

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

TESI DOCTORAL

TESI DOCTORAL

**AVALUACIÓ I VALIDACIÓ DE LA TOMOGRAFIA DE
COHERÈNCIA ÒPTICA-ANGIOGRAFIA COM A EINA
DIAGNÒSTICA PER A LA PATOLOGIA VASCULAR RETINIANA**

EVA GARCIA PARÉS

Director:

PROF. DR. JAUME CRESPI VILIMELIS

PROF. DR. JOSÉ GARCIA-ARUMÍ

Tutor:

PROF. DR. JOSÉ GARCIA-ARUMÍ

2023



Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia

TESI DOCTORAL

**AVALUACIÓ I VALIDACIÓ DE LA
TOMOGRÀFIA DE COHERÈNCIA ÒPTICA-
ANGIOGRÀFIA COM A EINA DIAGNÒSTICA
PER A LA PATOLOGIA VASCULAR RETINIANA**

EVA GARCIA PARÉS

Directors:

DR. JAUME CRESPI VILIMELIS

PROF. DR. JOSÉ GARCIA-ARUMÍ

Tutor:

PROF. DR. JOSÉ GARCIA-ARUMÍ

Barcelona, 2023

©Eva Garcia Parés, 2023

Maquetació:

Kit-book Serveis Editorials

Disseny de la portada:

©Lorena Morales

Jaume Crespí Vilimelis

Doctor en Medicina i Cirurgia, Adjunt del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau

CERTIFICA:

Que Eva Garcia Parés, graduada en òptica i optometria i màster en investigació clínica aplicada en ciències de la salut, ha treballat sota la meva direcció, havent obtingut i estudiat personalment el material del treball titulat

«Avaluació i validació de la tomografia de coherència òptica-angiografia com a eina diagnòstica per a la patologia vascular retiniana»

Estudi que acaba el dia de la data amb total aprofitament, havent-lo revisat i estant conforme amb la presentació per ser jutjat com a tesi doctoral.

I per què consti a tots els efectes, firmo la present a

Barcelona, 15 de juny del 2023

José García-Arumí

Doctor en Medicina i Cirurgia, Cap del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de la Vall d'Hebron i Catedràtic d'oftalmologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que Eva Garcia Parés, graduada en òptica i optometria i màster en investigació clínica aplicada en ciències de la salut, ha treballat sota la meva direcció, havent obtingut i estudiat personalment el material del treball titulat

«Avaluació i validació de la tomografia de coherència òptica-angiografia com a eina diagnòstica per a la patologia vascular retiniana»

Estudi que acaba el dia de la data amb total aprofitament, havent-lo revisat i estant conforme amb la presentació per ser jutjat com a tesi doctoral.

I per què consti a tots els efectes, firmo la present a

Barcelona, 15 de juny del 2023

Comença amb llum i creix
amb la curiositat i l'esforç

A la meva família...

Rafel... per ser sempre al meu costat

Àngel i Amparín... per donar-m'ho tot

Gemma, Dèlia i Regina... per ser amigues a part de germanes

Als meus cunyats, Tete i Albert

Als meus nevots, Manel, Vika, Àfrika i Jan

A la Joaquina i el Rafel

AGRAÏMENTS

Aquest treball s'ha pogut fer gràcies a l'ajuda directa o indirecta de moltes persones a les quals vull mostrar el meu agraïment més sincer:

En primer lloc als directors d'aquesta tesi, el Prof. Dr. José García-Arumí com a co-director i tutor de la tesi, Cap del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de la Vall d'Hebrón, per haver acceptat molt generosament i sense conèixer-me el relleu del meu estimat ex-Cap del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Dr. J. Antonio Buil Calvo al qual agraeixo profundament la seva confiança en mi tots aquests anys, engrescar-me en fer la tesi i per fomentar la figura de l'optometrista clínic com a una important peça complementària del departament.

Agraeixo molt especialment al meu director de la tesi, company i amic Dr. Jaume Crespí Vilimelis adjunt retinòleg del Servei d'Oftalmologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, per la teva inestimable ajuda en tot moment, per motivar-me i guiar-me sempre amb la teva gran honestedat i professionalitat. Sense la teva ajuda no hauria sabut ni per on començar...

A tots els companys del MEU SERVEI (en majúscules perquè estic molt orgullosa de pertànyer a aquest servei de l'hospital al qual tenia com a objectiu arribar-hi a formar part quan vaig acabar la carrera) personal d'administració, d'infermeria, d'electromedicina i en especial als meus companys i companyes de l'«Equip»: Xesca, Laura, M^a José, Ruth, Alberto, Jose Luis, David, Ana, Tanit, Lorena, Irma, Alexandra perquè és un plaer compartir i poder aprendre cada dia de totes i tots. Cada un de nosaltres, en la seva àrea de coneixement, posa el seu granet de sorra per intentar donar més qualitat al Servei en un entorn multidisciplinar. En especial, vull agrair a la Lorena el què, segons ella «només ha sigut un moment», m'hagi volgut realitzar el disseny de la portada i estic segura que és impossible un disseny millor. Gràcies!

Als residents d'ahir, d'avui i demà que deixen sempre la seva empremta amb molts records i dels quals també aprenc molt en el dia a dia. A tots els adjunts

del Servei que són la clau que obre la porta al coneixement que tant valoro. No em canso mai d'escoltar-los i, tot i la feina que tenen, troben el moment per què cada dia aprenguem una mica més. Gràcies a la confiança que tenen dipositada en els que formem l'«Equip», es genera una sinèrgia que ens fa millorar cada dia com a Servei.

Vull agrair especialment a la Kika Bassaganyas i al Jesús Díaz la seva confiança des del primer dia i les seves idees inspiradores. També al Nacho Vela i la Teresa Marieges pel suport que sempre m'han donat. Així com també a la Zoraida del Campo pel seu suport i per haver cregut i potenciat la figura de l'optometrista en el Servei.

Al Dr. Ignasi Gichs, epidemiòleg de l'hospital, li agraeixo molt la seva bona disposició per ajudar-me en el càlcul estadístic de l'estudi.

En un terreny més personal, l'infinit agraïment als meus pares i molt especialment a la meva mare, que sempre han fet tot el possible perquè ens poguéssim dedicar a estudiar i ens han transmès uns valors essencials per formar-nos com a persones. A les meves germanes, en qui sempre trobo recolzament, han estat i són un exemple a seguir, m'han donat suport i ajudat per poder dedicar-me a fer aquest treball. Agrair a la Gemma i al Tete la seva acollida a Andorra on malgrat estar ocupats amb la seva feina i la pròpia tesi han sapigut trobar el temps per ajudar-me.

Finalment, i el més important, a tu Rafel per recolzar-me, ajudar-me i estar sempre al meu costat.

ABREVIATURES

AGF	Angiografia fluoresceínica
ART	<i>Automated real-time tracking</i>
AVI	Angiografia verd d'indocianina
AV	Agudesa visual
CAP	Centre d'Atenció Primària
cs	Centistokes
CSC	Corioretinopatia serosa central
D	Diòptries
DM	Diabetis mellitus
DMAE	Degeneració macular associada a l'edat
DVP	Despreniment de vitri posterior
EDI	<i>Enhanced Depth Imaging</i>
EM	Edema macular
EMD	Edema macular diabètic
EPP	Epiteliopatia pigmentària paquicoroidal
EPR	Epiteli pigmentari de la retina
ETDRS	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
FU	Fons d'ull
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	<i>High Resolution</i>
IRMA	Anomalies microvasculars intrarretinianes
LA	Longitud axial

logMar	<i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>
LIO	Lent intraocular
MER	Membrana epiretinal macular
MLI	Membrana limitant interna
MLE	Membrana limitant externa
MNV	Membrana Neovascular
µm	Micròmetre
mm	Milímetre
nm	Nanòmetre
NVC	Neovascularització coroïdea
NVP	Neovascularopatia paquicoroidal
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
OCT-A	<i>Optical coherence tomography angiography</i>
RD	Retinopatia diabètica
RDNP	Retinopatia diabètica no proliferativa
RDP	Retinopatia diabètica proliferativa
RH	Retinopatia hipertensiva
SD-OCT	<i>Spectral-domain optical coherence tomography</i>
SLO	<i>Scanning laser ophthalmoscopy</i>
TM	Telemedicina
UD / UE	Ull dret / Ull esquerre
VPC	Vascularopatia polipoide coroidal
ZAF	Zona avascular foveal

ÍNDEX

1. MARC TEÒRIC. PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA.....	23
1.1. Antecedents i justificació.....	23
1.2. Preguntes d'investigació.....	25
1.3. Hipòtesis.....	25
1.4. Objectius	26
2. INTRODUCCIÓ.....	29
2.1. DM.....	29
2.1.1. Definició.....	29
2.1.2. Tipus de DM	30
2.2. Retinopatia diabètica	30
2.2.1. Definició.....	30
2.2.2. Classificació de la RD.....	31
2.2.3. Cribratge de la RD (<i>Screening</i>)	34
2.3. Anatomia de la retina/coroide: correlació amb la OCT/OCT-A.....	36
2.4. Anatomia xarxa vascular retina/coroide: correlació amb l'OCT-A.....	38
2.4.1. Microvasculatura de la retina.....	38
2.4.2. Microvasculatura de la coroide	39
2.5. ZAF.....	40
2.5.1. Definició i mesura	40
2.5.2. Patologies que afecten la ZAF	42
2.5.2.1. <i>Retinopatia Diabètica</i>	42
2.5.2.1.1. <i>Diabètics sense RD</i>	42
2.5.2.1.2. <i>RD de base no proliferativa</i>	43

2.5.2.1.3. <i>RD avançada i isquèmica</i>	44
2.5.2.1.4. <i>RD proliferativa</i>	45
2.5.2.1.5. <i>Troballes característiques de la RD amb l'OCT-A</i>	46
2.5.2.2. <i>Malalties Oclusives amb Isquèmia</i>	50
2.5.2.2.1. <i>Maculopatia Aguda Mitja Paracentral (PAMM per les sigles en anglès)</i>	50
2.5.2.2.2. <i>Oclusió de la Vena Central de la Retina (OVCR)</i>	51
2.5.2.2.3. <i>Oclusió de la Branca Venosa de la Retina (OBVR)</i>	52
2.5.2.2.4. <i>Oclusió Arterial Central i de Branca de la Retina (OACR/OABR)</i>	53
2.5.2.3. <i>Telangièctasi Juxtafoveolar</i>	55
2.5.2.4. <i>Malalties Inflamatòries amb afectació a la Retina</i>	56
2.5.2.5. <i>Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE)</i>	57
2.5.2.5.1. <i>DMAE exsudativa</i>	57
2.5.2.5.2. <i>Atròfia Geogràfica</i>	61
2.5.2.5.3. <i>DMAE no exsudativa</i>	61
2.5.2.6. <i>Malalties paquicoroïdes de la màcula</i>	62
2.5.2.7. <i>Alta miopia</i>	63
2.5.2.8. <i>Distròfies maculars</i>	65
2.5.2.8.1. <i>Malaltia d'Stargardt</i>	66
2.5.2.8.2. <i>Retinosquisi lligada al cromosoma X</i>	66
2.5.2.8.3. <i>Retinosi Pigmentària</i>	67
2.5.2.8.4. <i>Malaltia de Best</i>	67
2.5.2.9. <i>Altres no classificades en els subgrups anteriors</i>	67
2.5.2.9.1. <i>Malaltia de Coats</i>	67
2.5.2.9.2. <i>Fòvea Plana</i>	68
2.5.2.9.3. <i>Membrana Epiretinal Macular</i>	68

3. OCT-SD I ANGIOGRAFIA PER OCT (OCT-A)	73
3.1. Aplicació clínica de l'OCT	73
3.1.1. Principis físics de l'OCT	74
3.1.2. Evolució de l'OCT	76
3.2. Principis i aplicació clínica de l'OCT-A	77
3.2.1. Adquisició i seguiment (<i>tracking</i>) de la retina	78
3.2.2. Algorisme de l'OCT-A	81
3.2.3. Representació de les imatges	83
3.2.3.1. <i>Imatges en face generades a partir de slabs</i>	85
3.2.3.2. <i>Imatges de secció</i>	85
3.2.3.3. <i>Definicions de slabs</i>	85
3.2.3.4. <i>Patrons d'escaneig</i>	87
3.2.3.5. <i>Intensitat del senyal i contrast</i>	88
3.3. Artefactes OCT / OCT-A en l'estudi	89
3.3.1. Baixa intensitat i pèrdua del senyal:	89
3.3.2. Artefactes de projecció	90
3.3.3. Artefactes de segmentació	90
3.3.4. Artefactes de moviment	91
4. MATERIALS I MÈTODES	95
4.1. Disseny de l'estudi	95
4.2. Població d'estudi. Criteris d'inclusió i exclusió	95
4.2.1. Estudi 1: Estudi de la ZAF. Criteris de selecció	95
4.2.2. Estudi 2: Estudi de la ZAF en pacients amb DM sense RD. Criteris selecció	96
4.3. Mida de la mostra	96
4.4. Instruments utilitzats per a realitzar l'estudi	97
4.4.1. Autorefractòmetre i foròpter	97
4.4.2. Biòmetre	97
4.4.3. Retinògraf	98

4.4.4. SD-OCT / OCT-A	98
4.5. Mètodes	99
4.5.1. Consentiment informat.....	99
4.5.2. Història clínica	99
4.5.3. Proves diagnòstiques.....	100
4.5.3.1. Autorefracció, refracció i AV.....	100
4.5.3.2. Mesura de la longitud axial	100
4.5.3.3. Realització OCT I OCT-A.....	101
1. Protocol OCT (Heidelberg Spectralis HRA+OCT mòdul).....	101
2. Protocol OCT-A (Heidelberg Spectralis OCT-A mòdul).....	101
4.5.3.4. Dilatació pupil·lar	105
4.5.3.5. Realització retinografia.....	105
4.5.3.6. Valoració de les imatges.....	106
4.5.4 Anàlisi estadístic.....	106
4.5.4.1. Variables quantitatives	106
4.5.4.2. Variables qualitatives	107
4.5.4.3. Mètode estadístic.....	108
5. RESULTATS	111
Estudi 1	
5.1. Anàlisi descriptiu de les variables clínic-demogràfiques.....	
5.1.1. Pacients i ulls inclosos a l'estudi.....	111
5.1.2. Edat	111
5.1.3. Sexe.....	111
5.1.4. Lateralitat.....	112
5.2. Anàlisi descriptiu de les variables oftalmològiques	112
5.2.1. Longitud axial.....	112

5.2.2. Gruix macular	112
5.2.3. Gruix coroidal.....	112
5.2.4. Àrea de la ZAF superficial i profunda.....	113
5.3. Relació de la ZAF amb les variables	113
5.3.1. Relació de la ZAF amb l'AV	113
5.3.2. Relació de la ZAF amb l'edat	114
5.3.3. Relació de la ZAF amb el sexe	114
5.3.4. Relació de la ZAF amb la longitud axial	115
5.3.5. Relació de la ZAF amb la refracció	115
5.3.6. Relació de la ZAF amb el gruix macular	115
5.3.7. Relació de la ZAF amb el gruix coroidal.....	115
Estudi 2	
5.4. Anàlisi descriptiu de les variables	
clínico-demogràfiques.....	117
5.4.1. Pacients i ulls inclosos a l'estudi.....	117
5.4.2. Edat	117
5.4.3. Sexe.....	117
5.4.4. Lateralitat.....	118
5.4.5. Tipus de DM: 1 ò 2	118
5.4.6. Anys d'evolució de la DM.....	118
5.4.7. Percentatge de l'hemoglobina glicosilada	118
5.5. Anàlisi descriptiu de les variables oftalmològiques	119
5.5.1. Longitud axial	119
5.5.2. Gruix macular	119
5.5.3. Gruix coroidal.....	119
5.5.4. Àrea de la ZAF superficial i profunda.....	119
5.5.5. Alteracions qualitatives en el plexe superficial i profund	120
5.6. Relació de la ZAF amb les variables	121

5.6.1. Relació de la ZAF amb l'AV	121
5.6.2. Relació de la ZAF amb l'Edat.....	122
5.6.3. Relació de la ZAF amb el sexe	122
5.6.4. Relació entre la ZAF superficial i profunda.....	123
5.6.5. Relació de la ZAF amb el gruix macular	124
6. DISCUSSIÓ	129
6.1. Dels materials i mètodes	129
6.2. De les dades demogràfiques i característiques oculars	132
6.3. De les variables qualitatives resultat.....	133
6.4. De la relació entre les variables	135
6.5. De l'OCT-A vs AGF	136
6.6. Limitacions de l'estudi.....	138
7. CONCLUSIONS	141
8. BIBLIOGRAFIA.....	145
9. ANEXES	157
9.1. Full informació al pacient	157
9.2. Consentiment informat.....	160
9.3. Formulari de registres de dades	162

1. MARC TEÒRIC.

PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

1.1. Antecedents i justificació

1.2. Preguntes d'investigació

1.3. Hipòtesis

1.4. Objectius

1. MARC TEÒRIC.

PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

1.1. Antecedents i justificació

La Tomografia de Coherència Òptica (OCT) és una tècnica d'imatge no invasiva que permet la visualització *in vivo* de la retina amb una resolució similar a la d'un tall histològic. Des de la seva introducció al 1991 ha revolucionat l'oftalmologia tant en el diagnòstic com en la investigació de nombroses malalties. Avui dia permet la visualització d'estructures del segment anterior i posterior així com la reconstrucció en 3D d'aquestes imatges. A més, incorpora un programari que permet quantificar les variables que mesura, de manera que podem obtenir una base de dades molt precisa per a valorar la progressió o resposta al tractament d'una malaltia. La tecnologia OCT es basa en el principi d'interferència de baixa coherència. En el nostre cas hem utilitzat un OCT de domini espectral (SD-OCT), el qual mesura múltiples longituds d'ona de la llum reflectida a través de l'espectròmetre. Té una velocitat d'escaneig de 85 KHz amb una resolució axial de 3.9 micres (μm) i lateral de 5.7 μm . L'OCT ha ajudat a posar de manifest diversos signes d'activitat de la malaltia (hiperreflectiva i àrees de punts densos), canvis en les capes de la retina externa (Membrana limitant Externa (MLE) i zona el·lipsoide), permetent un elevat valor pronòstic en la funció dels fotoreceptors. Defineix també la morfologia del complex fibrovascular i les seves conseqüències exsudatives com l'acumulació de líquids o l'engruiximent de la retina, proporcionant-nos així un marcador d'eficàcia terapèutica de gran fiabilitat.

Recentment, s'ha desenvolupat una nova eina anomenada OCT-Angiografia (OCT-A) que permet de forma no invasiva la visualització de la xarxa vascular de la retina sense la necessitat d'injectar cap contrast. Fa 60 anys, Novotny i Alvis van injectar per primer cop a la vena d'un pacient contrast de fluoresceïna i van utilitzar una càmera modificada amb diversos filtres per a obtenir imatges de l'arbre vascular. Aquesta tècnica es va anomenar Angiografia Fluoresceïnica

(AGF) i fins ara ha estat la prova diagnòstica de referència en patologia vascular retinal.¹

L'OCT-A es basa en el concepte que, en l'observació de fons d'ull estàtic, les úniques estructures mòbils són les cèl·lules sanguínies dels vasos.² Basant-se en aquest principi, aplica un algoritme FSADA (Full-Spectrum Amplitude Decorrelation) que consisteix en el següent de forma molt resumida: quan es detecten canvis en el senyal d'una àrea (moviment) aquesta es codifica com un píxel brillant, assumint que es tracta de flux sanguini, mentre que si no hi ha moviment es codifica de color negre. Fent un càlcul de la decorrelació de l'amplitud del senyal en els consecutius escanejors a la mateixa secció obtenim un contrast entre el teixit estàtic i el no estàtic i per tant, la visualització tridimensional de la xarxa vascular de la retina i la coroïde amb intensitat variable segons la velocitat del flux sanguini.

Recents estudis han comparat la rellevància clínica de la OCT-A i l'AGF. A un d'ells, Spaide i col., estudiaren 12 pacients comparant la capacitat de l'OCT-A i l'AGF per a detectar la xarxa capil·lar radial peripapil·lar. Amb l'AGF no es va detectar en cap cas. Pel contrari, l'OCT-A va proporcionar imatges fiables en tots els casos.³

Zona Avascular Foveal

La fòvea és la zona central de la màcula, composta només per cons i els seus segments externs que s'agrupen en una àrea sense xarxa capil·lar anomenada Zona Avascular Foveal (ZAF). Nombrosos estudis en població sana han demostrat variacions en la ZAF en funció del gruix coroidal, miopia, sexe o edat. Samara i col. van utilitzar mesures de la ZAF amb OCT-A en 70 ulls sans.⁴ No van trobar diferències entre el plexe capil·lar superficial o profund i l'edat/sexe del pacient. Per contra, altres autors com Wu LZ i col. realitzant un estudi similar amb 76 ulls van concloure que la ZAF té una àrea més gran en les dones.⁵ Per tant, en aquest camp no hi ha consens en la literatura publicada fins ara sobre el tema i són necessaris més estudis per a determinar les característiques de la ZAF en relació amb variables anatòmiques o epidemiològiques.

OCT-A en la Diabetis

La Retinopatia Diabètica (RD) és una de les causes principals de ceguesa a tot el món i en els països industrialitzats és la causa principal de deteriorament visual i ceguesa en adults d'entre 20 a 65 anys. Recents estudis han demostrat que l'OCT-A és eficaç en detectar canvis associats a la RD. Ishibazawa i col. van publicar un estudi on s'estableix que l'OCT-A pot detectar clarament la presència de microaneurismes i àrees de no perfusió vascular, permetent la visualització de totes les capes vasculares de la retina.⁶ Agemy i col. van descriure una pèrdua progressiva de la perfusió capil·lar amb l'augment de la severitat de la RD.⁷ De Carlo i col. van realitzar un estudi en 61 ulls de pacients amb Diabetis Mellitus (DM) sense evidència clínica de RD i 28 ulls de pacients control sans i van concloure que l'OCT-A va ser capaç de detectar canvis microvasculars que no s'apreciaven a l'exploració clínica.⁸ Takase i col. també van publicar variacions en la ZAF en ulls de pacients diabètics i no diabètics. Els pacients diabètics va mostrar una ZAF més gran que els no diabètics independentment de la presència de RD.⁹ Aquests estudis suggereixen que l'OCT-A pot ser una eina diagnòstica vàlida per a detectar precoçment canvis en pacients diabètics. Són necessaris, de totes maneres, estudis més amplis per a confirmar aquesta hipòtesi donat les poques publicacions actuals sobre aquesta matèria.

S'ha dividit aquest treball en dos estudis independents entre ells però relacionats amb l'OCT-A per aprofundir sobre l'estudi d'aquest instrument.

1.2. Preguntes d'investigació

Estudi 1: Quines diferències existeixen en la mesura de la ZAF en funció de variables demogràfiques i variables oftalmològiques?

Estudi 2: És possible detectar canvis inicials de la RD a la retina mitjançant l'OCT-A abans de ser observats clínicament?

1.3. Hipòtesis

Estudi 1: L'OCT-A és una eina diagnòstica vàlida per a mesurar les diferències de la ZAF atenent a les variables d'edat, sexe, longitud axial i refracció.

Estudi 2: L'OCT-A és una eina útil per a la valoració de la ZAF i xarxa perifoveal en pacients diabètics sense RD coneguda.

1.4. Objectius

L'objectiu del treball és avaluar i validar l'OCT-A com a una nova eina diagnòstica per a la patologia vascular retinal. Per això tenim un objectiu específic a cada estudi:

Estudi 1: Validar la seva utilització com a mètode de referència per a quantificar la ZAF (en funció de variables demogràfiques i variables oftalmològiques (refracció, longitud axial, gruix foveal i coroidal) en subjectes sans.

Estudi 2: Validar la seva utilització per detectar canvis inicials de la RD en pacients diabètics sense presència de RD clínica.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. DM

2.1.1. Definició

2.1.2. Tipus de DM

2.2. Retinopatia diabètica

2.2.1. Definició

2.2.2. Classificació de la RD

2.2.3. Cribratge de la RD (Screening)

2.3. Anatomia de la retina/coroide: correlació amb la OCT/OCT-A

2.4. Anatomia xarxa vascular retina/coroide: correlació amb l'OCT-A

2.4.1. Microvasculatura de la retina

2.4.2. Microvasculatura de la coroide

2.5. ZAF

2.5.1. Definició i mesura

2.5.2. Patologies que afecten la ZAF

2.5.2.1. *Retinopatia Diabètica*

2.5.2.1.1. *Diabètics sense RD*

2.5.2.1.2. *RD de base no proliferativa*

2.5.2.1.2. *RD avançada i isquèmica*

2.5.2.1.3. *RD proliferativa*

2.5.2.1.4. *Troballes característiques de la RD amb l'OCT-A*

-
- 2.5.2.2. *Malalties Oclusives amb Isquèmia*
 - 2.5.2.2.1. *Maculopatia Aguda Mitja Paracentral (PAMM per les sigles en anglès)*
 - 2.5.2.2.2. *Oclusió de la Vena Central de la Retina (OVCR)*
 - 2.5.2.2.3. *Oclusió de la Branca Venosa de la Retina (OBVR)*
 - 2.5.2.2.4. *Oclusió Arterial Central i de Branca de la Retina (OACR/OABR)*
 - 2.5.2.3. *Telangièctasi Juxtafoveolar*
 - 2.5.2.4. *Malalties Inflamatòries amb afectació a la Retina*
 - 2.5.2.5. *Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE)*
 - 2.5.2.5.1. *DMAE exsudativa*
 - 2.5.2.5.2. *Atròfia Geogràfica*
 - 2.5.2.5.3. *DMAE no exsudativa*
 - 2.5.2.6. *Malalties paquicoroïdes de la màcula*
 - 2.5.2.7. *Alta miopia*
 - 2.5.2.8. *Distròfies maculars*
 - 2.5.2.8.1. *Malaltia d'Stargardt*
 - 2.5.2.8.2. *Retinosquisi lligada al cromosoma X*
 - 2.5.2.8.3. *Retinosi Pigmentària*
 - 2.5.2.8.4. *Malaltia de Best*
 - 2.5.2.9. *Altres no classificades en els subgrups anteriors*
 - 2.5.2.9.1. *Malaltia de Coats*
 - 2.5.2.9.2. *Fòvea Plana*
 - 2.5.2.9.3. *Membrana Epiretinal Macular*

2. INTRODUCCIÓ

2.1. DM

2.1.1. Definició

No és la intenció d'aquest treball aprofundir en l'estudi de la DM ni de la RD donat que no s'ha tractat amb pacients amb RD. Per poder valorar els signes preclínics de la RD en les proves que s'han realitzat s'ha fet un repàs més important només de les alteracions més precoces.

La DM és una malaltia crònica que es caracteritza per una sèrie de trastorns metabòlics provocats per un dèficit de la secreció de la insulina o per la resistència a la seva acció, encara que també pot ser per una combinació de les dues coses. Això comporta un augment de la concentració de la glucosa a la sang i als teixits intersticials i, també, trastorns en el metabolisme dels lípids, proteïnes, electròlits i sals minerals.

Síntomes de la DM (regla de les 3 «p»):

- Poliúria (excés de producció d'orina)
- Polifàgia (increment anormal de la gana)
- Polidípsia (augment de la set)
- Disminució de pes

S'ha de complir un dels següent criteris pel diagnòstic de DM:

- Glucèmia > 200 mg/dl (en algun moment del dia, a l'atzar)
- Glucèmia en dejú (mínim de 8h) \geq 126 mg/dl
- Glucèmia 2 h després de prendre glucosa oral \geq 200 mg/dl
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) \geq 6.5%

2.1.2. Tipus de DM

- DM tipus 1 coneguda també com DMID (insulinodependent) o juvenil: sol ser d'aparició brusca i ve donada per la incapacitat del pàncrees per segregar la insulina.
- DM tipus 2 coneguda també com DMNID (no insulinodependent) o de l'adult: pot passar desapercebuda durant molt temps dificultant per tant el seu diagnòstic precoç i tractament. Es presenta per una resistència a l'acció de la insulina i s'associa molt sovint a l'obesitat, sedentarisme, hipertensió arterial i disfunció lipídica. Representa més del 90% dels casos de DM.
- Diabetis gestacional (DG): en dones que no són diabètiques però que durant l'embaràs presenten hiperglucèmia (10% de les dones embarassades).
- DM secundària: augment inadequat de la glucosa a la sang provocat per un tractament medicamentós o per una malaltia, que un cop resolta la causa torna a la normalitat.
- Una de les alteracions que provoca la DM seria la microangiopatia diabètica, afectant a vasos de petit calibre produint nefropatia, polineuropatia perifèrica i RD.

2.2. Retinopatia diabètica

2.2.1. Definició

La RD és per tant, una complicació microangiopàtica de la DM. Sembla que la patogènia s'explica per la pèrdua de perícits, engruiximent de la membrana basal amb compromís del calibre vascular i pèrdua de la funció barrera de l'endoteli vascular. Aquesta afectació microvascular provoca per tant, lesions d'aquests petits vasos retinians com les arterioles, capil·lars i vènules post capil·lars. Les alteracions d'aquests vasos es poden diferenciar en tres tipus, segons la causa:

- per exsudació microvascular: hemorràgies, exsudats lipídics i edema retinià

- per dany estructural microvascular: microaneurismes
- per isquèmia: exsudats cotonosos, neovascularització, anomalies microvasculars intrarretinianes (IRMA per les sigles en anglès), proliferació fibrosa i hemorràgia vítria.

2.2.2. Classificació de la RD

Actualment, la classificació de la RD més utilitzada és la proposada l'any 2002 pel Global Diabetic Retinopathy Project Group (GDRPG) anomenada Escala Internacional de Gravetat de la Retinopatia Diabètica, basada en les troballes patològiques en l'exploració del fons d'ull tenint en compte els resultats simplificats de la classificació de l'ETDRS del 1985 (taula 1).

Taula 1. Classificació Clínica Internacional de la RD (GDRPC).

Sense RD aparent	<ul style="list-style-type: none"> • Sense alteracions per DM al FU • Absència de microaneurismes (μA)
RD no proliferativa (RDNP) Lleu	<ul style="list-style-type: none"> • Només μA (fig. 1)
RDNP Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • μA associats a: • < de 20 hemorràgies intrarretinianes a cada un dels 4 quadrants, exsudats durs, «exsudats» cotonosos, vasos en rosari en 1 sol quadrant (fig. 2)
RDNP Severa (4:2:1)	<ul style="list-style-type: none"> • μA associats a una de les següents troballes: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorràgies intrarretinianes severes (> 20) a cada un dels 4 quadrants • vasos en rosari en ≥ 2 quadrants • IRMA a ≥ 1 quadrant (fig. 3) <p>I no signes de RD proliferativa</p>
RDP	<ul style="list-style-type: none"> • Neovasos i/o hemorràgia prerretiniana o hemovíttri (fig. 4).

RD: retinopatia diabètica; RDNP: retinopatia diabètica no proliferativa; RDP: retinopatia diabètica proliferativa.

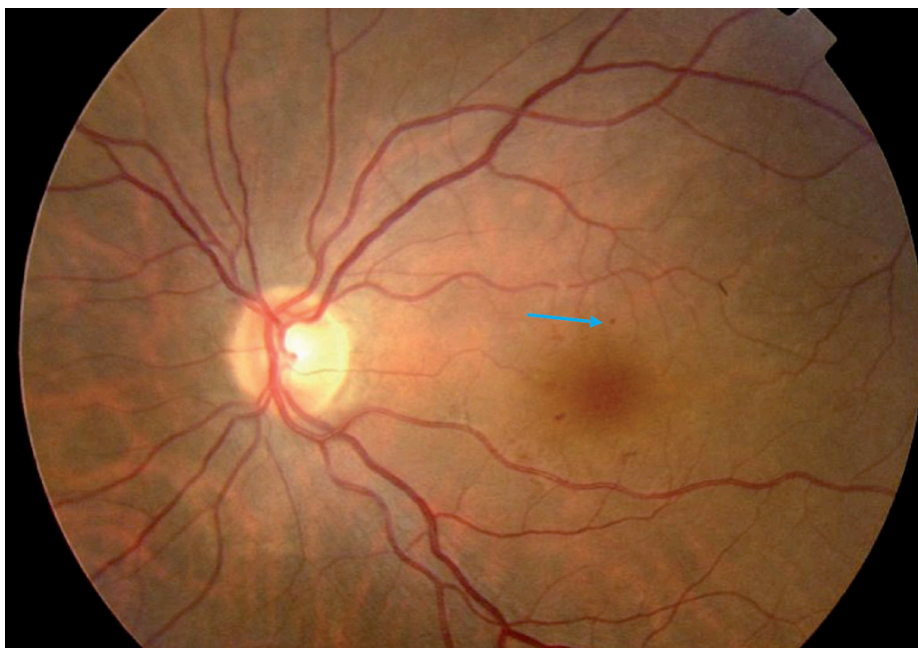


Figura 1. RDNP lleu. Fletxa blava: microaneurisma.¹⁰

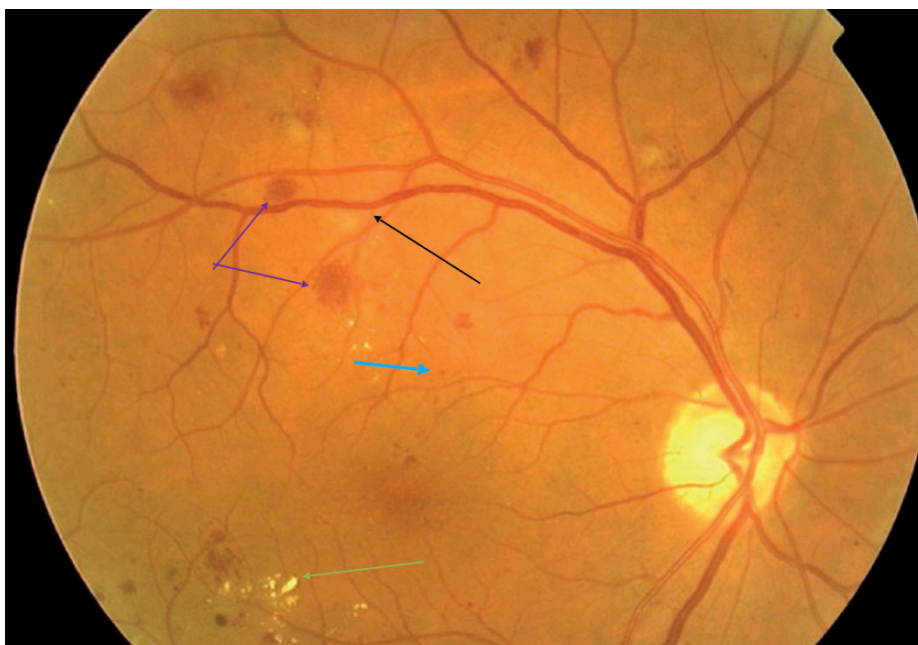


Figura 2. RDNP moderada. Fletxes liles: hemorràgies, blava: μA , verda: exsudats durs i negre: vena en rosari.¹⁰



Figura 3. RNDP Severa. Fletxa vermella: exsudat cotonós, verda: IRMA.¹⁰

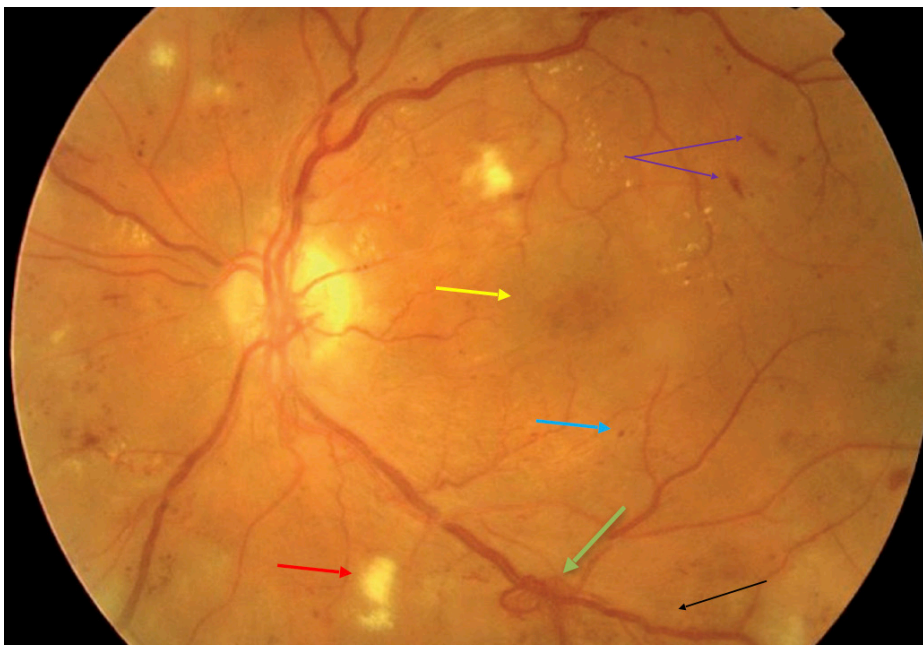


Figura 4. RDP. Fletxes vermella: exsudat cotonós, blava: μ A, liles: hemorràgies, verda: IRMA, negra: vena en rosari, groga: edema macular¹⁰

2.2.3. Cribratge de la RD (Screening)

La DM és la malaltia endocrinològica més freqüent, afectant entre un 10-15% de la població a Espanya. El mal control d'aquesta patologia pot acabar amb una de les complicacions més comuns de la DM, que és la RD.¹¹ Actualment, la RD afecta aproximadament a un 30% dels pacients amb DM, arribant a xifres del 40% en els tipus 1 i del 20% en els tipus 2.

En els darrers anys, la situació clínica dels pacients amb DM tipus 1 ha millorat gràcies al seguiment metabòlic d'aquest grup de pacients per part dels metges de família i els endocrinòlegs. Aquests pacients han pres consciència de la importància del seu control metabòlic i en concret, de les seves dades de l'hemoglobina glicosilada. Però en el cas dels DM tipus 2, que són la majoria dels pacients diabètics, la situació és més complexa perquè molts d'ells desconeixen que la pateixen.

Es considera que la DM és una pandèmia i es calcula que la prevalença a tot el món l'any 2030 serà d'aproximadament 440 milions de persones. La morbiditat secundària a les seves complicacions també augmentarà de forma progressiva, amb el corresponent cost econòmic pel sistema sanitari.¹²

La RD és la primera causa de ceguesa en la població dels països industrialitzats. De manera que es plantegen nous enfocaments per aconseguir un diagnòstic precoç i millor tractament de la patologia. El diagnòstic tardà de la RD assumeix estadis més avançats d'aquesta amb pitjor pronòstic visual i, com a conseqüència, els tractaments també són més costosos.

En el nostre medi, el sistema de cribratge que s'està realitzant és similar al que es fa al Regne Unit, i consisteix en citar als pacients diabètics censats al centre de salut sense cap control oftalmològic. Se'ls realitza una retinografia amb càmera no midriàtica, la qual és valorada en primer lloc pel metge de família i en casos dubtosos es fa una segona lectura d'aquesta retinografia per part d'un oftalmòleg. Aquests metges de família han rebut una formació prèvia amb la finalitat de poder fer un control d'aquests pacients a nivell sistèmic. En els casos dubtosos, com s'ha dit abans, l'oftalmòleg decideix si cal seguir control oftalmològic o bé segueix la rutina de cribratge.

Es segueix la rutina de cribratge segons l'*American Diabetes Association* (ADA)¹³ que segons el tipus de DM fa uns controls diferents:

- DM tipus 1: als 5 anys del diagnòstic, donat que es considera que la RD triga al menys 5 anys en desenvolupar-se des de l'inici de l'hiperglicèmia. Els controls posteriors són anuals.
- DM tipus 2: controls anuals. L'ADA aconsella que al moment del diagnòstic es faci una exploració de fons d'ull amb dilatació.
- DM embarassades: Les dones embarassades i amb DM 1 ò 2 tenen més risc de progressió ràpida de la RD. Per tant, en el nostre medi s'aconsella control cada 3 mesos de l'embaràs. Les dones que desenvolupen DM gestacional no requereixen aquests controls. No tenen un major risc de desenvolupar retinopatia diabètica.¹³

De totes formes, es calcula que només entre un 30-40% dels pacients diabètics passen aquest control amb càmera no midriàtica. És necessari doncs, un nou enfoc en el diagnòstic, seguiment i tractament d'aquests pacients.¹²

Es planteja l'opció de la Telemedicina (TM) definida com a intercanvi d'informació mèdica d'un lloc a un altre per mitjà de comunicació electrònica (segons l'*American Telemedicine Association*). La TM pel cribratge de la RD consisteix en la realització de retinografies en pacients asimptomàtics per a detectar la presència o no de RD. D'altra banda, té una relació cost-efectiva alta en la detecció de la RD però s'estima que pot disminuir un 80% les visites oftalmològiques.¹²

S'ha demostrat que els programes de cribratge són molt eficaços per detectar la RD. Un dels programes de cribratge amb més èxit per la seva magnitud és el del *UK National Health Service* ja que avalua dos milions de pacients diabètics a l'any. Deu anys després de la implantació d'aquest sistema va fer que la RD ja no fos la primera causa de ceguesa en edat laboral al Regne Unit.¹⁴

S'han desenvolupat diversos sistemes de diagnòstic assistit per ordinador, per tal de reduir el cost, el temps i l'esforç que necessita un metge especialista per diagnosticar la RD. La intel·ligència artificial (IA) junt amb les millores computacionals i la inversió de recursos han pogut desenvolupar aplicacions

d'aprenentatge profund (DL), per les seves sigles en anglès) per detectar i classificar la RD amb precisió.¹²

Fins l'actualitat, hi ha diversos models de DL utilitzats per la presa de decisions clíniques que han passat el procés de regulació i han obtingut l'aprovació de les agències reguladores internacionals, com ara la FDA.¹⁵ Un d'ells, per posar un exemple i que va rebre l'aprovació de la FDA, és el IDx-DR X2.1, està equipat amb un retinògraf no midriàtic i un sistema automatitzat per a la detecció de la RD. Per si sol no avalua la gravetat de la patologia però aconsella la derivació a un oftalmòleg en els casos que els seus algorismes detecten aquesta necessitat, o bé aconsella un seguiment en un any pels casos que no són derivables.¹⁵

Gargeya et al.¹⁶ han proposat incorporar en aquests models, més dades addicionals del pacient com ara els factors genètics, la durada de la DM, el valor de l'HbA1c i altres dades clíniques que puguin influir en el risc de desenvolupar la RD. Així com també pot ser interessant augmentar la diversitat de les dades demogràfiques per tal de garantir la generabilitat del model.

Els mètodes basats en la IA i especialment en el DL són molt prometedors per millorar i accelerar l'assistència sanitària.¹⁷

No es descarta que el futur del cribratge de la RD sigui utilitzar retinògrafs associats als smartphones, que utilitzin algorismes automàtics o semiautomàtics per a facilitar el diagnòstic.¹²

2.3. Anatomia de la retina/coroide: correlació amb la OCT/OCT-A

Si fem un tall histològic des de la capa més interna (en contacte amb el vitri) fins a la capa més externa (en contacte amb la coroide) es distingeixen les següents capes amb els corresponents components (Taula 2). La terminologia internacional de les capes de la retina i coroide en l'OCT es mostra a la figura 5.

Taula 2. Capes de la retina i corioide amb les característiques estructurals.

Capa	Característiques
Membrana limitant interna (ILM)	M.basal i extrems distals de les c.de Müller(glia)
Capa de fibres nervioses (RNFL)	Axons de les cèl·lules ganglionars
Capa de cèl·lules ganglionars (GCL)	Nuclis de les c.ganglionars
Capa plexiforme interna (IPL)	Sinapsi entre c.bipolars, amacrines i ganglionars
Capa nuclear interna (INL)	Nuclis c.bipolars, horitzontals, amacrines i Müller
Capa plexiforme externa (OPL)	Sinapsi entre fotoreceptors, c.horitzontals i bipolars
Capa nuclear externa (ONL)	Nuclis cel·lulars dels fotoreceptors
Membrana limitant externa (ELM)	Unió segments interns dels fotoreceptors i les c.Müller (glia)
Capa de fotoreceptors	Segments interns i externs dels fotoreceptors (IS/OS)
Epiteli pigmentari de la retina (EPR)	Cèl·lules de l'EPR (suport i mantenir retina neurosensorial)
Membrana de Bruch (MB)	Membrana basal del EPR/ Zona colàgena interna / banda de fibres elàstiques / Zona col·làgena externa / Membrana basal de la coriocapil·lar
Coriocapil·lar (Capa de Ruysch)	Vasos subfoveals menors < que extrafoveals (nodrir EPR)
Capa de Sattler	Vasos mitjans
Estroma Capa de Haller	Vasos grans
Làmina Fusca (espai supracoroidal)	Unió entre esclera i corioide

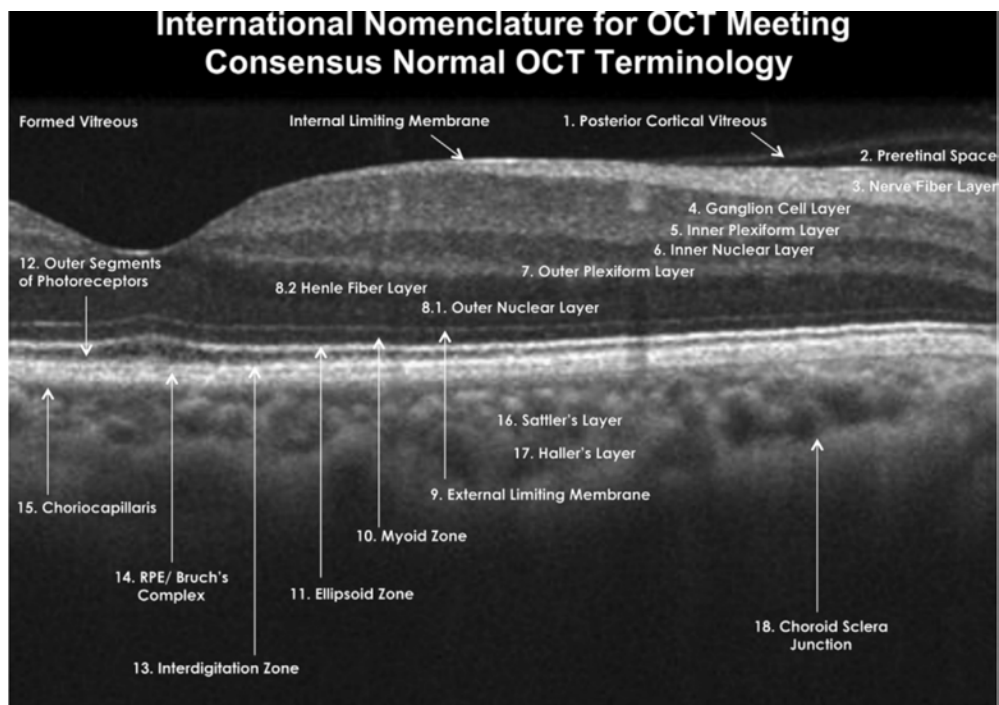


Figura 5. Terminologia internacional de les capes de la retina i corioide en l'OCT. Imatge obtinguda d'un estudi de l'Associació Oftalmològica Americana.¹⁸

2.4. Anatomia xarxa vascular retina/corioide: correlació amb l'OCT-A

2.4.1. Microvasculatura de la retina

S'han identificat 4 xarxes capil·lars en la microvasculatura de la retina agrupades de forma àmplia en 2 plexes: el Plexe Vascular Superficial (SVP) i el Plexe Vascular Profund (DVP).

El SVP està format pel plexe capil·lar superficial (ubicat a la capa de les cèl·lules ganglionars) i el plexe capil·lar peripapil·lar radial (RNFL) (es troba a la capa de fibres nervioses). L'artèria central de la retina és qui subministra la sang al SVP. Té un gruix aproximat de 120 µm.

El DVP està format per dues xarxes més profundes: el Plexe Capil·lar Intermedi (ICP) situat per sobre de la Capa Nuclear Interna (INL) i el Plexe Capil·lar

profund (DCP) per sota de la INL seguint la classificació de Campbell et al.¹⁹ (2017). El gruix aproximat és de 60 µm. El DVP està irrigat per l'anastomosi vertical del SVP (fig. 6).

2.4.2. Microvasculatura de la coroide

La coriocapil·lar és una capa fina de capil·lars venosos i arterials anastomosats i fenestrats que es troba immediatament adjacent a la Membrana de Bruch (MB) a la part interna de la coroide. Nodreix l'EPR i les capes internes de la retina. És una capa exclusiva de la coroide i no continua cap al cos ciliar.

Seguidament de la coriocapil·lar es troba la capa de Sattler, formada per vasos mitjans corresponent a la capa vascular interna de la coroide i la capa de Haller, que correspon a la capa vascular externa de la coroide, formada per vasos més grans.

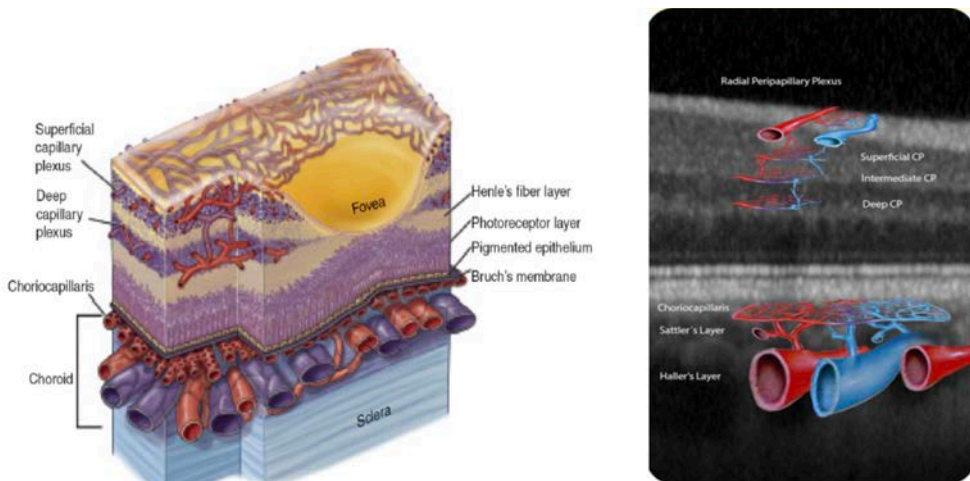


Figura 6. A l'esquerre es mostra tall histològic amb els dos plexes principals de la retina i els vasos de la coroide i a la dreta, els diferents plexes capil·lars (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

2.5. ZAF

2.5.1. Definició i mesura

S'anomena Zona Avascular Foveal (ZAF) a l'àrea localitzada al centre de la màcula sense xarxa capil·lar, formada només per cons i els seus segments externs.

Els dos plexes microvasculars principals formen aquesta zona lliure de capil·lars al centre de la màcula. El plexe superficial permet una definició precisa de la ZAF, envoltada d'una xarxa radial de capil·lars perifoveals en forma de teranyina. Una arcada capil·lar anastomòtica a l'extrem de les arterioles i les vènules del SVP delimita aquesta zona avascular arrodonida al mig de la fòvea. Els capil·lars provinents del DCP també contribueixen en aquesta arcada. En general, al plexe profund és més difícil definir la ZAF degut a la distribució de capil·lars més densos, fins i amb límits menys definits.

Gràcies a l'OCT-A es pot distingir per separat aquests plexes superficial i profund ja que és capaç de visualitzar el sistema vascular de la retina i també de la coroides.

La irrigació de l'àrea macular és deguda a una complexa xarxa de capil·lars provinents de les branques principals temporal superior i temporal inferior. Aquest sistema d'arterioles i vènules es divideixen formant els dos plexes principals que irriguen les capes de la retina interna.

El plexe superficial està format per capil·lars de calibre mig (75 μm) que s'estenen a través de la capa de cèl·lules ganglionars. Les arterioles i les vènules es distribueixen formant una malla transversal al voltant de la ZAF, que com s'ha dit abans, recorda una teranyina.

A diferència del superficial, el calibre dels capil·lars del plexe profund és menor (20 μm) i es distribueixen seguint un patró de unitats poligonals on els capil·lars convergeixen de forma radial cap a un epicentre anomenat vòrtex capil·lar. Aquesta xarxa del plexe profund és més densa que la superficial, segons s'ha corroborat en diversos estudis.²⁰

Diversos estudis han estudiat fins el moment la organització funcional dels plexes capil·lars de la retina i així com Campbell et al.¹⁹ proposa una configuració «hamaca» a la qual els tres plexes capil·lars treballen en paral·lel des de les arterioles fins a les vènules, Nesper et al.²¹ coincideixen en el model

«hamaca» però incorporant elements observats per ells i en d'altres estudis, on reconeixen la presència de vòrtexs al DCP, que drenen en conductes centrals connectats directament amb les vànules del SVP, però també tenen en compte les anastomosis capil·lars (connexions directes) entre cadascun dels tres plexes (fig. 7).

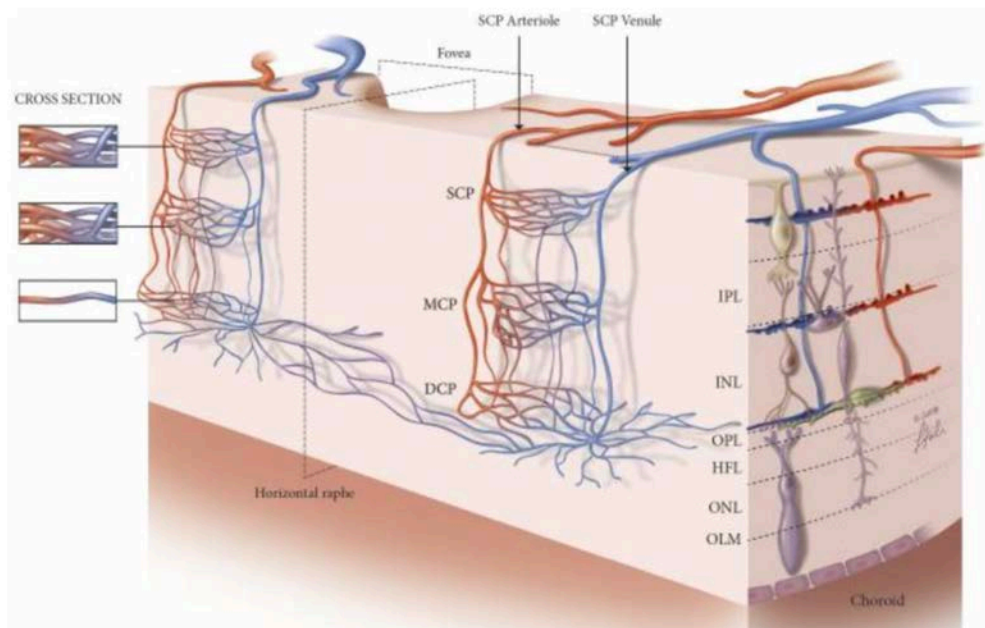


Figura 7. Proposta d'il·lustració tridimensional segons Nesper et al.¹² de la connectivitat i la configuració dels plexes vasculars de la retina. Plexe capil·lar superficial (SCP ò SVP), Plexe capil·lar intermedi (ICP=MCP a l'esquema) i Plexe capil·lar Profund (DCP) reben el seu propi subministrament arteriolar (en vermell) a partir de les arterioles del SCP i mostren un drenatge venular diferent (en blau) a les vànules del SCP. L'SCP es troba principalment a la capa de cèl·lules ganglionars, com es veu a la dreta, mentre que l'ICP i DCP es troben als límits superior i inferior de l'INL, respectivament. A la secció transversal de l'esquerra, el complex tridimensional de l'arquitectura de l'SCP i ICP es compara amb l'estructura plana del DCP. S'observen les connexions anastomòtiques directes entre cadascuna d'aquestes capes tant als costats arteriolar com venular dels llits capil·lars. Els vòrtexs, que es troben al DCP, drenen des del centre cap a una vànula i també es connecten a altres vànules i arterioles mitjançant capil·lars orientats radialment. El DCP conté canals que travessen el rafe horitzontal.¹² HFL (capa de fibres de Henle); OLM: membrana limitant externa (MLE); ONL (capa nuclear externa).

De manera que, no hi ha consens complet sobre la organització funcional dels plexes capil·lars de la retina degut a la complexitat d'aquesta xarxa capil·lar. Tanmateix, és necessari un model fiable per entendre millor les condicions de certes patologies com per exemple la RD.

Existeixen diversos dispositius OCT-A amb un programari incorporat que els permet mesurar automàticament l'àrea de la ZAF i no només això, sinó que poden també valorar la seva circularitat i quantificar la perfusió vascular al voltant de la ZAF, com per exemple AngioVue OCTA (Optovue, Inc, Fremont, CA) i d'altres. Però, en el cas del Heidelberg Spectralis OCT-A no incorpora aquest programari i per tant, la mesura de l'àrea de la ZAF s'ha de realitzar de forma manual o utilitzant un programari extern.

S'estimen valors de l'àrea de la ZAF d'entre 0.250 a 0.600 mm² però és molt variable en funció de les diferents patologies i altres variables oftalmològiques i demogràfiques. Fins l'arribada de l'OCT-A, l'àrea de la ZAF s'ha mesurat en les imatges d'angiografia fluoresceínica, amb el desavantatge que aquesta tècnica no permet visualitzar els diferents plexes vasculars per separat i en canvi, l'OCT-A ho permet fer gràcies a la segmentació automàtica.

2.5.2. Patologies que afecten la ZAF

2.5.2.1. Retinopatia Diabètica

Al primer apartat d'aquesta introducció s'ha fet una classificació de la RD i les troballes característiques segons la taula 1 (Classificació Clínica Internacional de la RD (GDRPC)).

En aquest apartat s'especifica l'aplicació de l'OCT-A en la RD i també aquestes troballes.

2.5.2.1.1. Diabètics sense RD

En aquests pacients, els capil·lars de la retina poden patir canvis previs a l'inici de la RD. Aquests capil·lars poden augmentar de mida i de forma així com també es formen petits espais sense capil·lars.

La ZAF és més gran que en subjectes sans. Aquest signe pot avançar-se a l'aparició dels microaneurismes i en aquest moment encara no es considera

establerta la retinopatia. Un cop ja s'ha establert la RD, les alteracions empitjoren fent petites congestions de capil·lars i dilatacions. Apareixen àrees de no-perfusió capil·lar i més irregulars. Més tard apareixen petites zones isquèmiques que podran anar creixent. S'inicien canvis en el capil·lars del plexe profund.

2.5.2.1.2. RD de base no proliferativa

Les àrees de no-perfusió capil·lar es fan més evidents i s'observen més irregularitats dels capil·lars, sobretot a nivell del DCP. Amb l'OCT-A es poden visualitzar les anastomosi dels plexes superficial i profund i els bucles vasculars. La presència d'hemorràgies es poden valorar millor amb l'AGF que amb l'OCT-A ja que no són àrees ben demarcades, però la formació de vasos nous a nivell profund sí que es veu millor amb l'OCT-A. També és més difícil veure tots els microaneurismes, especialment els que són més petits i amb menys flux vascular. En canvi, amb l'AGF s'observen millor els microaneurismes i les zones isquèmiques apareixen com sectors grisos amb les parets dels vasos dilatats tenyides. A l'OCT-A, les parets vasculars no es veuen tenyides però es pot veure una banda negra que correspon a la paret.²² (fig. 8)

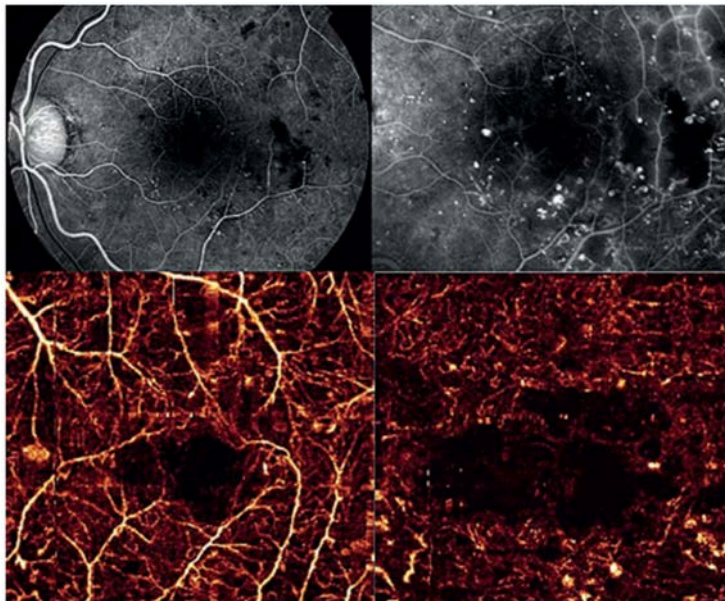


Figura 8. RD no proliferativa. A dalt l'AGF mostra els microaneurismes i les zones isquèmiques a la màcula. A baix, SVP (esquerre) i DCP (dreta) amb zones isquèmiques i microaneurismes.²²

Al SVP es mostren els capil·lars més espaiats, una xarxa perifoveal més irregular i la presència de microaneurismes. Així com al DCP també es pot veure la presència de microaneurismes.

2.5.2.1.3. RD avançada i isquèmica

A la RD avançada, amb l'OCT-A, les zones isquèmiques es poden identificar clarament i sense emmascarament per la fuga del contrast en l'AGF. Els capil·lars de les àrees de no-perfusió estan truncats, amb interrupcions abruptes, derivacions (*shunts*) o en anastomosi amb capes més profundes.²³

L'SVP té menys densitat vascular i la ZAF més gran amb irregularitats a les arcades comparat amb ulls sans. Al DCP, els vasos en forma de ventall són menys regulars que als ulls sans i poden presentar dilatacions, microaneurismes i anomalies vasculares.

En la maculopatia isquèmica en una RDNP, el SVP presenta clarament àrees d'isquèmia amb *capillary drop-out* a les zones del voltant i vasos residuals amb capil·lars truncats. És un plexe irregular amb una ZAF amb forma trapezoidal i amb interrupcions en les arcades, a més a més, hi pot haver petits edemes quístics. En el DCP, també es visualitzen les àrees isquèmiques així com les anastomosis verticals entre els dos plexes (fig. 9).²²

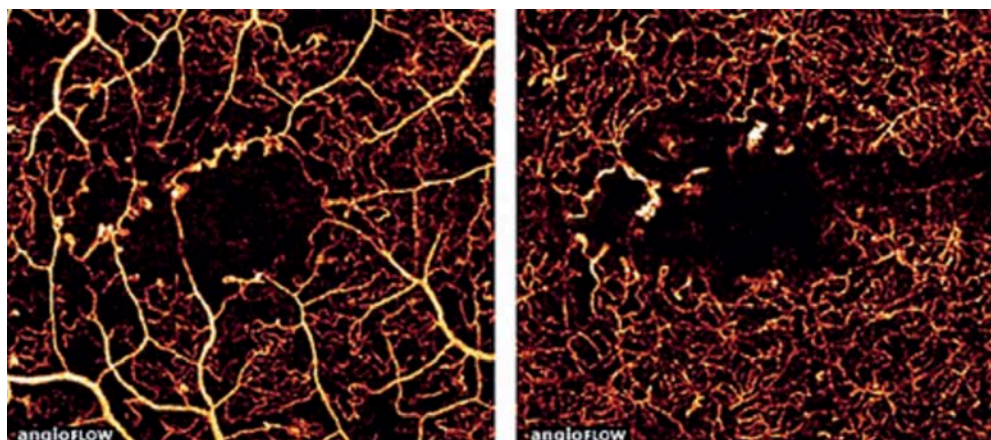


Figura 9. Imatge del SVP (esquerre) i DCP (dreta) d'una RD avançada i isquèmica amb més àrees isquèmiques, irregularitats dels vasos i de la ZAF.²²

Amb el B-Scan de l'OCT-SD es poden observar els exsudats durs al voltant de les àrees isquèmiques (però no amb l'OCT-A).

L'AGF mostra les àrees isquèmiques amb dilatacions i hiperfluorescència dels vasos amb les seves parets tenyides i la presència de fugues. L'àrea isquèmica és molt més fosca. En canvi, amb l'OCT-A els vasos són més prims i les parets dels vasos es veuen com zones fosques que segueixen el curs del vas.²²

2.5.2.1.4. *RD proliferativa*

L'evolució natural dels sectors isquèmics en la RD o en les oclusions venoses isquèmiques es caracteritza per la formació progressiva de neovasos, precedida per derivacions arteriovenoses clarament visibles en l'AGF. Es poden veure els bucles nous que van d'artèria a artèria i els arteriovenosos. D'altra banda, amb l'AGF no s'aprecia el nivell on es produeixen les alteracions (imatges bidimensionals) en contrast amb l'OCT-A que és tridimensional i segmenta les diferents capes.²²

La isquèmia crònica condueix a una RDP amb membranes neovasculares (MNV) prerretinals i prepapil·lars. Inicialment, els neovasos es veuen com capil·lars irregulars i engruixits que emergeixen des de la retina i des del disc òptic.

Amb l'OCT-A es pot fer una avaluació precisa de l'extensió i la morfologia de la xarxa vascular de les MNV sense que les fugues del contrast, que es produeixen fent l'AGF, emmascarin les imatges.

Amb l'AGF, la MNV prepapil·lar es mostra amb vasos hiperfluorescents dilatats que a les fases inicials es poden veure però en fases més tardanes, la fuga del colorant no permet distingir bé la xarxa vascular (fig. 10). En canvi, l'OCT-A, evidencia una disposició enredada filiforme on s'observa amb un fort senyal el flux sanguini dins dels neovasos i gràcies a la segmentació, es poden localitzar i visualitzar com ventalls de capil·lars fins (fig. 11). Després del tractament amb làser, els neovasos mostren una fragmentació amb gran reducció del seu volum.²²

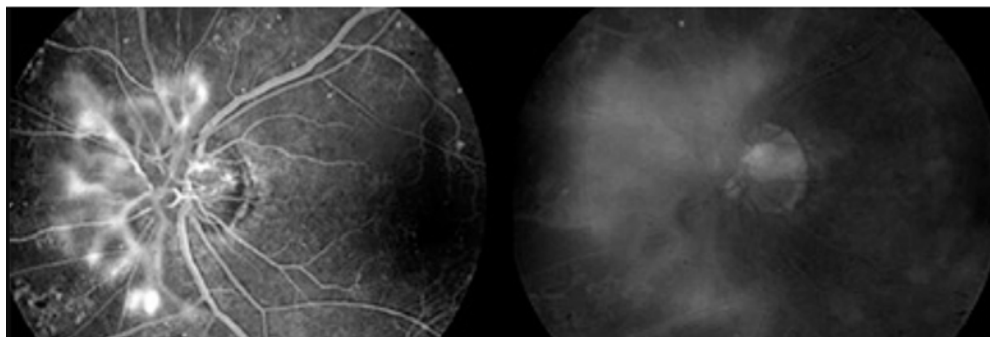


Figura 10. Imatge de la fase inicial de l'AGF a l'esquerre amb l'hiperfluorescència dels neovasos de la MNV prepapil·lar i a la dreta, la fuga del colorant en fase més tardana.²²

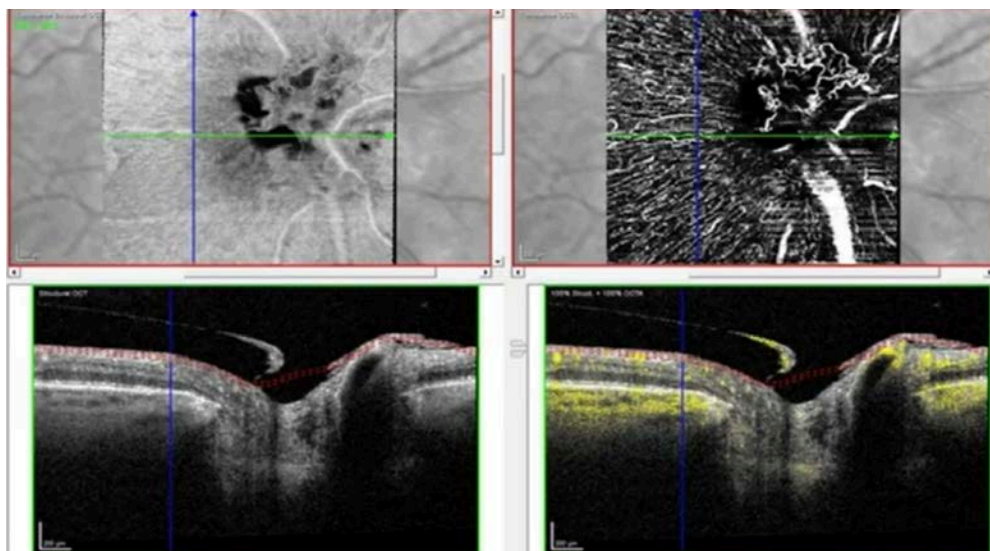


Figura 11. La segmentació amb l'OCT-a per sobre del disc òptic que detecta els neovasos i el flux dins d'ells.

2.5.2.1.5. Troballes característiques de la RD amb l'OCT-A

Més avall es mostra una imatge foveal amb l'OCT-A per descriure algunes de les característiques més comuns senyalats amb les fletxes vermelles.

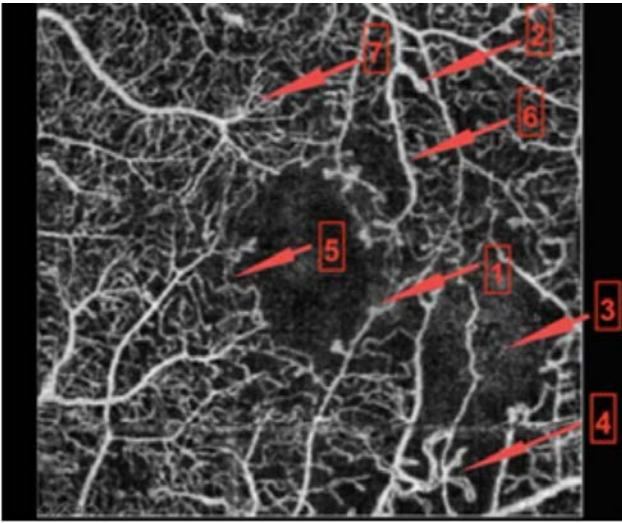


Figura 12.

1. Microaneurisma
2. Bucle vascular
3. Àrea de no-perfusió
4. Neovascularització
5. Distorsió de la ZAF

Informació més detallada sobre algunes d'aquestes alteracions:

Microaneurismes: Amb l'OCT-A s'identifiquen com a dilatacions focals dels capil·lars en forma de sac o fusiforme.²⁴ Es localitzen amb major quantitat al plexe DCP, corroborant els coneixements histològics que els situa a la capa INL²⁴. A diferència de l'AGE, els dispositius actuals no poden detectar els microaneurismes amb una velocitat de flux inferior a 0.3mm/seg.

És molt important no mal interpretar les imatges de l'OCT-A i per això és convenient sempre corroborar-les amb el mateix B-Scan de l'OCT-SD. En aquesta imatge (fig. 13), els dos punts focals hiperfluorescents que estan dins dels requadres podrien suggerir que són iguals i interpretar-los com a microaneurismes tots dos però quan ho comparem amb l'OCT-SD simultani es veu que el del requadre verd és un exsudat dur que projecta una ombra per sota d'ell.

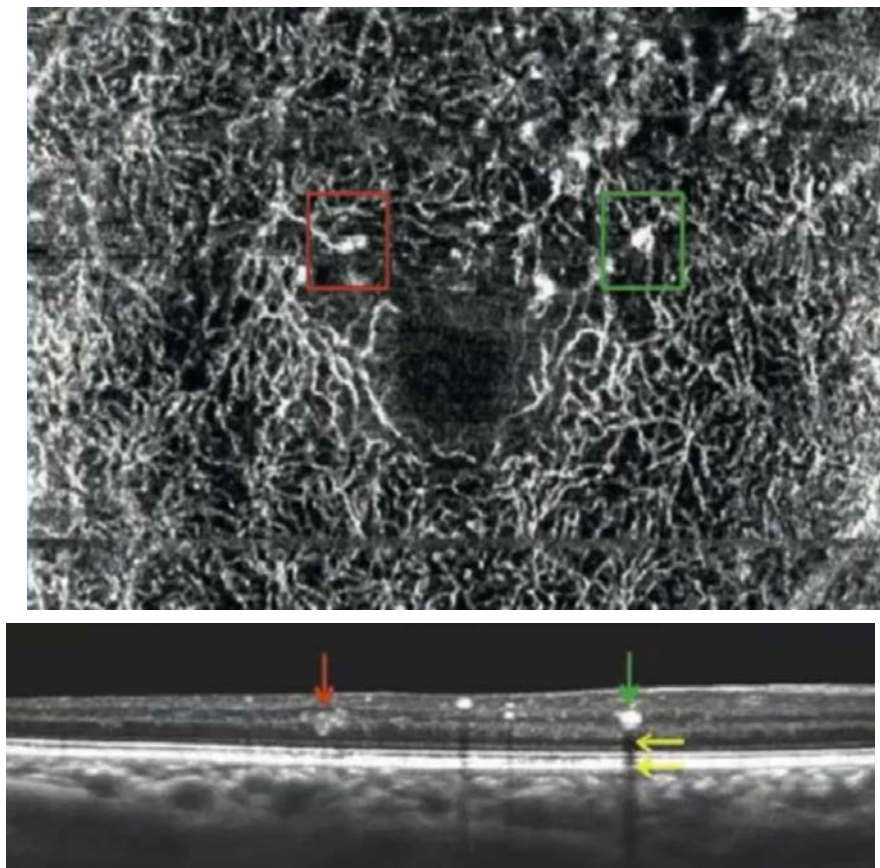


Figura 13. A la imatge superior de l'OCT-A es mostra un microaneurisma dins del quadrat vermell i dins el quadrat verd la imatge d'un exsudat dur. A la imatge inferior, el seu corresponent B-Scan de l'OCT-SD identifica el microaneurisma (fletxa vermella) i l'exsudat dur (fletxa verda) amb l'ombra que projecta (fletxes grogues). (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

Àrees de no-perfusió capil·lar: és un dels punts forts en l'OCT-A per la RD. És capaç de detectar l'empobriment de la densitat de perfusió capil·lar a totes les capes vasculares i la tendència a disminuir amb l'evolució de la RD. Però també permet demostrar la disminució de la perfusió en pacients amb DM sense RD respecte pacients sense DM. Les àrees sense perfusió capil·lar es defineixen com a zones hiporreflectives o amb dispersió de capil·lars i els seus límits mostren els capil·lars irregulars, dilatats o amb bucles. A vegades, l'AGF no permet delimitar bé aquestes àrees degut a la dispersió del colorant i en canvi, l'OCT-A sí (fig. 14).²⁴

Canvis de la ZAF: Diversos estudis han detectat un augment de la mida de la ZAF, tant al SVP com al DCP, en pacients amb DM (encara que no presentin RD). Així com també han demostrat una correlació entre l'augment de mida, de la irregularitat de la ZAF i dels capil·lars foveals a mida que progressa la RD (fig. 15)

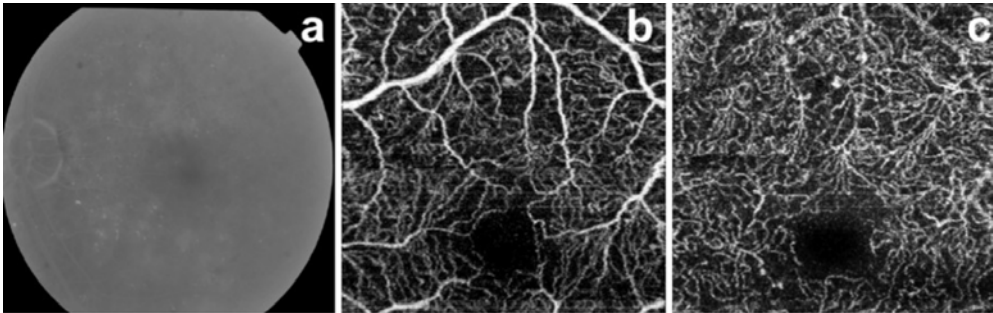


Figura 14. Pacient amb RDNP moderada. (a) L'AGE, en aquest pacient no pot detectar les anomalies de la ZAF. L'OCT-A mostra l'engrandiment de la ZAF i la pèrdua de l'arquitectura fisiològica de la xarxa capil·lar perifoveal, les àrees de no-perfusió, etc. al plexe superficial (b) i al profund (c)²⁴

En el cas de presentar Edema Macular Diabètic (EMD), l'OCT-A mostra les zones edematoses com a espais quístics hiporreflectius, amb absència de perfusió, que es podria explicar pel desplaçament que els quists exerceixen sobre els capil·lars cap a la perifèria o bé pel desenvolupament de l'EMD a les àrees d'isquèmia.²⁴ Els espais quístics, a diferencia de les àrees de no-perfusió capil·lar, s'identifiquen a l'OCT-A, amb una forma allargada en color negre, amb les vores llises i regulars, sense capil·lars adjacents. En canvi, les àrees de no-perfusió són d'un color grisós i tenen les vores més irregulars. Els espais quístics s'observen millor al plexe profund, en consistència amb la localització histopatològica de fluid intrarretinal,²⁴ i a vegades és difícil la seva segmentació ja que deforma l'arquitectura retinal.

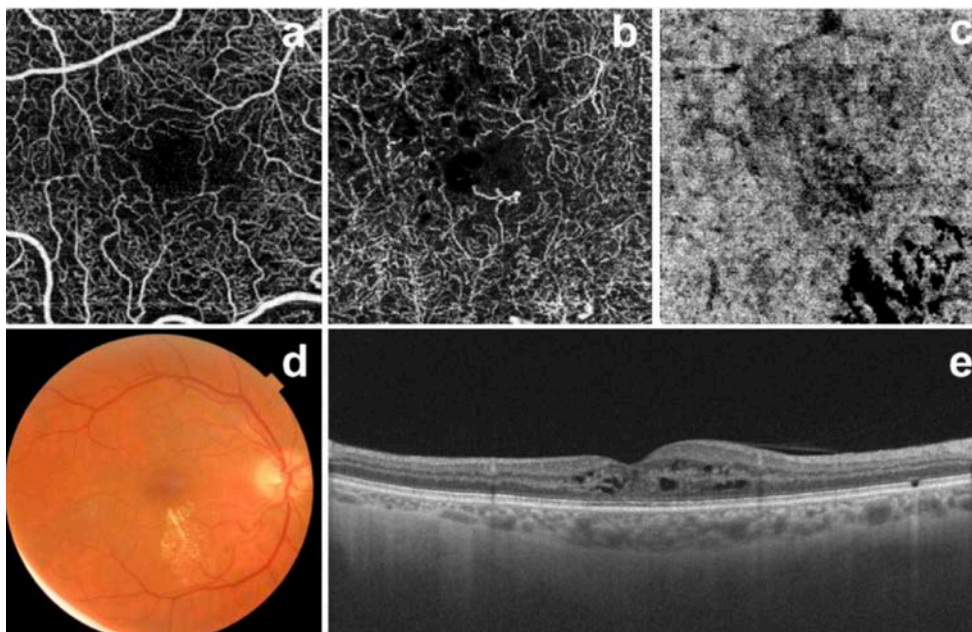


Figura 15. RDNP lleu amb EMD. (a) SVP amb distorsió de la ZAF, àrees de no-perfusió capil·lar. (b) DCP on s'aprecien els espais quístics de l'EMD. (a) i (b) presenten alterades les terminacions capil·lars al voltant de la ZAF. (c) no aporta informació. (d) imatge del fons d'ull que junt amb la imatge (e) del B-Scan corroboren la presència de l'EMD.²⁴

2.5.2.2. Malalties Oclusives amb Isquèmia

2.5.2.2.1. Maculopatia Aguda Mitja Paracentral (PAMM per les sigles en anglès)

La PAMM pot ser idiopàtica o secundària a diverses condicions sistèmiques, incloses les malalties neurològiques/neurooftàlmiques. La PAMM s'ha associat amb una sèrie de malalties vasculars de la retina com les oclusions arterials i venoses, inclosa l'oclusió arterial cilioretinal. Així com també, s'ha relacionat amb la retinopatia de Purtscher a causa d'una oclusió embòlica o trombòtica, i també amb altres malalties vasculars, com la retinopatia de cèl·lules falciformes (SCR, sigles en anglès per *Sickle Cell Retinopathy*) que presenta pèrdua de capil·lars perifoveals amb alteració de la morfologia de la ZAF entre d'altres manifestacions a la retina i la vasculitis retiniana oclusiva inflamatòria²⁵. S'ha reportat també un increment de la PAMM induïda per fàrmacs.

Encara és objecte d'investigació, però hi ha el consens que la PAMM és deguda principalment a la hipòxia isquèmica subletal del teixit de la retina mitja.²⁵ A la fase aguda de la PAMM, amb l'OCT-SD, s'observa una hiperreflectivitat a nivell de l'INL (fig. 16) i per part de l'OCT-A, isquèmia en l'ICP i el DCP, els quals són els plexes responsables del subministrament de sang a la retina mitja.²⁶ Amb el temps, les lesions progressen cap a atròfia, amb aprimament de l'INL en la imatge de l'OCT-SD.²⁵ (fig. 17) La informació de l'OCT-A, utilitzant la imatge *en face* i l'estructural amb el senyal de flux, es pot utilitzar per a valorar el grau d'isquèmia observant la densitat capil·lar, la ZAF i la remodelació capil·lar del DCP.

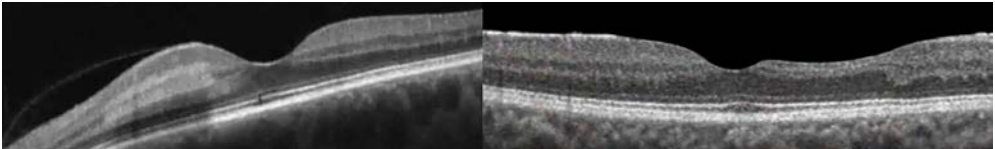


Figura 16. Hiperreflectivitat INL.

Figura 17. Aprimament INL.

2.5.2.2.2. Oclusió de la Vena Central de la Retina (OVCR)



Figura 18.

En aquesta imatge superior es mostra la hemorràgia al fons d'ull provocada per l'oclusió de la vena central de la retina. Amb l'AGF, en funció de la severitat

de l'OVCR, l'edema macular o les hemorràgies no permeten visualitzar les diferents estructures microvasculars de la retina i no obté imatges clares de la ZAF. L'OCT-A obté imatges de la ZAF amb els diferents plexes i aporta, per tant, més informació pronòstica de l'OVCR.

Tant en els casos aguts com crònics de l'OVCR, l'OCT-A identifica els canvis microvasculars qualitius com: la tortuositat, l'engruiximent dels capil·lars i telangièctasi, la interrupció de l'arcada perifoveal, el deteriorament de la perfusió capil·lar, l'edema macular i la formació de vasos colaterals.²⁷ Coscas et al. troba que el grau de disrupció de la xarxa capil·lar perifoveal es correlaciona amb la presència d'isquèmia perifèrica (observada amb l'AGF) i el grau de no perfusió capil·lar en el DCP perquè no es troba perifèria isquèmica en casos amb una xarxa perifoveal intacta i per tant, suggereixen l'OCT-A com a eina de cribatge per decidir si es realitza una AGF.¹⁵

A nivell quantitatiu, l'OCT-A mesura els canvis a la ZAF (que és de mida més gran en el DCP en els ulls amb OVCR i també més gran que en l'SVP)²⁸, les àrees de no-perfusió i la densitat capil·lar. Aquestes dades permeten fer una gestió de la isquèmia macular en l'OVCR més acurada durant i després del tractament.

2.5.2.2.3. Oclusió de la Branca Venosa de la Retina (OBVR)

L'OCT-A identifica diversos canvis microvasculars com: tortuositat capil·lar, dilatació dels capil·lars i telangièctasi, disminució de la densitat vascular, la interrupció de l'arcada perifoveal, àrees de no-perfusió capil·lar, edema macular i la formació de vasos colaterals.²⁷

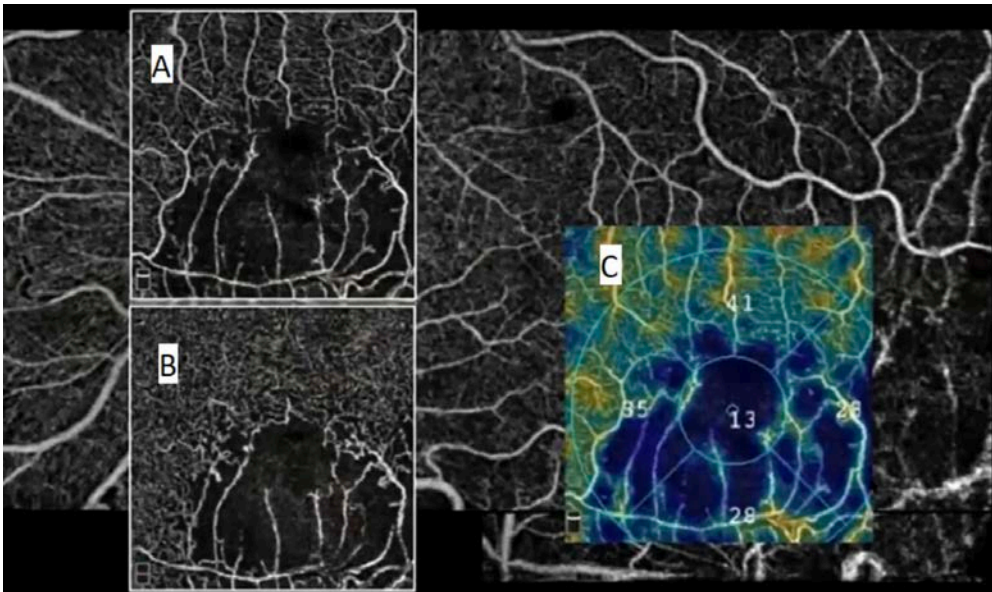


Figura 19. OBVR inferior: (A) SVP amb tortuositat, dilatació i telangièctasi capil·lar amb zones de no-perfusió a la regió inferior. (B) DCP amb les mateixes afectacions que al SVP. (C) El mapa de colors (disponible en alguns dispositius OCT-A) mostra una disminució de la densitat capil·lar que correspon a les àrees de no-perfusió.²⁹

L'anàlisi de la isquèmia dels plexes superficial i profund contribueixen a una millor comprensió dels mecanismes de l'oclusió vascular i poder fer un seguiment amb més detall. De totes maneres, l'OCT-A presenta actualment una limitació en el camp d'anàlisi més reduït i en la impossibilitat de confirmar fuites de vasos anormals de en front de l'AGF. Actualment es treballa en què els dispositius OCT-A no tinguin aquesta limitació.

2.5.2.2.4. Oclusió Arterial Central i de Branca de la Retina (OACR/OABR)

L'AGF és el mètode d'elecció per avaluar el flux sanguini i la isquèmia perifèrics, però amb l'OCT-A s'avalua millor la isquèmia macular permetent un millor estudi morfològic dels plexes superficial i profund sense necessitat d'injecció de colorant. Tot i que, per contra, la mala fixació dels pacients amb mala AV pot generar artefactes de moviment en l'OCT-A.

A la fase aguda de l'oclusió arterial, l'anàlisi qualitatiu de l'*en face* mostra una disminució del flux vascular als dos plexes SVP i DCP. Això es correlaciona amb el retard a l'AGF en omplir els vasos amb el colorant a les zones de perfusió.

S'ha observat una disminució de la densitat capil·lar al SVP i DCP junt amb un augment de l'índex d'acircularitat de la ZAF en aquests ulls comparat amb els ulls contra laterals o normals.³⁰

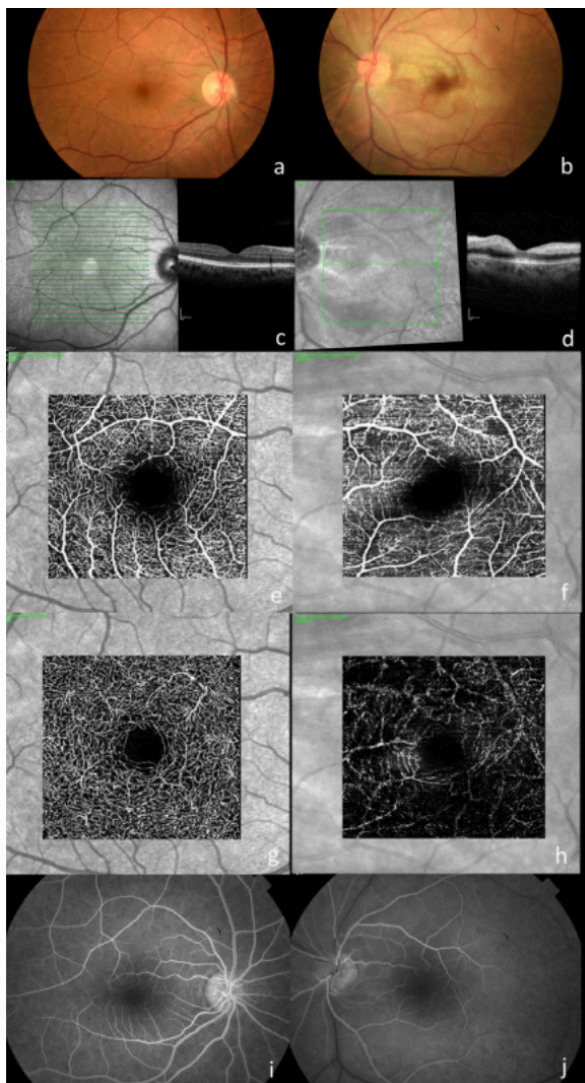


Figura 20. Fase aguda d'OACR a l'UE: (b) Retinografia que mostra la taca vermella cirera per la permeabilitat de l'artèria cilioretiniana, contrastant amb la pal·lidesa de la resta de la màcula; (d) OCT-SD amb augment de la reflectivitat a la retina interna degut a l'edema; (f) OCT-A amb disminució del flux vascular a l'SVP; (h) OCT-A amb disminució del flux vascular al DCP; (j) AGF mostra el retard en omplir els vasos. (a,c,e,g,i) imatges normals de l'UD. («OCT_IN_OPTHALMOLOGY_BROCHURE_APRIL_2022 thea.pdf,» n.d.)

En el cas d'OABR, amb l'OCT-A s'observa una disminució significativa de la densitat dels vasos a l'hemicamp afectat respecte a l'hemicamp no afectat.

2.5.2.4. Telangièctasi Juxtafoveolar

La telangièctasi macular tipus 2 (MacTel 2) és una condició degenerativa de l'adult amb alteració de la xarxa capil·lar macular i atròfia de la retina neurosensorial d'etiologia idiopàtica. Són generalment bilaterals i també s'anomenen telangièctasi juxtafoveolars.

Les primeres troballes característiques són els dipòsits retinals cristal·lins i després, pèrdua de transparència de la retina parafoveal temporal, amb l'aparició de vènules en angle recte i pigmentació de la retina superficial degut a la migració de les cèl·lules de l'EPR. Els canvis juxtafoveolars s'inicien a la regió temporal a la fòvea en el DCP amb la posterior afectació al SVP i el desenvolupament d'anastomosi entre els dos plexes, així com el desenvolupament de neovasos a les etapes més avançades de la malaltia.³¹

L'OCT-A ha suposat un gran avenç en el diagnòstic de les etapes de la progressió de la MacTel 2 en detectar les anomalies precoces de la microvasculatura retinal en el DCP que no són visibles al SD-OCT ni a l'AGF.³¹

Nalci et al.³¹ han desenvolupat un sistema de gradació de la MacTel 2 per l'OCT-A, segons es mostra a continuació.

Taula 3. Classificació dels estadis de la MacTel 2.³¹

Estadi 1: (fig. 21)	<ul style="list-style-type: none"> • SVP normal • Canvis telangièctasis predominantment temporals a la fòvea
Estadi 2: (fig. 22)	<ul style="list-style-type: none"> • Canvis telangièctasis lleus/moderats al SVP • Canvis telangièctasis més importants temporals a la fòvea al DCP • Disminució densitat capil·lar i <i>capillary dropout</i> al SVP i DCP • Canvis capil·lars perifoveals en forma i mida al SVP i DCP
Estadi 3:	<ul style="list-style-type: none"> • Més disminució densitat capil·lar i <i>capillary dropout</i> al SVP i DCP • Vasos nutricsis o de drenatge al SVP i DCP • Irregularitat de la ZAF • Invasió vascular a l'EPR i a la ZAF • Cúmuls de pigment causants d'efecte d'ombra
Estadi 4:	<ul style="list-style-type: none"> • Irregularitat de la ZAF amb distorsió vasos perifoveals • Flux vascular subretinal
Estadi 5:	<ul style="list-style-type: none"> • Aprimament i pèrdua important densitat vascular a la retina externa • Neovascularització gran però amb baixa densitat vascular • Flux a la membrana Vascular Disciforme

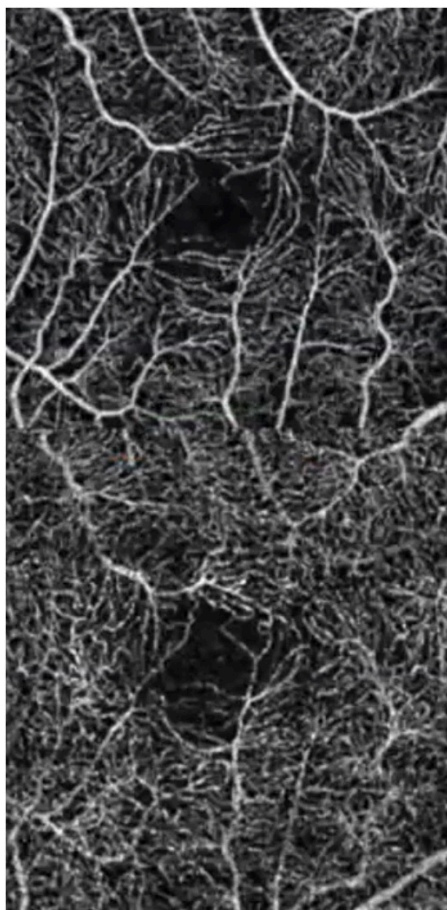


Figura 21. Estadi 1: S'observa SVP normal (tot i que no és una ZAF circular) i canvis telangièctasis temporals a la fòvea que és on s'inicien.

Als estadis avançats es pot diagnosticar més fàcilment la MacTel 2, però als estadis 1 i 2 és més difícil. L'OCT-A és de gran ajuda en aquests estadis, proporcionant una avaluació tridimensional de la retina neurosensorial i la xarxa vascular pels diferents plexes. La integració de l'OCT-A en l'avaluació d'imatges multimodal permet un diagnòstic precoç per evidenciar la neovascularització i oferir un millor seguiment i tractament.

2.5.2.4. Malalties Inflamatòries amb afectació a la Retina

La Uveïtis pot induir canvis estructurals i funcionals a la retina. S'associa a un espectre de processos patològics que inclou inflamació, oclusió o fuga vasculars i l'alteració dels mediadors cel·lulars. En ocasions, hi pot haver altres complicacions com l'edema macular i neovascularització.

La vasculitis de la retina pot ser conseqüència de malalties inflamatòries o infeccioses com el lupus eritematós sistèmic, la malaltia de Behçet, l'esclerosi múltiple, la tuberculosi i la sarcoïdosi entre d'altres.

Amb aquest tipus de patologies especialment, l'OCT-A de camp ampli és una eina prometedora per la valoració de la isquèmia perifèrica i detectar les àrees de no-perfusió a les diferents capes de la retina i coroide.

La malaltia de Behçet es caracteritza per vasculitis retinals recurrents i les seves complicacions. L'ús de l'AGF presenta la limitació en la mesura de la ZAF degut a les fuites de colorants i en canvi, l'OCT-A permet avaluar i mesurar la ZAF que, segons alguns estudis³², és més gran (tant al SVP com al DCP) que en subjectes sans. Així com també es va observar una disminució de la densitat capil·lar en tots dos plexes, però més afectat el DCP que el SVP. L'avaluació per part de l'OCT-A de la xarxa vascular profunda és molt útil en altres entitats d'uveïtis com ara la retinocoroiditis de Birdshot, que està associada a una disminució de la densitat de flux al DCP.

L'edema macular quístic és una de les complicacions més comuns de la uveïtis que es pot visualitzar i quantificar amb l'OCT estructural, però estudis recents mostren una associació amb canvis en la morfologia i la disminució de la densitat capil·lar al DCP. A més, es va associar la inflamació ocular amb una pèrdua de capil·lars parafoveal a l'SVP.³³

2.5.2.5. Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE)

2.5.2.5.1. DMAE exsudativa

Una de les primeres aplicacions de l'OCT-A ha estat la detecció de presència de neovascularització coroidal (NVC) en la DMAE i establir la seva posició en relació amb l'EPR i la MB per fer la classificació de la NVC com a lesions tipus 1, tipus 2, tipus 3 o mixtes. L'alta longitud d'ona utilitzada per la tecnologia de l'OCT-A permet obtenir imatges més profundes de les capes de la retina i coroide amb més detall i observar zones que per hemorràgies o exsudació no es veuen amb l'AGF.

Gass, l'any 1994 classifica els tipus de NVC en la DMAE exsudativa.

Taula 4: Classificació segons Gass de la NVC.³⁴

NVC tipus 1 (Oculta)

- Fuga tardana d'origen indeterminat
- DEP vascularitzat
- Per sota de l'EPR i per sobre de la MB

NVC tipus 2 (Clàssica)

- Per sota de la retina i per sobre de l'EPR

NVC tipus 1 i 2 (Mixta)

NVC tipus 3: Proliferació Angiomatosa de la Retina (RAP)

Vasculopatia Polipoide Coroidal (VPC)

La NVC tipus 1 és la més freqüent a la DMAE neovascular. Amb l'OCT-A, la imatge *en face* mostra la MNV amb un vas nutrici central amb múltiples vasos radiants i ramificats amb vores mal definides. Aquest vas pot estar al centre de la xarxa de ramificació (patró de «cap de medusa») o pot estar a un costat de la xarxa (patró de «ventall de mar»).

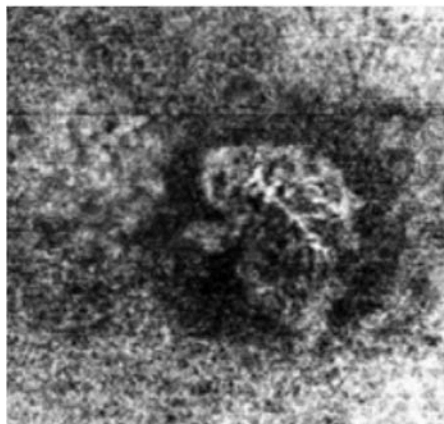


Figura 23. Imatge *en face* de la MNV tipus 1



Figura 24. Imatge *en face* de la MNV tipus 1 amb la forma de «ventall de mar» amb la forma de «cap de medusa».

La NVC tipus 2 és menys freqüent i a l'OCT-A es veu com una lesió de xarxa vascular amb flux molt dens i que es defineix amb els patrons de «cap de medusa» o glomèrul.

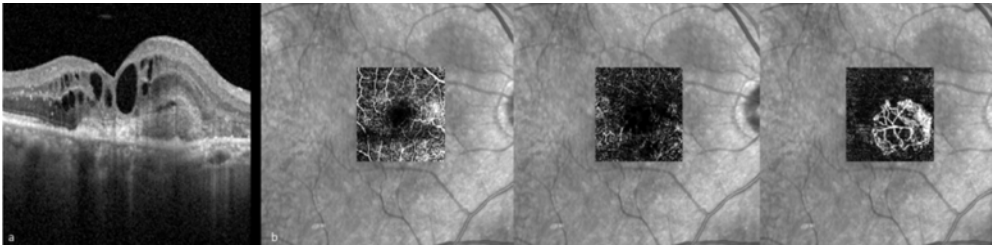


Figura 25. Imatge de MNV tipus 2 (patró de «cap de medusa»). (a) OCT estructural (b) Imatges de l'OCT-A (per ordre d'esquerre a dreta: SVP, DCP i Zona Avascular).³⁵

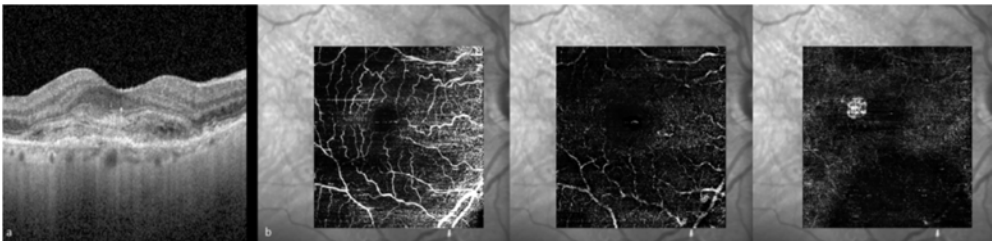


Figura 26. Imatge de MNV tipus 2 (patró de glomèrul). (a) OCT estructural (b) Imatges de l'OCT-A (per ordre d'esquerre a dreta: SVP, DCP i Zona Avascular).³⁵

La NVC tipus 3, tradicionalment anomenada RAP, es refereix al creixement de vasos des de la circulació retinal cap a la retina externa. És una entitat amb alt risc de ser bilateral i amb mal pronòstic si no es fa un seguiment molt precís del tractament. A l'exploració del fons d'ull és típic trobar una petita hemorràgia intrarretinal i ocasionalment es pot veure un vas retinal que es doblega 90° dins de la coroide com a anastomosi retino-coroïdal. És de particular importància aquesta troballa en l'OCT-A que permet identificar a la imatge *en face* avascular aquest punt hiperreflectant de manera precoç com es mostra a la fig. 27.³⁵

El flux sanguini dels diferent estadis de la MNV tipus 3 es pot observar amb l'OCT-A, des de la neovascularització intrarretinal inicial amb proliferació d'angiomatosi capil·lar dins les capes profundes de l'àrea paramacular, que després s'estén, en un segon estadi, per sota de la retina i es pot visualitzar a la secció avascular de l'OCT-A, fins al tercer estadi amb anastomosi retino-coroïdal.

No obstant, hi ha limitacions en l'ús de l'OCT-A ja que es poden produir artefactes de projecció en el DEP i donar un senyal de flux fals. És de gran importància que la segmentació de l'OCT estructural sigui correcte per què es correlacioni bé amb l'OCT-A.

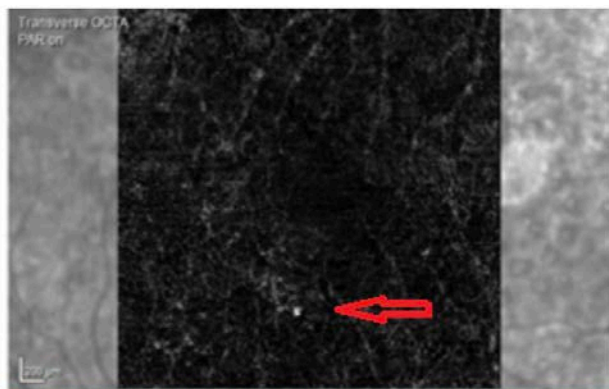
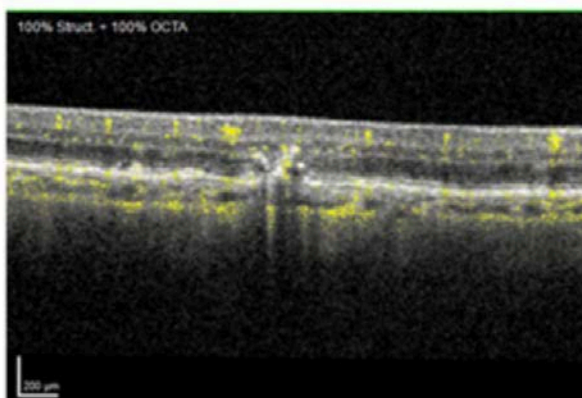


Figura 27. NVC tipus 3. A la part superior de la imatge es representa amb una fletxa vermella el punt calent (hot spot) com a una petita lesió rodona d'alt flux que es correspon amb el focus hiperreflectant amb trencament de l'EPR al B-Scan de la part inferior de la imatge.



Un desavantatge de l'OCT-A en la DMAE amb NVC és la dificultat per diferenciar la NVC activa de les quiescents per la seva incapacitat per detectar fuites. Algun estudi ha intentat identificar biomarcadors basats en l'OCT-A per diferenciar les lesions actives de les quiescents, com ara un augment de la taxa de ramificació de petits vasos, arcades perifèriques i augment de la dimensió fractal en les primeres.³⁶ Aquesta mancança també es pot superar combinant l'OCT-A amb altres modalitats com l'OCT per a la detecció de líquid intrarretinal o subretinal i retinografies per detectar hemorràgies noves.

Els pacients amb DMAE neovascular requereixen múltiples injeccions anti-VEGF amb un seguiment llarg i freqüent. L'OCT-A es pot utilitzar per avaluar la resposta al tractament a la teràpia anti-VEGF on es veuen reduccions a l'àrea de la MNV, la longitud total dels vasos, el nombre total de segments vasculars i la dimensió fractal (un paràmetre que reflecteix la complexitat de l'estructura

vascular de la MNV)³⁷ Aquests paràmetres automatitzats els genera el programari d'anàlisi d'alguns dels dispositius OCT-A.

A part, altres estudis també han observat que el tractament anti-VEGF no porta a una regressió completa de la xarxa vascular, sinó que provoca una remodelació amb el desenvolupament de vasos madurs sense fugues, però encara no s'ha determinat si aquests vasos precisen tractament.³⁸

La fibrosi macular ve a ser l'últim estadi de la DMAE exsudativa. Si no es tracta una MNV, la seva evolució natural la portarà a una estructura fibrovascular que finalment acabarà sent una cicatriu fibròtica.

En l'exploració amb l'AGF s'observa inicialment una lesió hipofluorescent i al final, una placa hiperfluorescent sense fugues, en cas de no haver-hi activitat. Amb l'OCT-SD, la fibrosi es mostra compacta, una lesió homogènia subretinal hiperreflectiva amb diferents graus de disrupció de l'EPR i de la retina externa. D'altra banda, l'OCT-A és capaç de detectar la perfusió de la xarxa vascular dins del teixit fibròtic i el calibre dels vasos. Tot i que la dificultat dels pacients amb aquesta lesió per a mantenir la fixació fa que es generin artefactes de moviment i de projecció.

2.5.2.5.2. *Atròfia Geogràfica*

L'Atròfia Geogràfica (AG) representa l'etapa tardana de la DMAE no exsudativa, que es caracteritza per la pèrdua progressiva de les capes de la retina, inclosos els fotoreceptors, l'EPR i la Coriocapil·lar. L'OCT-SD junt amb la retinografia per autofluorescència són les tècniques d'elecció per l'avaluació i seguiment de la progressió de l'AG. La incorporació a l'estudi de l'OCT-A permet observar també la disminució de la densitat capil·lar a la Coriocapil·lar als estadis inicials de l'AG. En alguns casos, en el context d'aquesta atròfia de l'EPR, es pot identificar la xarxa vascular coroidal.

2.5.2.5.3. *DMAE no exsudativa*

La DMAE no exsudativa representa un altre tipus de lesió macular per sota de l'EPR (que sol ser lesió NVC de tipus 1) que no es pot detectar amb l'AGF però amb el colorant verd d'indocianina (AVI) es presenta com a punts focals o plaques. Amb l'ús de l'OCT i l'OCT-A es confirma l'absència de fluid i aporta la

informació del flux de la NVC amb la seva localització que junt amb la imatge *en face*, també proporciona la mida de la lesió.

Són lesions subclíniques en pacients amb bona AV generalment, però que cal fer un seguiment per la seva possible conversió a exsudatives. Existeix el debat sobre si el tractament profilàctic amb anti-VEGF és adequat en aquests casos.

2.5.2.6. Malalties paquicoroïdes de la màcula

Paquicoroïde és un concepte relativament nou i es caracteritza per l'augment focal o difús del gruix de la coroïde, explicat per la dilatació dels vasos de la coroïde a la capa de Haller (paquivasos), amb aprimament de la coriocal·lar i de la capa de Sattler, amb o sense alteracions de l'EPR sobre els paquivasos.

L'espectre de la malaltia paquicoroïdal comprèn quatre entitats clíniques diferents: epitelopatia pigmentària paquicoroïdal (EPP), corioretinopatia serosa central (CSC), neovascularopatia paquicoroïdal (NVP) i vascularopatia polipoïde coroïdal (VPC).³⁹ L'AVI és actualment la tècnica estàndard per a l'estudi de les malalties paquicoroïdes. No obstant això, el fet que l'OCT-A és una tècnica no invasiva es veu com una eina potencial per diagnosticar i fer el seguiment d'aquestes malalties. L'OCT-A permet visualitzar el flux sanguini dins de les capes de la retina i de la coriocal·lar i amb l'*en face* genera un mapa d'imatges de gran qualitat.

Al seu estudi, Shen et al. han demostrat que la densitat vascular al plexus superficial i profund a la regió macular és menor en els pacients amb NVP que en el grup control i també *capillary dropout* a la retina interna causada per la isquèmia coroïdal.⁴⁰

S'ha observat també en la VPC, que l'OCT-A mostra un senyal d'hiperflux localitzat a l'EPR subretinal i l'*en face* presenta senyal focal d'hiperflux a l'*slab* de la retina externa.

La CSC es caracteritza per la presència de fluid subretinal associat al DEP i amb un flux vascular coroïdal augmentat respecte els ulls sans. Alguns autors també parlen de la disminució de la densitat capil·lar al SVP als mesos d'evolució de la CSC degut al despreniment serós, tal i com es mostra en la fig. 28 de l'OCT-A.²⁹

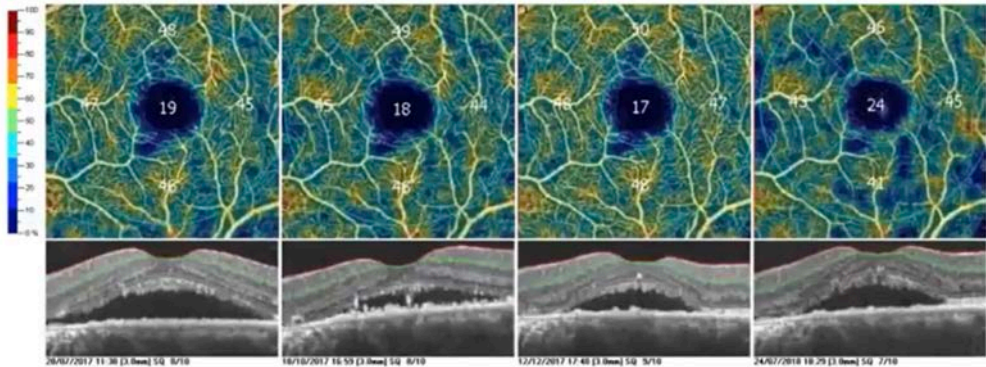


Figura 28. El mapa de colors mostra una disminució amb el pas dels mesos de la densitat capil·lar al SVP en una CSC (a la darrera captura han passat 12 mesos respecte la primera).

La conversió de la CSC en VPC està documentada i alguns autors suggereixen que podria ser una manifestació secundària del resultat de l'exsudació crònica i els canvis crònics de l'EPR característics de la CSC.⁴¹ S'assumeix que les dues entitats comparteixen una patogènesi comuna.

Detectar la NVC en aquestes patologies és essencial. Un retard en el tractament adequat pot provocar exsudació, hemorràgia i cicatrius fibròtiques.

2.5.2.7. Alta miopia

Es parla de miopia patològica quan de l'alta miopia se'n deriven certes complicacions estructurals al segment posterior de l'ull, entre elles, la maculopatia miòpica.

La miopia patològica s'acompanya de diverses alteracions que poden afectar la màcula, com ara l'hemorràgia macular, la màcula en forma de dom i la membrana neovascular.

L'OCT-A pot aportar informació de la microvasculatura de la retina i coroides. Segons la bibliografia recent, l'alta miopia s'associa a una densitat vascular reduïda als SVP i DVP maculars que es correlaciona amb l'elongació axial.

Helong Piao et al. no detecten cap correlació significativa entre les àrees de la ZAF i els índexs de circularitat de la ZAF en els no miops alts, però sí que es correlacionen fortament en els miops alts, en els quals també troben un

augment de l'àrea de la ZAF amb una gran variació en els índexs de circularitat de la ZAF.⁴²

L'hemorràgia macular es pot observar clarament en la funduscòpia o en la retinografia, però aquesta hemorràgia ens pot portar, en el context de la miopia patològica, a buscar una membrana neovascular. En l'exemple de la imatge inferior (fig. 29), es veu una hemorràgia (taca de Foerster-Fuchs) i l'afectació d'aquesta als plexes superficial i profund, sense mostrar una imatge de NVC. I a més a més, es confirma en la seva resolució espontània al mes on es veu com ha desaparegut i les imatges dels plexes són normals.

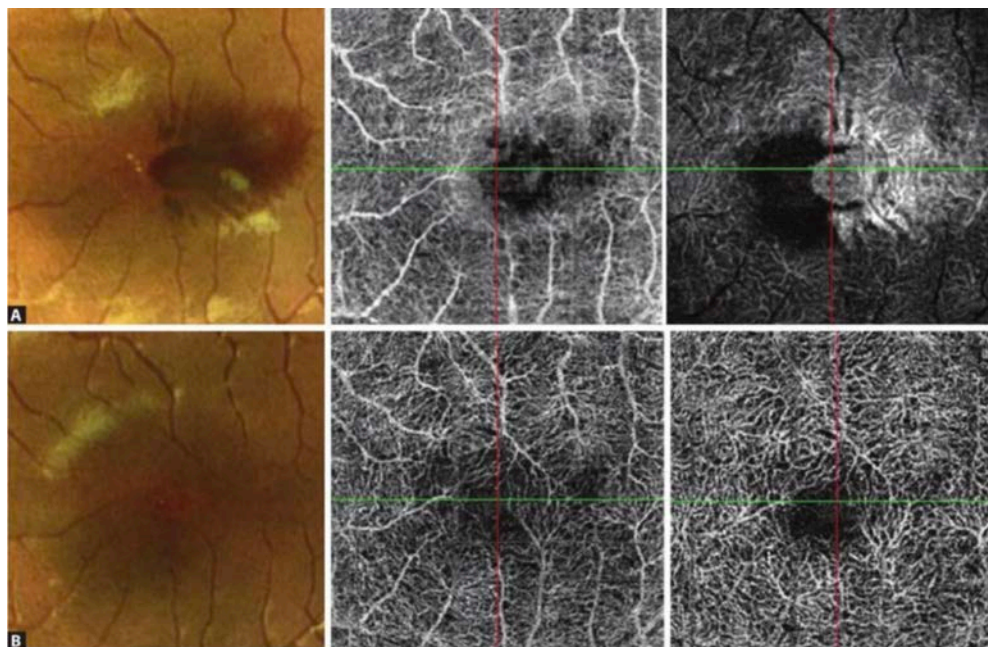


Figura 29. (A) Hemorràgia macular visible en la imatge de color que s'observa al SVP (A, mig) i al DCP (A, dreta). (B) Resolució espontània de l'hemorràgia un mes després, sense alteracions als dos plexes.⁴³

L'atròfia coriocapil·lar dels ulls amb alta miopia permet visualitzar amb més nitidesa els vasos de la coroides i es poden confondre amb els vasos de la retina degut a l'atròfia suprajacent.

La imatge inferior (fig. 30) d'una hemorràgia a la màcula d'una pacient amb coroiditis multifocal també ens porta a pensar en una MNV associada a la seva

coroïditis miòpica. Amb l'AGF la informació de la MNV no és tan definitiva com amb l'OCT-A, el qual també mostra una imatge d'hiperflux corresponent a la zona d'atròfia però identifica el flux sanguini a la MNV.

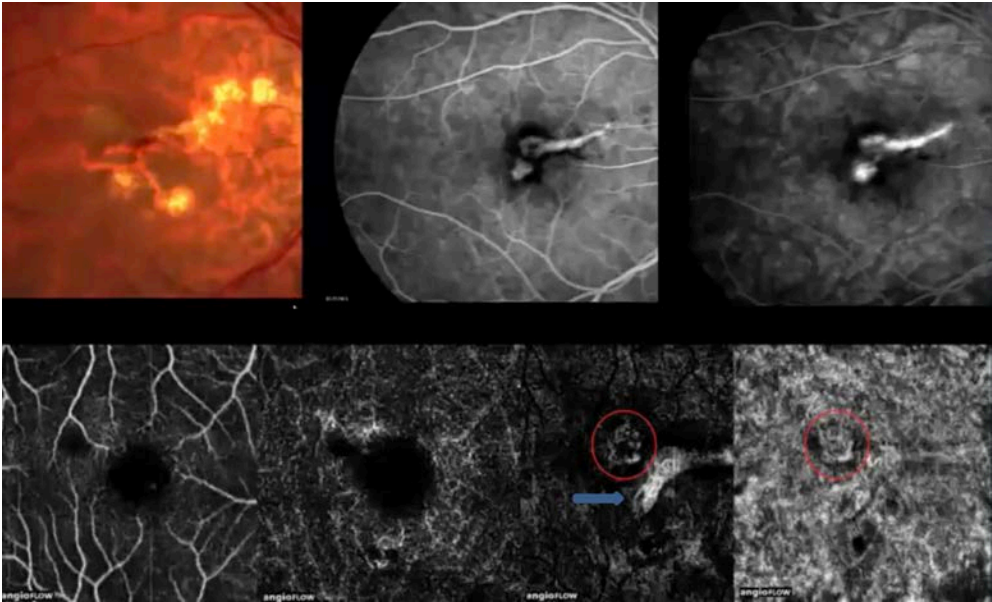


Figura 30. Pacient miop amb una coroiditis multifocal miopica amb MNV. A la imatge en color es veu la hemorràgia macular. Amb l'AGF és més difícil definir on està la MNV que amb l'OCT-A (en el cercle vermell) i zona d'atròfia (fletxa blava).²⁹

L'OCT-A és una eina vàlida per afegir en el conjunt de les imatges multimodals en la detecció i predicció de l'evolució de la neovascularització miòpica.

2.5.2.8. *Distròfies maculars*

Les distròfies maculars són un subgrup heterogeni de les distròfies de retina hereditàries. Solen ser bilaterals i perjudiquen significativament la visió central. En la majoria d'elles hi ha una degeneració de les capes externes de la retina i de l'EPR, així com també canvis en els vasos de la retina i els coriocapil·lars.³⁵

Es desconeix la relació temporal entre la degeneració de la retina i l'atròfia vascular, però es creu que l'OCT-A podria ser útil, fins i tots en els casos sospitosos de distròfia, per avaluar la xarxa vascular retiniana i coroidal, així com la quantificació de la densitat capil·lar.

Dintre d'aquest grup de malalties, ens centrem en algunes de les que afecten la ZAF com: la malaltia d'Stargardt, la Retinosquisi lligada al cromosoma X, la Retinosi Pigmentària, la malaltia de Best i Distròfies Vitel·lifomes entre d'altres.

2.5.2.8.1. *Malaltia d'Stargardt*

La Malaltia d'Stargardt és la distròfia macular hereditària més freqüent que majoritàriament es presenta en les dues primeres dècades de vida i evoluciona amb una reducció en el gruix de les capes de la retina i coroides cap a atròfia macular amb la conseqüent pèrdua de visió central.

Diversos estudis han demostrat un augment de l'àrea de la ZAF superficial però sense diferències significatives en la ZAF profunda en els pacients amb Stargardt comparat amb controls sans.^{44,45}

Amb l'OCT-A es pot observar, en un inici dels símptomes, una zona central amb menys perfusió coriocapil·lar i senyal hiperintens a la coroides profunda. Pot presentar lesions que interrompen la integritat de l'EPR i bloquegen la reflectivitat del flux vascular de la coroides. En estadis més avançats de la malaltia hi ha una pèrdua completa de la coriocapil·lar a la màcula, de manera que els vasos coroidals profunds es veuen amb facilitat.

L'oportunitat d'avaluar amb l'OCT-A la coriocapil·lar aporta un millor coneixement de la patogènesi d'aquesta malaltia per la futura teràpia genètica i el seguiment de la resposta terapèutica.

2.5.2.8.2. *Retinosquisi lligada al cromosoma X*

La Retinosquisi lligada al cromosoma X és una degeneració vitreoretiniana d'inici juvenil amb la característica distintiva de la presència de la imatge en «radis d'una roda» (*spoke-wheel*, en anglès) fruit de l'esquisi macular. Aquesta divisió de les capes de la retina externa i interna es pot identificar fàcilment mitjançant OCT estructural i amb l'OCT-a *en face* a part de les altres imatges multimodals, com l'autofluorescència.

2.5.2.8.3. *Retinosi Pigmentària*

La Retinosi Pigmentària (RP) comparteix similituds en els mecanismes patofisiològics genètics amb la Malaltia d'Stargardt. L'ús de l'OCT-A en la RP visualitza una reducció

del flux sanguini retinal i coroidal, amb un augment de la mida de la ZAF segons alguns estudis però en controvèrsia amb altres estudis i és que en aquest context, la presència d'edema macular, que és una complicació freqüent de la RP té un impacte significatiu en les mesures amb l'OCTA.⁴⁴

2.5.2.8.4. *Malaltia de Best*

La Malaltia de Best, en el seu estadi inicial es caracteritza per una imatge de fons d'ull normal o amb canvis mínims a l'EPR (pre-vitel·liforme) i com altres distròfies vitel·lifformes maculars, acumula dipòsit pigmentari a l'àrea macular entre la retina neurosensorial i l'EPR, dificultant l'exploració amb l'AGF i AVI. En canvi, amb l'OCT-A, gràcies a la seva segmentació permet estudiar la NVC d'aquestes distròfies. Al mateix temps, també explora els canvis microvasculars a la retina i la coriocapil·lar que, en el cas de la malaltia de Best hi ha una pèrdua irregular o difusa de la densitat capil·lar al SVP, DCP i coriocapil·lar comparat amb subjectes sans. Les mateixes troballes es donen en pacients amb la Distròfia Vitel·liforme de l'Adult.⁴⁶

2.5.2.9. *Altres no classificades en els subgrups anteriors*

2.5.2.9.1. *Malaltia de Coats*

La malaltia de Coats és una malaltia congènita que afecta predominantment als homes en joves i es caracteritza per telangièctasis i exsudació de la retina. Daruich et al. han mostrat que la ZAF, sobretot a nivell del DCP, és significativament més gran i la densitat vascular es veu reduïda en ulls amb Coats en comparació amb ulls sans.⁴⁷

De la mateixa manera, Schwartz et al. han mostrat diferències significatives en la densitat vascular i la ZAF quan es comparen els ulls afectats i els ulls contralaterals. Aquests autors demostren que el DCP sembla ser la primera capa implicada en la malaltia perquè la disminució de la densitat vascular només s'observa inicialment en aquest plexe.⁴⁸ En conclusió, la mida de la ZAF es veu

augmentada i la densitat vascular disminueix en els ulls afectats amb la malaltia de Coats.

2.5.2.9.2. *Fòvea Plana*

La Fòvea Plana es descriu en els ulls que anatòmicament presenten una manca de la fossa foveal. Paral·lelament, s'ha descrit la hipoplàsia foveal com la interrupció del desenvolupament normal de la fòvea i s'ha associat àmpliament amb condicions com l'albinisme, acromatòpsia o anirídia entre d'altres, amb la consegüent AV reduïda.⁴⁹ En concret, Thomas et al van definir la hipoplàsia foveal com la persistència de les capes internes de la retina a la fòvea i van desenvolupar un sistema de classificació basat en l'OCT segons el qual, la fòvea plana correspon a un grau d'hipoplàsia foveal.⁴⁹

Els estudis suggereixen que la formació de la fossa foveal s'associa amb l'absència de vascularització foveal, fent referència a la integritat de la ZAF. A més a més, els pacients amb fòvea plana tenen una alteració significativa en la ZAF i la densitat vascular retinal en comparació amb subjectes sans.

2.5.2.9.3. *Membrana Epiretinal Macular*

La Membrana Epiretinal Macular (MER), en l'anàlisi amb l'OCT-A ha mostrat una reducció o desaparició de la ZAF a causa de l'estirament i el desplaçament dels vasos tant en el SVP i en el DCP (fig. 31).⁵⁰ A diferència de la fòvea plana i la hipoplàsia foveal en què la ZAF també pot estar absent, les MER no tenen capil·lars macularfoveals que travessen la fòvea. Després del peeling de les MER, s'ha trobat una disminució de la densitat dels vasos del SVP, però un augment de la densitat parafoveal en el DCP.⁵¹

Govetto et al. també troba que en un estadi avançat de la MER hi ha una reducció de la mida de la ZAF.⁵²

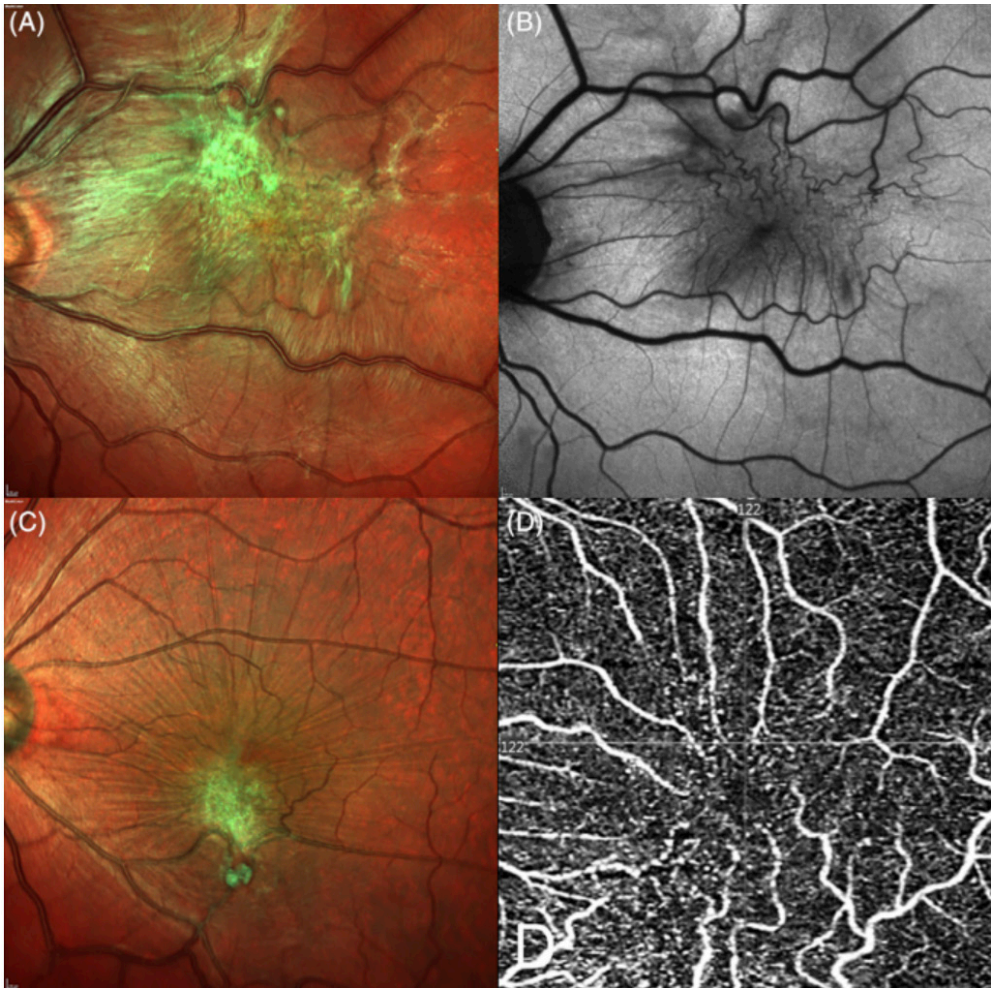


Figura 31. Imatges amb els canvis vasculars associats a una MER. (A) Imatge multicolor d'una MER. (B) Autofluorescència on destaquen els vasos tortuosos. (C) Constricció i arrossegament inferior de la ZAF (D).⁵⁰

3. OCT-SD I ANGIOGRAFIA PER OCT (OCT-A)

3.1. Aplicació clínica de l'OCT

3.1.1. Principis físics de l'OCT

3.1.2. Evolució de l'OCT

3.2. Principis i aplicació clínica de l'OCT-A

3.2.1. Adquisició i seguiment (tracking) de la retina

3.2.2. Algorisme de l'OCT-A

3.2.3. Representació de les imatges

3.2.3.1. *Imatges en face generades a partir de slabs*

3.2.3.2. *Imatges de secció*

3.2.3.3. *Definicions de slabs*

3.2.3.4. *Patrons d'escaneig*

3.2.3.5. *Intensitat del senyal i contrast*

3.3. Artefactes OCT / OCT-A en l'estudi

3.3.1. Baixa intensitat i pèrdua del senyal:

3.3.2. Artefactes de projecció

3.3.3. Artefactes de segmentació

3.3.4. Artefactes de moviment

3. OCT-SD I ANGIOGRAFIA PER OCT (OCT-A)

3.1. Aplicació clínica de l'OCT

La tomografia de coherència òptica (OCT) s'ha convertit avui dia en una eina fonamental a la pràctica clínica oftalmològica. És una prova no només indispensable pel diagnòstic i seguiment evolutiu de determinades patologies sinó també per la presa de decisions terapèutiques. L'evolució tecnològica de l'OCT, des dels darrers quasi 30 anys fins l'actualitat, ha anat aconseguint una millora en l'aportació d'una imatge *in vivo* a mode de tall histològic de l'estructura de la retina i corioide.

El funcionament és similar al basat en l'ecografia però la diferència és que a l'OCT s'utilitza llum en lloc d'ones acústiques. La llum és capaç d'entrar amb facilitat a través de les diferents estructures oculars del segment anterior i posterior, excepte quan ens trobem amb algun element que ho dificulti, com explicarem més endavant.

L'OCT necessita obtenir les imatges en primer lloc determinant la distància axial entre les estructures oculars. En el cas de l'ecografia, aquest procés correspon a l'exploració en mode A, on una ona acústica d'alta freqüència emesa per la sonda penetra dins el globus ocular i es reflecteix en les interfases entre dos medis amb densitats diferents per tornar a la sonda. D'aquesta manera es poden mesurar els retards d'aquestes ones reflectides i així obtenir les distàncies d'aquestes interfases. Però com s'ha dit abans, l'OCT mesura aquestes distàncies gràcies a la llum que reflecteixen les estructures de l'ull. Són mètodes semblants però la diferència radica en que la llum viatja un milió de vegades més ràpid que el so i és necessari un sistema òptic que pugui comparar un raig o ona de llum amb un altre. Gràcies al principi de la interferometria resolem aquest problema.

3.1.1. Principis físics de l'OCT

La tecnologia OCT es basa en el principi d'interferència de baixa coherència. Una font de llum emet un raig de llum que es dirigeix cap a un mirall, el qual és parcialment reflectant i així es divideix de manera que, un raig és el de referència i l'altre d'exploració. El primer es dirigeix cap a un mirall de referència i l'altre entra a l'ull i es reflecteix de les interfases entre les diferents estructures. Això provoca temps de retard diferents en funció de la distància entre la interfase i la font de llum, per tant, com més lluny està la interfase més retard hi ha en l'ona reflectida. Els dos feixos de llum reflectits provinents de l'ull per un costat, i del mirall de referència, per altra banda, són captats per un detector on es fa l'anàlisi de la interferència obtenint un rang de profunditat i ens permet saber la localització d'una estructura en concret (fig. 32).

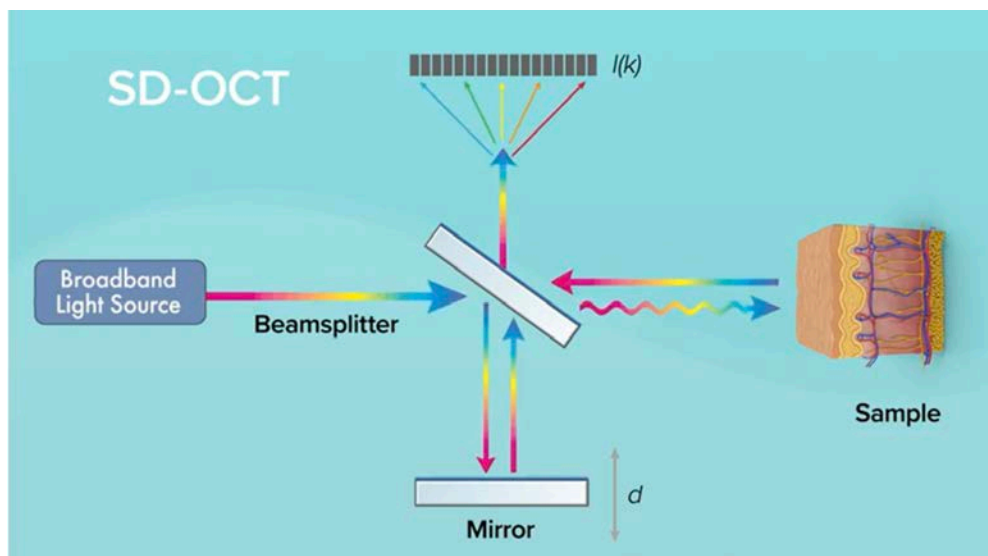


Figura 32. Principi d'interferometria. En aquest esquema es mostra el principi en OCT de domini espectral. (Imatge cedida per Wasacht Photonics).

A l'OCT s'utilitza llum continua de baixa coherència i proporciona una bona resolució final, entenent per resolució la mínima distància entre dos punts propers i que els podem identificar com a diferents. L'OCT té la resolució axial i la transversal.

Per l'OCT, la mesura de la és molt ràpida i la localització relativa de diferents estructures es realitza quan el feix de llum va canviant de posició fent mesures successives a punts contigus. L'espot del feix de llum és molt petit oferint una gran precisió en la localització. Cada una de les mesures longitudinals (axials) s'anomena A-scan i amb la obtenció de múltiples A-scan (unidimensionals) es forma el B-scan (bidimensional) que és la secció transversal. L'obtenció en paral·lel de múltiples B-Scans generen un cub tridimensional (fig. 33).

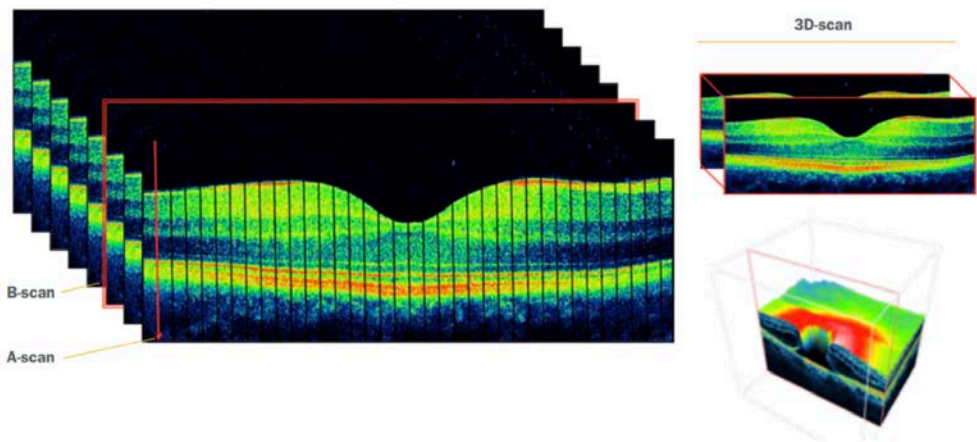


Figura 33. Imatge de la retina obtinguda amb l'OCT on es mostra la direcció dels múltiples A-scan i els B-scan per a generar la imatge en 3D.

La representació de les imatges B-Scan no es poden interpretar com a tall histològic sinó com les dimensions reals de l'estructura i en funció de les propietats òptiques del teixit reflecteix en diferents colors o també en escala de grisos. Les estructures amb colors blanc o vermell són molt reflectants i amb colors verd, blau o negre són poc o gens reflectants, entenent que aquests colors són falsos. En el cas de l'escala de grisos, la reflexió va de blanc a negre sent el blanc l'estructura més refringent i negra on no hi ha reflexió. Existeix una certa preferència en utilitzar l'escala de grisos per observar la retina ja que sembla que proporciona millor definició de la imatge (fig. 34).

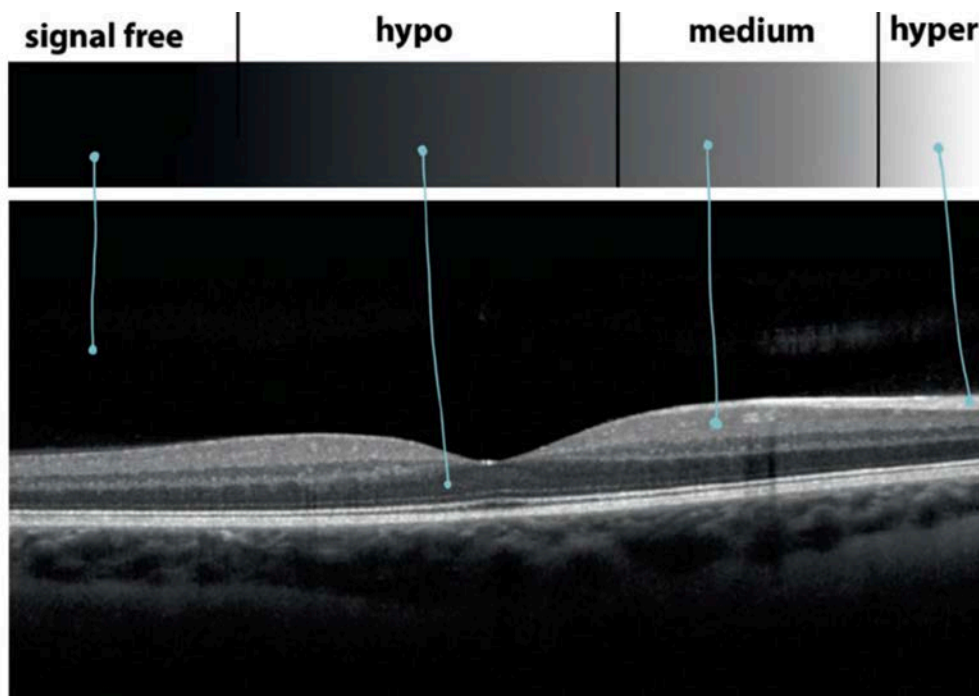


Figura 34. Scan-B que mostra l'escala de reflexió en funció de l'estructura. (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

3.1.2. Evolució de l'OCT

A mode de breu resum, alguns aspectes a destacar en l'evolució de l'OCT és que:

1. A diferència de l'OCT de domini temporal (primers models), el darrers models anomenats d'alta definició (HD-OCT), utilitzen un mirall de referència fixe permetent més velocitat a l'escaneig passant per tant, de 400 A-scans/seg fins a 100.000 A-scans/seg.
2. L'OCT de domini espectral (SD-OCT) utilitza un espectròmetre com a detector (on la llum es divideix en diferents longituds d'ona durant la detecció) mentre que al Swept-Source OCT (SS-OCT) les diferents longituds d'ona es divideixen en la font de llum.
3. La tecnologia SD-OCT treballa amb una font de llum d'entre 840-870nm mentre que a la SS-OCT és de 1050nm. A mida que augmentem

la longitud d'ona podem penetrar millor en els teixits de la retina i aconseguir més qualitat en l'observació dels detalls.

4. La resolució axial ha passat de 10 a 2 μm (en els darrers models) i el temps d'adquisició també ha disminuït considerablement.

3.2. Principis i aplicació clínica de l'OCT-A

La informació que proporciona l'OCT és únicament estructural i no aporta informació sobre el flux sanguini i la perfusió vascular de la retina i coroide. En aquests darrers anys s'ha desenvolupat una nova tècnica basada en l'OCT anomenada OCT-A: Angiografia per Tomografia de Coherència Òptica, que proporciona informació tridimensional *in vivo* mitjançant l'anàlisi del moviment dels glòbuls vermells que flueixen i, per tant, permet la visualització i la quantificació de xarxes de vasos funcionals dins del llit del teixit microcirculatori d'una manera no invasiva sense l'ús d'injecció de colorant.

A diferència de l'OCT estructural, l'OCT-A no només analitza la intensitat de la llum reflectida sinó també els canvis temporals de la reflexió de les partícules en moviment, com els eritròcits que flueixen a través dels vasos. En comparació amb l'AGF que proporciona una imatge bidimensional amb les capes de la retina i coroide sobreposades, la segmentació donada per l'OCT-A permet visualitzar les capes per separat. D'altra banda, la tecnologia de l'OCT-A no és capaç de detectar altres troballes clíniques que la AGF sí i que més endavant es comentaran.

Existeixen diverses versions comercials d'OCT-A en la pràctica clínica, cadascuna amb característiques i limitacions específiques. En aquest estudi s'ha utilitzat el mòdul SPECTRALIS OCT-A de Heidelberg Engineering, que forma part de la plataforma d'imatge multimodal SPECTRALIS.

Com s'ha dit, l'OCT-A detecta els canvis temporals en la reflexió que provoquen les cèl·lules sanguínies en moviment (eritròcits). Aquests canvis es detecten escanejant repetidament imatges OCT a cada punt de la retina permetent la creació de contrast d'imatge entre els vasos perfosos i els teixits estàtics que l'envolten.⁵³

Per adquirir aquestes dades, cadascun dels diferents fabricants ha establert el seu algorisme, obtenint imatges resultants diferents en aparença i això pot donar lloc a diferents interpretacions de diagnòstic clínic.

Cada dispositiu té uns protocols d'adquisició específics per oferir la informació òptima. L'èxit de l'algorisme pot dependre del nombre d'escanejos OCT repetits a cada lloc de la retina i de la sensibilitat de l'algorisme per diferenciar les partícules en moviment del teixit estàtic. Així com també hi ha diferències en la velocitat d'adquisició de les imatges i dels límits de la retina aplicats per tal de diferenciar els plexes vasculars (utilitzant imatges *en face* generades a partir dels scans).⁵³

Tot i que cada algorisme OCT-A està subjecte a limitacions lleugerament diferents hi ha certs factors de confusió i/o limitacions que afecten tots els algorismes i són característiques innates d'aquesta modalitat d'imatge. Alguns d'aquests factors són la limitació en la penetració de la llum a les capes més profundes i els artefactes d'imatge projectats de capes més superficials a capes més profundes.⁵³ Per aquest motiu, cal estar familiaritzat amb el dispositiu per una bona interpretació en l'entorn clínic.

3.2.1. Adquisició i seguiment (*tracking*) de la retina

L'únic moviment que ha de detectar l'OCT-A és el del flux de la sang. Per tal de calcular els canvis en l'amplitud del senyal de B-scans consecutius a la mateixa secció es genera un contrast de moviment entre teixit estàtic i no estàtic, permetent la visualització tridimensional de la xarxa vascular i microvascular retinal i coroidal.⁵⁴

De manera que per obtenir un bon OCT-A és necessari un dens conjunt de dades de volum tridimensional amb alta resolució. Per aconseguir-ho, cal obtenir una gran quantitat de B-scans de molta qualitat i això implica temps. Els HD-OCT poden realitzar A-scans a gran velocitat (85000/seg i en alguns casos més) però triguen uns segons en adquirir el volum tridimensional. D'altra banda, la densitat del conjunt de dades no és suficient si hi ha moviment de teixits durant l'escaneig, com pot ser l'ocasionat pels moviments del cap o dels ulls, i aquest ha de ser compensat suficientment per no tenir exploracions inexactes.

La tecnologia OCT-A SPECTRALIS combina una molt alta velocitat d'A-scan de 85 kHz amb la seva pròpia tecnologia de seguiment ocular actiu d'alta velocitat *TruTrack* (fig. 35).

La tecnologia *TruTrack* de seguiment actiu fa una adquisició simultània de l'ull amb dos feixos de llum. Un feix captura la imatge de la retina i assigna més de 1000 punts pel seguiment del moviment de l'ull. Mitjançant l'ús de la imatge assignada com a referència, el segon feix de llum cap a la ubicació desitjada malgrat els parpellejos o moviments oculars sacàdics (fins i tot els microsacàdics). Aquesta tecnologia de doble feix mitiga l'artefacte del moviment de l'ull i assegura correlacions punt a punt entre les imatges OCT i les imatges del fons d'ull sense necessitat de processar després les dades. Altres dispositius fan la correcció del moviment post-adquisició amb l'inconvenient que es pot perdre informació rellevant a causa del moviment dels ulls durant l'examen i no es pot recuperar més endavant.⁵⁴

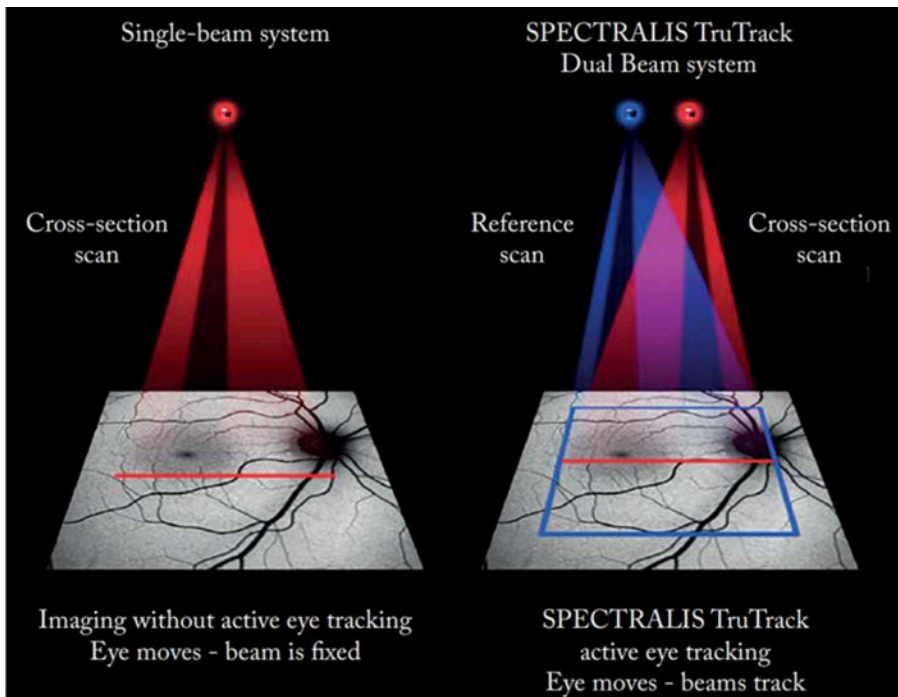


Figura 35. La tecnologia *TruTrack Eye Tracking* utilitza dos feixos de llum separats per a capturar dos imatges simultàniament. Un feix de llum sempre seguint la imatge del fons d'ull actuant com a referència i guiant l'altre feix de llum de l'OCT. (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

La importància del moviment dels ulls és cabdal pel diagnòstic donat que es poden crear artefactes que no es poden diferenciar d'una manera segura d'anomalies de la retina (fig. 36).

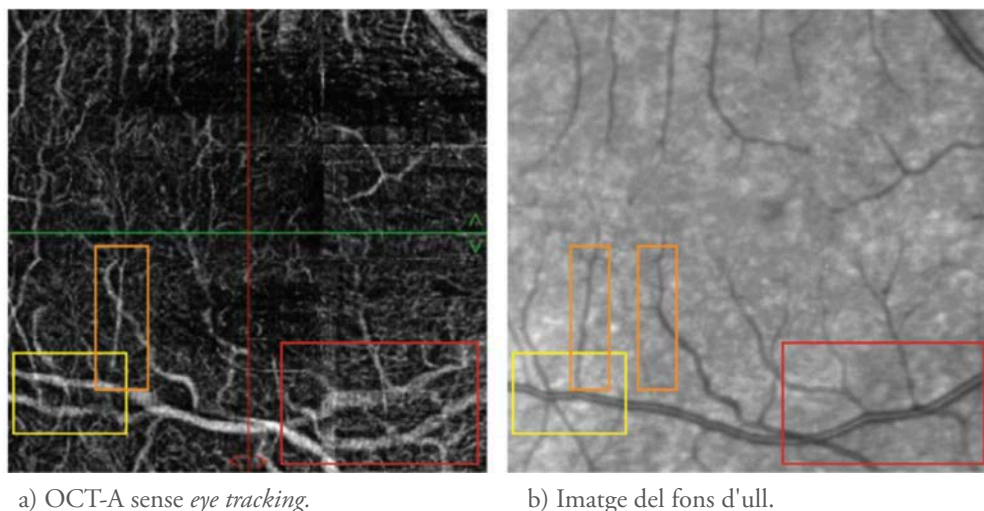


Figura 36. La imatge (a) demostra la importància dels seguiment actiu de l'ull en l'adquisició de les imatges OCT-A. La imatge (a) amb OCT-A pres sense seguiment mostra artefactes de moviment que són vasos que no existeixen o desplaçats respecte la referència del fons d'ull (b). (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

El seguiment ocular actiu habilita múltiples imatges OCT per capturar exactament al mateix lloc en la mateixa sessió. Afegit a aquest sistema de seguiment, la funció mitjana en temps real automàtica (*ART*), combina múltiples imatges conegudes i només les dades que són comunes a tot el conjunt són capturades i retingudes, és a dir que es filtra el soroll aleatori de les imatges, obtenint imatges de major qualitat i amb més detall. Això comporta una avantatge per a una segmentació automàtica de les capes de la retina més fiable, que juga un paper fonamental en l'anàlisi del conjunt de dades en 3D.

Finalment, per tal de seguir la progressió de la malaltia o l'efecte d'una teràpia en diferents moments, és important poder realitzar l'OCT-A a la mateixa ubicació precisa de la retina. La funció *AutoRescan* utilitza el mapa retinal detallat que ha creat el seguiment actiu *TruTrack* per què les successives captures es facin exactament en la mateixa localització que la tomografia inicial eliminant d'aquesta manera els errors d'alineació i oferint una reproductibilitat de la mesura d'1 μ .

3.2.2. Algorisme de l'OCT-A

Per tal d'identificar els canvis temporals en la senyal de l'OCT associats al flux sanguini, es prenen diverses imatges OCT a la mateixa ubicació de la retina en una curta successió. Si la imatge del teixit estàtic és captada amb un seguiment ocular precís, el senyal de l'OCT canvia gradualment al llarg del temps. La correcció de moviment pot corregir aquests canvis induïts dins del teixit estàtic, donant imatges alineades espacialment. Aquesta alineació de la imatge no suprimirà els canvis temporals observats en llocs amb vasos sanguinis perfosos.

Per tant, l'avaluació de la diferència en el senyal OCT entre imatges alineades permet identificar els píxels en els quals, canvis més grans al llarg del temps han estat produïts pel moviment de cèl·lules sanguínies dins dels vasos perfosos (flux) (fig. 37). Tenint en compte les velocitats fisiològiques del flux de perfusió vascular ocular i l'interval de temps típic de diversos mil·lisegons entre imatges OCT consecutives, és molt poc probable observar les mateixes cèl·lules sanguínies en dos imatges successives. Com a resultat, el senyal OCT de la perfusió vascular varia aleatòriament amb el temps i la variació és molt més gran que els canvis residuals induïts pel soroll de mesura del teixit estàtic.

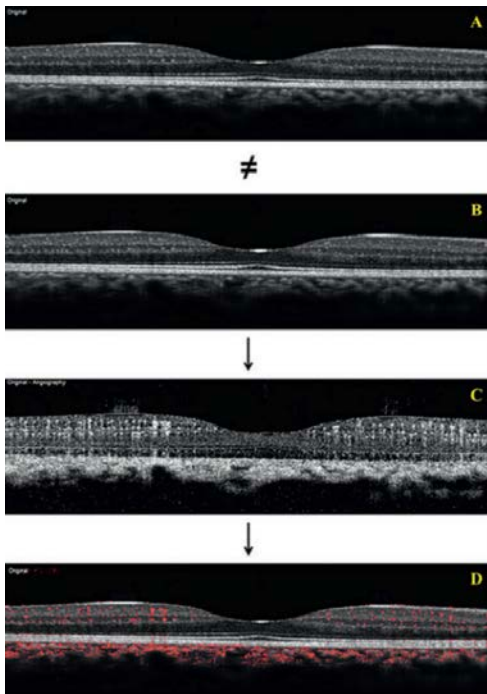


Figura 37. La diferència entre el primer B-scan (A) i el segon, pres exactament en la mateixa localització de la retina (B), es calcula per tal d'obtenir el senyal de decorrelació, deguda principalment al flux dels vasos i generar l'OCT-A B-Scan (C). A la imatge (D) es mostra la informació morfològica (OCT estructural) i funcional (OCT-A) de manera solapada.²

Els dispositius OCT-A actuals utilitzen diferents algorismes que varien en la seva capacitat per crear contrast entre el teixit estàtic i el flux vascular.

L'OCT-A SPECTRALIS utilitza un algorisme de decorrelació d'amplitud d'espectre complet i probabilístic (FSADA). Aquest algorisme evita la divisió espectral durant la reconstrucció del senyal per preservar l'alta resolució axial òptica original del senyal OCT subjacent a les dades OCT resultants. Associa una probabilitat de flux, respecte a un model estadístic subjacent per a les fluctuacions del senyal OCT al llarg del temps, a cada vòxel proporciona exploracions de volum OCT-A sense una resolució limitada en cap dimensió espacial. Això contrasta amb els plantejaments de sacrificar la resolució per la reducció del soroll, com ara l'algorisme de decorrelació d'amplitud d'espectre dividit (SSADA).

L'OCT-A SPECTRALIS no aplica un filtre espacial i, per tant, les dades OCT-A surten representades amb la resolució original, és a dir, de 5.7 μm a 11.4 μm lateralment i 3.9 μm de profunditat (axial).

Tot i que les imatges de l'OCT-A SPECTRALIS sense filtrar tendeixen a tenir més soroll que les imatges molt filtrades d'altres dispositius OCT-A, la interpretació de les imatges no es veu dificultada pel soroll ja que és fàcil discriminar visualment el soroll del senyal en una revisió dinàmica.

A mode de resum, els mètodes utilitzats per l'OCT-A per a detectar el moviment dels glòbuls vermells són:

- A) Decorrelació d'amplitud: detecta diferències d'amplitud entre dos B-scans diferents.
- B) Variància de fase: segueix les propietats de l'ona de llum emesa i la variació de fase quan intercepta objectes en moviment.

Per millorar la visualització, reduir el soroll de fons dels moviments i poder finalment improvisar la relació senyal-soroll, hi ha dos mètodes principals:^{55,56}

- A) La tècnica de decorrelació d'amplitud d'espectre dividit
- B) Mètodes de mitjana de volum

L'OCT-A detecta el moviment i el flux dels glòbuls vermells només si es troba en el rang de velocitat detectable. Per a la majoria dels dispositius comercials disponibles actualment, la velocitat detectable oscil·la entre 0,5 i 2 mm/segon. El flux detectable més lent ve determinat per l'interval de temps entre dos B-scans seqüencials, i les lesions que donen lloc a un flux d'entrada per sota del límit més baix del flux detectable no es poden detectar.⁵⁷

La divisió de l'espectre (SSADA) és un enfocament eficaç per reduir el soroll i augmentar la qualitat del senyal de flux, però implica una pèrdua de resolució axial⁵⁷ en comparació amb els algorismes d'espectre complet (FSADA). Aquesta reducció de la resolució axial podria potencialment impactar en l'avaluació de la separació de diferents capes vasculars de la retina, particularment en escenaris on les capes estan estretament espaiades en la direcció axial.

Els dispositius OCT-A comercials disponibles actualment s'anomenen a la taula 5.

Taula 5. Noms dels actuals dispositius OCT-A amb el tipus d'algorisme que utilitzen.

Dispositiu	Plataforma OCT	Algorisme de moviment
Spectralis OCT2 (Heidelberg Engineering, Alemanya)	Domini espectral	Angiografia de decorrelació d'amplitud d'espectre complet (FSADA)
ZEISS Angioplex™	Domini espectral	OCT- algorisme complex de microangiografia (OMAG)
Optovue AngioVue® (Optovue, Inc., Fremont, CA)	Domini espectral	Angiografia de decorrelació d'amplitud d'espectre dividit (SSADA)
Topcon DRI OCT Triton Swept-source OCT-A	Swept Source	Anàlisi de la relació OCT-A (OCTARA)
Zeiss Plex Elite 9000	Swept Source	Algorisme complex d'OCT-microangiografia (OMAG)

3.2.3. Representació de les imatges

L'adquisició dels escanejos de volum amb OCT-A proporciona un cub tridimensional de dades que inclou l'OCT estructural i les imatges OCT-A. Per crear aquest cub de dades s'adquireixen una sèrie de seccions d'imatge OCT (B-scan).

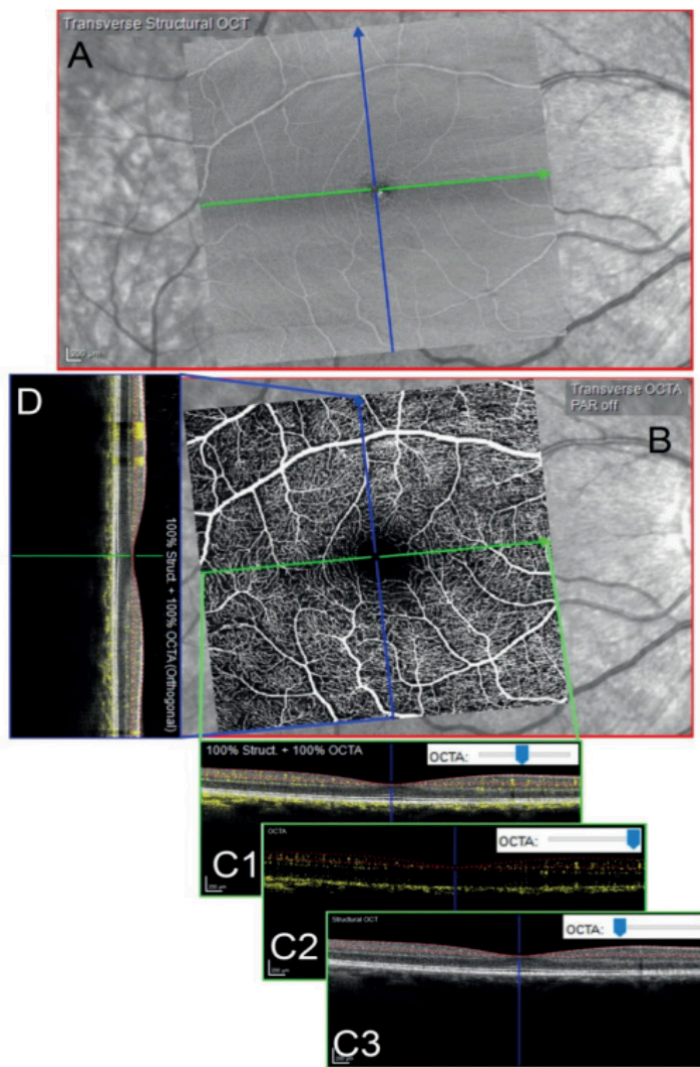


Figura 38. La revisió de les dades de l'OCT-A es basa principalment en imatges *en face* i imatges de secció. A: Imatge *en face* de les dades de l'OCT estructural dins del plexe vascular superficial. Al fons, imatge d'infrarojos cSLO (oftalmoscòpia amb tomografia amb làser confocal). B: Imatge *en face* de les dades corresponents de l'OCT-A. C1-C3: Imatges de fusió OCT/OCT-A d'una secció al llarg de l'eix ràpid d'escaneig (direcció B-scan, verd). C1: Correspon a la secció de l'OCT estructural i les dades d'OCT-A en superposició en groc. C2: Igual que C1, però les dades de l'OCT estructural s'esvaeixen mitjançant un control lliscant. C3: Igual que C1, però les dades OCT-A s'esvaeix mitjançant un control lliscant. D: Imatge de fusió OCT/OCT-A on la secció es troba al llarg de l'eix d'escaneig lent (ortogonal a la direcció B-scan, blau).⁵³

3.2.3.1. *Imatges en face generades a partir de slabs*

Les dades que formen el cub es basen en imatges generades a partir de *slabs*. Els *slabs* són seccions de dades volumètriques en 3D. En el cas dels *slabs* de l'OCT-A, la secció ve delimitada pels límits retinals i coroidals anteriors i posteriors⁵³. El senyal OCT-A entre aquests límits es mostra com una imatge bidimensional (*en face*) que mostra la perfusió vascular (fig. 38B). El nom d'imatge *en face* es deu a l'orientació transversal del *slab*, que dona la impressió d'estar mirant de cara a la retina.

3.2.3.2. *Imatges de secció*

Es proporcionen imatges de dos tipus de secció. Una imatge d'una secció amb la mateixa orientació que el B-scan original (fig. 38C) i l'altra imatge correspon a la secció ortogonal al B-scan original (fig. 38D). Es correlaciona la informació estructural i de flux sanguini combinant-les i obtenint una imatge de fusió (fig. 38 C1-C3 i D).

Tant la informació de flux com la d'informació estructural es poden ajustar mitjançant un control lliscant que es troba a la pantalla de l'usuari.

Les imatges de secció OCT-A i OCT ofereixen una correlació precisa entre les estructures de la retina i la perfusió vascular. Les imatges *en face* ofereixen la visualització bidimensional de la xarxa vascular dins de les capes específiques de la retina (o plexes), definides pels *slabs* que determinen els límits del teixit i la xarxa vascular associada.

3.2.3.3. *Definicions de slabs*

Per visualitzar el flux sanguini de la xarxa vascular de la retina i corioide a les diferents capes anatòmiques, aquestes estructures s'han d'identificar i segmentar.

Existeixen diferències en la segmentació entre els diferents dispositius i això dificulta la comparació entre les imatges *en face*.

La importància de la segmentació és cabdal per la interpretació sense errors de l'OCT i l'OCT-A. La presència de patologies de la retina i corioide provoquen errors de segmentació i per tant un reconeixement incorrecte de les diferents capes.

La segmentació es pot realitzar de manera automàtica o manualment. L'automàtica proporciona a l'examinador una gran ajuda per la velocitat en què es mostra la presència de perfusió vascular en els OCT-A als diferents plexes. La manual es basa en la possibilitat de seleccionar el gruix del B-scan i donar la forma més adequada al perfil de la secció (generalment ILM, EPR o MB).

Els *slabs* predefinits per l'OCT-A SPECTRALIS i la seva ubicació es mostren a la figura 39, que segueix el concepte definit per Campbell et al. (2017)¹⁹ de separar el complex vascular profund (DVC) en dos plexes: Plexe Capil·lar Intermedi (ICP) i Plexe Capil·lar Profund (DCP). Així com també separa pel complex vascular superficial (SVC): el Plexe Vascular de la Capa de Fibres Nervioses (NFLVP o RNFL) del Plexe Vascular Superficial (SVP).

Per la visualització *en face* dels plexes vasculars, Campbell et al.¹⁹ proposa els límits de segmentació segons els perfils de densitat capil·lar i en comparació amb el senyal estructural de l'OCT:

- SVP: entre la RNFL i la part interna de la IPL (Capa Plexiforme Interna), assumint el 80% interior del Complex de Cèl·lules Ganglionars (GCC)
- ICP: des de la part externa de la IPL, entre el 20% extern del GCC i el 50% intern de la INL (Capa Nuclear Interna)
- DCP: entre el 50% extern de la INL i inclou la OPL (Capa Plexiforme Externa)

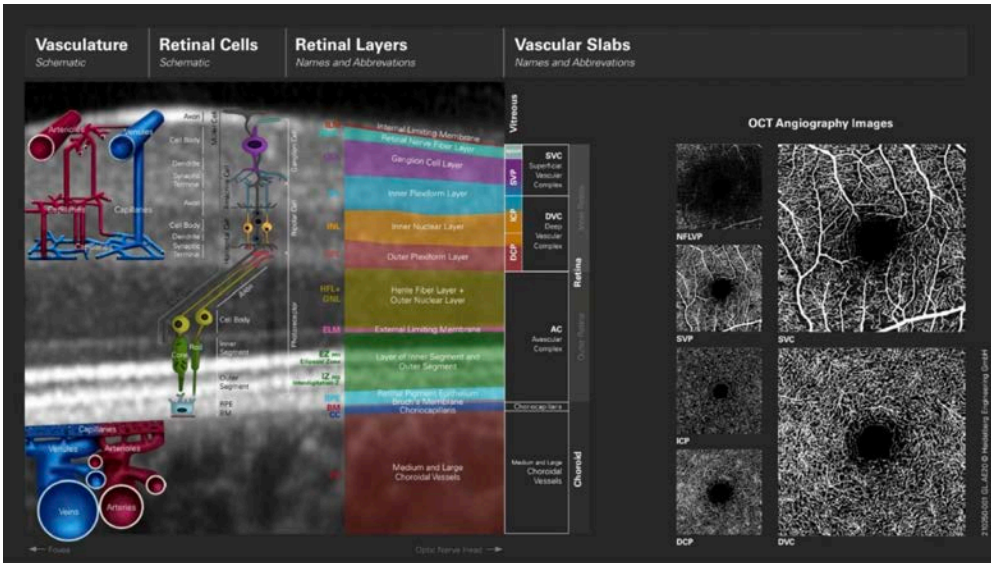


Figura 39. Segmentació de les diferents capes amb la perfusió vascular corresponent. (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

S'estableix una representació continua de la retina, tal i com es veu a la figura 39, amb la definició dels *slabs* del Complex Avascular (AC), de la Coriocapil·lar i la Coroides.

3.2.3.4. Patrons d'escaneig

SPECTRALIS OCT-A ofereix diversos patrons d'escaneig amb camps i densitats que es poden escollir en funció de la patologia d'interès. Per exemple:

Un patró d'escaneig de $30^{\circ} \times 15^{\circ}$ (~ 8.8 mm x 4.4 mm) ofereix una visió general de la circulació de la retina i coroides amb un camp ideal per a detectar grans anomalies vasculars o no centrades a la màcula (fig. 40A). En aquest exemple, s'utilitza l'escaneig d'alta velocitat (*High Speed*) amb una resolució lateral d'11 $\mu\text{m}/\text{píxel}$ i és útil per a l'avaluació de l'abandonament capil·lar en condicions com la RD o les oclusions vasculars retinianes.

A la mateixa figura 40, les imatges B,C i D mostren un patró d'escaneig de $10^{\circ} \times 10^{\circ}$ (~ 2,9 x 2,9 mm) amb una alta resolució lateral (*High Resolution*) de 5.7 $\mu\text{m}/\text{píxel}$ (512 A-scans x 512 B-scans) oferint la resolució necessària per visualitzar els capil·lars més petits. Considerant el diàmetre d'aquests capil·lars més petits (aproximadament 8 μm)⁵⁸, una exploració de resolució més baixa pot

limitar la interpretació de la imatge com s'il·lustra a la figura 40 per la diferència entre les imatges A i B.⁵³

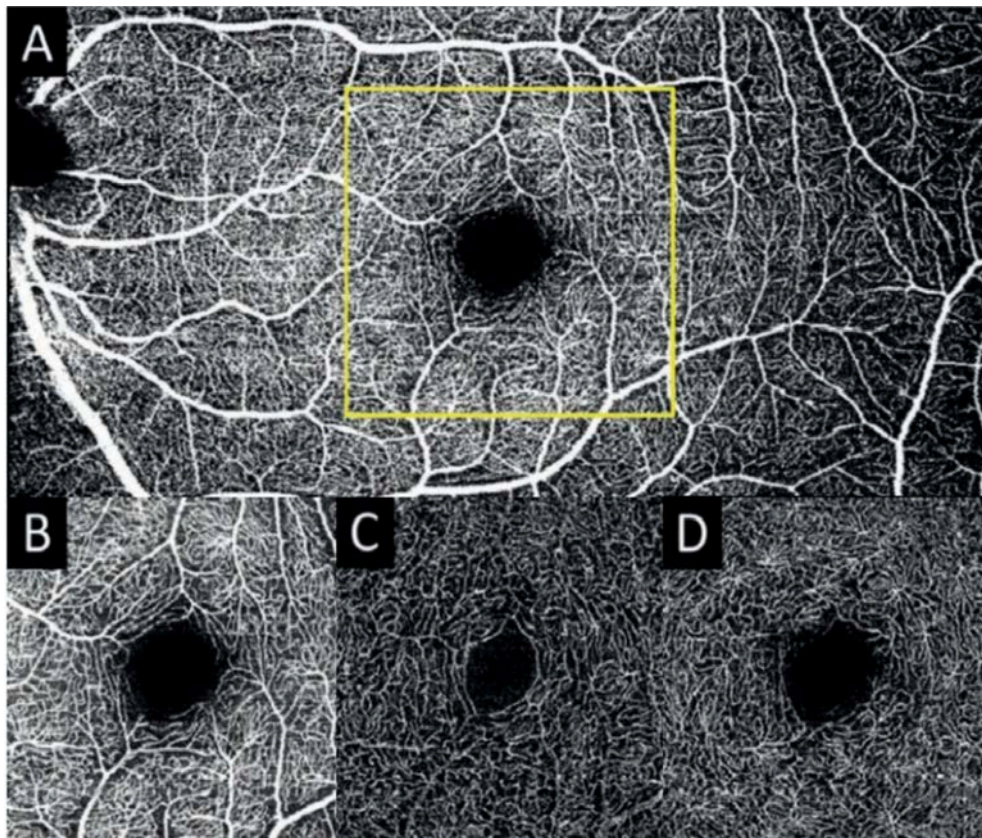


Figura 40. Comparació de les imatges *en face* de dos patrons d'escaneig diferents al mateix ull. A: Imatge del SVP de 30° x 15° amb mode *High Speed* (11 μm/píxel). B, C i D: Imatges de 10° x 10° amb mode *High Resolution* (5.7 μm/píxel). B: els capil·lars del SVP es poden observar millor que al requadre groc de la imatge A. La imatge C mostra el plexe intermedi que es distingeix del profund (imatge D) gràcies a la resolució axial de 3.9 μm/píxel. ICP i DCP tenen estructures geomètriques diferents. Al DCP es poden distingir interseccions vasculars en forma d'estrelles, que representen connexió amb la xarxa venosa superficial. (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

3.2.3.5. Intensitat del senyal i contrast

Les imatges *en face* de l'OCT-A SPECTRALIS es basen en la suma del senyal OCT-A entre els límits dels *slabs* i una funció de contrast que s'explica a continuació.

Tal i com s'ha explicat, seguint l'algorisme, el senyal està entre zero (per a un teixit estàtic) i u per a cada píxel dins d'un vas perfos. La projecció resultant, és una aproximació del lumen total dels vasos perfosos dins d'un *slab* determinat.

El dispositiu utilitza una funció de contrast dissenyada perquè l'usuari pugui modificar-lo en cas necessari. Per defecte, el valor negre sempre s'assigna al número zero (0) mentre que el blanc saturat al 100% correspondria al número u (1). Per destacar diferents continguts diferents dins d'un *slab*, l'usuari pot ajustar el contrast de manera que amb major contrast, la visualització d'estructures més petites com els petits capil·lars es millora. Com més baix sigui el contrast, millor visualització d'estructures vasculars més gruixudes (per exemple, artèries superficials o neovascularitzacions coroidals més grans) i les imatges d'OCTA *en face* s'assemblen més a les imatges de l'AGE.⁵³

3.3. Artefactes OCT / OCT-A en l'estudi

La identificació dels artefactes inherents a aquesta tècnica és bàsica per la interpretació correcta de les imatges. En funció de la causa de l'artefacte, es pot parlar d'artefactes que es produeixen durant l'adquisició de la imatge, els generats pel moviment dels ulls, els derivats de les característiques oculars i els produïts en el processament i representació de les imatges.

3.3.1. Baixa intensitat i pèrdua del senyal

Qualsevol alteració ocular (cataracta, hemovitri, leucoma corneal,...) que disminueix la transparència dels medis es tradueix en una disminució de la intensitat del senyal que, en el procés de millora i correcció del senyal aplicat pel dispositiu, sovint comporta soroll amb la conseqüent pèrdua de qualitat de la imatge.

En els casos en què trobem opacitats en el medis, el senyal reflectit per la retina produeix un resultat final de hiporefectivitat que es podria interpretar com atenuació vascular en una àrea.

3.3.2. Artefactes de projecció

El feix de llum de l'OCT que passa pels vasos superficials més grans pot introduir perturbacions en el sondeig de les capes més profundes ja que s'ha vist alterat pel moviment de les cèl·lules de la capa superficial i els algorismes no poden distingir entre les fluctuacions de les cèl·lules en moviment d'aquesta capa o de la profunda.⁵⁹ Els vasos superficials més grans es poden mostrar com una rèplica a les capes més profundes i això pot provocar una confusió en la interpretació de les imatges *en face*. És el que anomenem artefactes de projecció a l'OCT-A.

Aquests artefactes s'introdueixen durant l'adquisició de dades i no com a conseqüència del mètode de projecció per a la generació d'imatges *en face*.⁵⁹

Tot i que els artefactes de projecció són un factor de confusió des del principi de la creació d'aquesta tecnologia, aquesta limitació ha estat tractada en els dispositius actuals d'última generació mitjançant el pas de post processament al qual es fa referència com a eliminació d'artefactes de projecció.⁶⁰

Aquests artefactes són més prominents a les capes més profundes on el senyal és més alt, com per exemple a l'EPR, degut a que les diferències entre el teixit estàtic i el flux als llocs on el senyal és tan alt han de ser molt grans i per tant, petites diferències s'interpreten com a flux.

És important l'eliminació d'aquesta rèplica dels vasos superficials per a una correcta interpretació de les imatges però sempre hi ha la possibilitat que l'usuari desactivi l'opció d'eliminar els artefactes manualment.

3.3.3. Artefactes de segmentació

Tenint en compte que els diferents *slabs* es defineixen principalment per la segmentació automàtica dels límits de les capes retinianes, és fonamental una revisió acurada de la segmentació per a la correcta interpretació de les imatges *en face*.

Els errors de segmentació són especialment comuns en malalties on l'aspecte i la forma de la capa de la retina està alterada. Per exemple, desprendiments de l'epiteli pigmentari (DEP), neovascularització coroidea, atròfies, sovint causen errors de segmentació.⁵⁹ Es pot fer una correcció manual, amb eines del dispositiu,

en alguns dels B-Scans i automàticament es propaguen als altres per finalment, obtenir una segmentació rectificada de tot el cub.

3.3.4. Artefactes de moviment

Un dels aspectes més crítics en l'adquisició de l'OCT-A és el moviment ocular. És necessària la compensació adequada i precisa del moviment dels ulls per tal de detectar correctament els canvis temporals en el senyal OCT relacionats amb el flux sanguini als capil·lars.

Els moviment ocular més gran (sacàdics), canvis de fixació o els moviments de l'ull perpendiculars (allunyar el cap de l'instrument) al pla B-Scan poden deteriorar el senyal per una mala superposició espacial dels B-Scan. Això fa que faltin dades i hi hagi errors en el volum OCT-A. Per tant, també repercutirà en l'anàlisi de l'evolució entre les diferents visites de seguiment.

Hi ha dos enfocaments principals per mitigar els artefactes de moviment a l'OCT-A. Un enfocament és adquirir diverses exploracions de volum OCT-A independents i combinar la informació en el post processament. En aquest cas, l'avantatge és que el temps d'adquisició és relativament curt però sovint només escanegen dos volums i s'interpolen les dades d'un volum a l'altre amb la conseqüent pèrdua de informació. El segon enfocament és utilitzar el seguiment a temps real, que en el cas de SPECTRALIS OCT-A correspon a la tecnologia *TruTrack Eye Tracking* i la funció ART (*automated real-time tracking*) comentat a l'apartat de Principis i Aplicació Clínica (2.3.1) que, per contrapartida és algunes vegades més lent però els volums obtinguts són més precisos i sense falta de dades.

4. MATERIALS I MÈTODES

4. MATERIALS I MÈTODES

4.1. Disseny de l'estudi

4.2. Població d'estudi. Criteris d'inclusió i exclusió

4.2.1. Estudi 1: Estudi de la ZAF. Criteris de selecció

4.2.2. Estudi 2: Estudi de la ZAF en pacients amb DM sense RD. Criteris selecció

4.3. Mida de la mostra

4.4. Instruments utilitzats per a realitzar l'estudi

4.4.1. Autorefractòmetre i foròpter

4.4.2. Biòmetre

4.4.3. Retinògraf

4.4.4. SD-OCT / OCT-A

4.5. Mètodes

4.5.1. Consentiment informat

4.5.2. Història clínica

4.5.3. Proves diagnòstiques

4.5.3.1. *Autorefracció, refracció i AV*

4.5.3.2. *Mesura de la longitud axial*

4.5.3.3. *Realització OCT I OCT-A*

1. *Protocol OCT (Heidelberg Spectralis HRA+OCT mòdul)*

2. *Protocol OCT-A (Heidelberg Spectralis OCT-A mòdul)*

4.5.3.4. *Dilatació pupil·lar*

4.5.3.5. *Realització retinografia*

4.5.3.6. *Valoració de les imatges*

4.5.4 Anàlisi estadístic

4.5.4.1. *Variables quantitatives*

4.5.4.2. *Variables qualitatives*

4.5.4.3. *Mètode estadístic*

4. MATERIALS I MÈTODES

4.1. Disseny de l'estudi

Estudi observacional, transversal i prospectiu d'un únic centre (hospital terciari) complint en el reclutament dels pacients amb el principi de la Declaració d'Hèlsinki.

4.2. Població d'estudi. Criteris d'inclusió i exclusió

S'han inclòs pacients amb DM sense RD i controls sans sense DM. Els pacients amb DM sense RD s'han reclutat de l'agenda d'*screening* de RD del Centre d'Atenció Primària (CAP), vinculat al mateix hospital, d'on prèviament s'ha descartat mitjançant l'exploració pròpia de l'agenda (retinografia i funduscòpia) que tinguessin cap afectació vascular de la retina. Els controls sans s'han reclutat aleatòriament entre els pacients que acudeixen al CAP per a revisions rutinàries i l'exploració i anamnesi era anodina.

4.2.1. Estudi 1: Estudi de la ZAF. Criteris de selecció

Criteris d'inclusió: Pacients amb edats compreses entre els 20 i els 80 anys sense patologies oftalmològiques ni opacitats dels medis oculars que impedeixen l'adquisició d'una imatge de qualitat. Els pacients no han d'haver estat sota els efectes de cap substància vasoactiva en les 12 h prèvies a la realització de l'OCT-A.

Criteris d'exclusió: Pacients amb edats fora del rang d'edat establert als criteris d'inclusió, que tinguin DM o qualsevol patologia sistèmica que pugui afectar la xarxa vascular retiniana. Pacients amb patologia ocular o opacitats de medis que puguin dificultar l'adquisició de imatges. S'han exclòs pacients amb valors de refracció (en equivalent esfèric) superior a -6 Diòptries.

4.2.2. Estudi 2: Estudi de la ZAF en pacients amb DM sense RD. Criteris selecció

Criteris d'inclusió: Pacients diagnosticats de DM tipus 1 ò 2 sense signes clínics de RD.

Criteris d'exclusió: Pacients amb signes clínics de RD o amb qualsevol patologia sistèmica que pugui afectar la xarxa vascular retiniana o que presentin qualsevol patologia com: Retinopatia Hipertensiva (RH), Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE), cirurgia de retina prèvia, Corioretinopatia Serosa Central (CSC), patologia retinal vascular oclusiva, patologies amb afectació del nervi òptic... Així com també s'han exclòs pacients amb valors de refracció (en equivalent esfèric) superior a -6 Diòptries.

4.3. Mida de la mostra

En el període de l'estudi s'han inclòs en total 60 pacients caucàsics amb edats entre 21 i 78 anys (mitjana 49.75 ± 18.941 anys) dels quals el 61.9% són dones i el 38.1% homes. Els valors de l'AV logMar amb la millor correcció estan entre -0.1 (20/16) i +0.1 (20/25) per valors de Refracció en equivalent esfèric d'entre -6.00 i +2.75D (mitjana $-0.94 \pm 2.218D$).

Més endavant, a l'apartat de resultats s'especifiquen la resta de mesures obtingudes a cada estudi per la, ZAF, gruix macular, gruix de coroides i les alteracions observades en els plexes superficial i profund.

Estudi 1: 69 ulls sans de 35 pacients. Lateralitat: 34 UD i 35 UE. S'ha exclòs l'UD d'un pacient per presentar Queratocon suficientment avançat com per no permetre imatges vàlides per la OCT-A.

Estudi 2: 49 ulls de 25 pacients amb DM tipus 1 ò 2. Lateralitat: 25 UD i 24 UE. S'ha exclòs l'UE d'un pacient per presentar cicatriu macular deguda a l'observació d'un eclipsi solar sense filtres de protecció.

N total = 118 ulls (60 pacients)

4.4. Instruments utilitzats per a realitzar l'estudi

4.4.1. Auto refractòmetre i foròpter

S'ha utilitzat l'auto refractòmetre d'última generació TOPCON KR 8900 (Tokio 174-8580, Japó) que es refractòmetre i queratòmetre a la vegada. Aquest instrument de Topcon disposa d'un prisma rotatori intern proporcionant mesures més exactes.

Per realitzar la refracció subjectiva s'ha utilitzat el Foròpter digital TOPCON CV 5000 (Tokio 174-8580, Japó) que permet un procés ràpid i automatitzat. Prèviament s'ha realitzat la retinoscopia amb el retinoscopi Welch Allyn.



Figura 41. D'esquerra a dreta: Auto refractòmetre, retinoscopi i foròpter.

4.4.2. Biòmetre

Per a la mesura de la Longitud Axial (LA) s'ha utilitzat el biòmetre de no-contacte ZEISS IOL Master 700 Swept Source OCT (Carl Zeiss, Jena, Alemanya). Permet detectar una fixació inadequada ja que la tecnologia Swept Source ofereix la visualització de la secció de la retina i per tant assegurar-nos que l'exploració està centrada sobre la fòvea.

És un dispositiu referent en el càlcul de les Lents Intraoculars (LIO) per a la cirurgia de cataracta degut a la seva exactitud i fiabilitat.

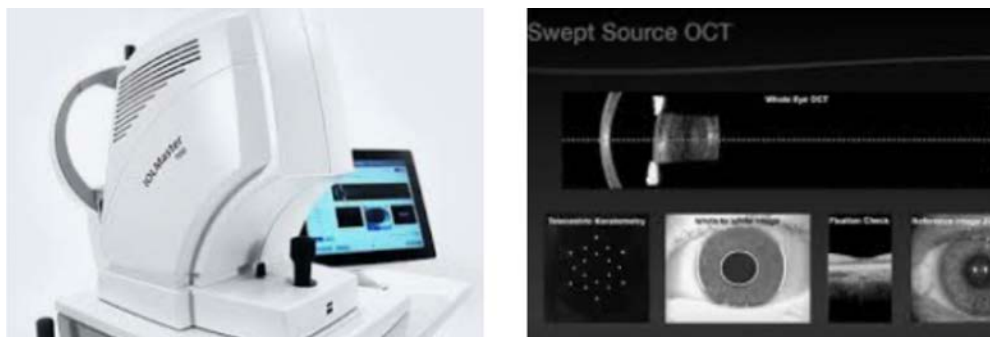


Figura 42. Biòmetre IOL Master 700.

4.4.3. Retinògraf

El retinògraf utilitzat per a registrar l'estat del pol posterior de tots els pacients és el model de TOPCON (Tokio 174-8580, Japó) amb TRC Retinal Camera 50 DX. Model 1.4i KODAK Megaplus Camera. Aquest retinògraf utilitza el programari IMAGENET el qual permet editar i mesurar les imatges capturades.

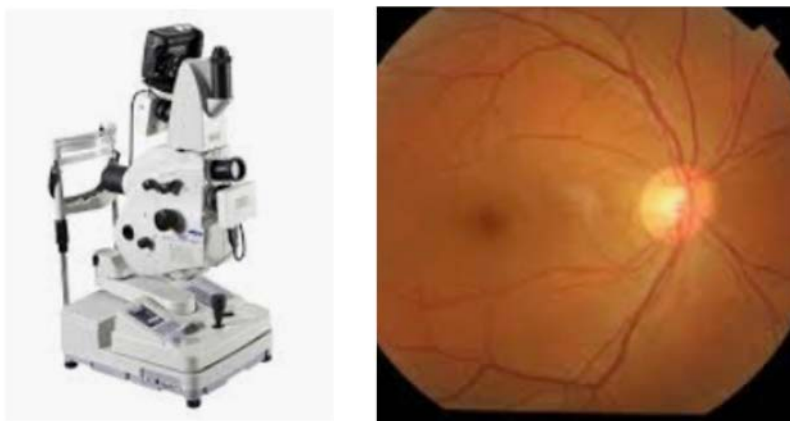


Figura 43. Retinògraf Topcon. A la dreta imatge de retinografia.

4.4.4. SD-OCT / OCT-A

Sens dubte, l'instrument més important en aquest estudi ha estat l'SD-OCT/OCT-A. El model utilitzat és Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Amb sistema «Eye Tracking», velocitat de 85.000

A-Scans/seg i una resolució axial de 3.9 μm i 5.7 μm lateralment fa d'ell un aparell amb una molt alta qualitat de les imatges.

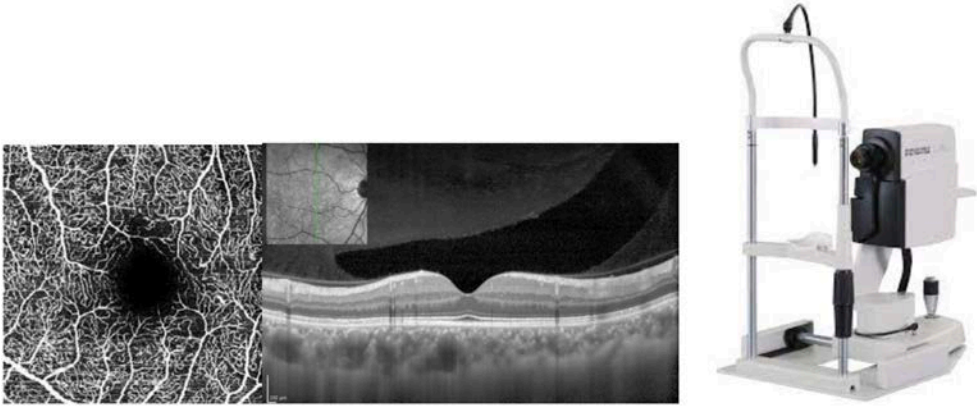


Figura 44. Imatge obtinguda amb l'OCT Spectralis (a la dreta).

4.5. Mètodes

4.5.1. Consentiment informat

Abans d'incloure un pacient a l'estudi se li explica al possible subjecte participant els objectius, mètodes i qualsevol molèstia que li pogués ocasionar amb un llenguatge entenedor. El pacient pren el seu temps per a meditar la seva decisió de participar en l'estudi i fer les preguntes que consideri. Després d'aquesta explicació, i abans d'entrar a l'estudi, el consentiment queda adequadament registrat i signat pel pacient.

4.5.2. Història clínica

Tot i ser una única visita i bàsicament exploratòria sense procediments invasius, es recullen totes les dades demogràfiques dels pacients (edat, sexe, raça) així com els seus antecedents patològics, de la història clínica del pacient a la qual accedim informàticament des de l'hospital on es realitza l'estudi. El valor de HbA1c l'obtenim de l'anàlítica més recent que disposem a la història clínica. Les variables oftalmològiques les obtenim amb les diferents exploracions i proves diagnòstiques que fem a la consulta.

4.5.3. Proves diagnòstiques

Totes les proves realitzades al pacient s'han efectuat el mateix dia, després de l'anamnesi inicial, per l'autora de l'estudi i s'han anonimitzat les dades del pacient per la seva realització. Els pacients no han d'haver estat sota els efectes de cap substància vasoactiva en les 12 hores prèvies a la realització de l'OCT-A.

La valoració de les retinografies ha estat realitzada per dos retinòlegs (JCV i FBV) amb una concordança del 100% i la valoració de l'OCT/OCT-A ha estat realitzada pels mateixos retinòlegs (JCV i FBV) amb una concordança del 95% (aquest 5% de discordança ha estat valorada per un tercer retinòleg (JDC) coincidint amb la valoració del primer).

4.5.3.1. *Auto refracció, refracció i AV*

El protocol que s'ha seguit ha obviat la refracció habitual del pacient i la corresponent Agudesia Visual (AV) amb o sense correcció habitual donat que l'interès ha estat trobar la millor AV amb la millor refracció actualitzada.

De manera que el procediment que s'ha seguit ha estat el següent:

1. Mesura de l'error refractiu mitjançant l'auto refractòmetre automàtic (Topcon)
2. Retinoscopia per tal d'obtenir el valor brut de la refracció
3. Refracció subjectiva mitjançant el foròpter
4. Mesura de l'AV amb la Refracció Subjectiva amb els Optotips i expressada en l'escala logMar.

4.5.3.2. *Mesura de la longitud axial*

Mesura de la LA amb el Biòmetre IOL Master. Fa diverses captures a cada ull i s'ha pres el valor mitjà per cada ull.

4.5.3.3. Realització OCT I OCT-A

1. Protocol OCT (Heidelberg Spectralis HRA+OCT mòdul):

- 1.1. Adquisició de l'àrea macular centrant a la fòvea, mitjançant el procediment «Volume Scan» 20° x 20° (que equivaldria a una àrea de ~ 6x6mm) amb 1024 x 496 scans amb mode HR (High Resolution) i ART (automated real-time tracking) amb l'objectiu d'obtenir de forma automàtica la mesura del gruix foveal. Sobre el cub generat ens podem moure en sentit tant vertical com horitzontal per poder examinar qualsevol punt d'interès (fig. 45).

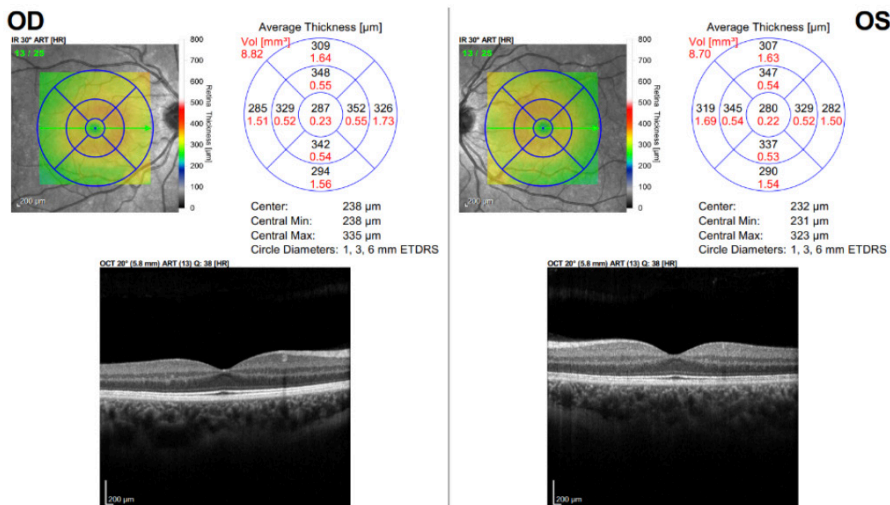


Figura 45. Imatge de l'informe de l'àrea macular centrada a la fòvea amb el procediment «Volume Scan» 20° x 20° amb mode HR i ART que mostra els valors del gruix central d'ambdós ulls amb l'escala ETDRS.

- 1.2. Dues adquisicions centrades a la fòvea també amb el procediment «Linial» 30° (~ 9 mm) amb «Enhanced Depth Imaging» (EDI) i ART, una horitzontal i una vertical, per a obtenir la mesura del gruix coroidal posteriorment a la captura. Aquesta mesura s'ha realitzat de forma manual utilitzant el caliper que proporciona l'aparell i que, gràcies a la millora de la qualitat en profunditat de la imatge amb l'EDI, s'ha pogut marcar des del límit intern de la coroides subfoveal (zona més externa de la línia hiperreflectiva de l'EPR) fins el límit extern (corresponent a la vora hiporreflectiva a la interfase amb l'esclera) (fig. 46).

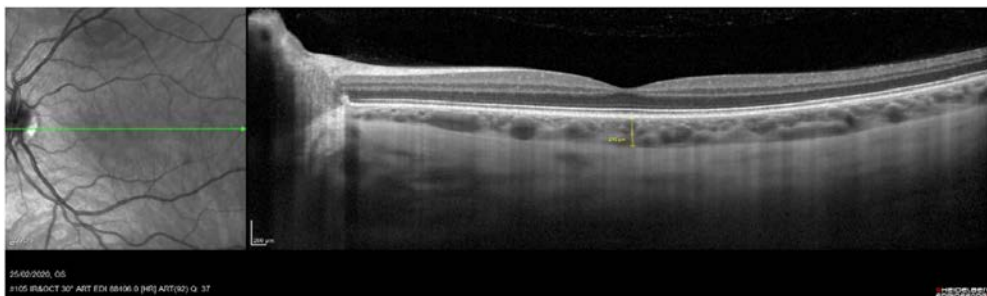


Figura 46. Captura horitzontal centrada a la fòvea amb el procediment «Linial» 30° amb EDI i ART on s'aprecia la mesura del gruix coroidal de 219 μ .

2. Protocol OCT-A (Heidelberg Spectralis OCT-A mòdul):

- 2.1. Adquisició de l'àrea macular centrant a la fòvea, mitjançant el procediment «Volume Scan» 10° x 10° (que equivaldria a una àrea de ~ 2.9 x 2.9mm) amb 512x512 scans amb mode HR (High Resolution) amb 5.7 μ /pixel i ART (*automated real-time tracking*) per a l'anàlisi de la ZAF (fig. 47).

Ha permès visualitzar les possibles alteracions en els dos plexes (tortuositat, venes en rosari, àrees de no densitat de perfusió, *capillary drop-out*, microaneurismes).

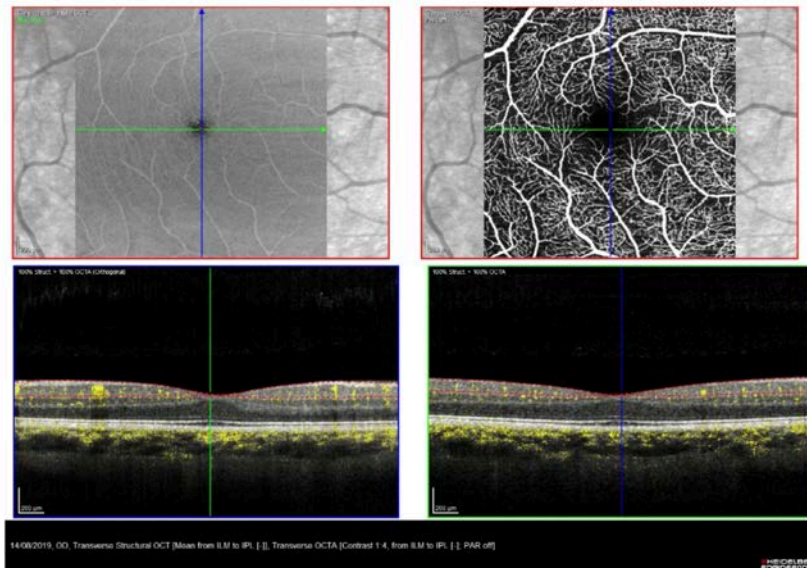


Figura 47. Adquisició de l'àrea macular, mitjançant el procediment «Volume Scan» $10^\circ \times 10^\circ$. Imatge del plexe superficial a dalt a la dreta i la imatge de l'OCT estructural + OCT-A a baix a la dreta.

- 2.2. S'ha utilitzat la segmentació automàtica de l'instrument per examinar en profunditat les diferents capes de la retina. S'ha comprovat mitjançant dos observadors que aquesta segmentació fos correcta gràcies a la bona qualitat de les imatges adquirides (fig. 48).

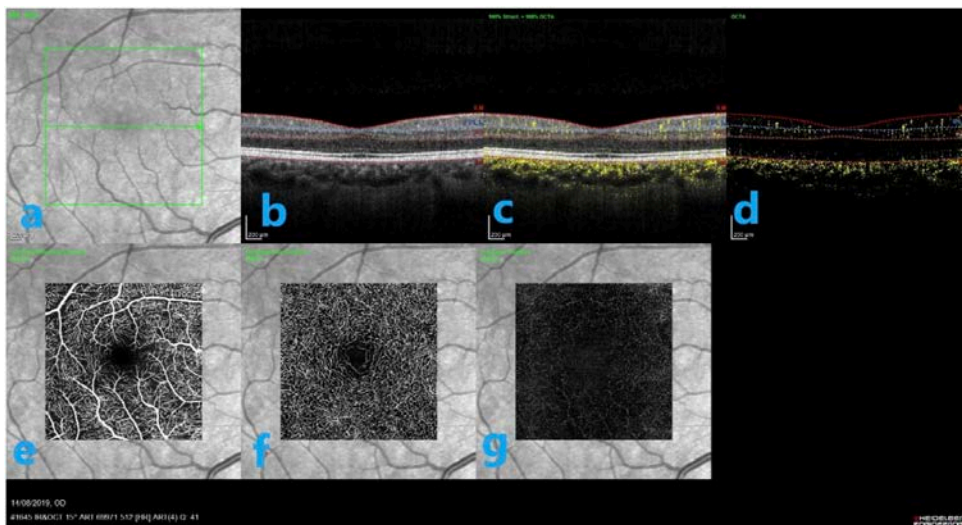


Figura 48. Mostra la segmentació automàtica dels plexes superficials i profunds en una captura realitzada a 15° (equivalent a uns 4.5mm). a) imatge confocal, b) OCT estructural amb la delimitació de les capes: ILM (membrana limitant interna), IPL (capa plexiforme interna), OPL (capa plexiforme externa) i BM (membrana de Bruch), c) imatge OCT-A + OCT estructural, d) imatge només de l'OCT-A amb la delimitació de les capes, e) plexe superficial, f) plexe profund, g) plexe avascular. (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

2.3. Per la mesura de l'àrea de la ZAF s'ha utilitzat el programari públic ImageJ⁶¹ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>) juntament amb el paquet de processament d'imatges Fiji.sc que inclou molts connectors (en anglès *plugin*) que faciliten l'anàlisi científica d'imatges. Amb l'interès que l'anàlisi de la ZAF sigui automatitzada, s'ha creat una macro per tal d'activar i executar un conjunt d'accions determinades a la primera imatge analitzada per tal que el procés es repeteixi per la resta de les imatges. En la realització d'aquesta macro s'ha utilitzat la tècnica del desenfoc (*blur*) per difuminar les diferències entre les zones blanques i negres i s'ha establert el llindar (*threshold*) específic que s'ha aplicat a totes les imatges analitzades garantint així la reproductibilitat, fiabilitat i repetibilitat en les mesures.

S'ha obtingut una mesura automàtica de l'àrea de la ZAF (tant pel plexe superficial com pel profund) així com la delimitació del seu contorn per a poder valorar la seva regularitat (fig. 49).

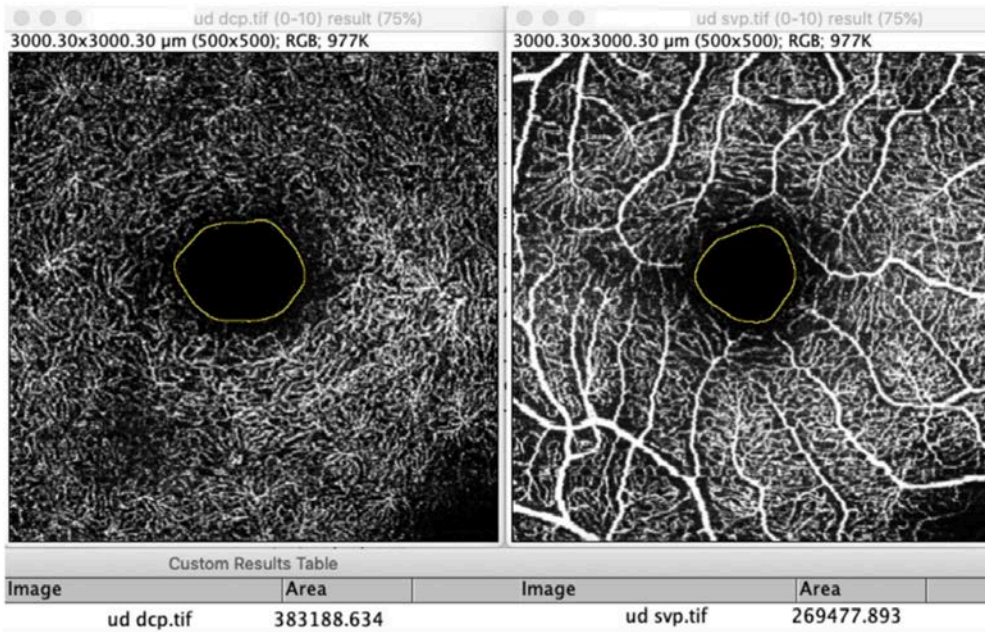


Figura 49. Contorn i mesura de l'àrea de la ZAF al plexe profund $0,383 \text{ mm}^2$ (imatge de l'esquerra) i al plexe superficial $0,269 \text{ mm}^2$ (imatge de la dreta) en un pacient no diabètic.

4.5.3.4. Dilatació pupil·lar

Per a la dilatació pupil·lar s'ha instil·lat una gota a cada ull del col·liri midriàtic de tropicamida. Només s'ha dilatat també amb fenil·lefrina quan hi ha hagut poca resposta midriàtica amb la tropicamida, per realitzar la retinografia i la funduscòpia. El pacient ha esperat a la sala d'espera entre 20 i 30 minuts per passar a fer la resta de l'exploració i fotografies del fons d'ull.

4.5.3.5. Realització retinografia

S'han realitzat les fotografies en color del pol posterior amb camp de 50° mitjançant el retinògraf de Topcon descrit anteriorment (fig. 50).

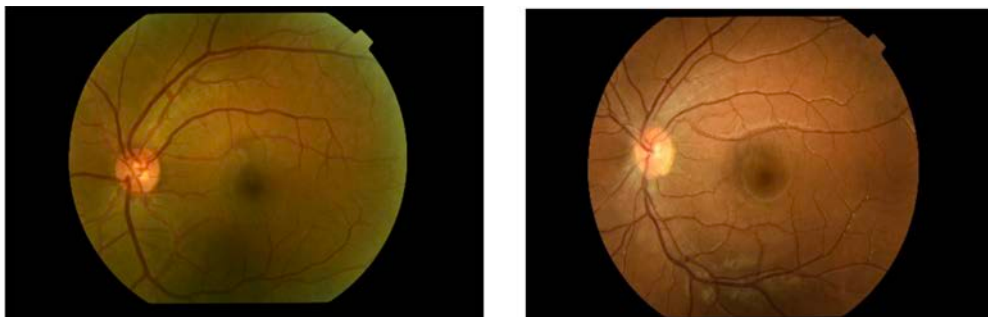


Figura 50. Retinografia d'un dels pacients diabètics sense RD a l'esquerre i d'un pacient no diabètic a la dreta.

4.5.3.6. Valoració de les imatges

La lectura de les imatges la realitzen de forma independent i emmascarada dos retinòlegs (JCV i FBV) i s'accepta una concordança més gran del 95%. En cas de discordança es sol·licita una nova valoració per un tercer retinòleg (JDC).

4.5.4. Anàlisi estadístic

4.5.4.1. Variables quantitatives

Les variables quantitatives recollides han estat les següents:

Estudi 1:

- Edat (interval·ls d'1 any)
- AV (escala logMar)
- Refracció (equivalent esfèric en interval·ls de 0.25D)
- LA (en mm amb 2 decimals)
- Gruix macular central (en micres)
- Gruix corioide subfoveal (en micres)
- Àrea de la ZAF Superficial (en mm² amb 2 decimals)
- Àrea de la ZAF Profunda (en mm² amb 2 decimals)

Estudi 2:

- Edat (intervals d'1 any)
- Anys d'evolució de la DM (intervals d'1 any)
- HbA1c (en percentatge amb un decimal)
- AV (escala logMar)
- Gruix macular central (en micres)
- Àrea de la ZAF Superficial (en mm² amb 2 decimals)
- Àrea de la ZAF Profunda (en mm² amb 2 decimals)

4.5.4.2. Variables qualitatives

Per tal de poder fer l'estudi estadístic, a cada variable qualitativa se li ha donat un valor numèric establint una equivalència entre el codi numèric i la categoria de la variable.

Les variables qualitatives recollides han estat les següents:

Estudi 1:

- Sexe
- Lateralitat (UD / UE)

Estudi 2:

- Sexe
- Tipus de DM 1 ò 2
- Lateralitat (UD / UE)
- Alteracions en el plexe superficial
- Alteracions en el plexe profund

Les alteracions que s'han buscat en el plexes superficial i profund descrites també a altres estudis són:

- Tortuositat
- Venes en rosari
- Àrees de no-perfusió
- *Capillary drop-out*
- Microaneurismes
- Igual que a les altres variables, se'ls ha donat un valor numèric a cada una.

4.5.4.3. *Mètode estadístic*

Les dades recollides han estat introduïdes en un full de càlcul de Microsoft Excel. S'han eliminat els valors inconsistents o nuls i posteriorment s'han exportat les dades al paquet estadístic **IBMSPSS** (V26.0) (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

S'ha assumit l'error del tipus I del 5% ($\alpha = 0.05$) i per tant, s'ha considerat $p < 0.05$ com el valor estadísticament significatiu.

Primerament, s'ha realitzat un anàlisi descriptiu de totes les dades de la mostra. Les variables contínues s'han resumit mitjançant estadístics descriptius de tendència central: mitjana, desviació estàndard i rang amb mínim i màxim. L'interval per a la mitjana ha estat del 95%. Tanmateix, les variables nominals s'han resumit mitjançant estadístics descriptius de freqüència i percentatge.

Per les variables quantitatives (amb distribució normal) s'ha realitzat un test de correlació de Pearson i per les variables qualitatives s'ha fet la prova t-test (quan tenien dues categories) amb la no assumptió de variables iguals i una Anova (si tenia més de dues categories).

5. RESULTATS

5.1. Anàlisi descriptiu de les variables clínico-demogràfiques

- 5.1.1. Pacients i ulls inclosos a l'estudi
- 5.1.2. Edat
- 5.1.3. Sexe
- 5.1.4. Lateralitat

5.2. Anàlisi descriptiu de les variables oftalmològiques

- 5.2.1. Longitud axial
- 5.2.2. Gruix macular
- 5.2.3. Gruix coroidal
- 5.2.4. Àrea de la ZAF superficial i profunda

5.3. Relació de la ZAF amb les variables

- 5.3.1. Relació de la ZAF amb l'AV
- 5.3.2. Relació de la ZAF amb l'edat
- 5.3.3. Relació de la ZAF amb el sexe
- 5.3.4. Relació de la ZAF amb la longitud axial
- 5.3.5. Relació de la ZAF amb la refracció
- 5.3.6. Relació de la ZAF amb el gruix macular
- 5.3.7. Relació de la ZAF amb el gruix coroidal

Estudi 2

5.4. Anàlisi descriptiu de les variables clínico-demogràfiques

- 5.4.1. Pacients i ulls inclosos a l'estudi
- 5.4.2. Edat
- 5.4.3. Sexe
- 5.4.4. Lateralitat
- 5.4.5. Tipus de DM: 1 ò 2
- 5.4.6. Anys d'evolució de la DM
- 5.4.7. Percentatge de l'hemoglobina glicosilada

5.5. Anàlisi descriptiu de les variables oftalmològiques

- 5.5.1. Longitud axial
- 5.5.2. Gruix macular
- 5.5.3. Gruix coroidal
- 5.5.4. Àrea de la ZAF superficial i profunda
- 5.5.5. Alteracions qualitatives en el plexe superficial i profund

5.6. Relació de la ZAF amb les variables

- 5.6.1. Relació de la ZAF amb l'AV
- 5.6.2. Relació de la ZAF amb l'Edat
- 5.6.3. Relació de la ZAF amb el sexe
- 5.6.4. Relació entre la ZAF superficial i profunda
- 5.6.5. Relació de la ZAF amb el gruix macular

5. RESULTATS

Estudi 1:

5.1. Anàlisi descriptiu de les variables clínico-demogràfiques

Es mostra en la següent taula:

Taula 6. Variables clínico-demogràfiques. Anàlisi descriptiu.

Variables	Estudi 1	
Mostra (ulls)	69	
Edat (anys)	Rang 21 a 73	Mitjana 39.54±17.04
Sexe	Dones 78.3%	Homes 21.7%
Lateralitat	UD 34	UE 35

5.1.1. Pacients i ulls inclosos a l'estudi

Com s'ha especificat a l'apartat de material i mètodes, a l'estudi 1 s'han estudiat 69 ulls sans de 35 pacients (excloent l'UD d'un pacient).

5.1.2. Edat

En la distribució per edat en aquest grup s'ha obtingut la mitjana de 39.54±17.04 anys, amb un rang comprès entre 21 i 73 anys.

5.1.3. Sexe

La distribució per sexe d'aquest grup ha estat de 54 ulls de dones (78.3%) i 15 ulls d'homes (21.7%).

5.1.4. Lateralitat

S'han inclòs 34 UD i 35 UE dels 69 ulls dels 35 pacients. No s'ha trobat diferències significatives quan es compara UD i UE en la relació amb la ZAF (*t*-test per igualtat de mitjanes).

5.2. Anàlisi descriptiu de les variables oftalmològiques

Es mostra en la següent taula:

Taula 7. Variables oftalmològiques. Anàlisi descriptiu.

Variables	Estudi 1	
Mostra (ulls)	69	
LA (mm)	Rang 21.67 a 25.55	Mitjana 23.94±1.06
Gruix macular (µm)	Rang 231 a 347	Mitjana 271.59±22.78
Gruix coroide (µm)	Rang 112 a 544	Mitjana 309.77±97.25
ZAF Superficial (mm ²)	Rang 0.02 a 0.50	Mitjana 0.199±0.10
ZAF Profunda (mm ²)	Rang 0.01 a 0.55	Mitjana 0.242±0.12

5.2.1. Longitud axial

El valor obtingut de la mitjana de la d'aquest grup és de 23.94±1.06 mm, amb un rang comprès entre 21.67 i 25.55 mm.

5.2.2. Gruix macular

La mitjana del gruix del centre de la màcula d'aquest grup és de 271.59±22.78 µm amb un rang comprès entre 231 i 347 µm.

5.2.3. Gruix coroidal

La mitjana del gruix subfoveal de la coroide d'aquest grup és de 309.77±97.25 µm amb un rang comprès entre 112 i 544 µm.

5.2.4. Àrea de la ZAF superficial i profunda

El valor obtingut de la mitjana de la ZAF superficial en aquest grup és de $0.199 \pm 0.10 \text{ mm}^2$ (amb un rang comprès entre 0.02 i 0.50 mm^2) i el de la ZAF profunda és de $0.242 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ (amb un rang comprès entre 0.01 i 0.55 mm^2)

5.3. Relació de la ZAF amb les variables

5.3.1. Relació de la ZAF amb l'AV

Quan s'ha analitzat mitjançant el coeficient de correlació de Pearson la ZAF superficial (fig. 51) i profunda (fig. 52) amb l'AV, **s'ha obtingut una relació significativa** ($p=0.037$ per ambdues ZAF), on l'AV és menor quan la ZAF augmenta.

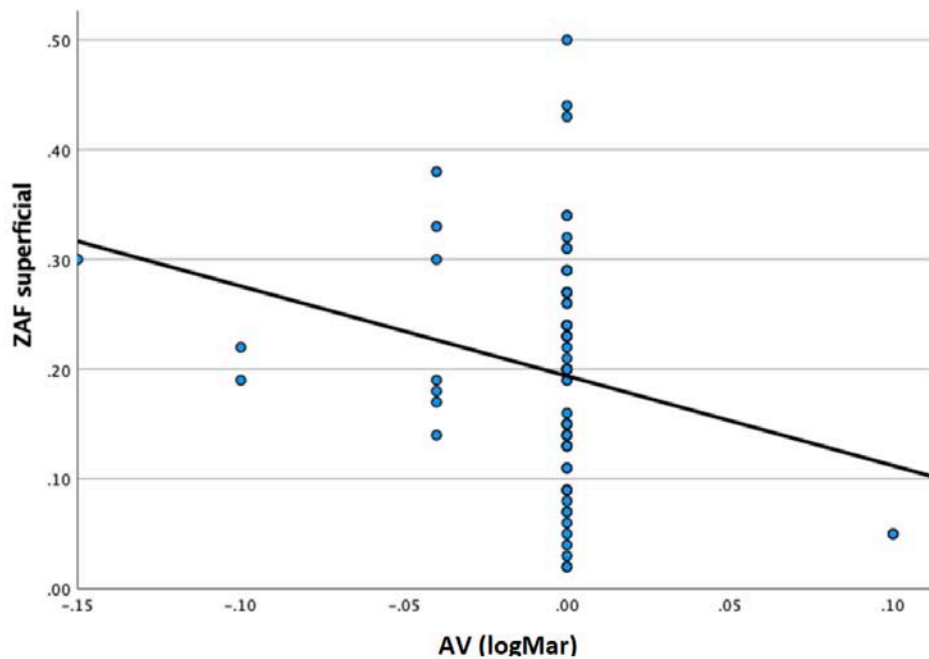


Figura 51. Es mostra la relació en què l'AV (logMar) és menor com més gran és la ZAF superficial.

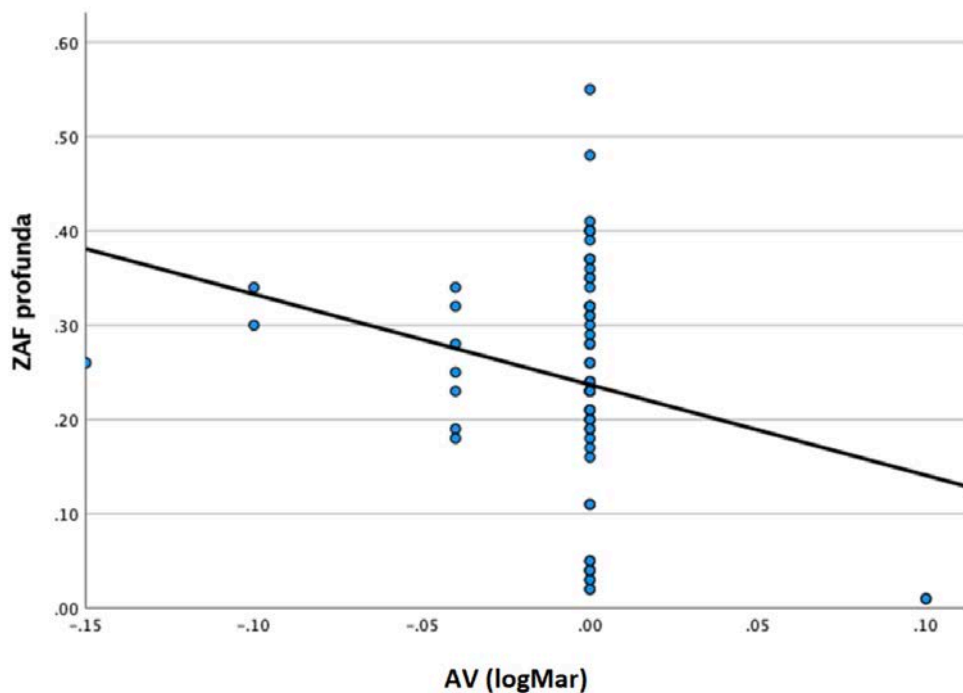


Figura 52. Es mostra la relació en què l'AV (logMar) és menor com més gran és la ZAF profunda.

5.3.2. Relació de la ZAF amb l'edat

En l'anàlisi per les dues ZAF superficial i profunda en relació amb l'edat, els valors trobats per la correlació de Pearson no són significatius per cap d'elles ($p=0.485$ i $p=0.493$ respectivament), de manera que amb la nostra mostra dels pacients no diabètics l'edat no té relació amb la ZAF.

5.3.3. Relació de la ZAF amb el sexe

Per a estudiar la relació de la ZAF amb el sexe s'ha realitzat un t -test utilitzant la «no assumptió de variances iguals» però no s'ha obtingut resultats estadísticament significatius tot i que hi ha una certa tendència en la ZAF profunda ja que la mitjana en homes és de $0.1967 \pm 0.142 \text{ mm}^2$ en front de la de les dones $0.2556 \pm 0.116 \text{ mm}^2$ amb una $p=0.156$, on la ZAF profunda de les dones seria més gran que la dels homes en aquest grup de controls sans.

5.3.4. Relació de la ZAF amb la longitud axial

En l'anàlisi per les dues ZAF superficial i profunda en relació amb la LA, els valors trobats per la correlació de Pearson no són gaire significatius per cap d'elles ($p=0.164$ i $p=0.043$ respectivament), de manera que amb la nostra mostra dels pacients no diabètics només es podria tenir en compte que la LA manté una relació dèbil amb la ZAF profunda, on com més gran és la LA menor és aquesta ZAF.

5.3.5. Relació de la ZAF amb la refracció

No s'ha trobat relació mitjançant la correlació de Pearson entre el valor de la refracció i la ZAF superficial o profunda en la nostra mostra.

5.3.6. Relació de la ZAF amb el gruix macular

Quan s'ha analitzat mitjançant el coeficient de correlació de Pearson la ZAF superficial i profunda amb el gruix macular, s'ha obtingut una **relació molt significativa** ($p<0.001$ per ambdues ZAF), on la ZAF és més gran com menor és el gruix macular. Cal esmentar que aquesta relació inversa és més important (es correlaciona més) en la ZAF profunda que en la superficial (fig. 57 i 58).

5.3.7. Relació de la ZAF amb el gruix coroidal

En l'anàlisi per les dues ZAF superficial i profunda en relació amb el gruix coroidal, els valors de significació trobats per la correlació de Pearson són ($p=0.035$ i $p=0.102$ respectivament), de manera que només s'ha trobat **relació significativa** en la ZAF superficial d'aquesta mostra, on com més gruixuda és la coroides subfoveal més gran és l'àrea d'aquesta ZAF (fig. 53).

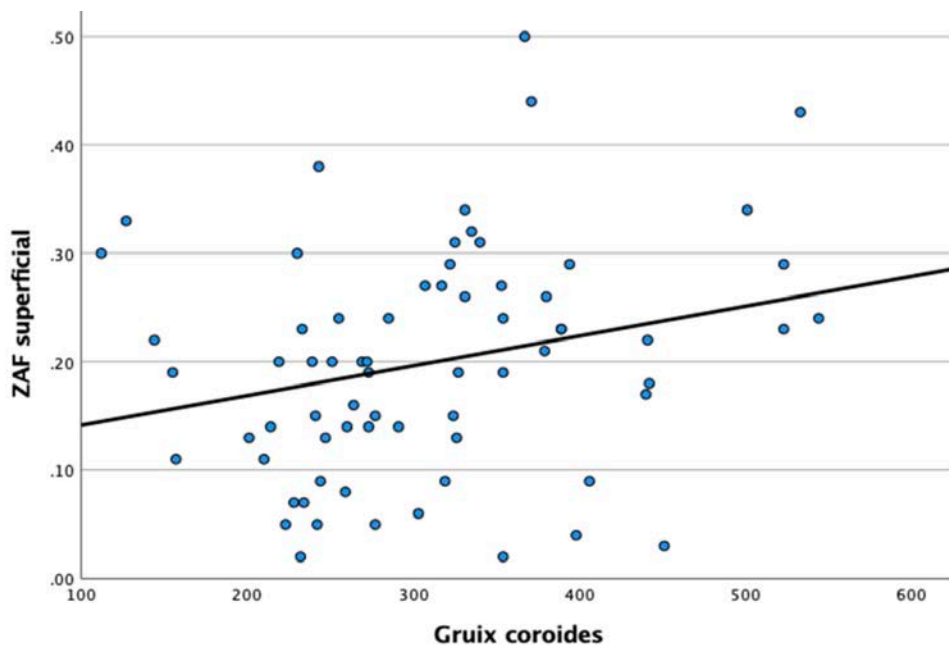


Figura 53. Es mostra la relació en què la ZAF superficial és més gran com més gran és el gruix de coroides.

Estudi 2

5.4. Anàlisi descriptiu de les variables clínic-demogràfiques

Es mostra en la següent taula:

Taula 8. Variables clínic-demogràfiques. Anàlisi descriptiu.

Variables	Estudi 2	
Mostra (ulls)	49	
Edat (anys)	Rang 39 a 78	Mitjana 64.14±10.06
Sexe	Dones 38.8%	Homes 61.2%
Lateralitat	UD 25	UE 24
Tipus DM	1 16.3%	2 83.7%
Anys evolució DM	Rang 1 a 49	Mitjana 13.10±8.39
HbA1c (%)	Rang 5.90 a 12.5	Mitjana 7.27±1.41

5.4.1. Pacients i ulls inclosos a l'estudi

Com s'ha especificat a l'apartat de material i mètodes, a l'estudi 2 s'han estudiat 49 ulls sense RD de 25 pacients diabètics (excloent l'UE d'un pacient).

5.4.2. Edat

En la distribució per edat en aquest grup s'ha obtingut la mitjana de 64.14 ±10.06 anys amb un rang comprès entre 39 i 78 anys.

5.4.3. Sexe

La distribució per sexe d'aquest grup ha estat de 19 ulls de dones (38.8%) i 30 ulls d'homes (61.2%).

5.4.4. Lateralitat

S'han inclòs 25 UD i 24 UE dels 49 ulls dels 25 pacients. Quan s'ha comparat la lateralitat en relació amb la ZAF, no s'ha trobat diferències significatives i per tant, no s'ha vist relació entre UD / UE i la ZAF (t-test per igualtat de mitjanes).

5.4.5. Tipus de DM: 1 ò 2

D'entre els 49 pacients amb DM d'aquest estudi, 8 són amb diagnòstic tipus 1 (16.3%) i 41 amb diagnòstic tipus 2 (83.7%). No s'ha trobat diferències significatives pel tipus de DM (1ò 2) en la nostra mostra amb la ZAF superficial ni amb la profunda (test ANOVA).

5.4.6. Anys d'evolució de la DM

La mitjana d'anys d'evolució de la DM de la mostra d'aquest grup ha estat de 13.10 ± 8.39 anys amb el valor mínim del rang de 1 i màxim de 49 anys. No s'ha trobat diferències significatives pels anys d'evolució de la DM amb la ZAF, cap relació en la nostra mostra amb la ZAF superficial ni amb la profunda (model de regressió lineal).

5.4.7. Percentatge de l'hemoglobina glicosilada

En el moment de l'estudi, s'obtenen les dades de l'HbA1c més recent on el valor de la mitjana és de $7.27 \pm 1.41\%$ amb el valor mínim trobat de 5.90 i el màxim de 12.5%. No s'ha trobat diferències significatives per l'HbA1c amb la ZAF, cap relació en la nostra mostra amb la ZAF superficial ni amb la profunda (model de regressió lineal).

5.5. Anàlisi descriptiu de les variables oftalmològiques

Es mostra en la següent taula:

Taula 9. Variables oftalmològiques. Anàlisi descriptiu.

Variables	Estudi 2	
Mostra (ulls)	49	
LA (mm)	Rang 21.70 a 25.50	Mitjana 23.52±0.98
Gruix macular (µm)	Rang 239 a 332	Mitjana 278.94±23.64
Gruix coroida (µm)	Rang 139 a 380	Mitjana 241.18±62.95
ZAF Superficial (mm ²)	Rang 0.04 a 0.50	Mitjana 0.225±0.99
ZAF Profunda. (mm ²)	Rang 0.02 a 0.58	Mitjana 0.243±0.13

5.5.1. Longitud axial

El valor obtingut de la mitjana de la LA d'aquest grup és de 23.52±0.98 mm, amb un rang comprès entre 21.70 i 25.50 mm.

5.5.2. Gruix macular

La mitjana del gruix del centre de la màcula d'aquest grup és de 278.94±23.64 µm amb un rang comprès entre 239 i 332 µm.

5.5.3. Gruix coroidal

La mitjana del gruix subfoveal de la coroida d'aquest grup és de 241.18±62.95 µm amb un rang comprès entre 139 i 380 µm.

5.5.4. Àrea de la ZAF superficial i profunda

El valor obtingut de la mitjana de la ZAF superficial en aquest grup és de 0.225±0.99 mm² (amb un rang comprès entre 0.04 i 0.50 mm²) i el de la ZAF profunda és de 0.243±0.13 mm² (amb un rang comprès entre 0.02 i 0.58 mm²).

5.5.5. Alteracions qualitatives en el plexe superficial i profund

La observació de les alteracions dels plexes superficial i profund en aquest grup a través de les imatges obtingudes amb l'OCT-A van ser corroborades per un segon observador obtenint una concordança del 95% (aquest 5% de discordança ha estat valorada per un tercer retinòleg (JDC) coincidint amb la valoració del primer) i donant com a resultat (Taula 10):

Taula 10. Nombre i percentatge trobat d'alteracions als dos plexes. Àrees de no densitat de perfusió (PD), *Capillary drop-out* (pèrdua de capil·lars), tortuositat, microaneurismes i vasos en rosari.

Alteracions	Plexe superficial	Plexe profund
Àrees de no perfusió	17 (34.7%)	7 (14.3%)
<i>Capillary drop-out</i>	9 (18.4%)	2 (4.1%)
Tortuositat	4 (8.2%)	0
Microaneurismes	0	1 (2%)
Vasos en rosari	1 (2%)	0

Paral·lelament, s'ha observat si en els dos plexes dels controls sans de l'estudi 1 hi ha alguna alteració qualitativa, però els dos observadors no han trobat cap alteració en el plexe superficial ni en el profund d'aquests pacients. S'ha realitzat l'anàlisi, mitjançant el test de exacte Fisher, del plexe superior i profund dels dos grups de l'estudi (no diabètics i diabètics) obtenint **diferències significatives** entre els dos grups (Taula 11).

Taula 11. S'han trobat diferències significatives entre els dos grups ($p < 0.01$, test exacte de Fisher).

		No Diabètic nº ulls	Diabètic nº ulls	
Plexe superficial i profund (conjuntament)	Sense alteracions	69	29	98
	Amb alteracions	0	20	20
Total		69	49	118

5.6. Relació de la ZAF amb les variables

5.6.1. Relació de la ZAF amb l'AV

Quan s'ha comparat mitjançant el coeficient de correlació de Pearson la ZAF superficial amb l'AV, hem trobat una tendència (però no significatiu, $p=0.158$) que com més gran és la ZAF menor es l'AV (fig. 54). En canvi, per la ZAF profunda sí que s'ha obtingut una **relació significativa** ($p=0.032$), on l'AV és menor quan la ZAF augmenta (fig. 55).

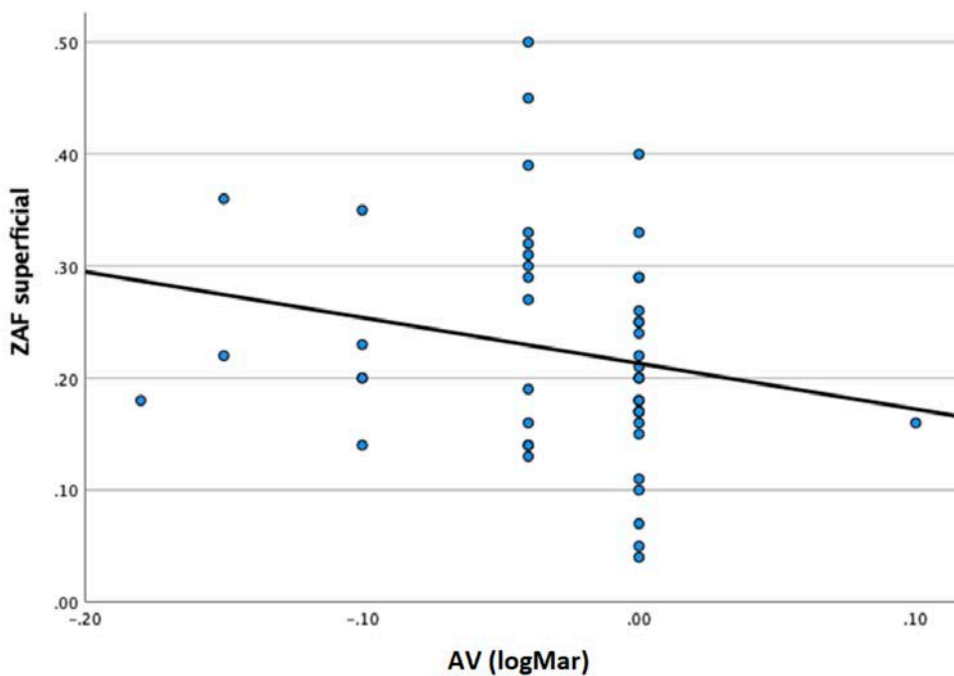


Figura 54. Es mostra la tendència en què l'AV (logMar) és menor com més gran és la ZAF superficial.

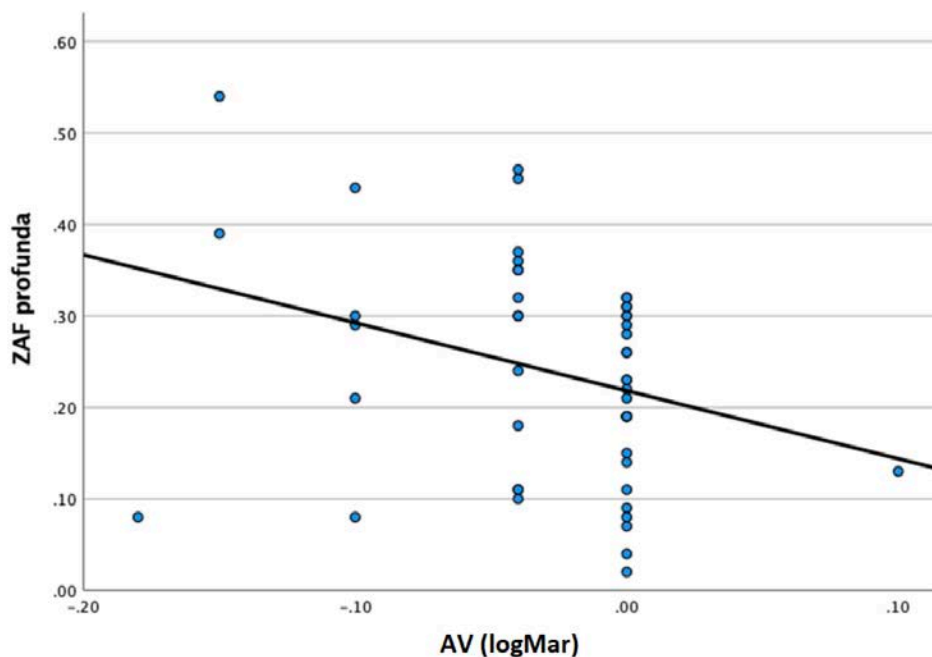


Figura 55. Es mostra la relació en què l'AV (logMar) és menor com més gran és la ZAF profunda.

5.6.2. Relació de la ZAF amb l'Edat

S'ha fet l'anàlisi per les dues ZAF superficial i profunda en relació amb l'edat i en tots dos casos, els valors trobats per la correlació de Pearson no són significatius ($p=0.378$ i $p=0.085$ respectivament), de manera que amb la nostra mostra dels pacients diabètics l'edat té molt poca relació amb la ZAF.

5.6.3. Relació de la ZAF amb el sexe

Per l'anàlisi de la ZAF amb el sexe s'ha realitzat un t-test utilitzant la «no assumptió de variances iguals» de manera que no s'ha obtingut **resultats estadísticament significatius** per la ZAF superficial però sí **per la ZAF profunda** ($p=0.039$) amb valors de mitjana en homes de $0.2103 \pm 0.132 \text{ mm}^2$ i en les dones de $0.2868 \pm 0.103 \text{ mm}^2$, on la ZAF profunda de les dones seria més gran que la dels homes en aquest grup de pacients diabètics.

5.6.4. Relació entre la ZAF superficial i profunda

Com es troba descrit en l'apartat de l'anàlisi descriptiu dels dos estudis realitzats, la ZAF profunda és més gran que la superficial tant en els pacients diabètics com en els no diabètics.

Per fer l'anàlisi de la relació entre sí de les dues ZAF, s'ha utilitzat la correlació de Pearson obtenint uns **valors de relació positiva molt significatius** ($p < 0.001$) pels dos grups. De manera que s'ha observat que a major ZAF profunda major ZAF superficial.

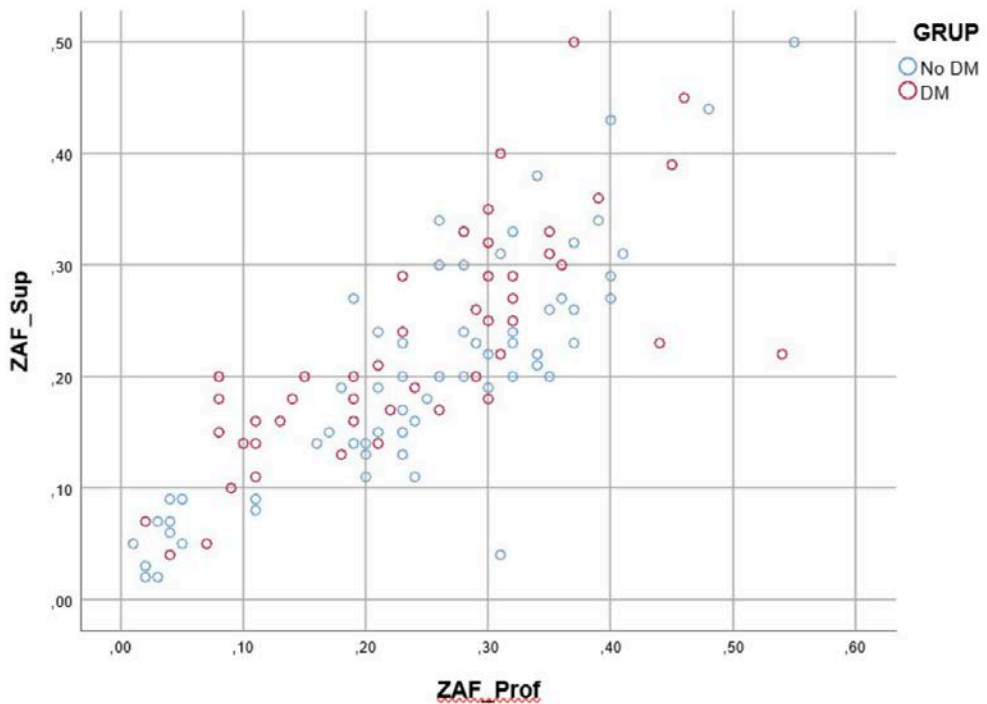


Figura 56. Gràfic on es mostra la relació entre la ZAF Superficial i la ZAF Profunda tant en el grup no diabètic (punts blaus) com en el grup diabètic (punts vermells). A mida que augmenta l'àrea d'una ZAF l'altra també augmenta.

5.6.5. Relació de la ZAF amb el gruix macular

Quan s'ha analitzat mitjançant el coeficient de correlació de Pearson la ZAF superficial i profunda amb el gruix macular, s'ha obtingut una **relació molt significativa** ($p < 0.001$ per ambdues ZAF), on la ZAF és més gran com menor és el gruix macular. Cal esmentar que aquesta relació inversa és més important (es correlaciona més) en la ZAF profunda que en la superficial (com s'ha vist també en el grup no diabètic).

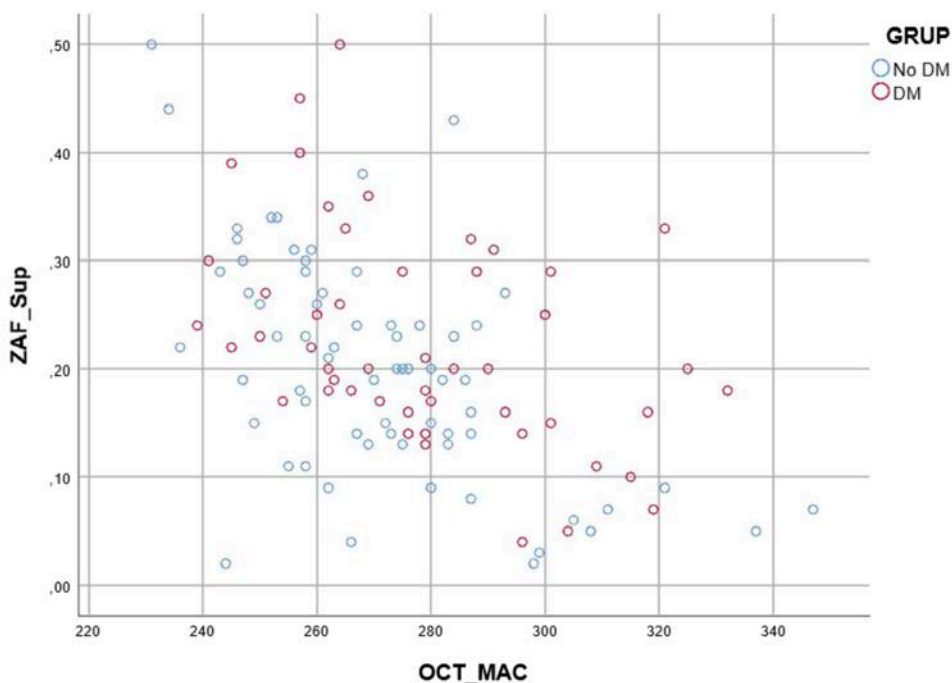


Figura 57. Gràfic on es mostra la relació inversa entre la ZAF Superficial i el gruix macular tant en el grup no diabètic (punts blaus) com en el grup diabètic (punts vermells).

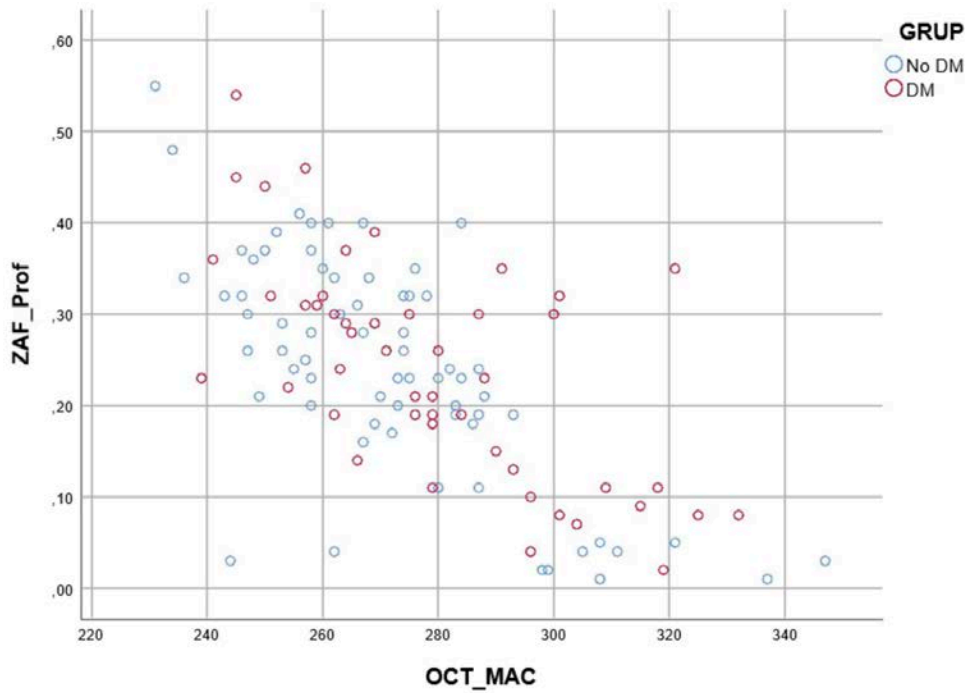


Figura 58. Gràfic on es mostra la relació inversa entre la ZAF Profunda i el gruix macular tant en el grup no diabètic (punts blaus) com en el grup diabètic (punts vermells).

6. DISCUSSIÓ

6.1. Dels materials i mètodes

6.2. De les dades demogràfiques i característiques oculars

6.3. De les variables qualitatives resultat

6.4. De la relació entre les variables

6.5. De l'OCT-A vs AGF

6.6. Limitacions de l'estudi

6. DISCUSSIÓ

6.1. Dels materials i mètodes

El present treball és un estudi observacional, transversal i prospectiu d'un únic centre (hospital terciari) que s'ha subdividit en dos estudis (estudi 1 i estudi 2) i s'han relacionat entre sí per l'ús de l'OCT-A.

A l'**estudi 1** s'han reclutat pacients amb edats compreses entre els 20 i 80 anys, per tal d'estudiar la ZAF i quantificar-la en funció de variables demogràfiques i oftalmològiques (refracció, LA, gruix foveal i coroidal) mitjançant l'OCT-A.

L'**estudi 2** s'ha dissenyat per validar l'OCT-A en la detecció de canvis inicials de la RD amb l'estudi de la ZAF en pacients diabètics sense presència de RD clínica.

A tots dos estudis s'han exclòs els pacients amb qualsevol patologia sistèmica o oftalmològica que pugui afectar la valoració de la retina i impedir la captura amb qualitat de les imatges. També s'han exclòs aquells amb valors de refracció (en equivalent esfèric) superior a -6 Diòptries, per tal de no tenir possibles afectacions del pol posterior. I pel mateix motiu, s'ha limitat també el valor d'inclusió màxim de la a 26 mm que es considera el límit inferior de la miopia magna⁶² tot i que altres estudis el situen en 26.5mm.

Els subjectes sans s'han reclutat aleatòriament entre els pacients que acudeixen al Centre d'Atenció Primària (CAP) per a revisions rutinàries i els diabètics que entren dins l'agenda d'*screening* de RD i l'exploració i anamnesi era anodina en tots.

L'OCT-A junt amb l'OCT-SD ha estat la prova prínceps d'aquest treball. És important destacar que l'evolució d'aquest instrument permet avui dia obtenir unes imatges de millor resolució que als inicis, que estàvem amb l'OCT basat en el domini del temps (*Time Domain*). La millora s'ha aconseguit en la velocitat i la profunditat de l'escaneig així com en el processament de les imatges. S'han fet estudis comparatius entre diferents models de dispositius OCT-SD i OCT-SS

per l'estudi del gruix de la coroide⁶³ obtenint millors imatges, especialment en els ulls amb un gruix coroidal més gran, ja que amb OCT-SS la longitud d'ona és de 1050 nm i per tant té millor penetrància. En el nostre estudi, amb l'OCT-SD Heidelberg Spectralis hem realitzat 2 captures amb el protocol «Lineal» i EDI (que aconsegueix millorar la imatge) per la mesura del gruix de coroide subfoveal. Aquesta mesura s'ha hagut de fer manualment amb l'ajuda de l'eina que proporciona el software (*caliper*) com s'ha explicat al protocol de l'apartat de mètodes. Aquesta és per tant, una mesura subjectiva amb variabilitat intra i interexperta. D'altra banda la mesura del gruix macular centrat a la fòvea ha estat una mesura automàtica, seguin el protocol «Volume Scan» 20° x 20°.

Una altra avantatge dels nous dispositius OCT és la segmentació automàtica, que permet una major rapidesa en l'observació dels pacients a la clínica diària. Com s'ha comentat a l'apartat d'artefactes, en ocasions s'ha de realitzar una segmentació manual, amb la conseqüent inversió de temps per part de l'observador, per tal d'obtenir una millor informació de les imatges. Però, al mateix temps, és un procés subjectiu que introdueix una variabilitat intra i interexperta, que pot penalitzar la utilitat de les mesures⁶⁴. En alguns casos la segmentació manual permet fer un diagnòstic que pot ser amb l'automàtica passaria per alt. En el cas exemple següent, (fig. 59) s'observa un bucle vascular en la retinografia (*Loop*) i fent l'OCT-SD amb la complementació de l'OCT-A es veu el flux dins del vas superficial prèvia segmentació manual per sobre de la MLI.

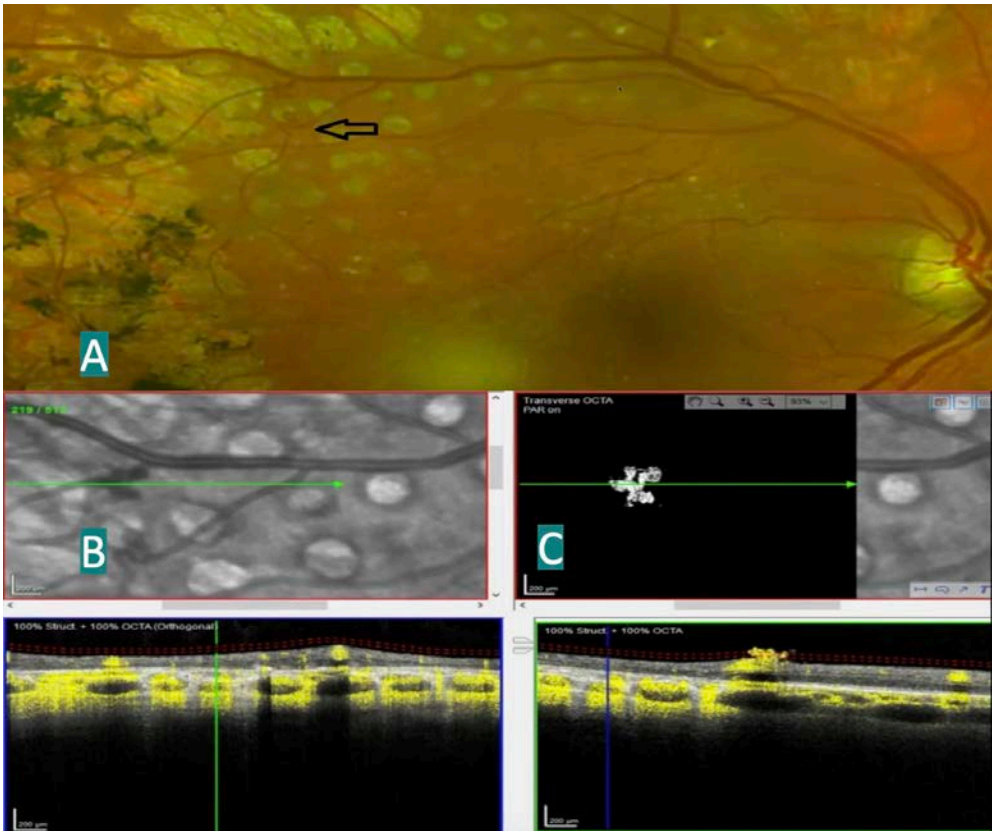


Figura 59. (A) Retinografia amb imatge de bucle vascular (fletxa negra) (B) Imatge amb la secció del B-Scan que passa per sobre detectant flux amb l'OCT-A i a la imatge (C) es segmenta per sobre de la MLI i s'observa el flux per l'interior del vas. (Imatge cedida per SPECTRALIS Heidelberg Engineering).

Els avenços en la investigació tecnològica d'aquests dispositius es centren en la millora de la resolució de la imatge, de la segmentació i en la rapidesa d'adquisició i en conseqüència, això passa per la millora en disminuir els artefactes que es generen en la captura o en el processament de les imatges.

Existeixen diversos dispositius OCT-A amb un programari incorporat que els permet mesurar automàticament l'àrea de la ZAF i no només això, sinó que poden també valorar la seva circularitat i quantificar la perfusió vascular al voltant de la ZAF, com per exemple AngioVue OCTA (Optovue, Inc, Fremont, CA) i d'altres. Però, en el cas del Heidelberg Spectralis OCT-A no incorpora aquest programari i per tant, la mesura de l'àrea de la ZAF s'ha de realitzar de forma

manual o utilitzant un programari extern. En aquest treball, s'ha fet la mesura de l'àrea i del contorn de la ZAF superficial i profunda de forma automatitzada amb el software descrit a l'apartat de material i mètodes, amb la finalitat de garantir la reproductibilitat, fiabilitat i repetibilitat en les mesures. En la literatura publicada, la major part dels estudis han obtingut les mesures de la ZAF amb dispositius que tenen el software incorporat que els permet fer-ho de manera automàtica i en els pocs estudis que han utilitzat l'OCT-A Heidelberg Spectralis, alguns ho han mesurat de forma manual i d'altres^{64,65} que han treballat amb un software extern com és el cas d'aquest estudi. Existeix variabilitat en les mesures manuals, així com en els diferents software entre sí. Aquest és un motiu, pel qual les dades realitzades en diferents dispositius, siguin manuals o automatitzades, no són extrapolables.

En un estudi comparatiu de 4 dispositius d'OCT-A de fabricants diferents⁶⁶ (Topcon, Optovue, Zeiss i Heidelberg), una de les conclusions observades és que el Heidelberg Spectralis és millor en la captura del DCP (junt amb Optovue) gràcies a la millora del senyal (ART). Tot i així, l'observació del DCP és més difícil que la del SVP en tots els dispositius.

6.2. De les dades demogràfiques i característiques oculars

Els pacients dels dos estudis no representen una mostra homogènia per edat donat que en el grup control són més joves que el grup diabètic amb mitjanes de 39.54 ± 17.04 anys i 64.14 ± 10.06 anys, respectivament. Això pot ser un factor a tenir en compte en el valor del gruix de la coroide, el qual és menor en el nostre grup de diabètics que en el grup control (241.18 ± 62.95 μm i 309.77 ± 97.25 μm respectivament). Els estudis en el gruix coroidal en pacients diabètics no són concloents, pot ser perquè el gruix coroidal es pot veure afectat per diverses variables. En un estudi amb pacients diabètics sense RD i en qualsevol estadi de RD comparats amb controls sans, Esmaelpour et al.⁶⁷ troba que tots els pacients diabètics, independentment del grau de RD tenen el gruix coroidal subfoveal menor que els controls sans i considera que podria ser degut a la disminució del flux sanguini coroidal en els pacients diabètics. Per la observació de la circulació coroidal és important disposar de l'OCT-A amb alta penetrància, per tant amb longitud d'ona alta. De totes maneres, a l'estudi en subjectes sans de Lin et al.⁶⁸ a mida que augmenta l'edat, el gruix de la coroide disminueix.

La mostra no és homogènia per sexe als dos grups, el 78.3% dels controls sans són dones i en canvi, el 61.2% dels diabètics són homes, de manera que hi ha més homes diabètics que dones a la nostra mostra. Aquests valors tenen importància en els resultats obtinguts en la relació amb la ZAF, on la ZAF profunda en els diabètics és més gran en les dones que en els homes, corroborant-se amb altres estudis.^{5,69}

La lateralitat ha estat un valor sense cap relació significativa amb la ZAF a l'estudi.

Els valors de la mitjana de la són similars als dos estudis i com s'ha comentat abans són inferiors als 26 mm. No sembla que influeixi la en la mesura de la ZAF a cap dels dos grups.

El gruix macular obtingut als dos grups té valors de mitjana similars, on el grup control té 271.59 μm (rang: 231-347) i el grup diabètic té 278.94 μm (rang: 239-332), descartant per tant cap alteració del gruix en els diabètics.

Respecte la mesura de la ZAF superficial i profunda, sí que s'observen diferències significatives entre els dos grups on les dues ZAF són més grans en els pacients diabètics que en els sans, com es corrobora en diversos estudis,^{8,9,70} amb els valors de la ZAF superficial: 0.199 mm^2 (rang: 0.02-0.50) del grup control i 0.225 mm^2 (rang: 0.04-0.50) del grup diabètic i per la ZAF profunda: 0.242 mm^2 (rang: 0.01-0.55) del grup control i 0.243 mm^2 (rang: 0.02-0.55) del grup diabètic. Els valors obtinguts no són comparables amb altres dispositius OCT-A en general i tampoc perquè s'ha utilitzat un macro creat específicament pel software ImageJ per aquest estudi (descriu a l'apartat de mètodes), però els resultats son consistents amb els observats en altres estudis comentats.

D'altra banda, tampoc s'ha trobat diferències significatives pel tipus de DM (1 ò 2) en la nostra mostra amb la ZAF superficial ni amb la profunda, així com tampoc pels anys d'evolució de la DM ni pel percentatge d'Hb1Ac. En aquest aspecte també coincideix amb altres estudis.^{70,71}

6.3. De les variables qualitatives resultat

En aquest treball, s'han trobat alteracions tant en el plexe superficial com en el profund dels pacients diabètics i no s'ha trobat cap en el grup control. Així com

alguns estudis han detectat presència de microaneurismes en el plexe profund, en aquesta mostra només s'ha pogut identificar un cas. Hi ha un cert consens en què l'AGF identifica millor els microaneurismes respecte l'OCT-A. Els dispositius OCT-A els identifiquen com a dilatacions focals dels capil·lars en forma de sac o fusiforme.²⁴ Gràcies a la segmentació de les capes els localitzen amb major quantitat al plexe DCP, corroborant els coneixements histològics que els situa a la capa INL però els dispositius actuals no poden detectar els microaneurismes amb una velocitat de flux inferior a 0.3mm/seg.²⁴

Les àrees de no perfusió o les irregularitats dels vasos no s'han pogut quantificar de forma automatitzada en el dispositiu de l'estudi però s'han considerat com a variables qualitatives que han estat valorades pels observadors retinòlegs de l'estudi. A diversos estudis es considera que les àrees de no perfusió capil·lar s'analitzen i es quantifiquen millor amb l'OCT-A que amb l'AGF. S'han de comparar amb l'OCT estructural per evitar les confusions amb zones d'edema o desplaçament dels capil·lars. També s'estudia la isquèmia foveal com a predictor de l'estat de la retina perifèrica per l'evolució de la RD. L'OCT-A és capaç de detectar l'empobriment de la densitat de perfusió capil·lar a totes les capes vasculars i la tendència a disminuir amb l'evolució de la RD.⁷² (fig. 60) Però també permet demostrar la disminució de la perfusió en pacients amb DM sense RD respecte pacients sense DM. Les àrees sense perfusió capil·lar es defineixen com a zones hiporreflectives o amb dispersió de capil·lars i els seus límits mostren els capil·lars irregulars, dilatats o amb bucles. A vegades, l'AGF no permet delimitar bé aquestes àrees degut a la dispersió del colorant i en canvi, l'OCT-A sí.²⁴

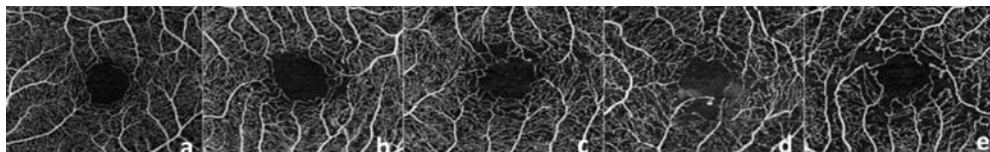


Figura 60. Evolució de la isquèmia foveal com a predictor de l'estat perifèric i l'evolució de la RD.⁷²

De Carlo et al.⁸ en una mostra similar a la d'aquest treball, troba en un 21% dels subjectes diabètics àrees de no perfusió capil·lar en front del 4% en el grup control. Respecte a la tortuositat vascular, en troba en un 21% del grup diabètic i

un 25% del grup control suggerint que no és un paràmetre vàlid pel cribratge de la RD. En la nostra mostra, només hi ha canvis en el grup de subjectes diabètics i més en el SVP que en el DCP.

En un metanàlisi de Zhang et al.⁷³ que va incloure 44 estudis del 2015 al 2020 i un total de 2221 ulls de subjectes amb DM sense RD i 1838 ulls de subjectes sans, es conclou que l'OCT-A revela inequívocament que aquests subjectes diabètics tenen més gran el perímetre de la ZAF i també menys densitat de perfusió als dos plexes. Conclouen també que el capillary drop-out és el responsable de l'augment de la ZAF i aquests canvis histopatològics poden conduir a deformar el marge de la ZAF. Existeix però certa controvèrsia ja que alguns defensen que la deformació precedeix a l'engrandiment de la ZAF, però amb baixa significació estadística ($p=0.05$) pel valor de la irregularitat de la ZAF. Zhang et al. també plantegen la hipòtesi que els DM tipus 1 tenen un període «pacífic» des del diagnòstic però passen ràpid a l'estat de RDNP on ja és difícil avaluar el deteriorament macular preclínic.

6.4. De la relació entre les variables

Nombrosos estudis en població sana han demostrat variacions en la ZAF en funció del gruix coroidal, miopia, sexe, edat o AV. Samara i col. van utilitzar mesures de la ZAF amb OCT-A en 70 ulls sans.⁴ No van trobar diferències entre el plexe capil·lar superficial o profund i l'edat/sexe del pacient. Per contra, altres autors com Wu LZ i col. realitzant un estudi similar amb 76 ulls van concloure que la ZAF té una àrea més gran en les dones.⁵ A l'igual que Sawarin et al. que en un estudi de 329 pacients amb pacients diabètics i controls sans, troben que la ZAF és menor en els homes que les dones.⁶⁹ En un estudi fet en població sana, Gómez Ulla et al.⁷⁴ agrupen els pacients per franges d'edat i demostren que la ZAF superficial i profunda és més gran a les dones que als homes però només en dones de 20-29 anys i de 50-59 anys, atribuint a les variacions hormonals per l'edat la possible explicació. En el grup d'homes no troben que l'edat influeixi en la ZAF. Iafe et al. en un estudi amb 113 ulls sans, troba que la ZAF augmenta amb l'edat.⁷⁵ Els resultats en la nostra mostra indiquen que l'edat no té relació amb la ZAF i en quant al sexe, en el grup de diabètics s'ha obtingut que la ZAF profunda de les dones és més gran que la dels homes i en els controls sans només hi ha una tendència però no és significatiu.

Arend et al. van trobar la ZAF més gran amb AV menor en pacients diabètics⁷⁶ però en canvi, Takase et al. no troben correlació entre AV i ZAF.⁹ i suggereixen que és degut a que tots els subjectes tenen bona AV. En el nostre estudi, els valors de l'AV es consideraria bona en tots els subjectes i tant en els pacients diabètics com en els sans s'ha obtingut una relació significativa, on l'AV és menor quan la ZAF augmenta. Per tant, no hi ha consens en la literatura publicada fins ara sobre el tema i són necessaris més estudis per a determinar les característiques de la ZAF en relació amb aquestes variables.

En la relació entre les dues ZAF (superficial i profunda), Takase et al. no troben correlació en el seu grup de subjectes sans⁹ però Samara et al. troben la ZAF profunda més gran que la superficial.⁴ En el nostre estudi, la ZAF profunda és més gran que la superficial tant en els subjectes diabètics com en els no diabètics amb valors molt significatius pels dos grups. A més a més, a major ZAF profunda, major ZAF superficial.

De la relació entre la ZAF i el gruix macular, s'ha obtingut una relació molt significativa, on la ZAF és més gran com menor és el gruix macular en tots dos grups. Barraso et al. troben la mateixa relació i ho expliquen perquè en un gruix macular central més prim hi ha menys separació entre les capes internes per sobre del centre foveolar i per tant, la ZAF és més gran.^{72,77}

6.5. De l'OCT-A vs AGF

L'OCT-A té un gran potencial diagnòstic. El seu principi físic es basa en la detecció dels eritròcits en moviment i actualment la tecnologia no és capaç de detectar troballes clíniques com ara les fuites, diferenciar entre venes i artèries o observar el flux vascular lent en els microaneurismes.

És evident que encara s'ha d'utilitzar l'OCT-A conjuntament amb l'AGF tradicional en algunes malalties, però en altres, pot tenir el potencial de substituir l'AGF. Alguns autors diferencien entre patologies coriomaculars i les retinovasculares, considerant l'OCT-A millor que l'AGF en les primeres i al revés per les segones.²⁹

La resolució de les imatges permet donar informació de la retina perfoxa i de la xarxa vascular coroidal que a diferència de l'AGF no s'enfosqueix pels efectes

de la difusió del tint. La difusió del colorant en l'AGF fa que les estructures s'esborronin i no es puguin analitzar.

D'altra banda, un gran avantatge de l'OCT-A és que la seva segmentació permet fer un anàlisi independent dels plexes superficial, profund i coroidal, visualitzant en directe els vasos amb una gran resolució i localitzant les possibles anomalies vasculares, gràcies a que ofereix una imatge tridimensional a diferència de la bidimensional de l'AGF. Amb l'OCT-A es poden identificar i quantificar (segons el model del dispositiu) millor les àrees de no-perfusió, la reducció de la densitat capil·lar, l'augment de la tortuositat vascular o també localitzar IRMAs com a vasos dilatats al voltant de les zones de pèrdua de capil·lars.

En contrapartida, un dels inconvenients de l'OCT-A respecte l'AGF és els artefactes generats pels moviments oculars del pacient, per mala fixació en molts casos ocasionats per una mala AV del subjecte.

Es requereix menys temps que amb l'AGF pel fet que no cal preparar al pacient per fer la injecció del tint i també és més còmode per ell. És per tant, una tècnica no invasiva amb l'avantatge que el pacient no pateix efectes adversos com per exemple la reacció al·lèrgica al colorant.

Actualment, el camp d'exploració és una limitació en els dispositius OCT-A que, com a màxim arriba als 8-12 mm en alguns d'ells. Per tant, això comporta no veure les afectacions com la isquèmia o l'exsudació més perifèrica.

En general, el procediment és menys costós que l'AGF, donat que no cal una infermera o un metge per realitzar la injecció amb fluoresceïna. Per descomptat, el cost de l'instrument és alt però actualment l'OCT-SD és una eina àmpliament utilitzada en oftalmologia i a alguns d'aquests es pot afegir el mòdul de l'OCT-A, reduint així el cost de la inversió.

D'altra banda, la rapidesa de l'OCT-A en la captura fa que sigui un mètode àgil de diagnòstic i també en el seguiment de les visites successives dels pacients sense necessitat de dilatació pupil·lar. El temps dedicat per part de l'observador per fer un diagnòstic no difereix molt de l'emprat en la interpretació de l'AGF un cop l'observador ha adquirit els coneixements d'anàlisi i s'ha familiaritzat amb l'aparell.

Els artefactes comentats en l'apartat corresponent en aquest treball representen limitacions d'aquesta tècnica i junt amb altres aspectes com incrementar el camp de captura o la velocitat de processament de les imatges són millores que s'espera que es puguin aconseguir en un futur.

6.6. Limitacions de l'estudi

Una de les limitacions d'aquest treball és que la mostra no és homogènia per l'edat ni pel sexe en els dos grups i per tant, pot haver afectat en la relació amb la mida de la ZAF i aquestes variables. Però, tot i amb això són pocs els estudis publicats que han trobat una relació significativa entre aquestes variables.

A la nostra mostra, tots els pacients eren de raça caucàsica. Segons l'estudi de Laotaweerungsawat, hi ha diferències significatives a l'àrea de la ZAF entre diferents grups ètnics i racials⁶⁹ però són necessaris més estudis que ho recolzin.

El nostre dispositiu OCT-A no incorpora un software que permeti la quantificació automàtica de la ZAF, ni de les àrees de no perfusió o de la circularitat de la ZAF. S'ha utilitzat un software extern en aquest treball per la mesura de l'àrea de la ZAF de forma automàtica però la resta de dades no s'han pogut fer de forma automatitzada.

La mesura manual del gruix coroidal s'ha realitzat només en un punt subfoveal i no en diferents punts com en altres estudis. El gruix de la coroide pot estar afectat per l'edat i en la nostra mostra aquesta relació pot estar condicionada per la falta d'homogeneïtat de l'edat.

Tot i que només s'ha buscat la relació del gruix coroidal amb la ZAF en el grup control i no en el grup diabètic, no s'ha pogut corroborar resultats d'altres estudis en diabètics.

El grup de pacients diabètics no és homogeni respecte el tipus de DM ja que el 83.7% és de tipus 2 però en la guia de pràctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo diu que la ZAF es veu augmentada només en el tipus 2, que es corrobora amb el nostre resultat.

7. CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

Estudi 1: Quines diferències existeixen en la mesura de la ZAF en funció de variables demogràfiques i variables oftalmològiques?

1. L'àrea de la ZAF profunda és més gran que la superficial en subjectes sans.
2. Les àrees de la ZAF superficial i profunda són més grans quan menor és el gruix macular central.
3. La ZAF no es relaciona amb l'edat, ni amb la LA ni amb la refracció en la nostra mostra de subjectes sans.
4. Una menor AV es relaciona amb una àrea de ZAF més gran.

Estudi 2: És possible detectar canvis inicials de la RD a la retina mitjançant l'OCT-A abans de ser observats clínicament?

1. L'àrea de la ZAF profunda és més gran que la superficial en els subjectes diabètics.
2. L'àrea de la ZAF profunda en els subjectes diabètics és més gran en les dones que en els homes.
3. En el grup de subjectes diabètics es relaciona una menor AV amb la ZAF profunda més gran (però no amb la ZAF superficial).
4. L'augment de l'àrea de la ZAF i les àrees de no perfusió capil·lar s'observen en els pacients diabètics abans que l'aparició dels microaneurismes, els quals es consideren el primer signe clínic de la RD.
5. L'OCT-A és capaç de detectar canvis microvasculars precoços a la retina de pacients diabètics que no són observables en l'exploració clínic. Aquests canvis microvasculars poden ser també un alerta de les alteracions que la malaltia microvascular pot provocar en altres llocs del cos.

6. La gestió clínica de les persones amb diabetis ha d'incloure les eines de cribratge necessàries per evitar complicacions oftàlmiques.
7. El nostre estudi dona suport a l'ús de l'OCT-A com a una bona eina de cribratge precoç de la RD en subjectes diabètics.
8. La major part dels estudis per l'anàlisi de la ZAF fins l'actualitat s'han realitzat amb dispositius OCT-A que incorporen el seu propi software automàtic. En el nostre treball, s'ha hagut d'adaptar un software extern i configurar-lo específicament pel nostre objectiu, la qual cosa ha significat un repte afegit al treball per poder validar el nostre dispositiu i obtenir mesures reproductibles i fiables.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Novotny HR, Alvis DL. A Method of Photographing Fluorescence in Circulating Blood in the Human Retina. *Circulation*. 1961;24(1):82-86. doi:10.1161/01.CIR.24.1.82
2. Atlas-OCT-Angio-in-Diabetic-Maculopathy_Coscas_EN.pdf.
3. Spaide et al. - IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AN.pdf.
4. Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, et al. CORRELATION OF FOVEAL AVASCULAR ZONE SIZE WITH FOVEAL MORPHOLOGY IN NORMAL EYES USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2188-2195. doi:10.1097/IAE.0000000000000847
5. Wu LZ, Huang ZS, Wu DZ, Chan E. Characteristics of the capillary-free zone in the normal human macula. *Jpn J Ophthalmol*. 1985;29(4):406-411.
6. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):35-44.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.04.021
7. Agemy SA, Scipsema NK, Shah CM, et al. RETINAL VASCULAR PERFUSION DENSITY MAPPING USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN NORMALS AND DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS. *Retina*. 2015;35(11):2353-2363. doi:10.1097/IAE.0000000000000862

8. de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. DETECTION OF MICROVASCULAR CHANGES IN EYES OF PATIENTS WITH DIABETES BUT NOT CLINICAL DIABETIC RETINOPATHY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2364-2370. doi:10.1097/IAE.0000000000000882
9. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. ENLARGEMENT OF FOVEAL AVASCULAR ZONE IN DIABETIC EYES EVALUATED BY EN FACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2377-2383. doi:10.1097/IAE.0000000000000849
10. Guías-de-Práctica-Clínica-de-la-SERV_-_span_3. __span_- Clasificación-de-la-retinopatía-diabética-(RD)-y-del-edema-macular-diabético-(EMD).pdf.
11. Song SJ, Wong TY. Current Concepts in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab J*. 2014;38(6):416. doi:10.4093/dmj.2014.38.6.416
12. Arcos G, Zapata M. La telemedicina en el cribado de la retinopatía diabética.
13. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement_1):S151-S167. doi:10.2337/dc21-S011
14. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004015. doi:10.1136/bmjopen-2013-004015
15. Abràmoff MD, Lou Y, Erginay A, et al. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016;57(13):5200. doi:10.1167/iovs.16-19964
16. Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2017;124(7):962-969. doi:10.1016/j.ophtha.2017.02.008

17. Tsiknakis N, Theodoropoulos D, Manikis G, et al. Deep learning for diabetic retinopathy detection and classification based on fundus images: A review. *Comput Biol Med.* 2021;135:104599. doi:10.1016/j.compbiomed.2021.104599
18. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2014;121(8):1572-1578. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.023
19. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* 2017;7(1):42201. doi:10.1038/srep42201
20. 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. doi:10.1016/j.ajo.2016.02.018
21. Nesper PL, Fawzi AA. Human Parafoveal Capillary Vascular Anatomy and Connectivity Revealed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2018;59(10):3858. doi:10.1167/iovs.18-24710
22. Agüero CA, Ramón N, Arzabe C, Lávaque AJ. Angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica (OCT-A).
23. Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. Deep Retinal Capillary Nonperfusion Is Associated With Photoreceptor Disruption in Diabetic Macular Ischemia. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:129-138. doi:10.1016/j.ajo.2016.05.002
24. Parravano M, De Geronimo D. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Minerva Oftalmol.* 2018;60(3). doi:10.23736/S0026-4903.18.01808-1

25. Moura-Coelho N, Gaspar T, Ferreira JT, Dutra-Medeiros M, Cunha JP. Paracentral acute middle maculopathy—review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(12):2583-2596. doi:10.1007/s00417-020-04826-1
26. Yu S, Wang F, Pang CE, Yannuzzi LA, Freund KB. MULTIMODAL IMAGING FINDINGS IN RETINAL DEEP CAPILLARY ISCHEMIA. *Retina*. 2014;34(4):636-646. doi:10.1097/IAE.0000000000000048
27. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:160-171.e2. doi:10.1016/j.ajo.2015.10.008
28. Suzuki N, Hirano Y, Tomiyasu T, et al. Retinal Hemodynamics Seen on Optical Coherence Tomography Angiography Before and After Treatment of Retinal Vein Occlusion. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016;57(13):5681. doi:10.1167/iovs-16-20648
29. *OCT A: De Lo Básico a Lo Avanzado.*; 2020. Accessed February 21, 2023. <https://www.youtube.com/watch?v=1EWKqts9bSU>
30. Yang S, Liu X, Li H, Xu J, Wang F. Optical coherence tomography angiography characteristics of acute retinal arterial occlusion. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):147. doi:10.1186/s12886-019-1152-8
31. Nalcı H, Şermet F, Demirel S, Özmert E. Optic Coherence Angiography Findings in Type-2 Macular Telangiectasia. *Türk Oftalmol Derg*. 2017;47(5):279-284. doi:10.4274/tjo.68335
32. Türkcü FM, Şahin A, Karaalp Ü, et al. Automated quantification of foveal avascular zone and vascular density in Behçet's disease. *Ir J Med Sci 1971 -*. 2020;189(1):349-354. doi:10.1007/s11845-019-02051-2
33. Kim AY, Rodger DC, Shahidzadeh A, et al. Quantifying Retinal Microvascular Changes in Uveitis Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;171:101-112. doi:10.1016/j.ajo.2016.08.035

34. Gass JDM. Biomicroscopic and Histopathologic Considerations Regarding the Feasibility of Surgical Excision of Subfoveal Neovascular Membranes. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(3):285-298. doi:10.1016/S0002-9394(14)72951-4
35. OCT_IN_OPTHALMOLOGY_BROCHURE_APRIL_2022 thea.pdf.
36. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. BIOMARKERS OF NEOVASCULAR ACTIVITY IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2018;38(2):220-230. doi:10.1097/IAE.0000000000001628
37. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gutfleisch M, Pauleikhoff D, Lommatzsch A. Changes in the OCT angiographic appearance of type 1 and type 2 CNV in exudative AMD during anti-VEGF treatment. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1):e000369. doi:10.1136/bmjophth-2019-000369
38. Wirth MA, Freiberg F, Pfau M, Wons J, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: persistence of vascular network in quiescent choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2017;95(4):428-430. doi:10.1111/aos.13226
39. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid Diseases of the Macula.
40. Shen C, Zhang J, Tian J, Liu Y, Zhao H. Optical coherence tomography angiography for visualization of retinal capillary plexuses in pachychoroid neovascularopathy. *Can J Ophthalmol.* 2021;56(2):105-111. doi:10.1016/j.jcjo.2020.09.016
41. Ahuja RM, Downes SM, Stanga PE, Koh AHC, Vingerling JR, Bird AC. Polypoidal choroidal vasculopathy and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2001;108(6):1009-1010. doi:10.1016/S0161-6420(00)00614-X

42. Piao H, Guo Y, Zhang H, Sung MS, Park SW. Acircularity and circularity indexes of the foveal avascular zone in high myopia. *Sci Rep.* 2021;11(1):16808. doi:10.1038/s41598-021-96304-9
43. Clinical OCT Angiography Atlas.pdf.
44. Della Volpe Waizel M, Scholl HPN, Todorova MG. Microvascular and metabolic alterations in retinitis pigmentosa and Stargardt disease. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2021;99(8). doi:10.1111/aos.14828
45. Pellegrini M, Acquistapace A, Oldani M, et al. Dark Atrophy: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Ophthalmology.* 2016;123(9):1879-1886. doi:10.1016/j.ophtha.2016.05.041
46. Ong, Patel, Singh. Optical Coherence Tomography Angiography Imaging in Inherited Retinal Diseases. *J Clin Med.* 2019;8(12):2078. doi:10.3390/jcm8122078
47. Daruich A, Zola M, Elalouf M, Munier FL. EVIDENCE AGAINST A CONTRALATERAL COATS PHENOTYPE BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2022;42(6):1184-1188. doi:10.1097/IAE.0000000000003438
48. Schwartz R, Sivaprasad S, Macphee R, et al. SUBCLINICAL MACULAR CHANGES AND DISEASE LATERALITY IN PEDIATRIC COATS DISEASE DETERMINED BY QUANTITATIVE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2019;39(12):2392-2398. doi:10.1097/IAE.0000000000002322
49. Thomas MG, Kumar A, Mohammad S, et al. Structural Grading of Foveal Hypoplasia Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography; A Predictor of Visual Acuity? Published online 2017.
50. Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2021;49(3):289-308. doi:10.1111/ceo.13914
51. Mao J, Lao J, Liu C, et al. A study analyzing macular microvasculature features after vitrectomy using OCT angiography in patients with idiopathic macular epiretinal membrane. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):165. doi:10.1186/s12886-020-01429-6

52. Govetto A, Lalane RA, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:99-113. doi:10.1016/j.ajo.2016.12.006
53. Rocholz R, Teussink MM, Dolz-Marco R, et al. SPECTRALIS Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA): Principles and Clinical Applications.
54. The-Ophthalmologist-SPECTRALIS-OCT-Angiography.pdf.
55. Gorczyńska I, Migacz JV, Zawadzki RJ, Capps AG, Werner JS. Comparison of amplitude-decorrelation, speckle-variance and phase-variance OCT angiography methods for imaging the human retina and choroid. *Biomed Opt Express.* 2016;7(3):911. doi:10.1364/BOE.7.000911
56. Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2013;4(10):1909. doi:10.1364/BOE.4.001909
57. Hua R, Wang H. Dark Signals in the Choroidal Vasculature on Optical Coherence Tomography Angiography: An Artefact or Not? *J Ophthalmol.* 2017;2017:1-8. doi:10.1155/2017/5498125
58. Tan PEZ, Yu PK, Balaratnasingam C, et al. Quantitative Confocal Imaging of the Retinal Microvasculature in the Human Retina. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2012;53(9):5728. doi:10.1167/iovs.12-10017
59. Bille JF. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology New Frontiers in Biomedical Optics / Edited by Josef F. Bille.* 1st ed. 2019. Springer Nature; 2019. doi:10.1007/978-3-030-16638-0
60. Zhang M, Hwang TS, Campbell JP, et al. Projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express.* 2016;7(3):816. doi:10.1364/BOE.7.000816

61. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012;9(7):671-675. doi:10.1038/nmeth.2089
62. Ripandelli G, Rossi T, Scarinci F, Scassa C, Parisi V, Stirpe M. MACULAR VITREORETINAL INTERFACE ABNORMALITIES IN HIGHLY MYOPIC EYES WITH POSTERIOR STAPHYLOMA: 5-Year Follow-up. *Retina*. 2012;32(8):1531-1538. doi:10.1097/IAE.0b013e318255062c
63. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):334-338. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303904
64. Díaz M, Novo J, Cutrín P, Gómez-Ulla F, Penedo MG, Ortega M. Automatic segmentation of the foveal avascular zone in ophthalmological OCT-A images. Lewin AS, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0212364. doi:10.1371/journal.pone.0212364
65. Gutierrez-Benitez L, Palomino Y, Casas N, Asaad M. Automated measurement of the foveal avascular zone in healthy eyes on Heidelberg spectralis optical coherence tomography angiography. *Arch Soc Esp Ophthalmol Engl Ed*. 2022;97(8):432-442. doi:10.1016/j.oftale.2022.05.001
66. Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, et al. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. Stieger K, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177059. doi:10.1371/journal.pone.0177059
67. Esmaelpour M, Považay B, Hermann B, et al. Mapping Choroidal and Retinal Thickness Variation in Type 2 Diabetes using Three-Dimensional 1060-nm Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011;52(8):5311. doi:10.1167/iovs.10-6875

68. Lin CY, Huang YL, Hsia WP, Wang Y, Chang CJ. Correlation of choroidal thickness with age in healthy subjects: automatic detection and segmentation using a deep learning model. *Int Ophthalmol*. 2022;42(10):3061-3070. doi:10.1007/s10792-022-02292-8
69. Laotaweerungsawat S, Psaras C, Haq Z, Liu X, Stewart JM. Racial and ethnic differences in foveal avascular zone in diabetic and nondiabetic eyes revealed by optical coherence tomography angiography. Vavvas DG, ed. *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0258848. doi:10.1371/journal.pone.0258848
70. Khadamy J, Aghdam K, Falavarjani K. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(4):487. doi:10.4103/jovr.jovr_57_18
71. Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2017;95(8):e751-e755. doi:10.1111/aos.13404
72. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Adán A, Zarranz-Ventura J. Evaluación de la red vascular perifoveal con angiografía de tomografía de coherencia óptica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y relación con el grado de retinopatía Evaluation of perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography and relationship with diabetic retinopathy grade and structural parameters in type I Diabetes Mellitus.
73. 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*. 2021;222:226-237. doi:10.1016/j.ajo.2020.09.032
74. Gómez-Ulla F, Cutrin P, Santos P, et al. Age and gender influence on foveal avascular zone in healthy eyes. *Exp Eye Res*. 2019;189:107856. doi:10.1016/j.exer.2019.107856

75. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal Capillary Density and Foveal Avascular Zone Area Are Age-Dependent: Quantitative Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(13):5780. doi:10.1167/iovs.16-20045
76. Arend O, Wolf S, Jung F, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol.* 1991;75(9):514-518. doi:10.1136/bjo.75.9.514
77. Zarranz-Ventura J, Barraso M, Alé-Chilet A, et al. Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: a large scale prospective trial. *BMC Med Imaging.* 2019;19(1):91. doi:10.1186/s12880-019-0391-8
78. Ghassemi F, Berijani S, Babeli A, Faghihi H, Gholizadeh A, Sabour S. The quantitative measurements of choroidal thickness and volume in diabetic retinopathy using optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography; correlation with vision and foveal avascular zone. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):3. doi:10.1186/s12886-021-02178-w

9. ANNEXES

9.1. Full informació al pacient

9.2. Consentiment informat

9.3. Formulari de registres de dades

9.1. Full informació al pacient

HOJA DE INFORMACIÓN AL POSIBLE PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Evaluación y validación de la tomografía de coherencia óptica-angiografía como herramienta diagnóstica para la patología vascular retiniana

CÓDIGO DEL ESTUDIO: IIBSP-TCO-2016-91

PROMOTOR: Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eva Garcia Parés. Servicio de Oftalmología - consultas externas planta E-0. email: egarciapa@santpau.cat

CENTRO: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es determinar las características de la mácula (el centro de la retina) así como los posibles cambios en la microcirculación sanguínea de la retina en función de diferentes variables como son la edad, sexo, raza, defecto de graduación y posibles enfermedades. Así mismo el estudio pretende evaluar si es posible diagnosticar

precozmente cambios en la retina no detectables con las técnicas disponibles hasta el momento.

Los participantes que se incluirán son pacientes sin diabetes ni enfermedades oftalmológicas que afecten a la circulación ocular, y pacientes con diabetes tipo 1 o 2 sin afectación de la retina en la exploración rutinaria oftalmológica.

Si usted acepta participar se le realizará en una próxima visita los siguientes procedimientos:

Refracción automática (para conocer si existe algún defecto de graduación) y medida de la longitud del ojo. Ambas medidas son mediante instrumentos automáticos y sin establecer contacto directo con el ojo. Son procedimientos habituales en la consulta y que se correlacionan entre sí.

Tomografía de Coherencia Óptica-Angiografía (OCT-A). Es un procedimiento que se le realizará por participar en este estudio. Para la realización de esta prueba, de una duración aproximada de 2 minutos, no es necesario tampoco el contacto directo con el ojo ni la inyección de contraste. Sólo se realizará la dilatación de la pupila como es la práctica habitual en la consulta de oftalmología para la exploración del fondo de ojo.

Además se recogerá información de sus antecedentes patológicos de su historia clínica.

La participación en este estudio no supone cambios en su tratamiento ni en su manejo, el cual se realizará siempre siguiendo la práctica habitual.

El número de pacientes que se piensa incluir en el estudio es de 70.

Para respetar la LOPD (ley de protección de datos) no se recogerán datos que identifiquen al paciente.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Si bien la OCT-A es una prueba que está fuera de la práctica habitual y que se le realizará por su participación, al ser una prueba de imagen no invasiva, no supone ningún riesgo para los participantes.

De la misma forma no se esperan beneficios directos para los participantes, no obstante los resultados del estudio nos permitirían saber si la OCT-A es una herramienta diagnóstica

válida para medir y detectar cambios precoces en la retina en pacientes afectados de alguna patología vascular antes de mostrar signos clínicos visibles en la exploración oftalmológica.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, ni compensación económica. Usted no tendrá que pagar por los procedimientos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene alguna duda o desea mayor información puede contactar con el investigador principal del estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

9.2. Consentiment informat

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Evaluación y validación de la tomografía de coherencia óptica-angiografía como herramienta diagnóstica para la patología vascular retiniana.

Yo (nombre y apellidos).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

Firma del paciente

Fecha:

.....

Firma del investigador

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Código del estudio: IIBSP-TCO-2016-91
Versión: 1. Fecha: 21/03/2017

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Evaluación y validación de la tomografía de coherencia óptica-angiografía como herramienta diagnóstica para la patología vascular retiniana.

Yo.....(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que(nombre y apellidos del participante) Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con:

.....

(nombre y apellidos del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....
Firma del testigo

Fecha:

.....
Firma del investigador

Fecha:

De conformidad con lo dispuesto en el art. 5.1 LO 15/1999, de 13 de diciembre, la Fundació de Gestió Sanitaria de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en cotitularidad con el Institut de Recerca pone en su conocimiento que dispone de un fichero con datos de carácter personal denominado "Investigació i Recerca".

La finalidad de su creación es la realización de estudios de investigación y ensayos clínicos. Los destinatarios de la información son todos los profesionales intervinientes en los estudios de investigación y ensayos clínicos del hospital.

En cualquier caso, puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante comunicación escrita, adjuntando una fotocopia del DNI del participante, a la dirección del responsable del fichero: c/Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona, indicando como referencia "ensayo clínico".

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Código del estudio: IIBSP-TCO-2016-91
Versión: 1. Fecha: 21/03/2017

9.3. Formulari de registres de dades

RECLUTAMENT ESTUDI: AVALUACIÓ I VALIDACIÓ DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERÈNCIA ÒPTICA-ANGIOGRAFIA COM A EINA DIAGNÒSTICA PER A LA PATOLOGIA VASCULAR RETINIANA.

PACIENT Nº:

EDAT:

SEXE: H / D **RAÇA:** Caucàsica/Asiàtica/Negre

DM: SI / NO (Tipus: 1 / 2) Temps amb DM (anys): HbA1c (glicosilada):%

Procedència: **CAP** / Hospital

Motiu exclusió (si cal):

PROVES A REALITZAR:

- AV amb millor correcció (escala logMar)
 - UD: UE:
- Error refractiu
 - UD: UE:
- Mesura de la LA
 - UD:mm UE:mm
- **OCT Heidelberg:**
- Gruix foveal: UD:mic UE:mic
- Gruix coroide: UD:mic UE:mic
- ZAF: Angio-OCT: UD:mm² UE:mm²
- Retinografies:

SENSE ALTERACIONS.....AMB ALTERACIONS.....

RD.....ALTRES.....

OCT-A: Alteracions	Plexe superficial	Plexe profund
Àrees de no perfusió		
<i>Capillary drop-out</i>		
Tortuositat		
Microaneurismes		
Vasos en rosari		



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona