo disminuye la circularidad de la zona avascular foveal a mayor grado de severidad de la enfermedad.

También se observó, con diferencias significativas ( $p<0,01$  en todos los casos) entre grupos, una tendencia a la disminución de la DP a medida que aumentaba el grado de RD en todas las zonas. En la Figura 3, se puede apreciar una disminución de la DV y de DP (aumento de las zonas "negras", que indican perfusión por debajo del Umbral establecido) en el área perifoveal a medida que aumenta el grado de RD.



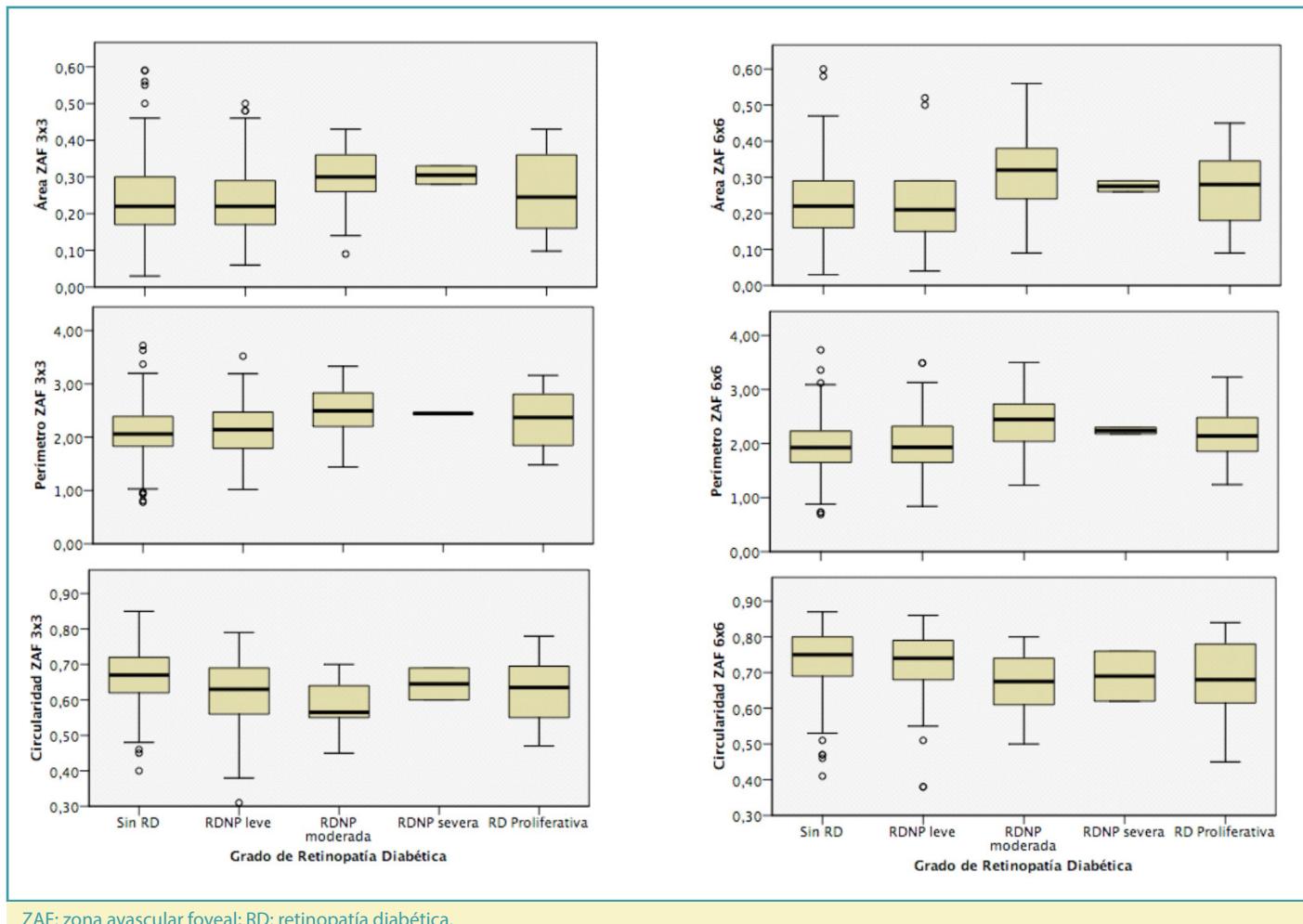
DV: densidad vascular; DP: densidad de perfusión; RD: retinopatía diabética; OCTA: angiografía de tomografía de coherencia óptica.

**Figura 4.** Diagramas de cajas que muestran la disminución de densidad vascular (izquierda) y densidad de perfusión (derecha) en las diferentes zonas estudiadas (central, interna y completa) a medida que aumenta el grado de RD en las capturas de 6x6 mediante OCTA.

En las capturas de 6x6 mm también se advirtió menor DV a medida que aumenta el grado de RD (Figura 4) en todas las zonas estudiadas, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,01$  en todos los casos) entre los diferentes grupos según el grado de la enfermedad. Además, se observó una tendencia a la disminución de la DP a medida que aumentaba el grado de RD en todas las zonas ( $p<0,01$  en todos los casos).

### Zona avascular foveal

En relación a las medidas de la ZAF, en las capturas de 3x3 el perímetro fue significativamente mayor ( $p=0,04$ ) a mayor grado de RD, y la circularidad fue menor ( $p<0,01$ ). En las capturas de 6x6, el perímetro también fue significativamente mayor ( $p<0,01$ ) a mayor grado de RD y la circularidad fue menor, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p<0,01$ ).



ZAF: zona avascular foveal; RD: retinopatía diabética.

**Figura 5.** Diagramas de cajas que muestran el aumento del área y el perímetro de la zona avascular foveal y la disminución de su circularidad a medida que aumenta el grado de retinopatía diabética, tanto en las capturas de 3x3 (izquierda) como en las de 6x6 (derecha).

Cabe destacar que el área de la ZAF fue significativamente mayor en la captura de 6x6 mm ( $p=0,01$ ) a medida que aumenta el grado de RD. En cambio, el área de la ZAF en las capturas de 3x3 mm no mostró diferencias significativas ( $p=0,087$ ) entre grupos, aunque sí una tendencia al aumento a mayor grado de RD (Figura 5).

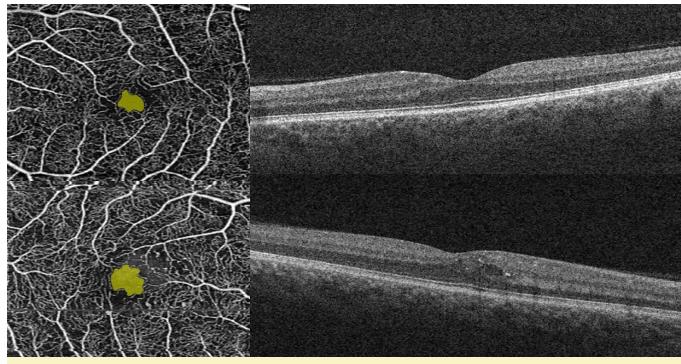
### Grosor macular central

Por lo que respecta a la relación entre los parámetros de OCTA y los estructurales, se observó que la circularidad de las capturas de 6x6 fue menor en aquellos pacientes con un grosor macular central (GMC) mayor de 300 micras ( $p<0,01$ ) que en aquellos

con un GMC menor ( $p<0,01$ ). El área de la ZAF fue menor en las capturas de 3x3 de aquellos pacientes con un GMC mayor de 300 micras respecto a aquellos con grosor menor de 300 ( $p<0,01$ ) (Figura 6). El engrosamiento de la retina y la presencia de quistes intraretinianos (como el que se observa en la imagen inferior de la Figura 6) podrían producir errores de segmentación que explicarían estos hallazgos.

No se observaron otros hallazgos relevantes comparando el resto de parámetros de OCTA con parámetros estructurales.

Todos los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 2.



OCTA: angiografía de tomografía de coherencia óptica; GMC: grosor macular central; ZAF: zona avascular foveal.

**Figura 6.** Capturas de 3x3 con OCTA en las que se muestran las imágenes de dos pacientes con grosor macular central mayor de 300 micras (derecha, OCT maculares extraídos de cubos maculares estructurales 512x128) con una zona avascular foveal pequeña (izquierda, capturas de 3x3 de OCTA en la que se muestra en la parte central el área de la zona avascular foveal marcada en amarillo).

## Discusión

Los cambios microvasculares tempranos en ojos diabéticos pueden ser visualizados mediante OCTA antes de su detección por exploración clínica<sup>8</sup>. La OCTA podría identificar individuos diabéticos con riesgo de desarrollar progresión de su RD<sup>9</sup>. Esto puede tener una importante significación clínica, ya que los pacientes de mayor riesgo se podrían beneficiar de intervenciones más intensivas, como un control glicémico estricto o terapias médicas, para reducir el riesgo de pérdida visual debido a la diabetes en un estadio temprano.

La isquemia macular está asociada a la función visual y es útil en la prevención de la progresión de la RD. La OCTA tiene el potencial de proveer una evaluación objetiva automatizada de la perfusión capilar macular<sup>6</sup> mediante la cuantificación de la DV y de la DP de

Parámetro	DM sin RD	RDNP leve	RDNP moderada	RDNP severa	RD Proliferante	p Kruskall-Wallis
<b>DV 3x3</b>						
Central	11,638 ± 3,187	11,025 ± 2,843	8,354 ± 2,847	8,5 ± 0,547	7,431 ± 2,240	<0,01
Interna	21,002 ± 2,261	20,051 ± 1,942	17,642 ± 2,717	17,540 ± 2,358	16,100 ± 3,138	<0,01
Completa	19,986 ± 2,047	19,026 ± 1,900	16,926 ± 2,345	16,540 ± 2,071	15,0923 ± 2,917	<0,01
<b>DV 6x6</b>						
Central	9,905 ± 2,991	9,474 ± 3,134	7,711 ± 3,222	9,525 ± 1,830	7,113 ± 2,157	<0,01
Interna	17,334 ± 2,263	16,633 ± 2,264	15,612 ± 2,384	16,775 ± 1,537	15,145 ± 1,537	<0,01
Externa	17,892 ± 1,848	17,351 ± 1,818	16,638 ± 2,026	16,225 ± 1,510	15,777 ± 2,018	<0,01
Completa	17,558 ± 1,845	16,970 ± 1,867	16,162 ± 2,021	16,200 ± 1,407	15,382 ± 1,804	<0,01
<b>DP 3x3</b>						
Central	0,203 ± 0,055	0,200 ± 0,052	0,154 ± 0,052	0,165 ± 0,014	0,142 ± 0,044	<0,01
Interna	0,381 ± 0,033	0,388 ± 0,208	0,345 ± 0,439	0,352 ± 0,025	0,317 ± 0,058	<0,01
Completa	0,361 ± 0,033	0,354 ± 0,032	0,323 ± 0,043	0,331 ± 0,022	0,297 ± 0,054	<0,01
<b>DP 6x6</b>						
Central	0,223 ± 0,071	0,217 ± 0,074	0,180 ± 0,078	0,221 ± 0,043	0,164 ± 0,052	<0,01
Interna	0,414 ± 0,055	0,405 ± 0,057	0,381 ± 0,065	0,413 ± 0,03	0,374 ± 0,042	<0,01
Externa	0,444 ± 0,048	0,435 ± 0,048	0,418 ± 0,057	0,404 ± 0,035	0,402 ± 0,057	<0,01
Completa	0,431 ± 0,048	0,423 ± 0,049	0,403 ± 0,057	0,401 ± 0,032	0,389 ± 0,050	<0,01
<b>Área ZAF</b>						
3x3	0,238 ± 0,099	0,231 ± 0,098	0,287 ± 0,090	0,305 ± 0,035	0,258 ± 0,111	0,087
6x6	0,230 ± 0,098	0,228 ± 0,102	0,309 ± 0,112	0,275 ± 0,021	0,263 ± 0,109	0,01
<b>Perímetro ZAF</b>						
3x3	2,085 ± 0,450	2,130 ± 0,490	2,461 ± 0,459	2,445 ± 0,007	2,351 ± 0,549	0,04
6x6	1,944 ± 0,453	1,951 ± 0,498	2,379 ± 0,523	2,240 ± 0,084	2,181 ± 0,515	<0,01
<b>Circularidad ZAF</b>						
3x3	0,660 ± 0,078	0,618 ± 0,093	0,583 ± 0,071	0,645 ± 0,063	0,620 ± 0,094	<0,01
6x6	0,737 ± 0,079	0,726 ± 0,086	0,674 ± 0,085	0,690 ± 0,098	0,681 ± 0,118	<0,01

RD: retinopatía diabética; OCTA: angiografía de tomografía de coherencia óptica.

**Tabla 2.** Resumen de los resultados obtenidos en el que se muestra la media de los parámetros estudiados mediante OCTA según el grado de RD y p del test de Kruskall-Wallis correspondiente.

la zona perifoveal. Nuestro estudio evalúa la utilidad de la OCTA para cuantificar automáticamente el estado de la red vascular perifoveal y así determinar la presencia de isquemia macular y su impacto en la función visual. En este sentido, en nuestro estudio se ha observado una tendencia a menor DV y DP en todas las áreas estudiadas del PVS con diferencias estadísticamente significativas entre grupos a medida que aumenta el grado de RD.

Diferentes estudios han intentado cuantificar, mediante OCTA, el daño capilar diabético en diferentes estadios de la enfermedad. Carnevali *et al*<sup>10</sup> mostraron como la OCTA es capaz de detectar alteraciones vasculares tempranas en pacientes con diabetes, incluso sin ningún signo biomicroscópico de RD. Por su parte, Agemy *et al*<sup>11</sup> demostraron diferencias estadísticamente significativas en la densidad de perfusión vascular entre el PVS y el plexo vascular profundo (PVP). Coscas *et al*<sup>12</sup> no encontraron diferencias significativas en la superficie vascular total entre el PVS y el PVP de pacientes diabéticos ni de sanos, lo cual podría significar que las dos capas están simultáneamente afectadas y que el papel del PVS en la fisiopatología de la RD es también importante.

Algunos estudios han encontrado una menor densidad capilar en pacientes con RD en comparación con controles sanos, así como una asociación entre menor densidad capilar y empeoramiento de la RD tanto en el PVP como en el PVS<sup>13-15</sup>. Incluso la OCTA ha demostrado ser capaz de distinguir ojos sanos de ojos con diferentes grados de severidad de RD mediante un algoritmo automatizado para medir áreas avasculares en la mácula<sup>10-12</sup>.

La ZAF, que contiene fotorreceptores metabólicamente activos y es responsable de la visión central, se altera en pacientes diabéticos<sup>16-18</sup>. Estudios previos han mostrado que los ojos diabéticos tienen más probabilidad de tener un agrandamiento de la ZAF en comparación con ojos sanos control<sup>14,15</sup>. En el presente estudio, se encontró que el perímetro y el área de la ZAF fue significativamente mayor a mayor grado de RD, tanto en las capturas de 3x3 como en las de 6x6, dato que concuerda con los resultados de otros estudios publicados.

Pero hay que tener también en cuenta que se ha descrito que el tamaño de la ZAF varía entre individuos<sup>19</sup> y, por eso, no es fácil determinar un posible agrandamiento de la ZAF patológico en las enfermedades retinianas. El área de la ZAF podría no ser un marcador sensible para determinar si la ZAF tiene alguna alteración y relacionarla con la AV.

Sin embargo, la irregularidad de la ZAF sí se ha correlacionado con la AV<sup>20</sup>. La circularidad de la ZAF, pues, podría cuantificar la disrupción del anillo terminal capilar y constituir una mejor herramienta para establecer el grado de daño microvascular en la ZAF, que es lo que más se ha relacionado con la agudeza visual. En nuestro estudio, se observó una menor circularidad de la ZAF y una peor AV a mayor grado de RD, datos que concuerdan con los datos expuestos anteriormente.

Respecto a la relación de los parámetros estructurales y los obtenidos mediante OCTA, en este estudio se encontró una asociación inversa entre el área de la ZAF en las capturas de 3x3 y el GMC, lo que se podría explicar teniendo en cuenta que un GMC más adelgazado está caracterizado por un menor grado de separación entre las capas internas por encima del centro foveolar y, por lo tanto, se encontrará una ZAF mayor.

Lee *et al*<sup>21</sup> observaron, en cambio, que los ojos con edema macular diabético (EMD) tienen un agrandamiento del área de la ZAF y menor DV sólo en el PVP, pero no en el PVS, en comparación con ojos sin EMD. Este hallazgo podría ser debido a las alteraciones microvasculares que tienen lugar en el PVP y no en el superficial durante la patogénesis de EMD. Además, el EMD normalmente está causado por la rotura de la integridad de la BHR y de la fuga de fluido intraretiniano, así que, teniendo en cuenta que la OCTA no da información sobre la integridad de la barrera hematorretiniana (BHR) porque no muestra fuga, el EMD no sería el mejor parámetro a evaluar mediante esta nueva tecnología.

En resumen, una disminución de la DP y de la DV y una remodelación y agrandamiento de la ZAF se han observado comúnmente en ojos diabéticos incluso antes de la aparición los primeros signos clínicos de DR, tal como también describe nuestro estudio. Por lo tanto, se puede afirmar que la OCTA permite detectar cambios microvasculares en ojos diabéticos antes de su visualización en el examen clínico.

## Conclusiones

Aunque se piensa que el PVP es el que más contribuye al desarrollo de la RD y con el que más estudios se han realizado, en nuestro estudio hemos observado que también en el PVS se pueden detectar y cuantificar alteraciones tempranas en la DV, DP y ZAF de pacientes diabéticos. De forma similar a estudios previos, nuestro

estudio muestra que la DV, DP en el PVS y la circularidad, área y perímetro de la ZAF se alteran a medida que aumenta el grado de RD y que los cambios que tienen lugar se pueden cuantificar mediante OCTA.

La OCTA es, pues, una herramienta no invasiva útil para estudiar las fases tempranas de RD que no se exploran rutinariamente con AF y que no se aprecian suficientemente en las fotografías en color. El análisis automatizado de la red vascular perifoveal objetiva detalles de microvasculopatía y cambios microvasculares antes de que aparezcan signos típicos de RD en la oftalmoscopia que podrían tener un gran potencial como marcadores de RD.

Además, una cuantificación automática de la perfusión macular podría traducir hallazgos cualitativos subjetivos en datos objetivos, permitiendo a los oftalmólogos integrar datos funcionales sobre la vascularidad retiniana en la práctica clínica. Futuros estudios estarán enfocados a la posibilidad de definir rangos para la severidad de la enfermedad, evaluación de riesgo y monitorización de respuesta a tratamiento.

## Bibliografía

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-52--6.
2. Zhang K, Ferreyra HA, et al. Diabetic retinopathy: genetics and etiologic mechanisms. En: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, eds. *Retina*. London, United Kingdom: Elsevier Saunders; 2013;925-39.
3. Shah CA. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian J Med Sci*. 2008;62:500-19.
4. Roser P, Kalscheuer H, Groener JB, et al. Diabetic Retinopathy Screening Ratio Is Improved When Using a Digital, Nonmydriatic Fundus Camera Onsite in a Diabetes Outpatient Clinic. *J Diabetes Res*. 2016;2016: 4101890.
5. Looker HC, Nyangoma SO, et al. Predicted impact of extending the screening interval for diabetic retinopathy: the Scottish Diabetic Retinopathy Screening programme. *Diabetologia*. 2013;56:1716-25.
6. Jia Y, Bailey S, Hwang T, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015.
7. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective Pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:35-44.
8. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-25.
9. Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2377-83.
10. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2017 May 5 Published online 2017 May 5. doi: 10.1007/s00592-017-0996-8
11. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina*. 2015;35(11): 2353-63. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000862>
12. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Subjects and Diabetic Patients. *Ophthalmologica*. 2017.
13. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, et al. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016;57(9), OCT362-OCT370.
14. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017; 58(1):190.
15. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence angiography. *Retina*. 2015;35:2364-70.
16. Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;21:1-7.
17. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, et al. Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017; 58(6):BIO307-BIO315.
18. Nesper PL, Soetikno BT, Zhang HF, et al. OCT angiography and visible-light OCT in diabetic retinopathy. *Vision Research*. 2017;139:191-203.
19. Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, et al. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(5):671-6.
20. Kim K, Kim ES, Yu SY. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;311149.
21. Lee J, Rosen R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2016.