

Valores normales de densidad vascular y área de zona avascular foveal utilizando angiografía por tomografía óptica coherente

Valentina Gracia Rey¹, Munir J. Escaf Vergara¹, Yenis S. Parra Ramírez¹, Giannina P. Parra Cardozo¹.

Afiliación: ¹ Departamento de Retina y Vitreo, Clínica Carriazo, Barranquilla, Atlántico, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la correlación de la angiografía por OCT entre la edad; densidad vascular (DV) de los plexos superficial y profundo; y el área de la zona avascular foveal (aZAF) en pacientes sanos. Reportar los valores normales de estas medidas en angiografía por OCT (aOCT). **Materiales y Métodos:** Este estudio observacional, retrospectivo utilizó imágenes de aOCT de 6x6mm. Análisis automático fue obtenido con Optovue Avanti RTVue-XR. Se estratificó el análisis por edad en 3 grupos: <40 años, 40-59 años y ≥60 años. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo en Barranquilla, Colombia. **Resultados:** Este estudio observacional, retrospectivo utilizó imágenes de aOCT de 6x6mm. Análisis automático fue obtenido con Optovue Avanti RTVue-XR. Se estratificó el análisis por edad en 3 grupos: <40 años, 40-59 años y ≥60 años. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo en Barranquilla, Colombia.

Conclusión: Este estudio observacional, retrospectivo utilizó imágenes de aOCT de 6x6mm. Análisis automático fue obtenido con Optovue Avanti RTVue-XR. Se estratificó el análisis por edad en 3 grupos: <40 años, 40-59 años y ≥60 años. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. El estudio se llevó a cabo en Barranquilla, Colombia.

ABSTRACT

Purpose: To establish correlation in OCT angiography between age, vessel density of superficial and deep capillary plexuses and foveal avascular zone area in healthy patients. To ascertain normal values of these measurements on OCT angiography. **Methods:** This cross-sectional, retrospective study used OCT angiography images of 6x6mm. Automated analysis was obtained with Optovue Avanti RTVue-XR. Analysis was stratified by age in 3 groups: <40 year, 40-59 years and ≥60 years. All subjects signed the informed consent. The study was **Results:** 186 eyes of healthy patients. FAZ

area was 0,3 mm² (DE 0,112) with an increase of 0.001 mm² for each year. VD in the SCP was 51,345 (RIQ 4,733) and in the DCP 56,04 (RIQ 8,083) showing a decrease of 0,096 and 0,146% per year, respectively. We determined normal values in our population. **Conclusion:** There is a strong correlation of vessel density in the SCP and DCP and age, with DCP VD greater than SCP as well as a greater decrease with age. There was lesser decrease in VD in the central area. FAZ area was not statistically different between age groups in our population.

PALABRAS CLAVES:

Angiografía por OCT, Pacientes sanos, Densidad vascular, Área de zona avascular foveal y Valores normales.

KEYWORDS:

OCT angiography, Healthy subjects, Vessel density, Foveal avascular zone area and Normal values

INTRODUCCIÓN

La retina es uno de los órganos con más consumo de energía en el cuerpo humano, con una estructura vascular y fisiología compleja que es crucial para su funcionamiento normal¹. Muchas patologías alteran esta organización altamente especializada amenazando la visión. Hoy en día el estándar de oro para la evaluación de la vasculatura retinal es la angiografía fluoresceínica^{2,3} con la desventaja de ser una técnica invasiva por el uso de contraste intravenoso y la posibilidad de efectos adversos asociados⁴. Una alternativa es la angiografía con verde indocianina, la cual da más información sobre la circulación coroidea que de la circulación retinal, pero no elimina el uso de sustancias intravenosas⁵. Otra desventaja de estos estudios es la información en 2 dimensiones que proveen, teniendo en cuenta que la angiografía por tomografía de coherencia óptica (aOCT) da

resultados en 3 dimensiones⁶. Hay otros procedimientos como la ultrasonografía doppler, útiles para vasos de mediano y grande calibre, pero no muy preciso para vasos pequeños⁷.

La aOCT es una tecnología emergente que ha revolucionado la investigación de las patologías de la vasculatura retinal porque es una técnica no invasiva, que da información dinámica, ya que está basado en el movimiento de los eritrocitos dentro de los capilares retinales^{8,9}. Los resultados se dan cualitativa y cuantitativamente, siendo los últimos objetivos y comparables. Estos, permiten la detección de cambios microvasculares incluso antes de la evidencia clínica y angiográfica de patologías¹⁰. Estudios de bases normativas para densidad vascular (DV) y el área de la zona avascular foveal (aZAF) han sido publicados en poblaciones europeas y norteamericanas, pero no es latinos.

El propósito de este estudio es determinar las diferencias con la edad en DV en los plexos capilares y el aZAF en pacientes latinos sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio y pacientes: Este fue un estudio observacional, retrospectivo, de corte realizado en la Clínica Carriazo en Barranquilla, Colombia mediante muestreo por conveniencia. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad del Norte, según la declaración de Helsinki.

Incluimos pacientes sanos mayores de 18 años admitidos a consulta de oftalmología de 2018 al 2019, con consentimiento informado diligenciado. Los criterios de exclusión fueron pacientes con evidencia clínica o por antecedentes de patologías oftalmológicas, diabetes mellitus, cirugía

intraocular, fotocoagulación laser y defecto refractivo alto (>4D). Las imágenes de aOCT con índice de calidad de examen menor de 5 o con segmentación inadecuada fueron rechazadas¹¹.

Imagen de aOCT: se obtuvieron por el sistema comercial de OCT de dominio espectral Avanti RTVue-XR (Optovue, Fremont, CA, USA), con una tasa de escaneo de 70.000 tomas por segundo y una resolución axial de 5µm. Se tomó una imagen de 6x6mm centrada en la fovea de cada paciente. Posteriormente el software Optovue AngioVue (Angioanalytics, V.2018.0.0.18) generó imágenes de aOCT utilizando el

algoritmo de angiografía de decorrelación de amplitud de espectro dividido. Los resultados del aZAF se reportaron en milímetros cuadrados (mm²) y DV en porcentaje (%), por cada cuadrícula de 2x2mm para los plexos superficial y profundo y en general. La segmentación fue automática en el plexo superficial desde 3µm inferior a la membrana limitante interna hasta 15µm inferior a la capa plexiforme interna y el plexo profundo desde el límite anterior, hasta 70µm inferior a la capa plexiforme interna. No hubo sobreposición entre las dos segmentaciones (fig. 1)¹².

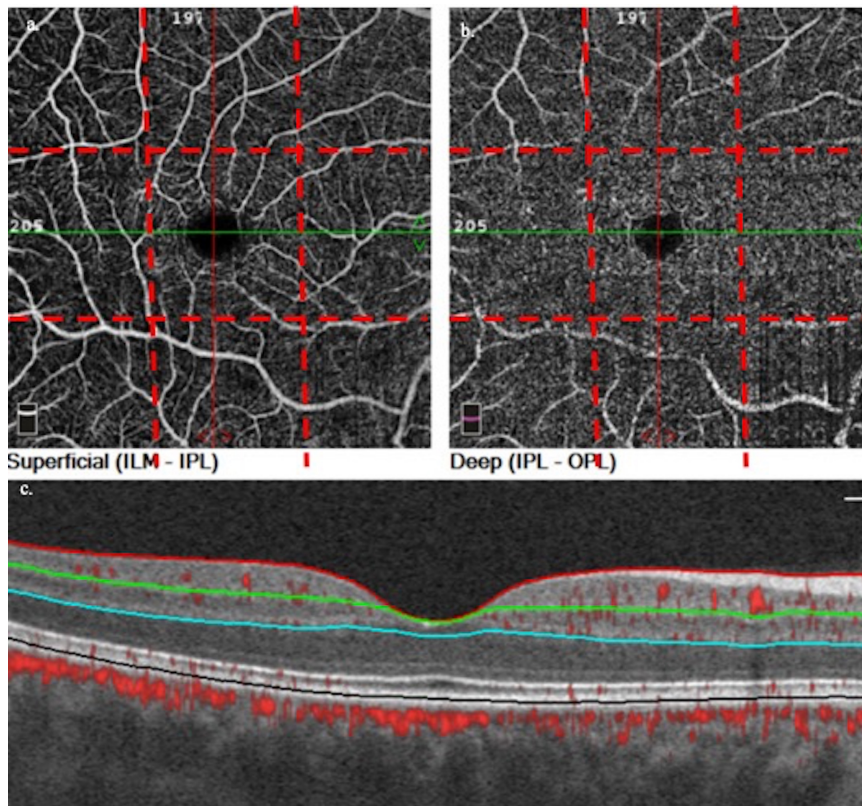


Figura 1.

Figura 1. Segmentación y división en rejilla. a. División de plexo superficial b. Y plexo profundo. Ambos con división en rejilla automáticamente realizada (línea punteada roja) c. Segmentación automática en plexo superficial de línea roja a línea verde y el profundo de línea verde a línea azul clara.

Análisis estadístico: Los datos demográficos y de las imágenes fueron estratificados por edad en 3 grupos así; 18-39, 40-59 y >60 años. Las características de la población se presentaron de acuerdo con su naturaleza. Datos categóricos fueron presentados en frecuencias con porcentaje. Datos continuos, dependiendo de su distribución normal, en desviación estándar (DE) y en caso de distribución no-normal en rango intercuartílico (RIQ). La distribución de las variables cuantitativas se calculó con Kolmogorov-Smirnov¹³.

El análisis bivariado se ejecutó según prueba de normalidad. Para variables cuantitativas con distribución normal diferencia de medias (DM) con t de Student con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. En caso de distribución no normal prueba de Kruskal-Wallis y U-Mann-Whitney según número de comparaciones. Empleamos regresión múltiple en el análisis de las variables de confusión. El coeficiente de determinación y la correlación de Pearsons fueron calculados para cada variable. Valores de P <0.05 con intervalo de confianza de 95% fueron considerados estadísticamente significativos. Utilizamos el software SPSS versión 21.0 (IBM).

RESULTADOS

Se analizaron 44 ojos (19 derecho, 25 izquierdos) correspondientes a 38 pacientes; la edad mínima al momento del procedimiento fue de un año y la máxima fue 91. El 43% de los pacientes eran mujeres. 6 pacientes fueron intervenidos en ambos ojos.

Un total de 186 ojos fueron seleccionados, 124 (66.7%) de pacientes

femeninos y 62 (33.3%) masculinos. 97 (78.2%) ojos fueron derechos. La edad mediana fue 45 (RIQ 32). El aZAF tuvo una mediana de 0,300 (DE 0,112). La DV general del plexo superficial fue 51,345% (RIQ 4,733) y en el profundo 56,04% (RIQ 8,083). En la región foveal fue 47.31 (RIQ 5.733) en el plexo superficial y 55.18 (RIQ 5.29) en el profundo. Las características generales se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos de densidad vascular y área de zona avascular foveal en pacientes latinos sanos por a OCT.

| Tabla 1. Datos demográficos | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| | (N=186) |
| Femenino- n° (%) | 124 (66,7) |
| Edad – años | |
| Mediana - RIQ | 45,00 (32,00) |
| 18-39 años - n° (%) | |
| Femenino | 57 (69,50%) |
| Masculino | 25 (30,50%) |
| 40-59 años- n° (%) | |
| Femenino | 31 (58,50%) |
| Masculino | 25 (30,50%) |
| ≥ 60 años -n° (%) | |
| Femenino | 36 (70,60%) |
| Masculino | 25 (30,50%) |
| Área de la ZAF (mm²) | |
| Promedio (DE) | 0,300 (0,112) |
| DV superficial (%) | |
| Mediana (RIQ) | 51,345 (4,733) |
| DV profundo (%) | |
| Mediana (RIQ) | 56,04 (8,083). |
| ZAF: zona avascular foveal RIQ: rango intercuartílico DE: desviación estándar DV: densidad vascular | |

Análisis del aZAF: La mediana fue de 0,300 mm² (DE 0,112) para todos los ojos. Las mujeres tuvieron un aZAF de 0,236mm² (DE 0,14) y los hombres de 0,328 mm² (DE 0,114). Por cada año el aZAF aumentó 0.001 mm², datos ajustados por sexo, una variable de confusión. El 1.7% de los valores individuales del aZAF fueron explicados por la edad. Los valores estatificados por la edad se presentan en la Tabla 2 y la figura

Tabla 2. Valores normales de aZAF estratificados por edad en aOCT.

| Tabla 2. Área de zona avascular foveal | | | | |
|----------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| | 18-39 a | 40-59 a | ≥ 60 a | P value ¹ |
| Mediana (RIQ) | 0,298 (0,121) | 0,315 (0,135) | 0,302 (0,116) | 0,821 |
| RIQ: rango intercuartílico | | | | |
| 1. Prueba Kruskal-Wallis | | | | |

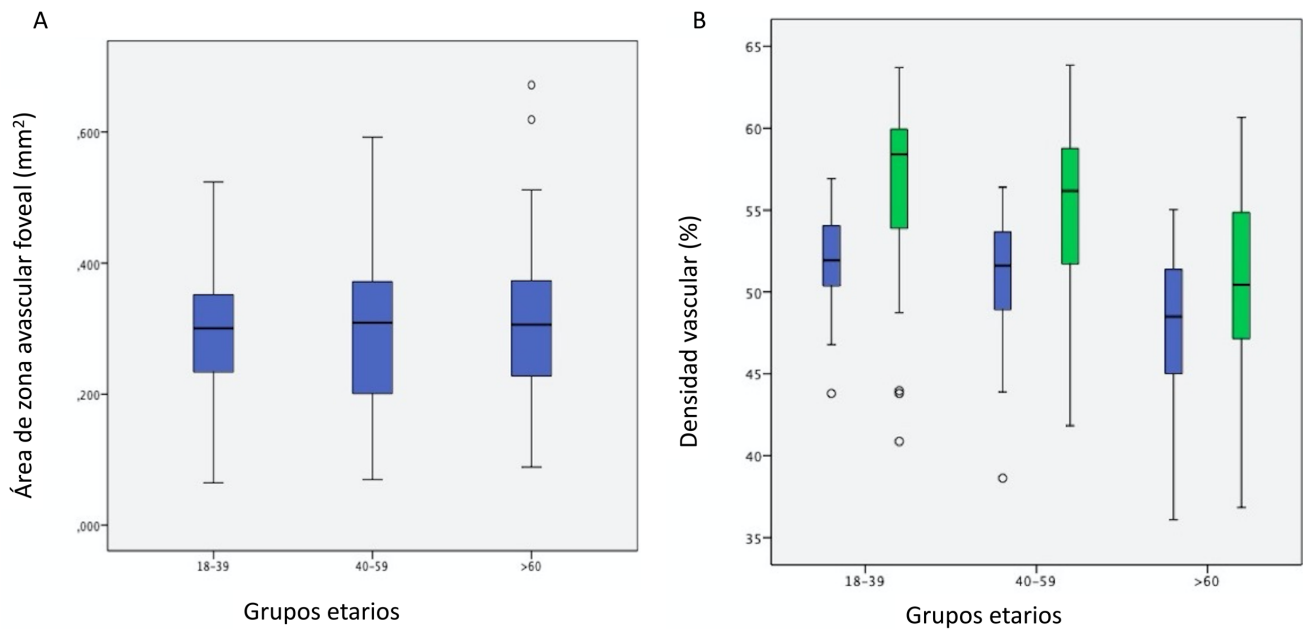


Figura 2. A. Diagrama de caja mostrando relación de aZAF con la edad. El eje X dividido por grupo etario y Y valores de aZAF en mm². Valores muestran dispersión. B. Diagrama de caja mostrando relación de DV total con la edad. El eje X dividido por grupo etario y Y valores de DV en %. Las cajas azules representan el plexo superficial y las verdes, el profundo.

Tabla 3. Valores normales de DV estratificados por edad en aOCT.

| Tabla 3. Densidad vascular | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|------------|----------------------|----------------|------------------------|----------------|----------------------|
| | < 40 | | 40-59 | | ≥ 60 | | P value ¹ |
| P. superficial general | 51,960 (Promedio) | 2,668 (DE) | 51,361 (Promedio) | 3,322 (DE) | 47,65893 (Promedio) | 4,216 (DE) | <0,05 |
| P. superficial fóvea | 47,93 (Mediana) | 4,095 (DE) | 47,97 (Mediana) | 4,84 (RIQ) | 44,18 (Mediana) | 6,583 (RIQ) | <0,05 |
| P. profundo general | 58,46 (Mediana) | 6,18 (DE) | 56,37 (Mediana) | 4,06 (RIQ) | 50,473 (Promedio) | 5,923 (DE) | <0,05 |
| P. profundo fóvea | 56,59 (Mediana) | 3,09 (DE) | 55,04 (Mediana) | 3,615 (RIQ) | 48,956 (Promedio) | 7,879 (DE) | <0,05 |

P: plexo
 DE: Desviación estándar
 RIQ: Rango intercuartílico
 1. Prueba Kruskal-Wallis

Tabla 4. Estudios comparables de aZAF y DV.

| Tabla 4. Estudios comparables de aZAF y DV | | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Estudios | aZAF (mm²) | DV P. superficial (%) | DV P. profundo (%) |
| Gracia, V. (2020) | 0,30 ¹ (0,11 ²) | 51,34 ¹ (4,733 ²) | 56,04 ¹ (8,083 ²) |
| Coscas, F.(2016) (20) | 0.28 ³ ± 0.1 ⁴ | 52.58 ³ ± 3.22 ⁴ | 57.87 ³ ± 2.82 ⁴ |
| Lavia, C. (2019) (22) | 0.25 ³ ± 0.11 ⁴ | 47.75 ³ ± 2.83 ⁴ | 52.65 ³ ± 3.30 ⁴ |

aZAF: Área de zona avascular foveal
 DV: Densidad vascular
 P: plexo
 1. Mediana
 2. Rango intercuartílico
 3. Promedio
 4. Desviación estándar

Análisis de DV: Estos datos se presentan en la tabla 3 y la fig. 2B estratificados por grupos etarios. En cada zona y en total todos los grupos de edad la DV en el plexo profundo fue mayor que en el superficial. La correlación de Pearson de todas las variables, incluyendo el aZAF, DV en el plexo superficial y profundo en total y en cada cuadrante, no fue mayor de 0,5, revelando que no hay una correlación fuerte en el estudio. Se encontró que la DV total se explica en un 20.2% por la edad en el plexo superficial y en un 19.1% en el profundo. Cada año disminuye en un 0,096 y 0,146% en el plexo superficial y profundo, respectivamente. La disminución de la DV en la zona foveal en el plexo superficial fue 0,077 y en el profundo 0,07%.

DISCUSIÓN

La introducción del aOCT ha permitido un entendimiento mayor de la funcionalidad de la retina, ya que es un estudio dinámico no invasivo de la vasculatura. Provee información acerca de los plexos capilares superficial y profundo, la retina externa y la coroides. Otra gran ventaja son los resultados cuantitativos: aZAF y la DV en todos los plexos. El adecuado conocimiento de estas variables en ojos sanos nos permitirá la detección de cambios patológicos tempranos. Los valores de la DV han mostrado cambios en otros estudios, generalmente disminución, cuando se comparan con pacientes sanos en retinopatía diabética proliferativa¹⁴, edema macular diabético, retinopatía diabética no proliferativa¹⁵, diabetes mellitus sin retinopatía¹⁶, hipertensión crónica, retinopatía hipertensiva¹⁷, oclusión venosa¹⁸ y miopía patológica¹⁹.

Este estudio evaluó los cambios con la edad de la DV en el plexo superficial y profundo en 186 pacientes latinos sanos. El aZAF fue de aproximadamente 0.300mm^2 en todos los ojos, con un aumento con la edad de 0.001mm^2 por año. La DV fue mayor en el plexo profundo (56,04%) comparada con el superficial (51,345%) en cada grupo etario y en cada cuadrante. Por cada año la DV general disminuyó más en el plexo profundo (0,096%) que en el superficial (0,146%) con una disminución menor de la DV en la región foveal del plexo superficial y profundo (0,077 y 0,07%, respectivamente).

Otros estudios con el mismo algoritmo de decorrelación espacial de espectro dividido para obtener aOCT han sido realizados en otras poblaciones. Coscas et al en el 2016²⁰ encontró que la DV y el aZAF se correlacionaban con el rango de

edad y el sexo. También reportó que la DV superficial era significativamente mayor en el plexo profundo comparado con el superficial en todos los grupos etarios. Valores promedio de todas las variables en ese estudio fueron similares a las encontradas en este, con una diferencia importante, fue realizado con imágenes de 3x3 y nuestro estudio con tomas de 6x6mm.

Shahlaee et al en 2016²¹ uso imágenes en tomas de 3x3 presentando resultados en zonas foveal y parafoveal, no comparables con nuestros resultados. Aunque hubo una diferencia importante, la DV profunda fue menor que la superficial en la región foveal, definida como la región central de 120 pixeles, aproximadamente 1,2mm. Otros estudios por Lavia et al²² en 2019 con tomas de 3x3 y Garrity et al en 2017²³ con imágenes de 3x3 y 6x6 encontraron que el aZAF y la DV se correlacionaba con la edad en la misma manera que este estudio. Estos utilizaron una segmentación diferente, dividiendo el plexo profundo de nuestro estudio en dos segmentaciones, un plexo intermedio y uno profundo y presentó resultados tanto combinando y separando estos dos valores. Mostró que la DV en el plexo profundo fue mayor en todos los grupos etarios al igual que nuestro estudio. Pero cuando se presentaron los resultados en plexo intermedio y profundo separados, fueron menores que el plexo superficial, con el plexo profundo siendo el menor de todos.

Iafe et al²⁴ así como Garrity et al²³ mostraron una disminución de la DV en mm^{-1} valores no comparables con los utilizados en nuestro estudio. A pesar de esta limitación, la DV también disminuyó con la edad y el aZAF aumentó, como en nuestro estudio. La tabla 4 muestra valores de los estudios que pueden

ser comparados con los encontrados en este estudio.

Según nuestro conocimiento este es el único estudio realizado en población latina, con la muestra más grande con imágenes de 6x6mm, ya que los valores entre imágenes de diferentes tamaños no son comparables. Aunque los resultados son similares en las poblaciones europeas, se necesitan comparaciones más grandes. Los datos normativos no pueden ser establecidos con este estudio o con cualquiera con una metodología similar, porque se necesitan muestras más grandes, de diferentes etnias y comparación con estados patológicos. además, cada sistema de aOCT debe establecer sus propios datos normativos, lo que hace más difícil obtener estos valores.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el algoritmo de angiografía por decorrelación de amplitud de espectro dividido con OCT muestra correlación adecuada entre la edad y la DV general y en análisis por rejilla para el plexo superficial y profundo, con mayor disminución en este último. También, la disminución de la DV en la fovea fue menor con la edad comparado con la DV general. El aZAF mostró una correlación positiva con la edad, aunque no estadísticamente significativa, con un aumento claro.

Agradecimientos: Liliana Arjona Granados, Jairo Roperos Rosillo, Andrea Celemin Nieto, Alejandra Villalobos Pérez, Adriana, Viloría Ricaurte, Ninibeth Viloría Madrid, Mario Izquierdo León.

Conflicto de Interés: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Ames A, Li YY, Heher EC, et al. Energy metabolism of rabbit retina as

related to function: high cost of Na⁺ transport. *J Neurosci* 1992; 12: 840–53.

2. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation* 1961; 24: 82–86.
3. Patel M, Kiss S. Ultra-wide-field fluorescein angiography in retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 213–220.
4. Jennings BJ, Mathews DE. Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optom Assoc* 1994; 65: 465–71.
5. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 263–6.
6. Alaa E. Fayed, Amani A. Fawzi. OCTA vs. Dye: The Pros and Cons. *Rev ophhtalmology*, <https://www.reviewofophthalmology.com/article/octa-vs-dye-the-pros-and-cons> (2019, accessed 10 September 2019).
7. Canning CR, Restori M. Doppler ultrasound studies of the ophthalmic artery. *Eye* 1988; 2: 92–95.
8. Fingler J, Zawadzki RJ, Werner JS, et al. Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique. *Opt Express* 2009; 17: 22190–200.
9. Vallejo E, Gómez HF, Martínez LC. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica. *Soc Colomb Oftalmol* 2018; 51: 63–71.
10. Simon S. Gao, Yali Jia, Miao Zhang, Johnny P. Su, Gangjun Liu, Thomas S. Hwang, Steven T. Bailey and DH. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res* 2018; 64: 1–55.
11. Al-Sheikh M, Ghasemi Falavarjani K,

- Akil H, et al. Impact of image quality on OCT angiography based quantitative measurements. *Int J Retin Vitr* 2017; 3: 13.
12. Li X-X, Wu W, Zhou H, et al. A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance. *Int J Ophthalmol* 2018; 11: 1784–1795.
 13. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics : a foundation for analysis in the health sciences*, <https://www.wiley.com/en-us/Biostatistics%3A+A+Foundation+for+Analysis+in+the+Health+Science+s%2C+10th+Edition-p-9781118302798> (accessed 10 September 2019).
 14. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 306–312.
 15. AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*; 0. Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1007/s10792-018-1013-0.
 16. Cao D, Yang D, Huang Z, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018; 55: 469–477.
 17. Lee WH, Park JH, Won Y, et al. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2019; 9: 1–7.
 18. Tsai G, Banaee T, Conti FF, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmic Vis Res* 2017; 12: 315–332.
 19. Al-Sheikh M, Phasukkijwatana N, Dolz-Marco R, et al. Quantitative OCT angiography of the retinal microvasculature and the choriocapillaris in myopic eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 2063–2069.
 20. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: OCT211–OCT223.
 21. Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, et al. In Vivo Assessment of Macular Vascular Density in Healthy Human Eyes Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol* 2016; 165: 39–46.
 22. Lavia C, Bonnin S, Maule M, et al. Vessel Density of Superficial, Intermediate, and Deep Capillary Plexuses Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2019; 39: 247–258.
 23. Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, et al. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 5548–5555.
 24. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, et al. Retinal capillary density and foveal avascular zone area are age-dependent: Quantitative analysis using optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 5780–5787.

