



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE

POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

**Quantificación de isquemia macular diabética: angiografía
por tomografía de coherencia óptica vs fluorangiografía**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA:

DRA. JENIFFER TRENADO LUNA

ASESOR DE TESIS

DR. SERGIO ROJAS JUÁREZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
PROFESOR TITULAR ANTE LA UNAM

DR. OSCAR BACA LOZADA
PROFESOR ADJUNTO

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
PROFESOR ADJUNTO / JEFE DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

DR. JAIME LOZANO ALCAZAR
DIRECTOR MÉDICO

DRA. STEPHANIE VOORDUIN RAMOS
SUBJEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. SERGIO ROJAS JUÁREZ
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, José Luis y Norma Angélica, por apoyarme en cada una de mis decisiones, en todo el camino a lo largo de mi vida y mi preparación. Por enseñarme de valores, de responsabilidad, por ayudar a forjarme como la persona que soy, por creer en mí y por su amor.

A mi asesor, Dr. Sergio Rojas, por dar forma a mis ideas, aterrizarlas, mejorarlas y modificarlas. Por sus consejos, todas las sugerencias, revisiones y el apoyo.

A mi prometido, Alejandro, que en cada paso de esta residencia ha sido mi mano derecha, mi mejor amigo, mi confidente y mi psicólogo. Me ha apoyado en cada cambio, en los días buenos, malos y cansados e incluso con cada trabajo difícil.

Al Dr. Héctor Pérez Cano, por la revisión de mi protocolo, las modificaciones realizadas, y, sobre todo, la enseñanza de investigación en los cursos impartidos.

A mis hermanos que han ayudado a la formación de mi carácter, de mi sentido de responsabilidad, y del ejemplo que quiero brindarles.

A mis compañeros y amigos porque hicieron de estos tres años una experiencia inigualable, con mucho aprendizaje, muchas aventuras. Con quienes compartimos buenos y malos momentos y con quienes podíamos hablar simplemente del día, de un paciente difícil o de algún error y estaban ahí ya sea para un consejo, apoyo o para relajarnos juntos.

A mis profesores quienes participaron en mi formación académica y personal.

ÍNDICE

Presentación	2
1. Introducción	3
2. Protocolo de Investigación	
2.1. Justificación.....	15
2.2. Planteamiento del problema.....	15
2.3. Pregunta de Investigación.....	16
2.4. Objetivos.....	16
2.5. Hipótesis.....	16
3. Metodología	
3.1. Diseño del estudio	17
3.2. Población y muestra.....	17
3.2.1. Población objetivo.....	17
3.2.2. Muestra.....	17
3.2.3. Criterios de selección.....	17
3.2.3.1. Criterios de inclusión.....	17
3.2.3.2. Criterios de exclusión.....	18
3.2.3.3. Criterios de eliminación.....	18
3.3. Procedimiento.....	19
3.3.1. Cuantificación de la zona avascular foveal.....	20
3.3.2. Grosor coroides y de capas retinianas.....	21
3.3.3. Área de los vasos retinianos.....	22
3.3.4. Clasificación de la isquemia macular diabética mediante la OCTA.....	22
3.4. Análisis estadístico	23
3.5. Variables	24
4. Resultados	26
5. Discusión	32
6. Conclusiones	36

Apéndices

1. Aspectos éticos.....	37
2. Aspectos de bioseguridad.....	38
3. Recursos financieros	38
4. Cronograma de actividades.....	39
5. Consentimiento informado.....	40

Referencias bibliográficas	42
---	----

PRESENTACIÓN

Título: Cuantificación de isquemia macular diabética: angiografía por tomografía de coherencia óptica vs fluorangiografía

Investigadores:

Investigador Responsable: Dra. Jeniffer Trenado Luna

Asesor de Tesis:

Dr. Sergio Rojas Juárez

Médico Cirujano Oftalmólogo, Adscrito al Departamento de Alta Especialidad de Retina. Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. I.A.P.

Fecha de inicio y finalización de Investigación.

Inicio: Abril 2018

Finalización: Enero 2020

Correspondencia.

Departamento de Retina

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

La retina humana tiene una gran demanda de oxígeno, la cual es suministrada por dos capas vasculares. A su vez, se divide en porciones internas y externas con diferente irrigación. La retina interna es suministrada por la circulación retiniana, mediante la arteria central de la retina en sus dos tercios anteriores. La porción retiniana externa, la cual es avascular, obtiene el oxígeno primariamente por difusión de la circulación coroidea y mínimamente por la circulación retiniana.¹

La mácula es el área central, y anatómicamente la porción posterior, de la retina con un diámetro aproximado de 6 mm. Su centro corresponde a la fovea, la cual tiene 1.5 mm de diámetro, que contiene la mayor densidad de conos por mm². En el centro de la fovea se encuentra la foveola, una depresión de 350 µm de diámetro, que carece de capilares, dado que no tiene capas de la retina interna. La parafóvea es un cinturón de 0.5 mm de ancho que rodea al margen foveal, y rodeando a la parafóvea está la perifóvea con 1.5 mm de ancho.²

La irrigación de la mácula es suministrada por tres plexos capilares. El plexo capilar superficial, que se encuentra sobre la capa de fibras nerviosas o sobre la capa de fibras ganglionares; el plexo capilar medio, localizado en los bordes internos de la capa nuclear interna (CNI); y el profundo, que está igualmente en la CNI, pero en sus bordes externos.¹

Se ha reportado que el plexo capilar profundo contribuye del 10-15% del suministro de oxígeno de los fotorreceptores. La foveola y zona perifoveolar, que son avasculares, obtienen el oxígeno de la coriocapilaris, aunque también contribuyen los capilares retinianos parafoveolares en la difusión lateral. Esta zona sin capilares

se llama zona avascular foveal (ZAF), y su tamaño puede variar incluso en personas sanas. ¹

El aumento de la ZAF puede deberse a patologías vasculares retinianas, incluyendo retinopatía diabética (RD), retinopatía hipertensiva, oclusión de vena retiniana y anemia de células falciformes, por la disminución del flujo capilar perifoveal que conlleva a isquemia retiniana crónica. ³

Un tipo de isquemia retiniana crónica, que es una causa importante de pérdida visual en pacientes con diabetes mellitus, es la isquemia macular diabética (IMD).⁴ Su prevalencia reportada es del 7% aproximadamente en ensayos clínicos.⁵ El diagnóstico aún se basa en el tamaño y la apariencia de la ZAF usando una fluorangiografía (FAG), y se caracteriza por el incremento de su área, los márgenes alterados y la pérdida o anomalías de los capilares retinianos circundantes.^{1,6}

Medición de la ZAF

El diámetro normal de la ZAF varía entre 0 y 1000 μm , pero usualmente mide entre 500 y 600 μm ; y su margen frecuentemente corresponde con el círculo interlineado en la rejilla de 300 μm de radio del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS).⁷ [Figura 1]

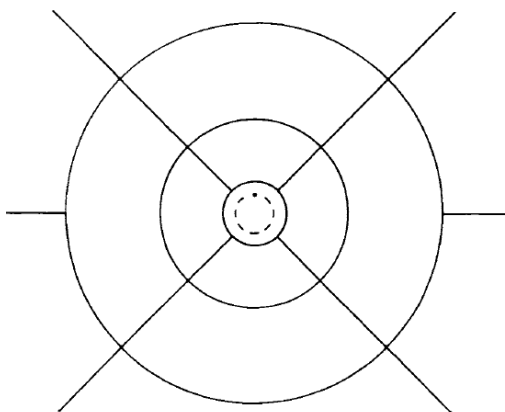


Figura 1. Rejilla del ETDRS. La rejilla está constituida por 3 círculos concéntricos, formados por líneas continuas en un fondo transparente, centrados en la mácula; y 4 líneas radiales que se extienden desde el círculo central en los meridianos 1:30, 4:30, 7:30 y 10:30. El radio del círculo central de línea continua corresponde a 1/3 de diámetro de disco (DD), considerado igual a 500 μm en el fondo de ojo; los radios del segundo y tercer círculo de líneas continuas corresponden a 1 DD, o 1500 μm , y a 2 DD, o 3000 μm , respectivamente. Los 10 subcampos formados por la rejilla son: (1), subcampo central, dentro del círculo central de línea sólida, (2), 4 subcampos internos (superior, nasal, inferior y temporal) entre el círculo interno de líneas continuas y el intermedio, (3), 4 subcampos más lejanos, entre el círculo intermedio y el externo, (4), un subcampo temporal más lejano, temporal al círculo externo entre los meridianos 7:30 y 10:30 para el ojo derecho o 1:30 a 4:30 para el ojo izquierdo. El último subcampo está formado por el círculo de líneas interlineadas, con radio de 300 μm en un fondo de ojo. Este se usa para estimar la ZAF. Hay 2 segmentos de líneas horizontales para facilitar la posición de la rejilla.⁷

Por convención, se establece que el diámetro del nervio óptico corresponde a 1500 μm . Tomando esto en cuenta, se compara el subcampo central, formado por el círculo central de líneas continuas de la rejilla que corresponde a 1000 μm o 1 mm de diámetro, con el nervio óptico de 1.5 mm para la medición de la ZAF.⁷

Cuando el margen de los capilares es regular, el evaluador compara el tamaño de la ZAF a medir con el área que abarca la misma dentro del círculo de líneas interlineadas y el subcampo central de la rejilla del ETDRS de la manera siguiente:

- Grado 0: ZAF < el área del círculo que tiene 300 μm de radio (línea interlineada)
- Grado 1: ZAF = el área del círculo que tiene 300 μm de radio

- Grado 2: ZAF > el área del círculo que tiene 300 μm de radio, pero <500 μm de radio
- Grado 3: ZAF \geq el área del círculo que tiene 500 μm de radio
- Grado 8: no se puede determinar ⁷

Cabe mencionar la existencia de las zonas de isquemia papilomacular, que son áreas retinianas adicionales no contiguas a la ZAF sin perfusión, y se ubican entre el borde temporal del disco óptico y el borde nasal de la ZAF a lo largo del rafe nervioso papilomacular. ⁸

Fisiopatología de la isquemia macular diabética

La diabetes mellitus tiende a inducir cambios fisiopatológicos que conllevan a la oclusión de los capilares. Se pueden dividir en tres categorías: (1) cambios en el lumen, (2) cambios en los componentes celulares de la pared vascular y del tejido de soporte como la membrana basal, y (3) alteraciones en los componentes extracelulares. El cambio detectable más temprano en la IMD es la modificación estructural de la membrana basal de los capilares retinianos. En condiciones normales, la membrana basal es una estructura hecha de colágeno tipo IV que da soporte a las células endoteliales capilares y a los pericitos. En la isquemia, la membrana basal se engruesa, acumula colágeno tipo IV y III, y disminuye el heparán sulfato resultando en una función inadecuada que incrementa la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).⁹

Otro cambio importante ocurre en los pericitos, los cuales proveen de soporte estructural y funcional a la retina. Funcionalmente, los pericitos controlan la división

y la diferenciación de las células endoteliales capilares. En la isquemia, aumenta su apoptosis, ocluyendo el lumen capilar. La pérdida de capilares en áreas cercanas a la ZAF provoca mayor isquemia.^{5,9} Adicionalmente, se incrementan las citocinas inflamatorias y la agregación plaquetaria, provocando menor deformabilidad de los eritrocitos y leucocitos.⁹

Cambios anatómicos retinianos asociados

Estudios anteriores han revelado la relevancia de la isquemia macular, definida en el reporte 11 del ETDRS desde 1980, como un predictor esencial sobre el pronóstico de los pacientes con retinopatía diabética. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado una asociación entre la presencia de IMD y la pérdida visual. Otros estudios han sugerido la asociación de IMD con efectos adversos, o menores resultados favorables en los pacientes con edema macular, independientemente del tratamiento previo con intravítreos o fotocoagulación láser.⁸ En un análisis de los ensayos de *RIDE* and *RISE* se demostró que los pacientes con IMD progresaron a neovascularización, aún con el tratamiento intravítreo de Ranibizumab, antes que los pacientes con perfusiones normales.^{10,11}

La relación entre la IMD y los cierres capilares que rodean la ZAF ya se ha estudiado, pero pocos estudios se han enfocado en los vasos de otras áreas de la retina. Aún así, el calibre de los vasos retinianos es un marcador de la presencia o gravedad de enfermedades como la RD, el glaucoma, o la hipertensión arterial sistémica.^{12,13}

Por otra parte, Byeon, *et al.* (2009)¹³ han reportado daño a la capa de células ganglionares en la fóvea, y adelgazamiento de las capas internas de la retina, en

pacientes con IMD. Scarinci F., *et al.* (2015)¹ encontraron también adelgazamiento de las capas retinianas externas.

Fluorangiografía

La FAG ha sido el estándar de oro para el diagnóstico y estadificación de la retinopatía diabética desde 1961.¹⁴ Los fundamentos de la fluorangiografía se basan en los principios de la luminiscencia y fluorescencia. El colorante usado es la fluoresceína sódica, un hidrocarburo cristalino de color anaranjado y peso molecular de 332.306 g/Mol; el cual se difunde con rapidez a través de la coriocapilaris, y permite observar la vasculatura retiniana. La fluoresceína absorbe la luz en un rango de 465 a 490 nm y emite luz entre los 500 y los 600 nm; la cual es detectada por una cámara de angiografía que emplea filtros de excitación y absorción. Las fotografías son tomadas secuencialmente en un lapso entre los primeros 8 a 10 segundos y los 20 minutos posteriores al momento de la inyección. La FAG permite valorar los hallazgos de hiperfluorescencia e hipofluorescencia, que apoyan el diagnóstico y seguimiento de numerosas enfermedades vasculares y exudativas retinianas.¹⁵

Sin embargo, la FAG requiere suministros específicos, personal capacitado, consume bastante tiempo, y actualmente es un método poco eficiente en cuanto a costo-beneficio.¹⁶ Además, es una técnica invasiva que implica la punción venosa de fluoresceína, que conlleva a efectos secundarios que pueden ir de leves hasta graves.¹⁴ Las reacciones leves son aquellas que presentan efectos transitorios, y se resuelven por completo sin ningún tratamiento, como la náusea y el vómito. Las moderadas requieren de alguna intervención, como la tromboflebitis, el prurito, la

urticaria, la fiebre, la necrosis tisular local o la desorientación, y, en su mayoría, se resuelven por completo. Sin embargo, las reacciones graves pueden tener una recuperación variable, o resultan en casos como edema laríngeo, broncoespasmo y choque anafiláctico, e incluso infarto al miocardio y convulsiones.¹⁵

Estas limitaciones y posibles reacciones indeseables han llevado a investigar y desarrollar otro tipo de tecnologías, como la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA), que ofrecen una alternativa a la FAG.

Tomografía de Coherencia Óptica

En 1991, Huang D, *et al.*¹⁷ desarrollaron la técnica de tomografía de coherencia óptica (OCT), que permitió la obtención de imágenes bidimensionales no invasivas transversales de microestructuras internas de sistemas biológicos; usando el principio de la interferometría de baja coherencia.

A esta técnica le siguieron múltiples avances que permitieron obtener imágenes *in vivo* de la retina. Posteriormente, en 2001, la tomografía de coherencia óptica de dominio-tiempo generaba imágenes de 15 μm de resolución a 400 escaneos tipo A (A-scans) por segundo. En el 2006, la tomografía de coherencia óptica de dominio-espectral consistió en una fuente de luz de 840 nm que realizaba 400-50,000 A-scans por segundo con una resolución de 3 a 10 μm . Ese mismo año, Makita S., *et al.* (2006)¹⁸ desarrollaron una técnica de angiografía no invasiva en tercera dimensión, en la que se podía observar la vasculatura ocular integrando imágenes de flujo; esto dio las bases para la OCTA.

Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica

Kim D.Y., *et al.* (2011)¹⁹ desarrollaron una técnica de tomografía de coherencia óptica dominio-Fourier para la obtención de imágenes *in vivo* de la microcirculación retiniana con el método de contraste basado en movimiento. Los A-scans a velocidad de 125 kHz redujeron los artefactos de movimiento e incrementaron el área de escaneo comparado con métodos previos. En la actualidad se encuentran en el mercado distintos equipos con esta tecnología. [Tabla 1]

Tabla 1. Comparación de diferentes equipos de OCTA.

	Nidek Angio Scan	AngioVue	Angio eXpert	Triton OCT	Spectralis OCT	AngioPlex
Exploración por segundo	53 000	70 000	70 000	100 000	85 000	68 000
Seguimiento de ojo	sí	no		no	sí	sí
Algoritmo de análisis	OMAG modificado	SSADA		OCTARA	Amplitud decorrelación	OMAG
Fuente de luz	880 nm	840 nm	855 nm	1050 nm	870 nm	840 nm
Segmentación	Evalúa plexo superficial, profundo, retina externa y coriocalpilar	Evalúa plexo superficial, profundo, retina externa y coriocalpilar	Evalúa plexo superficial y profundo	Evalúa plexo superficial, profundo, retina externa y coriocalpilar	Evalúa plexo superficial, profundo, retina externa y coriocalpilaris	Evalúa plexo superficial, profundo, retina externa y coriocalpilar
Área de imagen	3x3 mm, 6x6 mm, 9x9 mm scans plus 12x9 mm	3x3 mm, 4.5x4.5 mm, 6x6 mm, 8x8 mm	3x3 mm a 8x8 mm	3x3 mm, 4.5x4.5 mm, 6x6 mm, mosaico de 12x9 mm	30°x30°, 20°x20° y 15°x15°	3x3 mm, 6x6 mm, 8x8 mm, 12x12 mm
Tiempo de adquisición de imagen	40 segundos	3 segundos	3 segundos		Modo rápido: 19 ms modo alta resolución: 38 ms	3.8 segundos

OMAG=Microangiografía óptica basada en OCT, SSAD= angiografía de decorrelación de amplitud de espectro dividido, OCTARA= análisis de radio angiografico por OCT.

La OCTA tiene la capacidad de crear imágenes por medio de la detección del movimiento de los eritrocitos en los vasos sanguíneos mediante la suma de múltiples A-scans que forman imágenes de escaneos tipo B (B-scans) de la retina. Estos B-scans obtenidos secuencialmente en la misma localización generan una imagen tridimensional no invasiva de la vasculatura retiniana. El espectro de ondas de la OCTA se divide en bandas estrechas que, gracias a diferentes algoritmos, calculan la decorrelación de amplitud de reflectancia en un solo lugar, permitiendo visualizar en alta resolución las dimensiones de la vasculatura retiniana.^{15, 20, 21}

Con la OCTA se pueden evaluar las cuatro capas vasculares: (1) la red vascular superficial, conformada por la capa de células ganglionares y de fibras nerviosas, (2) la red vascular profunda, conformada por capilares entre las capas plexiforme interna y externa, (3) la retina externa, formada por los fotorreceptores, (4) y la coriocapilaris.¹⁵ Además, facilita el diagnóstico preciso y el seguimiento de las enfermedades vasculares de la retina, ya que las características morfológicas y de perfusión se pueden obtener instantáneamente. Asimismo, puede detectar los cambios tempranos provocados por enfermedades de la retina, como la remodelación de la ZAF, la tortuosidad vascular, el estrechamiento del lumen de los vasos, y la dilatación de los capilares, que no pueden verse en la FAG del mismo modo.¹⁶

Sus desventajas radican en el hecho de que no reporta extravasaciones, ni detecta el flujo sanguíneo muy lento como en algunos pólipos o microaneurismas. Además, la sombra de los vasos más grandes superficiales genera artefactos al evaluar las capas profundas, presenta errores de segmentación y una falta de algoritmos automáticos ideales para resolverlos, se necesita de una buena fijación por parte del paciente, tiene gran sensibilidad a los mínimos movimientos oculares y pocos

algoritmos óptimos que corrijan estos movimientos, se observan artefactos, y aún existe discrepancia entre las mediciones con diferentes dispositivos comerciales.¹⁵ Con la expectativa del advenimiento de corrección de errores y mejoría en esta tecnología, es que sigue siendo una gran promesa y herramienta útil para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades retinianas, sugiriendo que pudiese convertirse en el estándar de oro en patologías como la isquemia macular diabética.

Análisis estadístico para la comparación de una nueva herramienta diagnóstica

Previo a la implementación de nuevas herramientas diagnósticas de medición para la aplicación clínica o de investigación, se debe establecer la confiabilidad de estas. La confiabilidad se define como la medida en que las herramientas diagnósticas se pueden replicar; además refleja el grado de correlación y el nivel de acuerdo entre las mediciones realizadas. Matemáticamente, representa la razón entre la varianza verdadera y la suma entre la varianza verdadera más la varianza de error. El valor de confiabilidad varía entre 0 y 1, con valores más cercanos a 1 representando una mayor confiabilidad. Deben distinguirse dos tipos de confiabilidad estadística; aquellas en las que se determina el grado de concordancia conseguido en los resultados cuando se repite la medición con el mismo instrumento en condiciones idénticas, y aquellas en las que se determina hasta qué puntos los resultados obtenidos con diferentes instrumentos de medida, o con diferentes observadores, concuerdan o son equivalentes. Comúnmente, el coeficiente de correlación de Pearson, la prueba de t pareada, y la gráfica de Bland-Altman, se han usado para evaluar la confiabilidad. Sin embargo, la prueba de t pareada y la gráfica de Bland-

Altman son métodos para analizar el nivel de acuerdo, y el coeficiente de correlación de Pearson es sólo una medida de correlación; y, por lo tanto, no son ideales para la confiabilidad.²²

El análisis estadístico adecuado debe reflejar tanto el grado de correlación como el nivel de acuerdo entre las mediciones, y el coeficiente de correlación intraclase (CCI) es un índice óptimo para esta tarea. Éste se calcula mediante los cuadrados de las medias obtenidos mediante un análisis de varianza, es decir, la proporción de varianza total debida a la varianza de los pacientes. Los valores del CCI pueden oscilar entre 0 y 1, donde el 0 es la ausencia de concordancia, y el 1, es la concordancia o confiabilidad absoluta de los resultados obtenidos. Los valores debajo del 0.4 representan baja confiabilidad, valores entre 0.4 y 0.75 representan una regular y los mayores de 0.75 una excelente confiabilidad.²³

Actualmente, el CCI se utiliza para estimar la confiabilidad entre evaluadores, la prueba-reprueba y la concordancia intraevaluador para el análisis de la precisión de las nuevas pruebas diagnósticas.²³

Comparación OCTA vs FAG

Estudios previos han comparado la OCTA con la FAG para la evaluación de la isquemia macular diabética. Botto de Barros-G JM *et al.* (2016)¹⁴ no encontraron diferencia significativa entre el área obtenida con la FAG y la OCTA en pacientes con IMD. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) interevaluador para la medición de la ZAF entre ambos estudios demostró concordancia y reproducibilidad usando el software *ImageJ*; permitiendo medidas de mayor resolución.

Por otro lado, La Mantia A., *et al.* (2019)²⁰ reportaron una concordancia o nivel de acuerdo moderado para el CCI entre la FAG y la OCTA de fuente de barrido para la medición del diámetro horizontal de la ZAF, y un buen nivel de acuerdo para el diámetro vertical y el área de la misma. Se confirmó que la OCTA de fuente de barrido es útil para los análisis cuantitativos de la ZAF.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue comparar la FAG y la OCTA para el diagnóstico y cuantificación de la isquemia macular diabética. Vale la pena mencionar que estudios como Bradley P.D. *et al.* (2016)¹⁰ utilizaron un análisis de kappa ponderada (κ) para el nivel de acuerdo, basando los resultados en la propiedad ordinal de sus variables: los puntajes del ETDRS.²⁴ En este estudio se analizó el área de la ZAF como una variable continua, utilizando el coeficiente de correlación intraclass, por lo que la concordancia fue independiente de los grados del ETDRS, y, por tanto, resultó en un análisis más confiable y objetivo.

A diferencia de Botto de Barros-G JM *et al.* (2016)¹⁴ o La Mantia A., *et al.* (2019)²⁰, que sólo compararon la FAG con la OCTA, este estudio incluyó mediciones verticales de las diferentes capas retinianas y su relación con la isquemia macular, lo que permite un análisis multidimensional entre las técnicas de imagenología y las correlaciones topográficas con IMD dentro de la misma muestra.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La IMD es una importante causa de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética. Su diagnóstico puede ser de utilidad para los médicos y pacientes en el tratamiento, ya que es un factor de mal pronóstico que interfiere con la toma de decisiones clínicas, y los pacientes se beneficiarán en menor medida de intervenciones como láser focal o terapia intravítrea.¹⁰⁻¹¹

Dado que la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz es un hospital de referencia con un volumen alto de pacientes representativo de la población mexicana, es posible realizar este estudio para comparar el diagnóstico y cuantificación de la isquemia macular diabética mediante la OCTA y FAG.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han realizado estudios previos usando la FAG para establecer y definir la importancia de la isquemia macular, definida en el reporte 11 del ETDRS.⁷ Actualmente se considera como un predictor importante en el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus.

Estudios previos han reportado daño a la capa de células ganglionares en la fóvea, pérdida de las capas internas y cambios en las capas externas de la retina, incluyendo la disrupción de la membrana limitante externa y la unión del segmento interno y externo de los fotorreceptores, así como el engrosamiento de la capa nuclear y de los fotorreceptores.^{5,13}

Tomando en cuenta la importancia del diagnóstico de isquemia en el pronóstico de la progresión de la retinopatía diabética, y en la respuesta a los tratamientos actuales, es que surge la necesidad de realizar este estudio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La OCTA puede diagnosticar y cuantificar la IMD de manera equivalente a la FAG?

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar el uso de la FAG y la OCTA en el diagnóstico y cuantificación de la IMD.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar análisis descriptivos y de frecuencia de los antecedentes personales patológicos, los años de evolución de DM, el género y edad, los grados de retinopatía diabética y los grados de isquemia macular.
- Evaluar la relación entre la ZAF, las capas de la retina, el promedio del área de los vasos retinianos, la presencia de neovascularización y la agudeza visual.

HIPÓTESIS

La OCTA puede diagnosticar y cuantificar la IMD de manera equivalente a la FAG.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, ambispectivo y transversal.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población Objetivo

Pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, retinopatía diabética modificada por láser y con sospecha de isquemia macular.

Muestra

La muestra fue seleccionada a través de muestreo no probabilístico por conveniencia en un periodo de Mayo de 2018 a Marzo de 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa, proliferativa y modificada por láser que se les haya solicitado una FAG con fines diagnósticos o terapéuticos
- Ambos géneros

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de oclusiones venosas o arteriales, distrofias maculares congénitas, inflamación del segmento posterior, degeneración macular relacionada a la edad, cicatrices de cualquier etiología, o membrana epirretiniana
- Pacientes con cataratas u alguna otra opacidad de medios que no permitan la obtención de imágenes de buena calidad
- Pobre fijación que lleve a movimiento o artefactos
- Pacientes que no acudan dentro de un periodo de 1 semana a 1 mes después de ser contactados vía telefónica a realizarse el estudio de OCTA

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico electrónico
- Pacientes que no cuenten con estudios completos de OCTA y FAG
- Pacientes con mala calidad en imágenes obtenidas

PROCEDIMIENTO

Este estudio fue previamente aprobado por los comités de ética e investigación de la institución, y se realizó de acuerdo con los estatutos de la Declaración de Helsinki. Se obtuvieron firmas de consentimiento informado de cada paciente previo a su inclusión en el estudio. La muestra consistió en pacientes con cualquier estadio de retinopatía diabética, quienes fueron categorizados dependiendo del grado de esta. A todos los pacientes se les realizó una revisión oftalmológica completa, incluyendo agudeza visual (AV). Se tomaron fotografías de fondo y de fluorangiografía de 30° con un sistema de cámara digital (Topcon TRC-50DX; Topcon Medical Systems Inc., Paramus, NJ, USA), y posteriormente se cortaron a 3x3 mm centradas en la fovea. Todos los pacientes recibieron una infusión de 5 ml de fluoresceína sódica al 20% y se tomaron fotografías estándar a los 20-40 segundos centradas en la mácula, en la fase arteriovenosa, y +40s en fases tardías después de la inyección del contraste.

Después de la adquisición de las fluorangiografías, aquellos pacientes con diagnóstico o sospecha de IMD, corroborado por miembros del departamento de retina de la institución y siguiendo el reporte 11 del ETDRS⁷, se les contactó en un periodo máximo de 7 días para solicitarles su participación en el estudio y la toma de imágenes con OCTA por técnicos expertos. Se excluyeron a aquellos pacientes que acudieron posterior a 1 mes de la toma de imágenes con OCTA.

Se analizó el plexo vascular superficial con el equipo de OCTA (Spectralis®, versión 1.10.2.0, HRA-OCT; Heidelberg Engineering; Germany), usando imágenes de 3x3 mm compuestas de 512x512 escaneos, centrados en la fovea. La escala usada fue la incluida en el software adjunto.

Todos los expedientes clínicos de los pacientes en la muestra fueron revisados retrospectivamente y completados en la siguiente visita. Los criterios de exclusión fueron aplicados.

Cuantificación de la ZAF

Usando las imágenes obtenidas, dos evaluadores realizaron medidas en la ZAF. Las imágenes del plexo superficial de la OCTA y de la FAG en fases arteriovenosas fueron procesadas por el software *ImageJ*, un programa de análisis de imagen (Rasband, W.S., *ImageJ* 1.52a, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <https://ImageJ.nih.gov/ij/>, 1997-2018). Se modificó el contraste y el brillo para delimitar la ZAF. La escala para las imágenes de la FAG fue con base en el diámetro del nervio óptico de cada imagen, de 1.5 mm aproximado. Para la OCTA se consideró la barra de escala de 200 μm ubicada en la parte inferior izquierda de cada imagen de 3x3 mm para la medición.²⁵⁻²⁷ El área de la ZAF y los diámetros máximos horizontales y verticales fueron medidos manualmente como se muestra en la [Figura 2]. Los evaluadores realizaron mediciones a doble ciego de manera independiente, con base en los reportes número 11 y 19 de los protocolos del ETDRS.^{1,28} En caso del desacuerdo entre ellos, se realizó adjudicación abierta para establecer el estadio final. Se excluyeron las imágenes cuestionables.

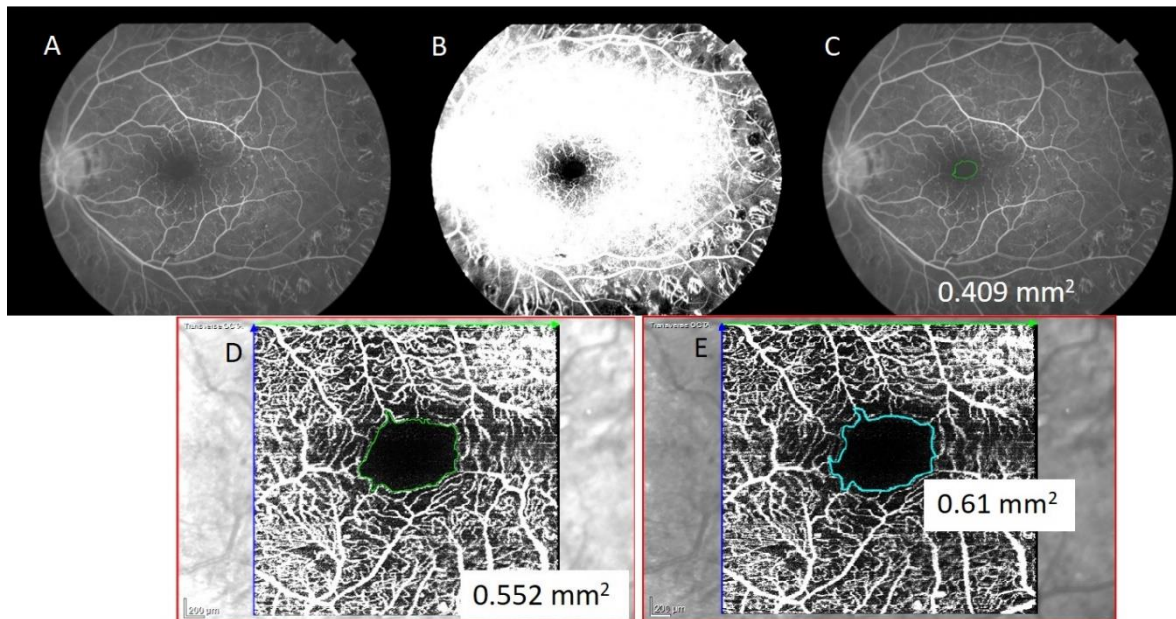


Figura 2. Evaluación de la ZAF comparada a la OCTA. El área de la ZAF en ambos métodos es representada por una línea color verde. (A) Se muestra la presencia de IMD en la FAG. (B) Se muestra el cambio de contraste y brillo por *ImageJ* para facilitar la medición de la ZAF. (C) La línea de color verde delimita la ZAF en la FAG. (D) La línea verde delimita la ZAF en la OCTA por *ImageJ*. (E) La línea azul delimita la ZAF medida en la OCTA Spectralis.

Grosor coroideo y de capas retinianas

Se usó la Tomografía de Coherencia Óptica Dominio Espectral (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) para realizar escaneos de 30x15° (~8.8x4.4 mm) centrados en la fóvea. Se usó la herramienta de medición incluida en el software para el grosor coroideo, tomando en cuenta la distancia perpendicular de la porción inferior del complejo del epitelio pigmentario y la membrana de Bruch a la unión coroideo-escleral. El grosor central subcampo y el volumen subfoveal fueron determinados automáticamente mediante el programa. Las capas retinianas fueron evaluadas mediante las imágenes adquiridas previamente y cada capa se midió en el software *ImageJ*. [Figura 3].

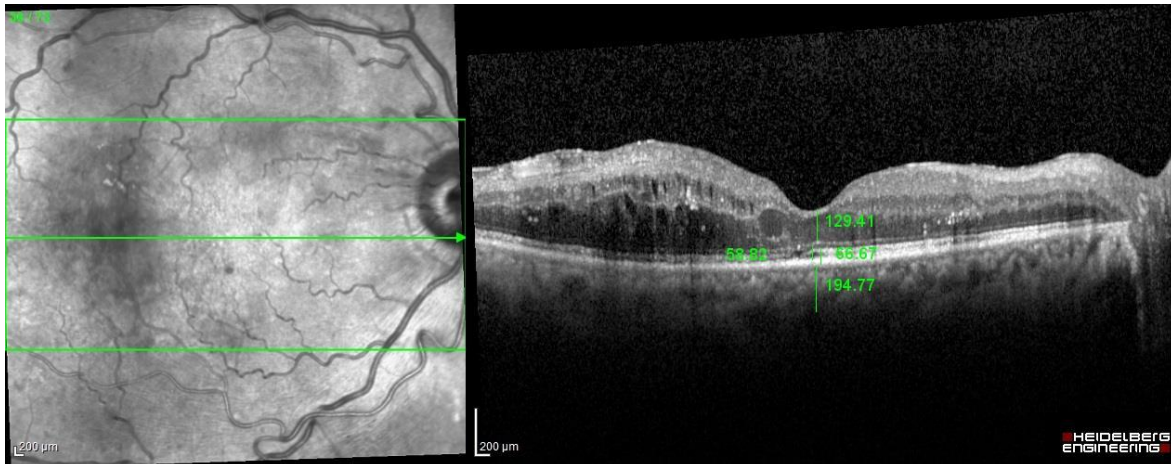


Figura 3. Escaneos modo B maculares con mediciones de las capas retinianas.

Área de los vasos retinianos

Las imágenes obtenidas mediante un cuadrado de 3x3 mm yuxtapapilares fueron analizadas después de una esqueletonización en el software *ImageJ*. Se tomaron en cuenta tanto vénulas como arteriolas.

Clasificación de la IMD mediante la OCTA

Para establecer los grados de isquemia macular se usó la siguiente clasificación con base en el protocolo 11 del ETDRS.⁷ [Tabla 2]

Tabla 2. Clasificación propuesta de la IMD mediante OCTA e *ImageJ*

Grado 0	ZAF < a un área de 0.19635mm ² (250µm en radio)
Grado 1	ZAF ≥ a un área de 0.19635mm ² (250µm en radio) pero < a 0.282744mm ² (300µm en radio)
Grado 2	ZAF ≥ a un área de 0.282744mm ² (300µm en radio) pero < a 0.7854mm ² (500µm en radio)

Grado 3	ZAF \geq 0.7854mm ² (500 μ m en radio)
Grado 8	No se puede determinar

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron procesados en SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Se realizó una muestra no probabilística a conveniencia. Para descartar la distribución normal se aplicó una prueba D'Agostino K2 previo a los análisis estadísticos, y se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Además, aquellos valores que estuvieran a dos desviaciones estándar alejados de la media se consideraron como atípicos, significando que el 2.3% de los valores en el espectro de distribución más alto y bajo se eliminaron en este corte. De acuerdo con el número de sujetos, y con un 95% de intervalo de confianza, también se calculó el margen de error de la muestra obteniendo un 11.32%.

Para establecer el nivel de acuerdo y la reproducibilidad entre ambos estudios se usó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) de efectos mixtos de acuerdo absoluto y medidas únicas. Para evaluar la fuerza de asociación lineal entre las variables se utilizó un análisis correlacional de Spearman y biserial por rangos.

VARIABLES

Tabla 3. Tabla de variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Nivel de medición	Unidad de expresión
Edad	Cuantitativa	Continuo	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/Masculino
Ojo afectado	Cualitativa	Nominal	Izquierdo / Derecho/Ambos
Grado de retinopatía diabética	Cualitativa	Nominal	No proliferativa leve No proliferativa moderada No proliferativa severa No proliferativa muy severa Proliferativa sin características de alto riesgo Proliferativa con características de alto riesgo Proliferativa avanzada Retinopatía diabética modificada por láser sin actividad Retinopatía diabética modificada por láser con actividad
Agudeza visual	Cuantitativa	Continua	Número en LogMar
Presencia de neovascularización retiniana	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Área de ZAF	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Grado cuantitativo de ZAF	Cuantitativa	Ordinal	Grado 0: ZAF < el área del círculo que tiene 300 μm de radio (línea punteada) Grado 1: ZAF = el área del círculo que tiene 300 μm de radio

			<p>Grado 2: ZAF > el área del círculo que tiene 300 µm de radio pero <500 µm de radio</p> <p>Grado 3: ZAF ≥ el área del círculo que tiene 500 µm de radio</p> <p>Grado 8: no se puede determinar</p>
Área de vasos retinianos	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Grosor coroideo subfoveal	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Grosor de subcampo central	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Volumen de subcampo central	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Longitud del segmento externo de los fotorreceptores	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Longitud de fotorreceptores	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Longitud entre la MLE y la MNE	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Longitud entre la CPE y MLI	Cuantitativa	Continua	Número en micras y mm
Tiempo evolución de DM2	Cuantitativa	Continua	<p>Años</p> <p>Meses</p> <p>Días</p>
Enfermedades sistémicas asociadas	Cualitativa	Nominal	<p>Diabetes mellitus</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Dislipidemia</p> <p>Otras</p>

RESULTADOS

Se revisaron 371 pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron 75 ojos de 49 pacientes con isquemia macular diabética corroborada mediante la FAG. Sin embargo, después del corte de los valores atípicos, el total de la muestra fueron 52 ojos de 41 pacientes. De estos pacientes, el 41.46% (N=17) fueron mujeres y el 58.54% (N=24) hombres. La edad media fue de 64.57 ± 8.07 años. [Tabla 4]

Tabla 4. Demografía y características clínicas de pacientes con IMD de acuerdo a la OCTA

Parámetros	RDNP severa	RDNP muy severa	RDP sin CAR	RDML sin actividad neovascular	RDML con actividad neovascular
	(5 ojos)	(5 ojos)	(6 ojos)	(31 ojos)	(5 ojos)
Edad					
Media	64.2	70.6	62.7	62.9	57.6
Mediana	65	73	64	62	57
Desv. Estándar	10.28	3.91	2.07	9.07	3.78
Radio Sexo (H: M)	4:1	3:2	0:6	18:31	2:3

RDNP=retinopatía diabética no proliferativa, RDP=retinopatía diabética proliferativa, CAR=características de alto riesgo, RDML=retinopatía diabética modificada por láser.

Todos los pacientes presentaron retinopatía diabética: 31 (59.61%) tuvieron retinopatía diabética modificada por láser (RDML) sin actividad neovascular, 6 (11.53%) retinopatía diabética proliferativa (RDP) sin características de alto riesgo, 5 (9.61%) retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) muy severa, 5 (9.61%) RDML con actividad y 5 (9.61%) presentaron RDNP severa.

La media del tiempo de evolución de diabetes mellitus fue de 17.23 años ± 6.09 . El antecedente personal patológico con mayor frecuencia encontrado fue hipertensión arterial con el 70.73% (N=29). La capacidad visual media en escala LogMar fue de 0.595 ± 0.502 .

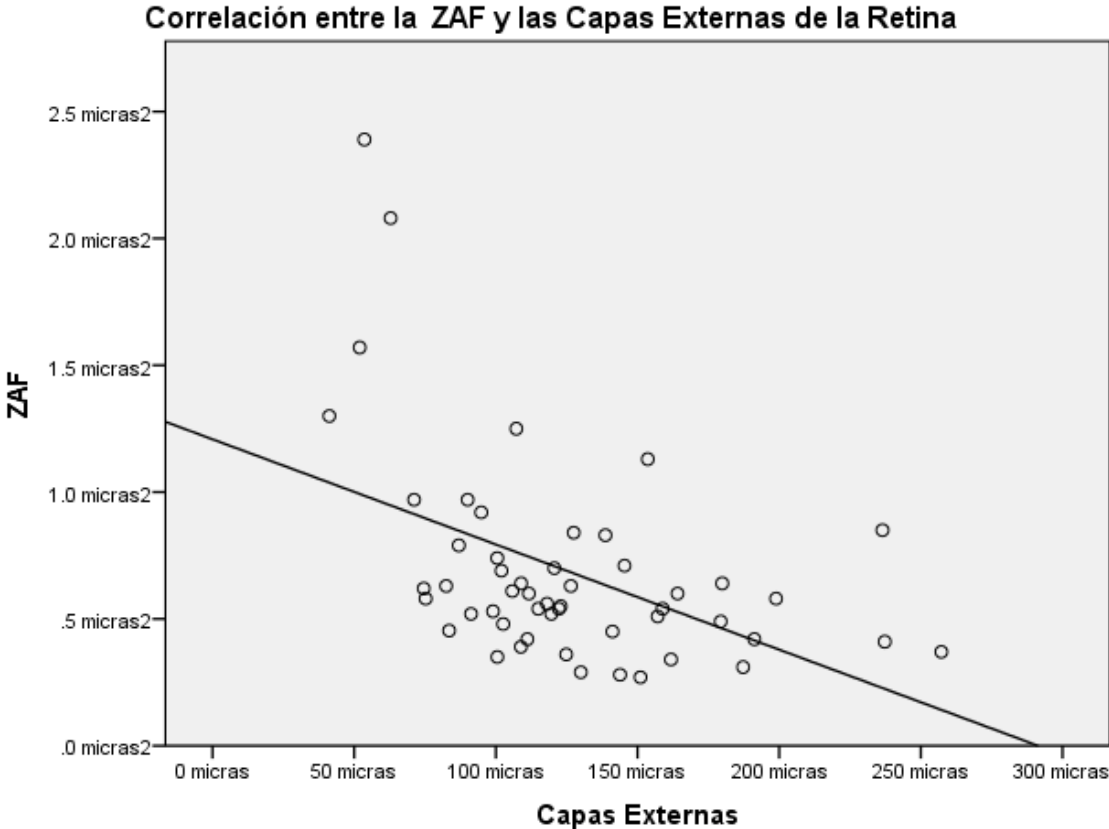
El nivel de acuerdo interevaluador entre la OCTA y la FAG obtuvo un CCI de 0.99 y 0.907 respectivamente ($p < .001$). En el análisis de reproducibilidad, se obtuvo un CCI de 0.85 ($p < .001$). Para el análisis estadístico correlacional se usaron los datos del evaluador con mayor consistencia (0.897, $p < .001$) de acuerdo con el CCI.

Con base en las medidas del OCTA y la FAG, el área media de la ZAF fue de 0.629 ± 0.459 y 0.613 ± 0.412 mm² respectivamente. De acuerdo con la OCTA, 1 ojo (2%) se identificó sin isquemia macular, 5 ojos (10%) tuvieron grado 1 de isquemia macular, 36 ojos (69%) presentaron grado 2, y 10 ojos (19%) grado 3. La FAG arrojó resultados similares, 6 ojos (12%) presentaron grado 1, 37 ojos (71%) grado 2, y 9 (17%) grado 3.

El grosor de subcampo central promedio fue de 298.134 ± 66.601 μ m y el volumen de subcampo central fue de 0.233 ± 0.052 mm³. El grosor coroideo subfoveal promedio fue de 226.689 ± 65.68 μ m. La longitud de la capa plexiforme externa a la membrana limitante interna fue de 54.149 ± 36.692 μ m. La longitud de los segmentos externos de los fotorreceptores fue de 24.85 ± 14.69 μ m. La longitud de la membrana limitante externa a la capa nuclear externa fue de 153.14 ± 118.89 μ m. La longitud de la zona mioide al segmento externo de los fotorreceptores fue de 54.394 ± 18.153 μ m. Se encontraron 19 ojos (25.33%) con presencia de neovascularización retiniana mediante la FAG. El área de los vasos fue de 2.681 ± 0.815 μ m².

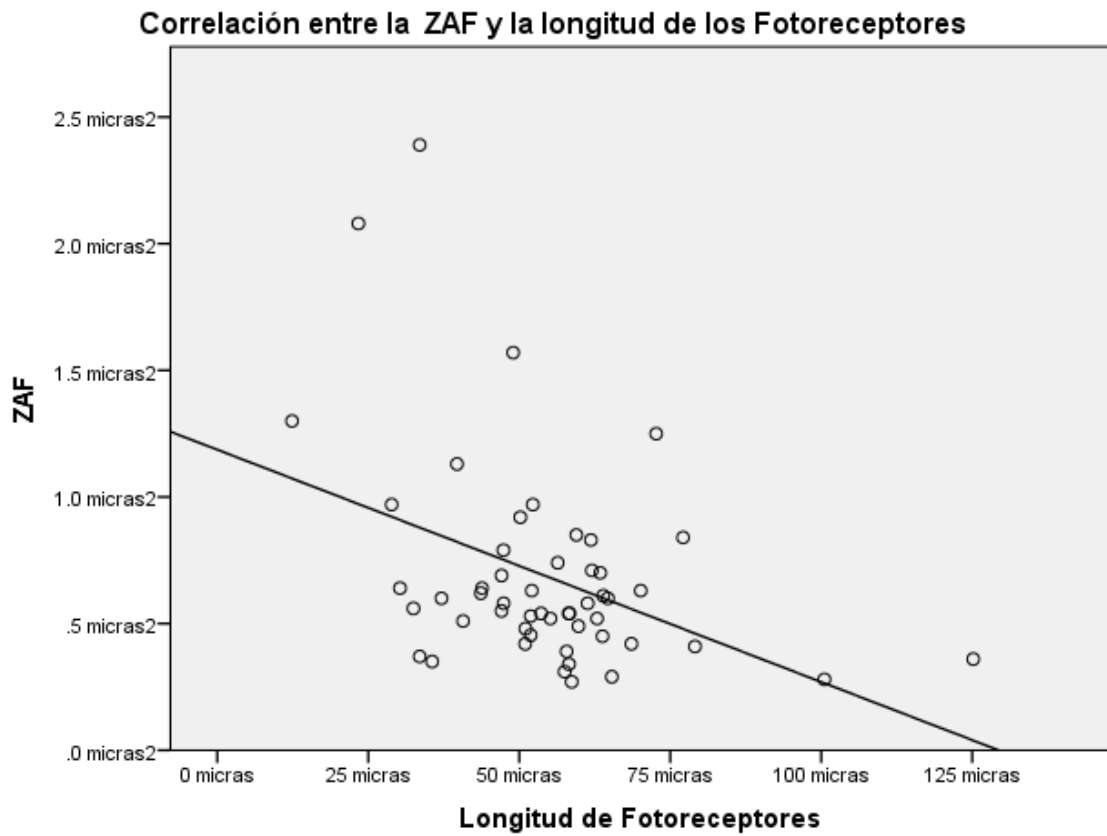
En los diagramas de dispersión se observó una asociación lineal negativa entre el aumento de la ZAF y las diferentes capas retinianas. Es decir, a mayor grado de IMD o mayor área de la ZAF, menor fue la altura de las capas externas retinianas ($r=0.458$, $p = 0.001$), de la capa de fotorreceptores junto con sus segmentos

externos ($r = -0.32, p = 0.021$) y del grosor coroideo ($r = -0.483, p < .001$). [Figuras 4-6]



Correlación significativa en el nivel .01 (bilateral); $r = -.458, p = .00061$.

Figura 4. Diagrama de dispersión del área de la ZAF y las capas externas retinianas mostrando, una correlación negativa con las variables en los ojos con IMD.



Correlación significativa en el nivel .05 (bilateral); $r = -.32$, $p = 3.06E-021$.

Figura 5. Diagrama de dispersión del área de la ZAF y las capas de los fotorreceptores, mostrando una correlación negativa con las variables en los ojos con IMD.

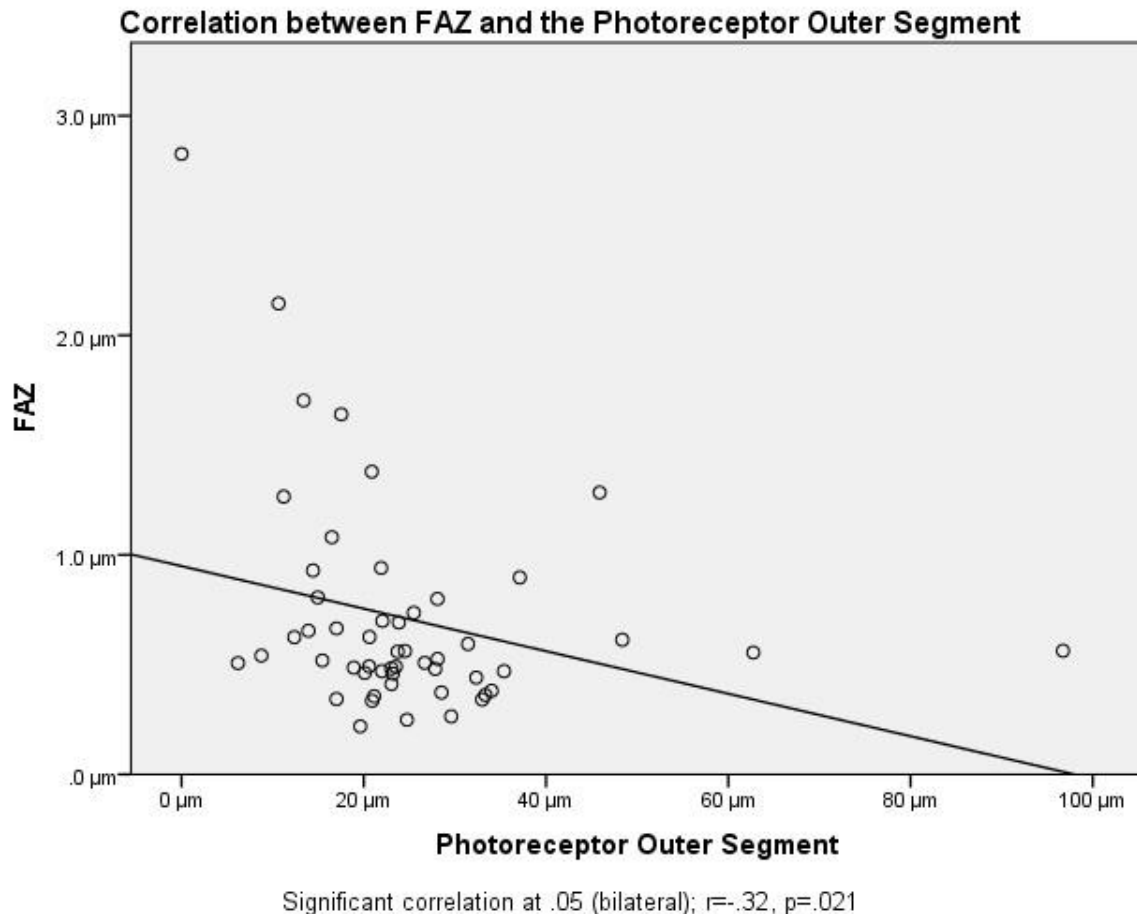


Figura 6. Diagrama de dispersión del área de la ZAD y la capa de segmentos externos de fotorreceptores, mostrando una correlación negativa entre las variables en ojos con IMD.

También se identificó mayor grado de retinopatía diabética asociada a la disminución en la altura de las capas externas retinianas ($r=-0.5$, $p=0.048$). Las capas internas no se vieron afectadas de manera estadísticamente significativa.

Adicionalmente, se asoció que a mayor grado de isquemia macular, menor fue el grosor coroideo ($r=-0.483$, $p<.001$).

Los resultados obtenidos en este estudio aportaron información útil sobre el área de los vasos, obteniendo un promedio de $2.681 \pm 0.815 \mu\text{m}^2$. Se observó también una menor área vascular a medida que los pacientes presentaron un mayor grado de retinopatía diabética ($r=-0.395$, $p=0.38$). Similarmente, una menor área vascular se asoció a un mayor grosor coroideo ($r=-0.461$, $p=0.014$).

Además, la neovascularización retiniana, corroborada por una FAG, se asoció a un mayor grosor coroideo ($r=0.277$, $p=0.047$), y al incremento de las capas retinianas internas ($r=0.304$, $p=0.028$). A su vez, las capas externas parecieron disminuir al incremento de la neovascularización retiniana ($r=-0.331$, $p=0.016$).

Finalmente, un mayor grosor del subcampo foveal (GSF) se asoció a una mayor agudeza visual en escala LogMar ($r=0.29$, $p=0.037$). Pero a mayor IMD se presentó un decremento en el GSF ($r=-0.481$, $p<.001$). [Figura 7]

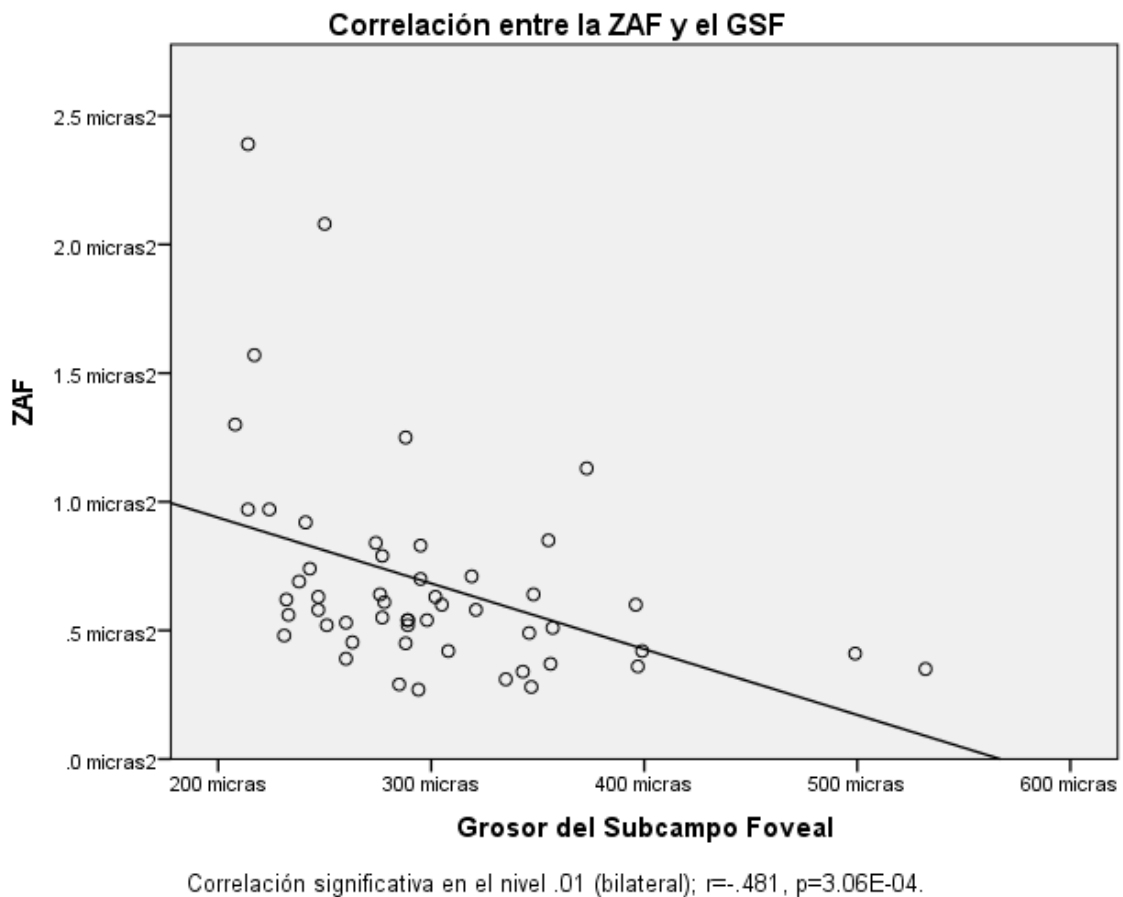


Figura 7. Diagrama de dispersión del área de la ZAF y el grosor del subcampo foveal, mostrando una correlación negativa.

DISCUSIÓN

El reciente uso de la Angiografía de retina por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA) permite la visualización de las capas de los capilares retinianos y la construcción de mapas microvasculares de flujo. Debido al alto nivel de acuerdo entre la OCTA y la FAG, la elevada reproducibilidad, y el acuerdo entre los evaluadores para las imágenes de la OCTA, es que se sugiere como una herramienta diagnóstica para la isquemia macular diabética, una vez validada en una mayor población.^{16,29}

El grado de isquemia macular contribuye al empeoramiento de la retinopatía diabética, incluso de mayor manera que los factores sistémicos, especialmente en un periodo corto de tiempo.¹¹ Varios estudios han demostrado cambios estructurales en las capas retinianas. Byeon *et al.* (2009)¹³ y Liew G. *et al.* (2015)⁵ reportaron daño a la capa de células ganglionares foveales y pérdida de las capas internas de la retina mediante un OCT de dominio-espectral, correlacionándolo con el daño detectado mediante la FAG.

Otros estudios han observado el engrosamiento de la retina isquémica, especialmente en las capas intermedias.⁵ Sim D.A: *et al.* (2014)⁸ encontraron adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas, de la retina externa, y engrosamiento de la capa de vasos largos de Haller de la coroides. En este estudio, un mayor grado de IMD se asoció al adelgazamiento de las capas externas, de los fotorreceptores, de sus segmentos externos, y del grosor coroideo.

El incremento de la ZAF induce la disrupción de la membrana limitante externa y del complejo de los fotorreceptores, así como al adelgazamiento de las capas externas.¹ Estas diferencias entre diversos autores pudieran estar relacionadas al

tiempo de evolución de diabetes, dado que la isquemia crónica puede causar atrofia y reducción del volumen foveal en etapas avanzadas.⁶

Otros mecanismos, como el daño a la barrera hematorretiniana, la extravasación incrementada de las células inflamatorias, los exudados duros foveales que conllevan a fibrosis, y los espacios quísticos en el edema macular en la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa, también contribuyen al daño. Estos espacios quísticos pudiesen cambiar el metabolismo celular, provocando edema o adelgazamiento celular, o desequilibrio local de iones que afectan la despolarización de la membrana.³⁰

Kifley A. *et al.* (2007)¹² y Klein R. *et al.* (2012)³¹ mostraron una asociación entre un mayor diámetro venular y la progresión de retinopatía diabética, implicando que la disfunción endotelial, los cambios inflamatorios y la hiperglicemia, pudieran ser la causa.

El deterioro de la autorregulación conlleva al estrechamiento de las arteriolas, contribuyendo a una propensión mayor a isquemia macular, disminuyendo el flujo sanguíneo disponible. Otra posible interpretación al estrechamiento arteriolar ocurre en respuesta a una necesidad metabólica menor de una retina isquémica.⁵ Sin embargo, con un análisis transversal no es posible discriminar entre estas dos hipótesis, por lo que se requieren estudios longitudinales futuros para identificar la secuencia temporal de los eventos. No obstante, las alteraciones a nivel oxidativo y la inflamación de la IMD, tienen influencia en las arteriolas.³²

Es sabido que los pacientes con diabetes y prediabetes tienen una vasodilatación alterada, y la presencia de IMD podría ser una manifestación mucho más severa de esta tendencia, conllevando al estrechamiento de estas. Este estrechamiento

arteriolar se ha visto asociado a marcadores de disfunción endotelial tanto en la retina como en la microcirculación sistémica.³³⁻³⁴

Cabe agregar que Liew G. *et al.* (2015)⁵ sugieren que las vénulas pudieran estar más relacionadas a la isquemia periférica, y las arteriolas a la isquemia central. A pesar de que este estudio consideró tanto arteriolas como vénulas, los resultados fuertemente sugieren una afección microvascular en los pacientes con retinopatía diabética, debido a la reducción del área vascular observada en pacientes con mayor grado de esta patología.

En este estudio también se encontró una reducción en el grosor coroideo que correlacionó con un grado mayor de isquemia. Esta disminución del grosor coroideo (GC) correlacionó también con un área vascular menor. Regatieri C. *et al.* (2012)³⁵ observaron una disminución significativa en el GC en pacientes con RDP comparados con pacientes sanos. Esto podría indicar un menor flujo, y se requiere de una adecuada vasculatura coroidea para la función de los fotorreceptores, ya que es la fuente principal de nutrición del epitelio pigmentario y de las capas externas retinianas; por lo que la disminución del GC podría corresponder a una atrofia secundaria al tejido hipóxico. Incluso, se sugiere que la coroidopatía diabética coexiste con la retinopatía diabética, y pudiese ser el primer evento que conlleve a algunas manifestaciones de esta.³⁶

A pesar de que existen autores quienes reportan incremento inicial en el GC en pacientes fotocoagulados, Sudhalkar A. *et al.* (2015)³⁷ no encontraron diferencia entre los tratados y los no tratados.

Otra aportación de este estudio es la clasificación cuantitativa propuesta para la IMD mediante el software *ImageJ* en la OCTA. El protocolo 11 del ETDRS

determina el grado de la ZAF con base en una estimación visual de la rejilla a través de un conjunto de criterios cuantitativos. Sin embargo, la OCTA en conjunto con el software de medición previamente mencionado, permite un análisis más preciso del área. [Tabla 2]

A pesar de que la FAG ha sido el estándar de oro para el diagnóstico de isquemia macular, posee grandes desventajas como los costos, los efectos adversos y el tiempo empleado en realizarla. Por lo que la OCTA tiene el potencial para ser usada de una manera más segura y rápida.

Caben mencionar las limitaciones de este estudio, ya que se necesita una mayor muestra para respaldar estos resultados. La OCTA requiere de fijación del paciente por varios segundos, debido a esto, es que la interpretación de algunas imágenes se vio limitada por el artefacto de segmentación. También existieron factores que podrían contribuir con el estatus de isquemia macular, como la presencia de láser, inyección intravítrea de antiangiogénico, la presencia y duración de edema macular. Algunas imágenes pudieron estar limitadas por la presencia de edema que enmascara la señal de los vasos perfundidos. A pesar del uso del software, aún existe el factor operador dependiente.

CONCLUSIONES

Se obtuvo una alta confiabilidad tanto entre los evaluadores, como entre el mismo evaluador usando ambos equipos, es decir, un alto nivel de acuerdo y alto índice de reproducibilidad, para el diagnóstico y cuantificación de la IMD. También se encontró evidencia de que el aumento de la ZAF se asocia con adelgazamiento de la capa de los fotorreceptores y de las capas externas retinianas.

La OCTA tiene el potencial de cambiar la manera de detectar las patologías retinianas; podría reducir el número de indicaciones de una FAG convencional y potencialmente incrementar la eficiencia clínica, aportando resultados consistentes y reproducibles. Sin embargo, es necesario realizar replicaciones de esta investigación previo al establecimiento de la OCTA como herramienta principal en el diagnóstico de IMD.

APÉNDICES

ASPECTOS ÉTICOS

A todos los pacientes que decidieron participar en el estudio se les proporcionó un consentimiento informado, los cuales debieron ser firmados para poder ser parte del mismo. Este estudio se basa en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y fue diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

- Reglamento de la ley General de Salud: De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.
- Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.
- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.
- Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Se trata de un estudio que representa riesgo menor al mínimo de acuerdo con el reglamento en investigación de la ley general de salud en materia de investigación.

RECURSOS FINANCIEROS

Se contó con apoyo de la dirección médica del hospital para cubrir el costo de los estudios para evitar el abandono por motivos económicos o sociales.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Mes</i>	<i>Actividades</i>
<i>Abril-Mayo 2018</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Diseño de protocolo de investigación2. Consultar bibliografía disponible en bases de datos3. Realizar marco teórico4. Determinar materiales y métodos5. Establecer los objetivos6. Correcciones de metodología
<i>Mayo 2018 - Marzo 2019</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Toma de OCTA2. Realizar base de datos de pacientes
<i>Abril 2019-Mayo 2019</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Análisis de resultados y redacción2. Discusión de resultados3. Conclusiones parciales4. Correcciones
<i>Diciembre 2019-Enero 2020</i>	<ol style="list-style-type: none">1. Revisión final de tesis2. Correcciones a tesis

CONSENTIMIENTO INFORMADO

<i>Datos del paciente</i>	Nombre: Fecha de nacimiento:
<i>Expediente clínico No.</i>	
<i>Médico informante (investigador principal):</i>	Firma:
<i>Diagnóstico</i>	

Datos de la investigación

<i>Nombre del protocolo</i>	Cuantificación de la isquemia macular diabética: evaluación de acuerdo y reproducibilidad entre la angiografía por tomografía de coherencia óptica y la fluorangiografía
<i>Investigadores</i>	Dra. Jeniffer Trenado Luna. Dr. Sergio Rojas Juárez
<i>Justificación y objetivos</i>	<p>La isquemia macular diabética (IMD) es una importante causa de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética. La implicación clínica de la presencia de IMD puede ser de utilidad para los médicos y pacientes en la terapéutica ya que es un factor de mal pronóstico que interfiere con la toma de decisiones clínicas. Los pacientes con IMD se beneficiarán en menor medida de intervenciones como láser focal o terapia intravítrea.</p> <p>Dado que la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz es un hospital de referencia con un volumen alto de pacientes representativo de la población mexicana es que se justifica la elaboración del presente estudio. El objetivo principal de este estudio es determinar el nivel de acuerdo y reproducibilidad entre la OCTA y la FAG. Los objetivos secundarios son:</p> <p>Realizar análisis descriptivos y de frecuencia para todas las características clínicas.</p> <p>Evaluar la fuerza de relación entre la ZAF, las capas de la retina, el área promedio de los vasos retinianos, la presencia de neovascularización y la agudeza visual.</p>
<i>Periodo de estudio o duración</i>	2 años
<i>Descripción de los métodos a emplear y su propósito</i>	<p>Se someterá el protocolo ante los comités de ética, investigación y bioseguridad de la FHNSL. Se llevará a cabo la recolección de datos generales (edad y sexo) de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Previa firma de consentimiento informado se realizará una FAG y OCTA para determinar la presencia y características clínicas de la isquemia macular diabética. Así mismo se realizará una exploración clínica que incluirá:</p> <p>Agudeza visual</p> <p>Las acciones antes descritas y la determinación de la zona avascular foveal para determinar la presencia de isquemia macular diabética serán realizadas previos al OCTA. Se realizarán los mismos estudios de seguimiento en 3 meses. Se realizará una base de datos en el programa Microsoft Office Excel la cual incluya los datos generales y resultados de imagenología en cada visita.</p>
<i>Beneficios esperados:</i>	Determinar la presencia y características clínicas de la isquemia macular diabética mediante una FAG y comparar los resultados con el OCTA.
<i>Alternativas:</i>	Vigilancia
<i>Riesgos o molestias:</i>	Incomodidad por la intensidad de la luz, náuseas, vómitos, coloración amarillenta de conjuntivas y orina, reacción de anafilaxia de diversos grados.
<i>Grupo de control</i>	No
<i>Gastos</i>	El costo del estudio será cubierto por el hospital.
<i>Confidencialidad</i>	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
<i>Dudas, aclaraciones y actualización</i>	<p>El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento.</p> <p>Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.</p>

Por este medio manifiesto mi satisfacción con la información recibida y, consciente de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, **otorgo mi consentimiento para incorporarme a ella, asumiendo el compromiso de asistir puntualmente a las citas que se me indiquen y proporcionar verazmente la información de mi evolución en la forma y periodicidad que se requiera.**

Asimismo, entiendo que puedo retirarme de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

México D.F. a ____ de _____ de ____.

Firma del paciente

Testigos

Nombre y firma

Nombre y firma

Relación con el paciente:

Relación con el paciente:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scarinci F., Jampol L.M., Linsenmeier R.A., Fawzi A.A. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(9): p. 1036–1044.
2. Asociación Mexicana de Retina, A.C: Rojas-Juárez S, Saucedo-Castillo A. Retina y vítreo. El Manual Moderno. 2012.p: 1-4.
3. Chung E, Roh M, Kwon O. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina.* 2008; 28(7): p. 957-963.
4. Lee D.H., Kim J.T., Jung D.W., Joe S.G., Yoon Y.H. Relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *IOVS.* 2013; 54(2): p. 1080-1085.
5. Liew G., Sim D.A., Keane P.A., Tan A.G., Mitchell P., Wang J.J., Wong T.Y., Fruttiger M., Tufail A., Egan C.A. Diabetic macular ischemia is associated with narrower retinal arterioles in patients with type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93: p. e45-e51.
6. Pereira, F., Godoy, B.R., Maia, M., Regatieri, C.V. Microperimetry and OCT angiography evaluation of patients with ischemic diabetic macular edema treated with monthly intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Int J Retin Vitre.* 2019; 5: 24.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11. *Ophthalmology.* 1991; 98: p. 807-822.
8. Sim D.A., Keane P.A., Zarranz-Ventura J., Fung S., Powner M.B., Platteau E., Bunce C.V., Fruttiger M., Patel P.J., Tufail A., Egan C.A. The effects of macular

- ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *IOVS*. 2013; 54(3): p. 2353-2360.
9. Usman, M. An overview of our current understanding of diabetic macular ischemia. *Cureus*. 2018; 10(7): e3064.
 10. Bradley P.D., Sim D.A., Keane P.A., Cardoso J., Agrawal R., Tufail A., Egan C.A. The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography. *IOVS*. 2016; 57(2): p. 626-631.
 11. Ip M., Domalpally A., Sun J., Ehrlich J. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015; 122(2): p. 367-374.
 12. Kifley A., Wang J.J., Cugati S., Wong T.Y., Mitchell P. Retinal vascular caliber, diabetes, and retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(6): p. 1024-1026.
 13. Byeon S.H., Chu Y.K., Lee H., Lee S.Y., Kwon O.W. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy: Correlation of optical coherence tomography and anatomic changes. *Ophthalmology*. 2009; 116: p. 1949–1959.
 14. Botto de Barros-G J.M., Toledo-Lima T., Noguera-Louzada R., Thome-Rassi A., Cruvinel-Issac D.L., Avila M. Diabetic macular ischemia diagnosis: Comparison between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol*. 2016; 3989310.
 15. Vallejo-Mesa E., Gómez-Goyeneche H.F., Martínez-Malo L.C. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica. *Rev SCO*. 2018; 51(1): 63-71
 16. Enders C., Baeuerlea F., Lang G.E., Dreyhauptb J., Lang G.K., Loidl M., Werner J.U. Comparison between findings in Optical Coherence Tomography

- Angiography and in Fluorescein Angiography in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2019; 28: p. 1-6.
17. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., Hee M.R., Flotte T., Gregory K., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81.
 18. Makita S., Hong Y., Yamanari M., Yatagi T., Yasuno Y. Optical Coherence Angiography. *Opt Express*. 2002; 14 (17): 7821-7840.
 19. Kim D.Y., Fingler J., Werner J.S., Schwartz D.M., Fraser S.E., Zawadzki R.J. In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2011;2(6): 1504–1513
 20. La Mantia A., Kurt R.A., Meior S., Egan C.A., Tufail A., Keane P.A., Sim D.A. Comparing fundus Fluorescein Angiography and Swept-source Optical Coherence Tomography Angiography in the evaluation of diabetic macular perfusion. *Retina*. 2019; 39(5): p. 926-937.
 21. Sourour O., Arya M., Waheed N. New findings and challenges in OCT angiography for diabetic retinopathy. *Ann Eye Sci*. 2018; 3: 44.
 22. Koo. T.T., Li M.Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016; 15(2): 155–163.
 23. Giuseppe P. StaTips Part IV: Selection, interpretation and reporting of the intraclass correlation coefficient. *South Eur J Orthod Dentofac Res*. 2018;5(1):3-5.
 24. Ranganathan P., Pramesh C.S., Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Measures of agreement. *Perspect Clin Res*. 2017; 8(4): p. 187-191.

25. Garcia-Garrido M., Mühlfriedel R.L., Beck S.C., Wallrapp C., Seelige M.W. Scale Adjustments to Facilitate Two Dimensional Measurements in OCT Images. *PloS one*. 2015; 10(6): e0131154.
26. Shahlaee A., Pefkjanaki M., Hsu J., Ho A.C. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016; 161: p. 50-55. e1.
27. Araki S., Miki A., Goto K., Yamashita T., Yoneda T., Haruishi K., Ieki Y., Kiryu J., Maehara G., Yaoeda K. Foveal avascular zone and macular vessel density after correction for magnification error in unilateral amblyopia using optical coherence tomography angiography. *BMC ophthalmol*. 2019; 19(1): 171.
28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: p1144-1155.
29. Samara W., Shahlaee A., Adam M.K., Khan M.A., Chiang A., Maguire J.I., Hsu J., MD, Ho A.C. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology*. 2017; 124(2): p. 235-244.
30. Murakami T., Nishijima K., Akagi T., Uji A., Horii T., Ueda-Arakawa N., Muraoka Y., Yoshimura N. Optical Coherence Tomographic Reflectivity of Photoreceptors beneath Cystoid Spaces in Diabetic Macular Edema. *IOVS*. 2012; 53: p. 1506-1511.

31. Klein R., Myers C.E., Lee K.E., Gangnon R., Klein B.E. Changes in retinal vessel diameter and incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(6): p. 749-755.
32. Daien V., Carriere I., Kawasaki Ryo., Cristol J.P., Villain M., Fesler P., Ritchie K., Delcourt C. Retinal Vascular Caliber Is Associated with Cardiovascular Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation: The POLA Study. *PLoS one.* 2013 8(7): e71089
33. Lott M.E., Slocumb J.E., Shivkumar V., Smith B., Quillen D., Gabbay R.A., Gardner T.W., Bettermann K. Impaired retinal vasodilator responses in prediabetes and type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2013 Sep;91(6):e462-9.
34. Hemminki V, Laakso J, Kahonen M. Turjanmaa V., Uusitalo H., Lehtimäki T., Ruukonen I., Laaksonen R., Huhtala H., Paiva H. Plasma asymmetric dimethylarginine and retinal vessel diameters in middle-aged men. *Metabolism.* (2007): 56 (10), 1305-1310.
35. Regatieri C, Branchini L, Carmody J, Fujimoto J, Duker J. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012; 32: p. 563-568.
36. Ambiya V., Kumar A., Baranwal V.K., Kapoor G., Arora A., Kalra N., Sharma J. Change in subfoveal choroidal thickness in diabetes and in various grades of diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous.* 2018; 4: 34.
37. Sudhalkar A., Chhablani J.K., Venkata A., Raman R., Rao P.S., Jonnadula G.B. Choroidal thickness in diabetic patients of Indian ethnicity. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(12):912-6.