

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACIÓN AVAO/UNIDAD OFTALMOLÓGICA DE CARACAS
POSTGRADO DE OFTALMOLOGÍA

**CAMBIOS EN LA MICROVASCULATURA RETINIANA DETECTADOS CON
ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN
PACIENTES DIABÉTICOS SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE RETINOPATÍA**

AUTOR: DRA. CINTHYA C. RONDÓN C.

TUTOR: DRA. VANESSA JAIMES S.

CARACAS, 2022

**CAMBIOS EN LA MICROVASCULATURA RETINIANA DETECTADOS CON
ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN
PACIENTES DIABÉTICOS SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE RETINOPATÍA**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo Especial de Grado presentado por la Médico Cirujano **Cinthya C. Rondón C.**
C.I.: V-20.363.934, ante el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los
Andes, como credencial de mérito para la obtención del grado de
Especialista en Oftalmología.

AUTOR: Dra. Cinthya Cecilia Rondón Cadenas

Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela.

Residente del Postgrado de Oftalmología Fundación AVAO – Universidad de Los Andes.

TUTOR: Dra. Vanessa Jaimes S.

Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela.

Oftalmólogo, Fundación AVAO – Universidad de Los Andes.

Especialista en Cirugía de Retina y Vítreo, Fundación AVAO – Universidad de Los Andes.

CO-TUTOR: Dra. Adriana Morales

Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela.

Oftalmólogo, Fundación AVAO – Universidad de Los Andes.

Especialista en Cirugía de Retina y Vítreo, Fundación AVAO – Universidad de Los Andes.

ASESOR ESTADÍSTICO: Dra. Fabiana V. Rodríguez L.

Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela.

Master of Public Health – Chan School, Harvard University.

AGRADECIMIENTO

Empezaré agradeciendo a la Oftalmología por encontrarme. Porque, aunque nunca la busqué, ha sido una de las coincidencias más importantes y hermosas de mi vida. Soy una de esas afortunadas que logró descubrir el secreto mejor guardado de la Medicina.

Gracias a Diana porque fue por ella que esa coincidencia ocurrió. Y porque, ya una vez embarcado el viaje, fue la mejor madre, amiga y maestra.

Gracias al Dr. Jorge Gan porque sé que desde un principio creyó en mí y confió en el potencial que tenía para brillar en este postgrado.

Gracias al Comité Académico de la AVAO-UOCA en pleno, por brindarme la oportunidad y el privilegio de ingresar en esta maravillosa institución.

Gracias a la Dra. Vanessa Jaimes por ser mi ídolo desde el primer día y por reiterarlo en cada clase, en cada consulta y en cada cirugía. Mi admiración, agradecimiento, respeto y cariño por siempre.

Gracias al Dr. Andrés Pardo por ser mentor y amigo en la misma y justa medida. Por su entrega y pasión por enseñar, por la humildad de celebrar los pequeños logros conmigo.

Gracias a la Dra. Adriana Morales por ser siempre la más especial, detallista y dedicada, tanto con sus pacientes como con sus alumnos.

Gracias a mis co-residentes mágicas: Anna y Valeria. Aunque empezamos siendo sólo compañeras de postgrado, hoy en día somos hermanas de vida para siempre. El recuerdo de estos 4 años juntas, hace que TODO haya valido la pena. Este viaje jamás habría sido el mismo sin ustedes.

Gracias a Fabi, por estar siempre. Por acompañarme en las buenas y en las malas de forma incondicional.

Gracias a Isa, por darme valor desde el primer momento y ser piedra angular en la estabilidad de todos los que formamos parte de esta familia. Eres ejemplo de tenacidad y perseverancia.

Gracias a Marianny, Alejandra, Luis, Rubén, Soiret y Jesús, por su compañía, por su constancia y por hacerme llorar de la risa en múltiples ocasiones.

Gracias a Carla, Jessika, Grecia y Mileira, por ser hormiguitas trabajadoras en esta institución, por aguantarse mis fallas y por siempre tenderme un mano.

Gracias a Coco, por su compañía, amor y apoyo en estos años y gracias a mi nena Alessandra, por ser la fuente de inspiración y el motor que impulsa mi vida entera.

Gracias a mi hermana Valeria, por darle a mis días la chispa necesaria, por ayudarme y acompañarme en todas mis aventuras. Y gracias a mis papás, Mauricio y Evelin, porque nada de esto sería posible sin su apoyo, por formarme con valores impecables y por darme todas las oportunidades que me han llevado hasta aquí. Todo esto es por y para ustedes.

Finalmente, gracias a Dios y al Universo por tantas bendiciones.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Planilla de registro	0
Portada	1-2
Autor y tutores	3
Agradecimiento	4-5
Índice	6
Resumen	7-8
1. Introducción	9-18
Formulación del Problema	9
Marco Teórico	9-17
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18-19
2. Materiales y Métodos	20-23
3. Resultados	24-33
4. Discusión	34-36
5. Conclusión y Recomendaciones	37-39
6. Bibliografía	40-42

RESUMEN

Objetivo

Identificar cambios tempranos en la microvasculatura retiniana en pacientes diabéticos sin evidencia clínica de retinopatía a través de tecnologías como la angiografía por tomografía de coherencia óptica (angio-OCT), entendiendo que, existe evidencia que revela que las alteraciones en los capilares retinianos, preceden incluso los signos clínicos visibles más precoces.

Métodos

Estudio observacional analítico, de corte transversal. Treinta y cuatro pacientes fueron categorizados en dos grupos: un grupo de estudio de pacientes diabéticos sin retinopatía y uno de controles sanos. Se realizó tomografía de coherencia óptica (OCT) y angio-OCT macular para obtener densidad de perfusión, densidad vascular y características de la zona avascular foveal (FAZ, por sus siglas en inglés).

Resultados

El grosor macular central fue mayor en diabéticos, pero con menor grosor de células ganglionares. El único parámetro cuantitativo cuya diferencia se mantiene estadísticamente significativa fue la circularidad de la FAZ, siendo mayor en los pacientes control. Cualitativamente, se observó un microaneurisma que no había sido detectado fundoscópicamente en uno de los pacientes diabéticos.

Conclusiones

Interesantemente, se evidenció que, aunque el grosor macular central resultó mayor en pacientes diabéticos, el grosor de células ganglionares fue menor. Reiterando entonces la hipótesis de que existe neuropatía diabética incluso antes de la retinopatía clínicamente visible. El parámetro angiográfico cuantitativo más distintivo es la circularidad de la zona avascular foveal, la cual disminuye y se hace irregular en diabéticos. El hallazgo cualitativo de microaneurismas, implica consecuencias importantes en el seguimiento y pronóstico de dichos pacientes, así como en el estudio de esta tecnología como una posible herramienta de cribado.

Palabras clave: angio-OCT, retinopatía diabética, diabetes mellitus sin retinopatía, zona avascular foveal.

ABSTRACT

Purpose

To identify changes in retinal microvasculature in diabetic patients without clinical evidence of retinopathy through technologies such as optical coherence tomography angiography, understanding there is enough evidence supporting that diabetes alterations in retinal capillaries, precede even the earliest visible clinical signs.

Methods

Analytic, observational and cross-sectional study. Thirty-four patients were categorized into two groups: a study group of diabetic patients without retinopathy and a group of healthy controls. All patients underwent optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in order to measure macular thickness, ganglion cell thickness, perfusion density, vascular density and foveal avascular zone (FAZ) features.

Results

Central macular thickness was higher in diabetic patients but with lesser thickness in the ganglion cell layer. Among quantitative parameters, the only statistically significant value in all measurements was FAZ circularity, being higher in control patients. Qualitatively one microaneurysm, that was not seen through fundoscopic evaluation, was spotted in one diabetic patient.

Conclusions

Even though, central macular thickness was higher in diabetic patients, ganglion cell thickness remained lower. This reiterates the hypothesis which states that diabetic neuropathy exists even before clinically visible retinopathy does. The most distinctive quantitative parameter, was FAZ circularity, which decreases and becomes irregular in diabetic patients. Finally, the qualitative detection of microaneurysms in this study, denotes important consequences in the follow up and prognosis of these patients, as well as in further study of this new technology as a screening tool.

Key words: OCTA, diabetic retinopathy, diabetes mellitus without retinopathy, foveal avascular zone (FAZ).

INTRODUCCIÓN

Formulación del problema

La retinopatía diabética es la complicación más frecuente de la diabetes y constituye la primera causa de discapacidad visual y de ceguera a nivel mundial¹. En el reporte global de diabetes del 2016 de la Organización de las Naciones Unidas (ONU)² y en el reporte mundial de la visión¹ se ha resaltado la importancia de la vigilancia y las pruebas de cribado para la retinopatía diabética con el fin de evitar sus devastadoras consecuencias. Actualmente, el *gold standard* para el seguimiento y detección precoz de retinopatía en pacientes diabéticos es el control oftalmológico con evaluación fundoscópica³. Sin embargo, existe evidencia histopatológica que revela que los cambios en los capilares retinianos preceden los signos clínicos visibles más precoces, tales como los microaneurismas⁴. Por ello, es imperativo implementar nuevas y más eficaces tecnologías en el diagnóstico de estadios preclínicos de retinopatía, con el fin de modificar la conducta de seguimiento y de control metabólico de dichos pacientes, para evitar la progresión de la enfermedad y sus secuelas para la visión.

Marco teórico

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas con mayor velocidad de crecimiento del mundo. Se estima que para el 2040, el número de personas afectadas aumentará a 642 millones⁵. Es la enfermedad metabólica más frecuente y cursa con una

variedad de trastornos en los hidratos de carbono, proteínas, lípidos e iones inorgánicos. Su relevancia radica en la capacidad de producir alteraciones metabólicas agudas como lo son la cetoacidosis diabética y el coma hiperglicémico hiperosmolar; y en el desarrollo de complicaciones vasculares tardías en forma de microangiopatía. Dichas complicaciones, requieren entre 5 y 10 años para establecerse. La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la misma, con una prevalencia de entre 30%-45% en diabéticos. Ésta ocasiona discapacidad visual e incluso puede conllevar a ceguera, siendo 1 de cada 10 los pacientes con retinopatía diabética que tienen enfermedad que amenaza la visión³. Aproximadamente el 98% de los pacientes con DM tipo 1, el 80% de los pacientes con DM tipo 2 insulino-dependientes y el 50% de los no insulino-dependientes, tendrán retinopatía en los primeros 20 años después del diagnóstico de la enfermedad. La predisposición para el desarrollo de retinopatía diabética es directamente proporcional a la edad del paciente y la duración de la diabetes, así como el mal control de la glicemía y la hipertensión arterial⁶.

A pesar de los avances en el tratamiento con fotocoagulación láser, inyección intravítreo de antiangiogénicos y cirugía vítreo-retiniana, en algunos casos, la visión no mejora significativamente e incluso en ciertos pacientes, sigue desmejorando con el paso del tiempo. El modelo fisiopatológico más aceptado para esta pérdida visual, se atribuye a la teoría microvascular. Dicha proposición sostiene que los cambios en los capilares retinianos (dilatación y aumento de la permeabilidad), conllevan a la formación de microaneurismas, hemorragias, exudados y proliferación endotelial. Sin embargo, existe otro modelo fisiopatológico, menos estudiado, representado por la teoría neurodegenerativa en la cual los

cambios ocurren por apoptosis de distintas células neuronales: células ganglionares, amacrinas, horizontales, células de Müller y fotorreceptores. Estas alteraciones podrían incluso preceder los cambios microvasculares, lo que explicaría en gran parte el déficit visual que ocurre en etapas tempranas de la enfermedad.⁷

La retinopatía diabética se clasifica clínicamente en proliferativa y no proliferativa, de acuerdo a la presencia o no de neovascularización en la retina. La forma no proliferativa, representa el estadio más temprano -clínicamente diagnosticable- de retinopatía diabética y se caracteriza por aumento de la permeabilidad vascular y oclusión capilar. La hiperglicemia, produce daño a los capilares retinianos por formación de productos finales de la glicosilación avanzada, los cuales lesionan el endotelio y consecuentemente, comprometen y debilitan la pared de los capilares, provocando la formación de microaneurismas. Los cuales representan la manifestación clínica más temprana que puede ser visible a través de la fundoscopía. Posteriormente, la ruptura de dichos microaneurismas desencadena hemorragias intrarretinianas puntiformes tipo *dot and blot*. Lo que genera activación de leucocitos que se adhieren a las paredes capilares lesionadas, resultando en eventual oclusión de los mismos y posterior isquemia en la capa de fibras nerviosas. Cuya expresión clínica es la aparición de manchas blanco algodonosas. La isquemia sostenida en el tiempo, provoca que las células liberen factores pro-angiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) que estimulan la neovascularización para derivar el flujo sanguíneo de los vasos lesionados. En este momento, se establece el estadio proliferativo en el cual los pacientes pueden experimentar discapacidad visual severa cuando estos vasos anormales extremadamente inmaduros, frágiles y permeables; sangran hacia el vítreo o

cuando su componente fibrovascular, genera tracción de la retina subyacente con consecuente desprendimiento. Estos cambios, constituyen la principal causa de pérdida de visión en pacientes con DM tipo 1, sin embargo, la primera causa de pérdida visual en pacientes diabéticos tipo 2, es el edema macular diabético. La pérdida de la barrera hemato-retiniana, permite la acumulación de fluido sub e intrarretiniano, lo que ocasiona tumefacción y aumento del grosor macular en cualquier de los estadios de retinopatía. El sedimento que queda tras la aparición de este edema, deja consigo depósitos de productos lipídicos amarillentos que conforman exudados duros evidenciables al examen clínico⁸.

La oftalmoscopia con o sin dilatación pupilar sigue siendo el procedimiento estándar para detección y vigilancia de retinopatía diabética. Ya una vez establecida la retinopatía, la angiografía fluoresceína, es un método sensible para detectar los cambios vasculares producto de la ruptura de la barrera hemato-retiniana⁹. Sin embargo, es una técnica invasiva, costosa y que consume tiempo. En contraposición, la tomografía de coherencia óptica (OCT) provee imágenes de alta resolución de las capas de la retina, de la coroides, el vítreo y la interfaz vítreo-retiniana convirtiéndose en el *gold standard* para el diagnóstico, abordaje, evaluación de la respuesta al tratamiento, pronóstico y control del edema macular diabético. Esto es posible debido a que el suministro de imágenes retinianas objetivas, reproducibles y confiables con el uso de la OCT, alcanza una valoración cuantitativa precisa del edema macular diabético. No obstante, la evaluación de la microestructura retiniana *in vivo* con el uso de esta tecnología, permite además la visualización de cada una de las capas de la retina de forma individual. Específicamente, investigaciones recientes han hecho énfasis en el análisis de la integridad de la capa de células ganglionares en enfermedades que amenazan

la visión como el glaucoma, las neuropatías y maculopatías. Sabiendo que esta capa es crucial en el mantenimiento de la función visual, ya que transmite en forma de potenciales de acción la información visual desde la retina hacia distintas regiones del cerebro. De esta manera, la evaluación de la capa de células ganglionares por OCT podría guiar en la sospecha de daño funcional temprano en pacientes con diabetes, incluso antes del desarrollo de la retinopatía. Ciertos estudios previos como el de Chhablani et al.¹⁰ demostraron que existe un adelgazamiento generalizado de la capa de células ganglionares no sólo en ojos de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, sino aún más interesantemente en ojos de pacientes sin signos de retinopatía diabética visibles por oftalmoscopía, lo cual corrobora lo anteriormente mencionado con respecto al daño neural en la retina de pacientes diabéticos. El cual ocurre antes y de forma independiente a los cambios vasculares. Otros estudios, como el de Zaky et al.¹¹ y el trabajo especial de grado de la Dra. Elia Carrillo¹² demostraron además que, en pacientes diabéticos sin retinopatía, el grosor macular central medido por OCT también se encuentra significativamente disminuido en comparación a pacientes sanos. Estos hallazgos, sugieren que la neurodegeneración es responsable de un adelgazamiento generalizado de la retina neurosensorial.

Las ventajas de facilidad y rapidez en la adquisición de imágenes por OCT, podrían permitir que la asociación de OCT y retinografía, aumentaran la sensibilidad en el diagnóstico precoz y tamizaje del paciente diabético¹³. Surge entonces, la angiografía por OCT como una técnica de imagen nueva, rápida y no invasiva, que permite visualización estratificada y medición cuantitativa del flujo vascular en la retina y la coroides. La angi-OCT se basa en la adquisición repetida de B-scans de OCT en la misma ubicación, lo que

permite detectar cambios en la señal de reflectividad producidos por el movimiento de los eritrocitos a través de los vasos sanguíneos generando imágenes de la microvasculatura retiniana en profundidad sin la inyección de tinciones o contrastes^{14,15}.

En cuanto a las variables morfológicas o cualitativas que pueden ser evaluadas a través de la angio-OCT, podemos listar la presencia de microaneurismas que pueden ser detectados incluso antes de ser visibles en el examen clínico bajo dilatación pupilar. La presencia de anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA, por sus siglas en inglés) como colaterales anormales que se forman por ramificación patológica o dilatación de capilares preexistentes. De hecho, se ha comprobado una mayor detección de estas anomalías por angio-OCT en comparación a la fotografía de fondo a color³. Finalmente, el diagnóstico temprano de neovascularización permitiría la intervención terapéutica precoz en estos estadios y puede facilitarse con el uso de la angio-OCT. Esta técnica tiene una mayor tasa de detección de neovascularizaciones sutiles observando el flujo vascular sobre la membrana limitante interna³.

Las variables cuantitativas por angio-OCT para el estudio de retinopatía diabética, fueron descritas por primera vez en el 2015 por Jia y colaboradores³. Desde entonces, han sido desarrolladas y correlacionadas con la progresión de la enfermedad. Para estas mediciones, la retina se subdivide en dos capas: el plexo capilar superficial, localizada entre la membrana limitante interna y el borde posterior de la capa plexiforme interna; y el plexo capilar profundo desde el borde posterior de la capa plexiforme interna hasta la capa plexiforme externa. La densidad vascular se define como la longitud de vasos perfundidos

por unidad de área (mm^{-1}) y la densidad de perfusión como el área total de vasculatura perfundida por unidad de área (%). En cuanto a las características de la zona avascular foveal, el equipo calcula el área (mm^2), perímetro (mm) y circularidad ($4\pi A/P$) basado en una delimitación automática o manual de la misma. La circularidad no es más que un índice de qué tan regular es la FAZ cuando se compara con un círculo perfecto (circularidad 1). Mientras más cercano a 1 sea el valor de la misma, más regular es su forma. La medición manual, requiere delimitar los bordes de la FAZ a mano. Se creería que la medición automática es mucho más conveniente, rápida y evita la desventaja de la variabilidad intra e inter observador, sin embargo, pueden existir errores en los algoritmos que conlleven a mediciones erróneas. De hecho, Lin et al.¹⁶ demostraron que la reproducibilidad de la medición manual es mejor que la automatizada, así como la concordancia en la medición manual entre 2 observadores, fue mejor que la automatizada.

www.bdigital.ula.ve

Las mediciones de la zona avascular foveal (FAZ), entre ellas su área, pueden ser indicativas de cambios microvasculares por diabetes. Se puede observar ampliación o extensión de la misma por pérdida de los capilares adyacentes. Sin embargo, autores como Shiihara y colaboradores¹⁷, proponen que la medición de la circularidad de la zona avascular foveal, podría ser mejor para caracterizar los cambios ocurridos en la misma. Generalmente es circular o elíptica en ojos normales, pero la pérdida de capilares a su alrededor, provoca que su forma se vuelva irregular siendo entonces un indicador de amputación vascular e isquemia macular. El análisis cuantitativo de los parámetros de perfusión, viene dado por la densidad vascular que se define como la longitud de la vasculatura perfundida entre la unidad de área medida en la región a estudiar y la densidad de perfusión, que determina el área total

de perfusión vascular por unidad de área medida en la región de interés, y es expresada como porcentaje^{18,19}.

En el desarrollo de la angio-OCT como una nueva herramienta de cribado y detección de progresión de retinopatía diabética, es de vital importancia la estandarización de biomarcadores. Entendiendo dicho término como variables de relevancia clínica que pueden ser medidas objetivamente y monitorizadas para identificar individuos en riesgo de desarrollar cierta enfermedad, aquellos en los que hay progresión de la enfermedad y finalmente, los pacientes que responden de manera específica a cierta intervención terapéutica. Existen antecedentes de estudios como el de Durbin y colaboradores, que muestra que la densidad vascular medida en el plexo capilar superficial, puede discriminar ojos sanos de ojos con retinopatía diabética y que podría ser un indicador de isquemia macular y pérdida de agudeza visual durante la progresión de la enfermedad¹⁸.

El estudio de mayor evidencia científica existente acerca de este tema es una revisión sistemática y meta-análisis publicado en el año 2021 por Bilei Zhang y colaboradores en la Revista Americana de Oftalmología. Dicha investigación, analiza 45 estudios de corte transversal incluyendo 2241 ojos diabéticos y 1861 ojos sanos en la detección temprana por angio-OCT de alteraciones microvasculares en pacientes diabéticos sin retinopatía clínica. Se concluye que, en pacientes diabéticos sin retinopatía, existe una ampliación del área y perímetro de la zona avascular foveal, así como una disminución en la densidad de perfusión tanto en el plexo capilar superficial como el profundo. De los estudios analizados, sólo 11

fueron llevados a cabo en el continente americano, todos en Estados Unidos, y de estos, sólo 2 utilizan el equipo de angio-OCT de la casa Zeiss⁴.

Las desventajas del uso de angio-OCT son el campo de visión mucho más estrecho que el de la angiografía fluoresceínica, siendo la mayoría de las imágenes tomadas en un cuadro de 3mm x 3mm. La mayor área de análisis disponible comercialmente es de 8mm x 8mm proporcionando un campo de aproximadamente 30 grados. Por consiguiente, la angio-OCT tiene una capacidad deficiente para generar imágenes de la retina periférica de buena calidad. Además, esta tecnología no permite evaluar las características dinámicas de la velocidad de flujo y/o fuga capilar. Por último, la obtención de imágenes de buena resolución es un proceso que toma tiempo debido a la alta susceptibilidad del estudio a los artefactos de proyección y de movimiento.

www.bdigital.ula.ve

Para efectos del presente trabajo, tomaremos toda esta información como incentivo para generar investigación en nuestro centro y elaborar nuestra propia base de datos respecto al tema, aprovechando esta tecnología recientemente adquirida por nuestra institución. No sólo con la finalidad de colaborar en la estandarización de parámetros que sirvan como biomarcadores de cribado, diagnóstico, detección de progresión y seguimiento de intervenciones terapéuticas en pacientes diabéticos que aún no hayan desarrollado retinopatía clínicamente visible, sino para aportar estadísticas en nuestro continente, nuestra región y nuestra población⁹.

Objetivo General

Identificar los cambios en la microvasculatura retiniana detectados a través de angiografía por tomografía de coherencia óptica en pacientes diabéticos de la AVAO-UOCA sin evidencia clínica de retinopatía.

Objetivos Específicos

- 1) Registrar parámetros cuantitativos y cualitativos para evaluar la microvasculatura retiniana en pacientes diabéticos sin evidencia de retinopatía utilizando la angiografía por tomografía de coherencia óptica.
- 2) Comparar los resultados obtenidos con una población de pacientes no diabéticos del mismo grupo etario.
- 3) Demostrar a través de dicha comparación, los cambios tempranos de la microvasculatura retiniana que ocurren en pacientes diabéticos sin diagnóstico de retinopatía y anteceden cualquier hallazgo clínico o angiográfico.
- 4) Justificar el uso de la angiografía por tomografía de coherencia óptica como prueba de cribado para la detección de biomarcadores tempranos de retinopatía diabética en pacientes sin evidencia clínica de la misma.

- 5) Establecer los parámetros que presentan diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio como biomarcadores diagnósticos y de progresión de retinopatía.
- 6) Sugerir la revisión de la clasificación actual de retinopatía diabética para la inclusión de un estadio preclínico que pueda ser identificado a través de la angiografía por tomografía de coherencia óptica, utilizando los biomarcadores previamente establecidos.

www.bdigital.ula.ve

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación realizada consiste en un estudio de tipo observacional analítico y de corte transversal. La población está constituida por todos los pacientes con diagnóstico de >1 año de diabetes mellitus, que acuden a la consulta oftalmológica de la Unidad Oftalmológica de Caracas y de la Fundación AVAO.

De este universo, se tomó como muestra a los pacientes que no tuvieran ningún signo clínico de retinopatía diabética en la evaluación fundoscópica realizada por un especialista de Retina y Vítreo de la Unidad Oftalmológica de Caracas.

Para poder ejecutar el análisis estadístico comparativo de los resultados obtenidos, se establecieron dos grupos: un grupo de estudio de pacientes diabéticos sin retinopatía y un grupo control de pacientes sanos sin diabetes mellitus dentro del mismo grupo etario que supera en el grupo de estudio (± 2.29 años).

Grupo de estudio

Criterios de inclusión

≥ 18 años de edad

≥ 1 año de diagnóstico de DM

Ausencia de signos clínicos de retinopatía diabética

Criterios de exclusión

Patologías oculares (excepto catarata de bajo grado)

Antecedente de trauma ocular o cirugías intraoculares previas (excepto de catarata)

Error refractivo <-6.00 D o > +4.00 D

Grupo control

Criterios de inclusión

≥ 18 años de edad

Sin historia de diabetes mellitus

Criterios de exclusión

Patologías oculares (excepto catarata de bajo grado)

Antecedente de trauma ocular o cirugías intraoculares previas (excepto de catarata)

Error refractivo <-6.00 D o > +4.00 D

www.bdigital.ula.ve

En cuanto al método, el reclutamiento se hizo directamente al encontrar pacientes en consulta de rutina que cumplieran con los criterios de inclusión (reclutamiento prospectivo). Además, se solicitó revisión de historias médicas de los últimos 3 años, utilizando el filtro de “*Diabetes mellitus sin retinopatía*” entre los diagnósticos, con el cual se obtuvieron 60 pacientes quienes fueron convocados a participar en el estudio.

El procedimiento consistió en una evaluación oftalmológica completa reciente, examen fundoscópico bajo dilatación pupilar realizado por un especialista del Departamento de Retina y realización de 1 OCT estructural de mácula + 2 mapas de angio-OCT centrado en mácula (3mm x 3mm y 6mm x 6mm) con el equipo Zeiss HD-OCT Modelo 5000

Angioplex™ Software 11.0. Se completaron 34 estudios, correspondientes a 17 pacientes del grupo de estudio y 17 pacientes del grupo control. De los cuales, se analizaron los resultados correspondientes a 31 ojos del grupo de estudio y 33 ojos del grupo control, que cumplieron con los criterios de inclusión respectivos y con una señal de estudio $\geq 5/10$, sin artefactos significativos de parpadeo, proyección y/o movimiento que interfirieran con las mediciones.

Las variables independientes evaluadas fueron edad, sexo y tipo de diabetes mellitus. Los parámetros cuantitativos obtenidos en la OCT estructural fueron grosor macular central y grosor promedio de la capa de células ganglionares. Finalmente, los valores angiográficos considerados en la angio-OCT fueron la densidad vascular, la densidad de perfusión y las características de la zona avascular foveal (perímetro, área y circularidad) tanto para el mapa de 3 mm x 3 mm como para el mapa de 6 mm x 6 mm, medidos exclusivamente en el plexo vascular superficial. Esto debido a que el equipo Zeiss HD-OCT Modelo 5000 Angioplex™ Software 11.0, no aporta métricas para el plexo vascular profundo. La demarcación de la zona avascular foveal fue determinada manualmente por un mismo examinador en todos los casos. Finalmente, las variables cualitativas analizadas fueron la presencia o no de microaneurismas y la presencia o no de zonas avasculares en cualquiera de los mapas angiográficos obtenidos.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student independiente (no pareada) que permitió comparar las variables cuantitativas entre dos grupos no relacionados: el grupo control y el grupo de estudio. Todos los valores fueron expresados en promedio y

desviación estándar, y se tomó un intervalo de confianza de 95% para una $p<0.05$. Además, realizó un test de ANOVA (análisis de varianza, por sus siglas en inglés) para realizar un estudio de comparación entre múltiples grupos (DM tipo 1, DM tipo 2 y control), tomando en cuenta distintos parámetros cuantitativos, de aquellos que habían sido estadísticamente significativos en el análisis previo. Asimismo, se realizó la prueba t de Student dependiente (pareada) para evaluar la correlación entre las mediciones de los parámetros obtenidos en el estudio angiográfico centrado en mácula en 3 mm x 3 mm y el centrado en 6 mm x 6 mm. Finalmente, se realizó un test de correlación de Pearson para evaluar la correspondencia entre el tiempo de duración de la DM y ciertos parámetros cuantitativos relevantes. Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentaje.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

Se estudiaron 31 ojos de 17 pacientes con diabetes mellitus (DM) que conformaron el grupo de estudio y 33 ojos de 17 pacientes sanos como grupo control. Dentro del grupo de estudio, 3 pacientes (17.65%) tenían diagnóstico de DM tipo 1 mientras que 14 pacientes (82.35%) tenían diagnóstico de DM tipo 2. En la distribución general de la muestra, el 50% de los pacientes correspondieron al grupo control, el 9% a los pacientes con DM tipo 1 y el 41% a los pacientes con DM tipo 2 (Gráfico 1). El promedio de edad en el grupo de estudio fue de 55.29 ± 19.43 años, siendo 20 ± 3.61 años el promedio correspondiente al grupo de DM tipo 1 y 62.86 ± 10.65 años el de DM tipo 2. En el grupo control el promedio de edad fue de 54.53 ± 17.96 años (Gráfico 2). El 52.94% de la muestra del grupo de estudio corresponde al sexo masculino y el 47.06% al sexo femenino, mientras que en el grupo control la distribución por género fue de 76.47% para el sexo femenino y 23.53% para el sexo masculino.

Con respecto a la duración de la enfermedad en los pacientes del grupo de estudio, el promedio de la misma fue de 10.75 ± 7.24 años. La correlación entre la duración de la enfermedad en años y el grosor de la capa de células ganglionares fue de $r= 0.1268$ tratándose de una relación lineal positiva débil. Al comparar el grosor macular central con la duración de la enfermedad, la correlación fue de $r= 0.5327$, siendo una relación lineal positiva de moderada a fuerte; y frente a la circularidad de la FAZ (3mm x 3mm) la correlación fue de $r= -0.4468$, tratándose entonces de una relación lineal negativa moderada.

El promedio del grosor macular central para los pacientes del grupo de estudio fue de 259.21 ± 21.74 micras en comparación con el grupo control que fue de 248.39 ± 21.29 micras ($p = 0.0526$, t-test, para un intervalo de confianza del 95%) (Gráfico 4). Al realizar este mismo análisis comparativo, diferenciando el grupo de estudio en DM tipo 1 y DM tipo 2, obtuvimos que el grosor macular central promedio en el grupo de DM tipo 1 fue de 255.25 ± 30.91 micras ($p = 0.5646$, t-test, CI 95%) mientras que en el grupo de DM tipo 2 fue de 259.84 ± 20.71 micras ($p = 0.0448$, t-test, CI 95%).

Asimismo, el grosor promedio de la capa de células ganglionares en el grupo de estudio fue de 80.86 ± 6.62 micras, mientras que en el grupo control fue de 82.03 ± 7.14 ($p = 0.51$, t-test, CI 95%) (Gráfico 5). Al separar la muestra en DM tipo 1 y DM tipo 2, se mantiene una diferencia con el grupo control que no es estadísticamente significativa ($p=0.9540$ y $p=0.4525$ respectivamente, t-test, CI 95%).

Los parámetros cuantitativos evaluados en la angiografía por tomografía óptica coherente fueron densidad vascular, densidad de perfusión y las características de la zona avascular foveal: área, perímetro y circularidad (Tabla 2 y Tabla 3). Para la densidad vascular, en el grupo de estudio se obtuvieron valores de $15.30 \pm 2.68 \text{ mm}^{-1}$ y $12.45 \pm 3.40 \text{ mm}^{-1}$ (centrado en 3mm x3 mm y 6mm x6 mm respectivamente), y de $15.02 \pm 2.46 \text{ mm}^{-1}$ y $12.38 \pm 2.51 \text{ mm}^{-1}$ (centrado en 3mm x3 mm y 6mm x6 mm respectivamente) para el grupo control. La densidad de perfusión presentó valores de $28.10 \pm 4.26 \%$ y de $29.32 \pm 8.67 \%$ (centrado en 3mm x3 mm y 6mm x6 mm respectivamente) en el grupo de estudio, contrastado con el grupo control que presentó valores de $27.35 \pm 3.86 \%$ y $28.83 \pm 6.28 \%$.

(centrado en 3x3 mm y 6x6 mm respectivamente). Finalmente, en cuanto a las características de la zona avascular foveal, se observaron valores de área, perímetro y circularidad de $0.27 \pm 0.09 \text{ mm}^2$, $2.19 \pm 0.39 \text{ mm}$, 0.69 ± 0.04 , respectivamente en el estudio centrado en 3mm x3 mm en comparación a $0.32 \pm 0.18 \text{ mm}^2$, $2.35 \pm 0.58 \text{ mm}$ y 0.70 ± 0.03 en el centrado en 6mm x6 mm para el grupo de estudio; mientras que el grupo control presentó valores de $0.36 \pm 0.10 \text{ mm}^2$, $2.47 \pm 0.38 \text{ mm}$ y 0.74 ± 0.02 , respectivamente en el estudio centrado en 3mm x 3mm en contraste con valores de $0.35 \pm 0.10 \text{ mm}^2$, $2.40 \pm 0.38 \text{ mm}$ y 0.75 ± 0.02 , respectivamente en el estudio centrado en 6mm x 6mm. Al aplicar un t-test no pareado en el análisis de los parámetros cuantitativos de la zona avascular foveal entre el grupo de estudio y el grupo control, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para cada uno de ellos en el caso del estudio centrado en 3mm x3 mm: área ($p=0.0004$), perímetro ($p=0.05$) y circularidad ($p=0.0001$) para un intervalo de confianza del 95%. En el caso del estudio angiográfico centrado en 6mm x6 mm, las diferencias no fueron estadísticamente significativas para el área ($p=0.4092$) y el perímetro ($p=0.6830$), pero sí lo fueron para la circularidad ($p=0.0001$). Tanto en el estudio de 3mm x 3mm como en el de 6mm x 6mm, la circularidad de la FAZ presentó diferencias con alta significancia estadística siendo siempre mayor en el grupo de pacientes sanos, en comparación al grupo de pacientes diabéticos (Gráfico 3).

Para evaluar la correlación entre los parámetros cuantitativos de la zona avascular foveal obtenidos con el mapa centrado en 3mm x 3mm y con el centrado en 6mm x 6mm, se utilizó un t-test pareado. Con este análisis, se demostró que no existe diferencia

estadísticamente significativa entre ninguno de los parámetros evaluados: área ($p=0.1153$), perímetro ($p=0.1617$) y circularidad ($p=0.5613$).

Al realizar el estudio de análisis de varianza entre varios grupos, se compararon los parámetros más relevantes obtenidos previamente contrastando 3 grupos por separado (pacientes del grupo de estudio con DM tipo 1, pacientes del grupo de estudio con DM tipo 2 y pacientes sanos del grupo control). Consistentemente con los resultados anteriormente descritos, la diferencia entre el grosor de la capa de células ganglionares y el grosor macular central al contrastar los 3 grupos, no fue estadísticamente significativa ($p=0.734$ y $p=0.144$ respectivamente). Mientras que, al comparar la circularidad de la FAZ entre los 3 grupos, se obtuvo una diferencia con alta significancia estadística ($p=0.000041$).

www.bdigital.ulb.ve
Los parámetros cualitativos considerados fueron la presencia o no de microaneurismas y/o zonas avasculares en cualquiera de los mapas de angiografía estudiados. En este aspecto, no se evidenciaron zonas avasculares, pero se descubrió un (1) microaneurisma, tanto en el mapa angiográfico de 3mm x 3mm y de 6mm x 6mm, correspondiente a un (1) paciente del grupo de estudio, específicamente en el grupo de DM tipo 2 (Anexo 1).

Tabla 1: Características de la población y OCT de mácula estructural

	Edad	Duración DM	Sexo	GC	GMC
Estudio	55.29 ± 19.43	10.75 ± 7.24	47.06% F 52.94% M	80.86 ± 6.62	259.21 ± 21.74
Control	54.53 ± 17.96	N/A	76.47% F 23.53% M	82.03 ± 7.14	248.39 ± 21.29
p (CI 95%)	0.91			0.51	0.052

* Edad: años
 Duración DM: años
 GC: grosor de células ganglionares en micras
 GMC: grosor macular central en micras

Gráfico 1: Distribución de muestra por grupos

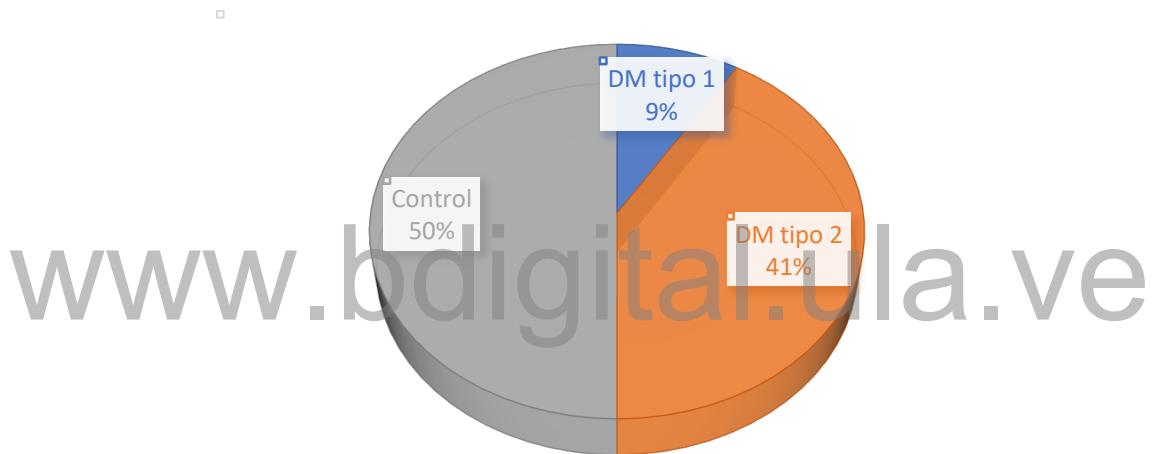


Gráfico 2.1: Distribución de grupos por edad

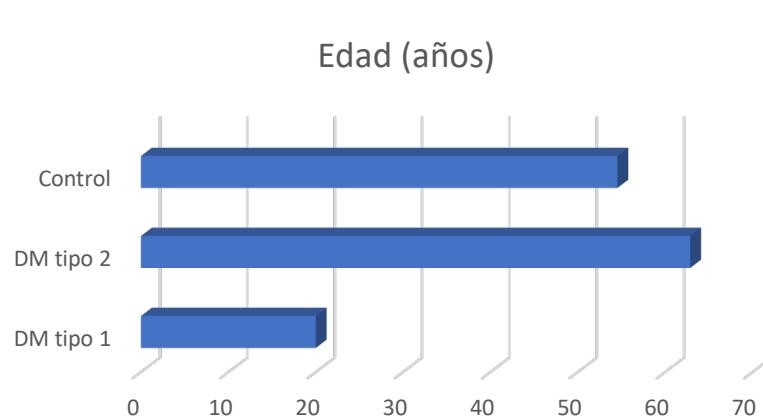


Gráfico 2.2: Distribución de grupos por edad

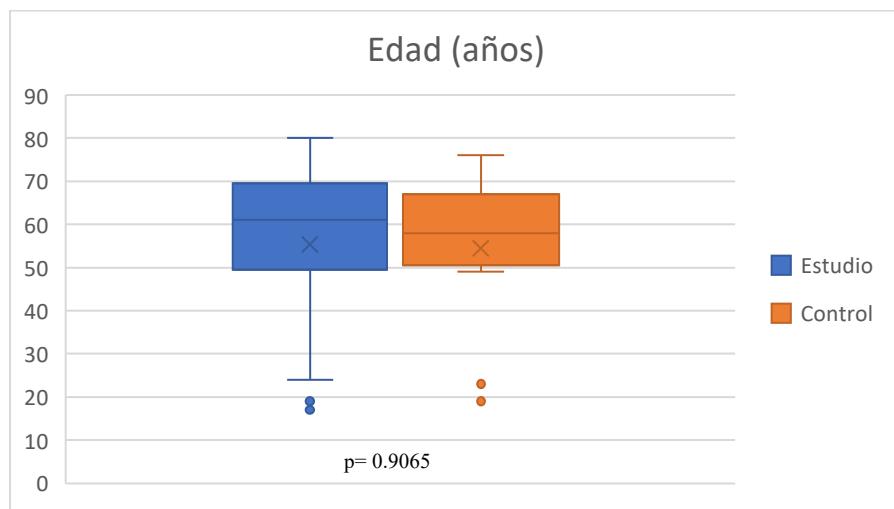


Tabla 2: Parámetros Cuantitativos Angiography 3x3 mm

	VD	PD	FAZ área	FAZ perímetro	FAZ circularidad
Estudio	15.30 ± 2.68	28.10 ± 4.26	0.27 ± 0.09	2.19 ± 0.39	0.69 ± 0.04
Control	15.02 ± 2.46	27.35 ± 3.86	0.36 ± 0.10	2.47 ± 0.38	0.74 ± 0.02
p (CI 95%)	0.66	0.46	0.004	0.005	0.0001

Tabla 3: Parámetros Cuantitativos Angiography 6x6 mm

	VD	PD	FAZ área	FAZ perímetro	FAZ circularidad
Estudio	12.45 ± 3.40	29.32 ± 8.67	0.32 ± 0.18	2.35 ± 0.58	0.70 ± 0.03
Control	12.38 ± 2.51	28.83 ± 6.28	0.35 ± 0.10	2.40 ± 0.38	0.75 ± 0.02
P (CI 95%)	0.93	0.80	0.41	0.68	0.0001

* VD: densidad vascular (mm^{-1})
 PD: densidad de perfusión (%)
 FAZ: zona avascular foveal
 Área: mm^2
 Perímetro: mm

Gráfico 3: Circularidad de la Zona Avascular Foveal

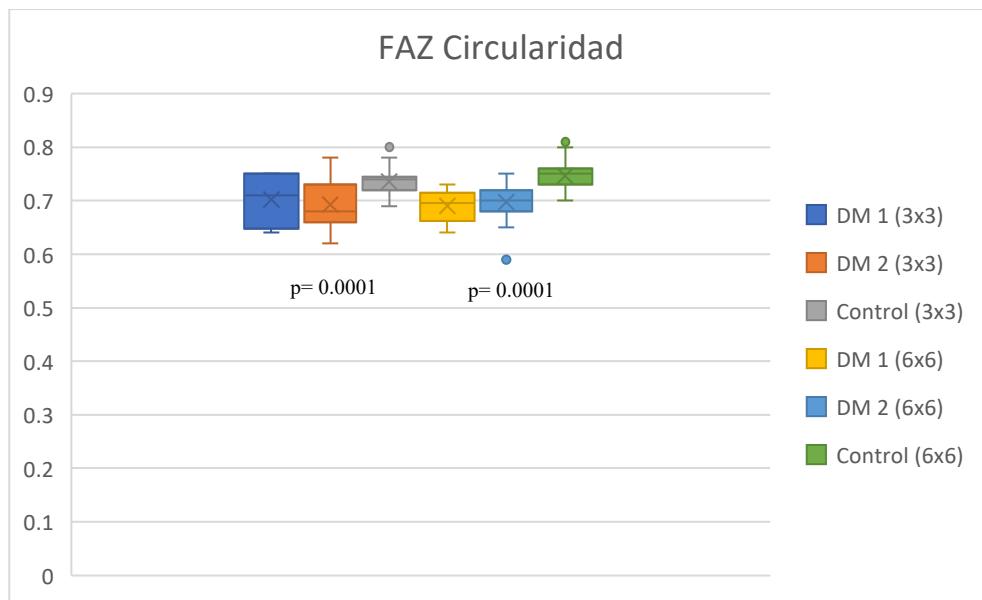


Gráfico 4: Grosor Macular Central

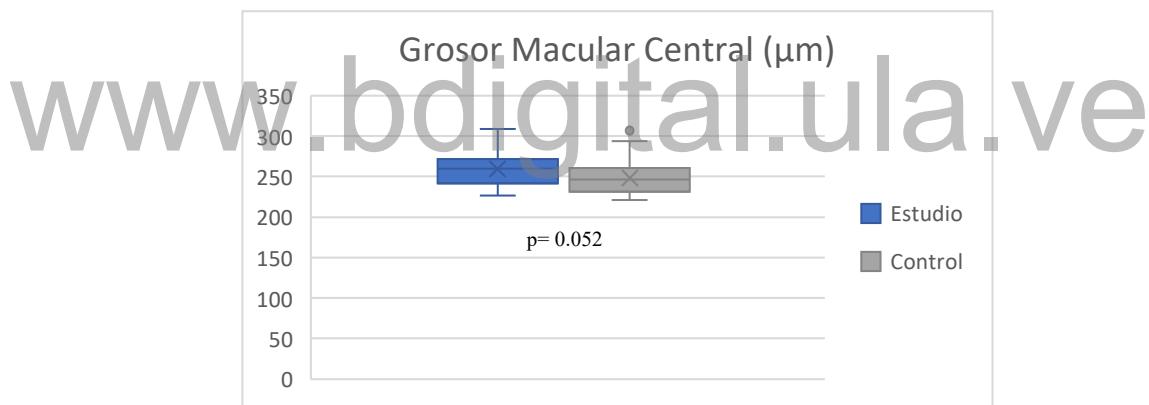


Gráfico 5: Grosor de la Capa de Células Ganglionares

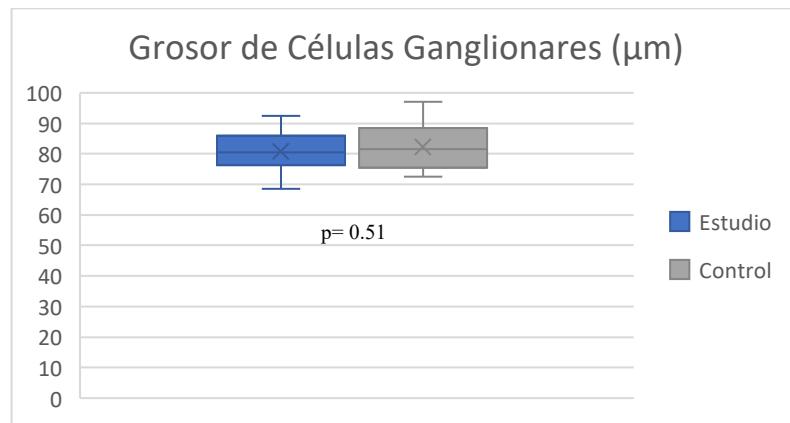


Gráfico 6.1: Correlación entre Duración de la DM y Grosor de Células Ganglionares

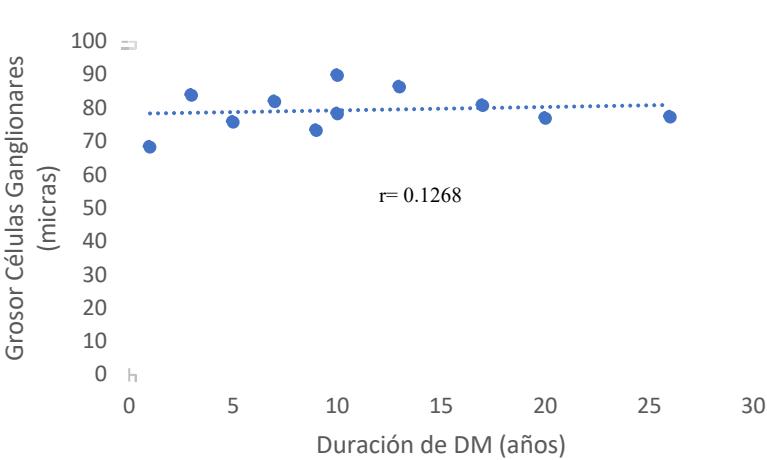


Gráfico 6.2: Correlación entre Duración de la DM y Grosor Macular Central

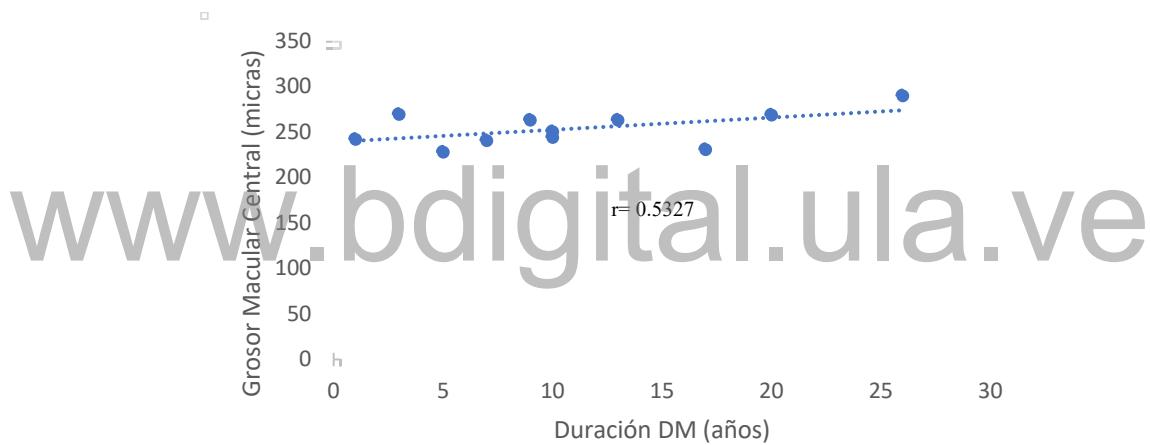
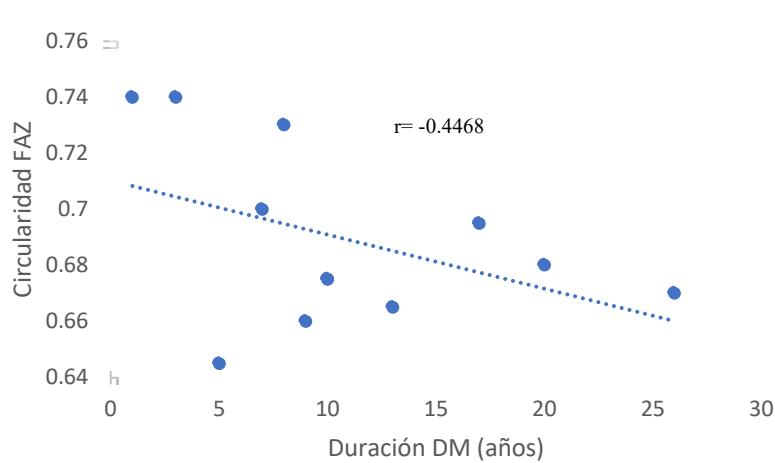


Gráfico 6.3: Correlación entre Duración de la DM y Circularidad de la FAZ



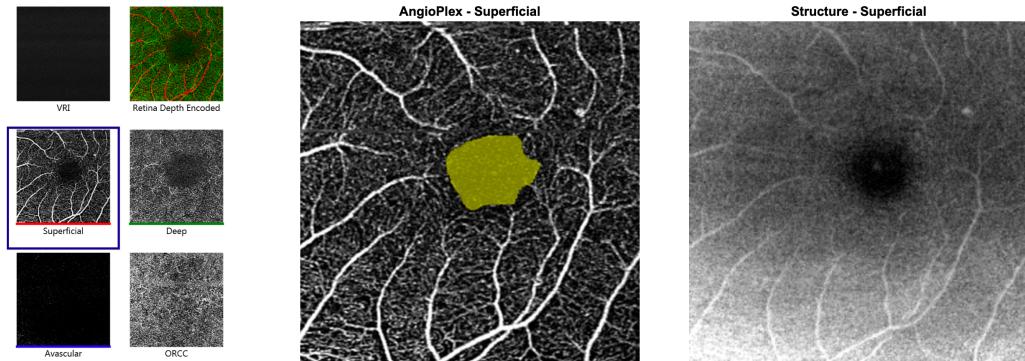
Anexo 1: Evidencia de microaneurisma en paciente de grupo de estudio

Name:	Garces, Karen	OS	UNIDAD OFTALMOLOGICA DE
ID:	12064966	Exam Date:	09-Feb-22
DOB:	21-Jan-73	Exam Time:	4:20 PM
Gender:	Female	Serial Number:	5000-4346
Technician:	Operator, Cirrus	Signal Strength:	8/10



Angiography Analysis : Angiography 3x3 mm

OD OS

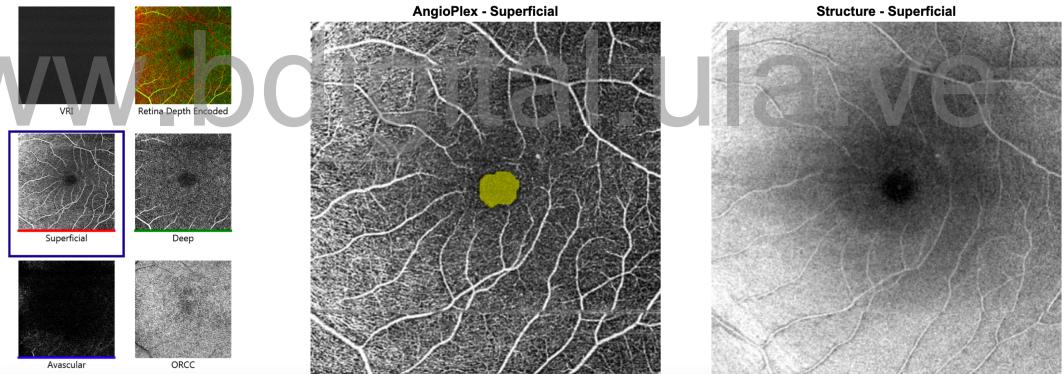


Name:	Garces, Karen	OS	UNIDAD OFTALMOLOGICA DE
ID:	12064966	Exam Date:	09-Feb-22
DOB:	21-Jan-73	Exam Time:	4:21 PM
Gender:	Female	Serial Number:	5000-4346
Technician:	Operator, Cirrus	Signal Strength:	9/10



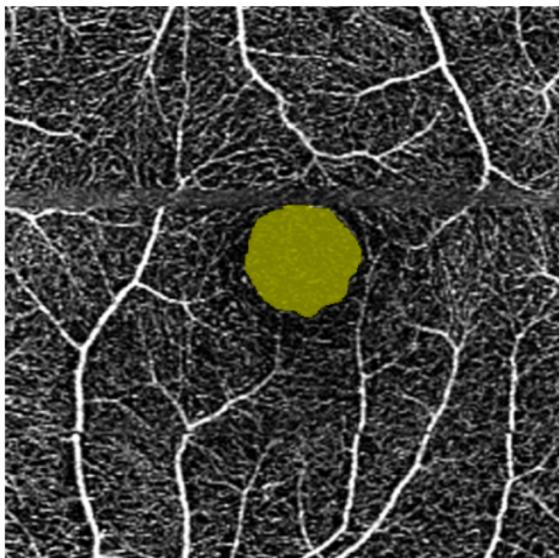
Angiography Analysis : Angiography 6x6 mm

OD OS



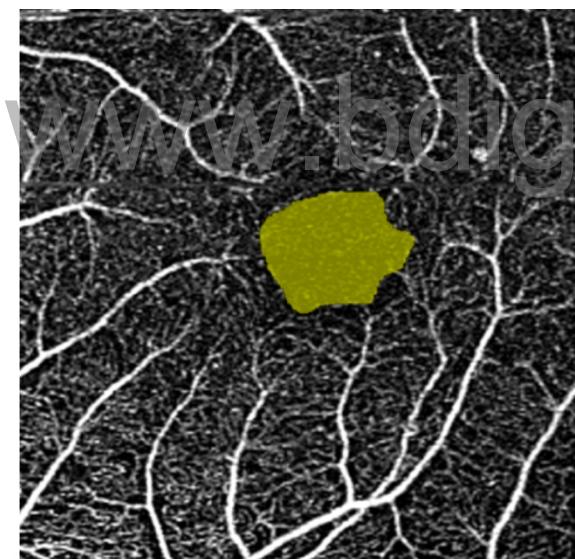
- * Microaneurisma señalado con círculo rojo.

Anexo 2: Comparación de la FAZ de paciente diabético sin retinopatía con paciente sano del mismo grupo etario



A

AngioPlex Metrix	
ETDRS Perfusion Density (%)	
Region	Density
Central	9.8 %
Inner	32.2 %
Full	29.6 %
Area	0.28 mm ²
Perimeter	2.17 mm
Circularity	0.74



B

AngioPlex Metrix	
ETDRS Perfusion Density (%)	
Region	Density
Central	8.8 %
Inner	28.1 %
Full	25.9 %
Area	0.37 mm ²
Perimeter	2.66 mm
Circularity	0.67

*

A: paciente del grupo control, sano, de 45 años de edad.

B: paciente del grupo de estudio, DM tipo 2, sin evidencia clínica de retinopatía, de 49 años de edad.

DISCUSIÓN

Se demostró a través del examen fundoscópico de la retina (*gold-standard*) por oftalmólogos especialistas en el área, que los pacientes diabéticos evaluados en esta investigación, no presentaban ningún signo clínicamente visible de retinopatía diabética para el momento del estudio. Sin embargo, como se ha señalado en la literatura, existen cambios cualitativos y cuantitativos en la microvasculatura retiniana evidenciables en pacientes diabéticos, aún sin retinopatía, cuando se comparan con una población de individuos sanos de grupo etario similar.

Con respecto al grosor macular central, se evidencia una diferencia no estadísticamente significativa ($p=0.052$) para un intervalo de confianza de 95% con un mayor grosor para el grupo de estudio que para el grupo control. Estos resultados difieren de lo revisado en trabajos previos, pero podrían ser reflejo de dos pacientes con membranas epirretinianas finas en el grupo de estudio. Al retirar estos pacientes del análisis, el grosor macular central sigue siendo mayor en el grupo de estudio. Sin embargo, el grosor de la capa de células ganglionares es mayor en el grupo control, a pesar de no ser una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.51$). Esto nos indica que, aun encontrando un resultado inesperado de aumento del grosor macular central en el grupo de estudio, el grosor de células ganglionares está disminuido en el mismo, lo que habla a favor del daño neural en la retina de pacientes diabéticos, incluso antes de presentar cualquier grado de retinopatía clínicamente visible. Lo cual demuestra que puede existir cierto grado de neuropatía que preceda a los cambios vasculares más precoces.

El rango de edades de los pacientes diabéticos estudiados es muy variable (55.29 ± 19.43 años) debido a la presencia de pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Por esta razón, se realizan también cálculos diferenciando ambos grupos y comparándolos por separado con el grupo control. No obstante, para compensar esta gran variabilidad, el grupo control se constituyó con pares de edad (± 5 años) de cada uno de los participantes del grupo de estudio, con un promedio de diferencia de edad de ± 2.29 años.

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la enfermedad, podemos observar que la duración promedio en el grupo de estudio fue mayor a 10 años, y esto se correlacionó de forma lineal positiva con el grosor macular central, y de forma lineal negativa con la circularidad de la zona avascular foveal. Es decir, mientras mayor sea la duración de la enfermedad, mayor grosor macular central y menor circularidad en la zona avascular foveal. Esto reitera, el gran valor predictivo del tiempo con diagnóstico de DM para desarrollo y progresión de cambios vasculares y de retinopatía. La prevalencia de retinopatía, aumenta hasta un 60% a partir de los 10 años de diagnóstico y se eleva a un 80% a los 15 años.²⁰

Los parámetros cuantitativos de densidad vascular y densidad de perfusión, no presentaron cambios estadísticamente significativos entre los dos grupos. Los cambios más resaltantes, se demostraron en los parámetros cuantitativos de la zona avascular foveal (FAZ), los cuales fueron registrados tomando mediciones manuales de la misma. Específicamente la circularidad de la FAZ obtuvo una diferencia estadísticamente significativa tanto para la medición en 3×3 mm como en 6×6 mm ($p=0.0001$ en ambos casos). Valores que concuerdan con lo publicado en artículos similares, en los que se

demuestra que la zona avascular foveal en pacientes diabéticos se hace irregular a medida que progresá su enfermedad y pierde la arquitectura y estructura circular de los pacientes sanos. La pérdida de la circularidad de la FAZ es un buen indicador de amputación vascular y está asociado a progresión de maculopatía vascular (Anexo 2).

En un solo paciente se confirmó la presencia de hallazgos cualitativos, dado por la observación de un microaneurisma en el estudio angiográfico tanto en 3x3 mm como en 6x6 mm. Aunque esto sólo representa <6% del grupo de estudio, sin valor estadístico alguno, tiene un valor clínico de suma importancia. Con ello se demuestra que la angiografía por tomografía de coherencia óptica puede poner en manifiesto alteraciones que de otra forma serían indetectables por el ojo humano. Lo que sugiere que existen estadios preclínicos de retinopatía diabética que sí pueden determinarse a través de estudios complementarios como la angiografía por tomografía de coherencia óptica. Permitiendo entonces, orientar el uso de esta herramienta como un posible método de screening a futuro en pacientes diabéticos sin retinopatía.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La diabetes mellitus es una enfermedad altamente prevalente en nuestro medio, por tanto, nuestro reto como oftalmólogos es preservar la agudeza visual en estos pacientes. Para ello debemos entender la fisiopatología de los cambios que ocurren y establecer protocolos para la detección temprana de los mismos.

Con este trabajo podemos concluir que ciertos valores obtenidos en nuestra población concuerdan con lo reportado en la literatura. La disminución del grosor de células ganglionares en el grupo de estudio, corrobora la teoría neurodegenerativa, en la cual la pérdida de células neuronales en la retina ocurre de forma temprana e independiente a los cambios vasculares. Es necesario entonces, establecer esfuerzos que vayan dirigidos a este modelo fisiopatológico tanto en la evaluación oftalmológica del paciente diabético, como en su seguimiento y tratamiento.

Se apoya, además, la hipótesis de los cambios que ocurren a nivel microvascular en la retina de pacientes diabéticos, los cuales pueden no ser evidentes a nivel clínico en estadios muy tempranos de la enfermedad, pero que sí pueden detectarse a través de estudios de última tecnología como la angiografía por tomografía de coherencia óptica. En este estudio, el parámetro cuantitativo que mantuvo una diferencia estadísticamente significativa fue la circularidad de la zona avascular foveal. Coincidiendo con lo reportado en la literatura, dicha medida se ve disminuida en pacientes diabéticos cuando se compara con un grupo control sano de su mismo grupo etario. Esto se debe a la remodelación de los capilares

vasculares en los bordes de la misma, haciéndola irregular incluso en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el resto de los parámetros cuantitativos evaluados en este estudio (densidad vascular, densidad de perfusión, área y perímetro de la FAZ). Esto difiere de lo reportado previamente en la literatura y probablemente responda al tamaño de la muestra y la calidad de los estudios.

Finalmente, resaltamos que es vital ejecutar más estudios de investigación con respecto a este tema, utilizando una muestra de mayor número, tratando de equiparar los números de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, para poder realizar comparaciones de mayor significancia estadística. Se recomienda para futuros trabajos, utilizar como variable de correlación con los hallazgos encontrados, el control de la glicemia en el grupo de estudio. Además de la duración de la enfermedad, se ha investigado extensamente el efecto de la hiperglicemia en pacientes diabéticos en el desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía. Por esta razón, los valores de glicemia y de hemoglobina glicosilada (HbA1c), deberían ser incluidos en el análisis de próximos estudios.

Podemos aseverar que la angio-OCT tiene el potencial para convertirse en una herramienta útil en el tamizaje de pacientes diabéticos sin retinopatía, pero es una tecnología altamente sensible a artefactos de proyección, movimiento y parpadeo, lo cual dificulta la obtención de imágenes de calidad en pacientes poco colaboradores o con cierta opacidad de medios. El impacto de trabajos de mayor envergadura sería incommensurable si se lograran modificar las clasificaciones actuales de retinopatía diabética, incluyendo ahora estados preclínicos diagnosticables por angiografía con tomografía de coherencia óptica e incluso

estadios pre-vasculares correspondientes al daño neurodegenerativo. De esta manera, se abriría paso no sólo a nuevos esquemas de abordaje y seguimiento de los pacientes, sino a un mundo de posibilidades en el uso de esta nueva herramienta diagnóstica.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA

1. Shimizu Y. World report on vision [Internet]. Vol. 214, World health Organization. 2019. 1–160 p. Available from: https://www.who.int/health-topics/blindness-and-vision-loss#tab=tab_1
2. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna. 2018;3(2):71–6.
3. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. Eye. 2021;35(1):149–61.
4. Zhang B, Chou Y, Zhao X, Yang J, Chen Y. Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis. Am J Ophthalmol [Internet]. 2021;222:226–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.032>
5. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jun 1;128:40–50.
6. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). Vol. 2017, Journal of Ophthalmology. Hindawi Limited; 2017.
7. Verma A, Rani PK, Raman R, Pal SS, Laxmi G, Gupta M, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and Spectral domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) Study in individuals with diabetes, but no

- diabetic retinopathy. Eye [Internet]. 2009;23(9):1824–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2009.184>
8. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.
 9. Vujosevic S, Cunha-Vaz J, Figueira J, Löwenstein A, Midena E, Parravano M, et al. Standardization of Optical Coherence Tomography Angiography Imaging Biomarkers in Diabetic Retinal Disease. Vol. 64, Ophthalmic Research. S. Karger AG; 2021. p. 871–87.
 10. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU, et al. Neurodegeneration in type 2 diabetes: Evidence from spectral-domain optical coherence tomography. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(11):6333–8.
 11. Zaky A, Askria A, Ellakwa A, El Sayed S, Elsayy M. Macular thickness assessment in diabetic patients without retinopathy. Menoufia Med J. 2022;35(2):821.
 12. Carrillo-Batalla E. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL (SD-OCT) Y SENSIBILIDAD AL CONTRASTE EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN RETINOPATÍA DIABÉTICA. 2018;
 13. Cao D, Yang D, Huang Z, Zeng Y, Wang J, Hu Y, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. Acta Diabetol [Internet]. 2018;55(5):469–77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1115-1>
 14. Akil H, Karst S, Heisler M, Etminan M, Navajas E, Maberley D. Application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a comprehensive review. Can J Ophthalmol. 2019;54(5):519–28.

15. Yang JY, Wang Q, Yan YN, Zhou WJ, Wang YX, Wu SL, et al. Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(3):513–20.
16. Lin A, Fang D, Li C, Cheung CY, Chen H. Reliability of foveal avascular zone metrics automatically measured by Cirrus optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2020;40(3):763–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01238-x>
17. Shiihara H, Terasaki H, Sonoda S, Kakiuchi N, Shinohara Y, Tomita M, et al. Objective evaluation of size and shape of superficial foveal avascular zone in normal subjects by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-28530-7>
18. Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(4):370–6.
19. Lim H Bin, Kang TS, Won YK, Kim JY. The Difference in Repeatability of Automated Superficial Retinal Vessel Density according to the Measurement Area Using OCT Angiography. *J Ophthalmol*. 2020;2020.
20. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(SUPPL. 1).