



Universidad de Valladolid



Estudio de la vascularización retiniana por Angio-OCT tras el desprendimiento de retina regmatógeno

Master de Subespecialidades Oftalmológicas

Universidad de Valladolid

Subespecialidad Retina Vítreo

Año académico 2016/17

Alumno: Salvatore Di Lauro

Tutores: Prof. Jose Carlos Pastor Jimeno

Dr. Salvador Pastor Idoate

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

Agradecimientos

A mis tutores Prof. Jose Carlos Pastor Jimeno y Dr. Salvador Pastor-Idoate

A la Dra Maria Isabel Lopez Gálvez e Isabel Pinilla.

A Agustin Mayo.

A Sara Crespo y Andrés Valisena.

Índice

Resumen	1
1. Introducción.....	2
1.1. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA)	2
1.2. El desprendimiento de retina (DR).....	3
1.3. Vascularización retiniana y coroides.....	4
2. Justificación.....	7
3. Hipótesis	8
3.1. Objetivo principal.....	8
3.2. Objetivos secundarios.....	8
4. Materiales y Métodos.....	9
4.1. Características del estudio	9
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	9
4.3. Metodología	11
4.3.1. Medida del espesor coroideo (EC) y alteraciones estructurales	11
4.3.2. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA).....	11
4.3.2.1. Análisis de Flujo	12
4.3.2.2. Non Flow Area (NFA)	12
4.3.2.3. Densidad Vascular (VD).....	13
4.4. Análisis estadístico.....	14
5. Resultados.....	15
5.1. Flujo del plexo vascular profundo (DCP).....	15
5.2. Flujo de la coriocapilar (CCP)	15
5.3. Non Flow Area (NFA)	16
5.4. Densidad Vascular (VD).....	16
5.5. Espesor Coroideo (EC).....	18
5.6. Alteraciones estructurales retinianas	18
6. Discusión.....	19
6.1. Materiales y Métodos.....	19
6.1.1. Características demográficas y clínicas de la población a estudio	20
6.2. Metodología	20
6.2.1. Medida del espesor coroideo (EC) y alteraciones estructurales	20
6.2.2. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA).....	20
6.3. Resultados	22
6.3.1. Análisis de Flujo	22

6.3.2. Non Flow Area (NFA)	22
6.3.3. Densidad Vascular (VD).....	23
6.3.4. Espesor Coroideo (EC).....	23
6.3.5. Alteraciones estructurales retinianas	23
6.3.6. Limitaciones.....	24
7. Conclusiones	25
8. Bibliografía	26
9. Anexos	27
9.1. Comité ético y de investigación	27

Abreviaturas

Angio-OCT: Angiografía por OCT

AO: ambos ojos

AV: agudeza visual

CCF: Choroid Cap Flow

DGP: deep capillary plexus

DE: desviación estándar

DR: desprendimiento de retina

EC: espesor coroideo

EDI: enhanced depth imaging

ELM: external limiting membrane

EPR: epitelio pigmentario de la retina

G1= grupo 1

G2= grupo 2

G3= grupo 3

G4= grupo 4

G5= grupo 5

G6= grupo 6

GCL: ganglion cell layer

ICP: intermediate capillary plexus

INL: inner nuclear layer

IPL: inner plexiform layer

MAVC: mejor agudeza visual corregida

NFA: Non-Flow Area

NFL: nerve fiber layer

NVC: neovascularización coroidea

OCT: Optic Coherence Tomography

OCTA: Angiografía por OCT

OPL: outer plexiform layer

ORF: Outer Retina Flow

RD: retinopatía diabética

RPCP: radial peripapillary capillary plexus

SD-OCT: Spectral Domain-OCT

SiO: silicona

SS: signal strength

SSADA: Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography

SS-OCT: Swept Source Optic Coherence Tomography

SVP: superficial vascular plexus

TD-OCT: Temporal Domain Optic Coherence Tomography

VN= valores normales

VD: Vessel Density

VPP: vitrectomía vía pars plana

Resumen

El desprendimiento de retina es una enfermedad cuya incidencia esta en continuo aumento. Los resultados funcionales tras la cirugía siguen estando muy por debajo de los valores deseados y las modernas técnicas de imagen han permitido identificar varias alteraciones estructurales relacionadas con el pronóstico funcional. La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) es una nueva técnica que ha abierto nuevas perspectivas para el estudio de la vascularización retino-coroidea. En este estudio retrospectivo se ha investigado la posible presencia de alteraciones microvasculares (flujo en el plexo vascular profundo y coriocapilar, densidad vascular y área de no flujo en el plexo superficial) tras la cirugía del DR utilizando la OCTA. Se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores normales publicados en la literatura. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas con respecto a los controles. Debido a las limitaciones de este estudio, nuevos estudios prospectivos, randomizados y de gran tamaño muestral serán necesarios en futuro.

1. Introducción

1.1. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA)

Desde su introducción en la práctica clínica oftalmológica en el año 1991, la Tomografía de Coherencia Óptica (Optic Coherence Tomography - OCT) ha ido evolucionando con una extraordinaria rapidez, pasando desde los primeros modelos de dominio temporal (TD-OCT) a las de alta resolución actuales (Spectral Domain -OCT; SD-OCT y Swept Source OCT; SS-OCT) que nos permiten estudiar estructuras, como la coroides, que jamás se habían podido analizar con tal detalle ¹. El desarrollo de esta tecnología ha revolucionado el diagnóstico, la clasificación, el tratamiento y el seguimiento de las patologías retinianas con afectación macular. Una de las aplicaciones más recientes de esta tecnología es el estudio de la vascularización retiniana mediante una técnica llamada Angiografía por OCT (Angio-OCT o OCTA) ².

La base del funcionamiento de la OCTA es escanear repetidamente una zona de la retina y examinar los cambios producidos en las imágenes ². Calculando las diferencias en las señales del OCT adquiridos en el mismo punto, pero en tiempos distintos, la OCTA distingue objetos en movimiento diferenciándolos de los tejidos estáticos. Por tanto, permite generar señales de flujo y visualizar la red microvascular retiniana sin necesidad de usar colorantes (**Fig. 1**). Se generan imágenes por contraste de movimiento, basadas en el movimiento de los eritrocitos en los vasos sanguíneos, y se generan mapas de los vasos retinianos y coroides en 3D y de alta resolución que permite obtener datos estructurales y de flujo ³. Algoritmos como el Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography (SSADA) ayudan a disminuir el ruido en la detección del flujo y mejorar la visualización de la vascularización. Las fluctuaciones en el flujo sanguíneo en los vasos son transferidas a señales de decorrelación que permiten identificar los vasos y diferenciarlos de los tejidos estáticos.

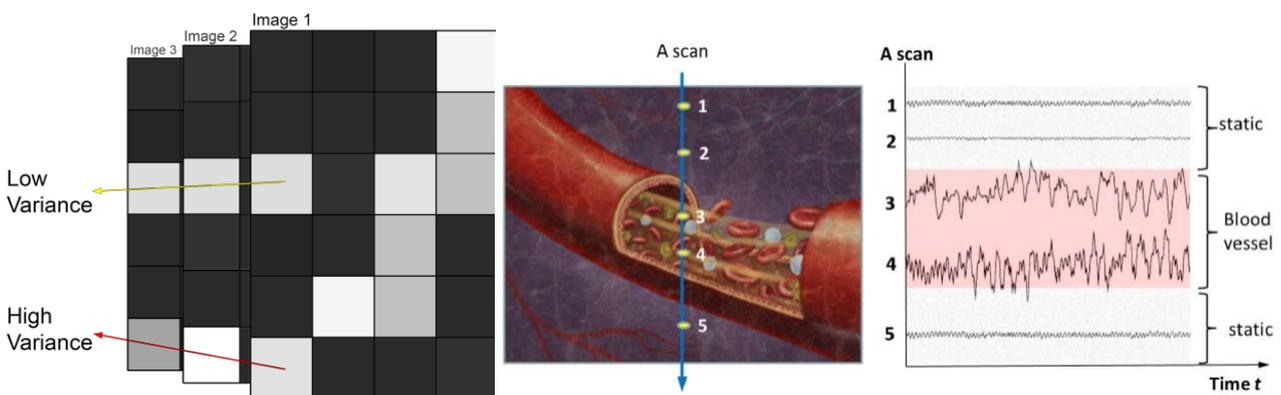


Figura 1: Mecanismo de funcionamiento del OCTA. Calculando las diferencias en las señales del OCT adquiridos en el mismo punto, pero en tiempos distintos, la OCTA distingue objetos en movimiento diferenciándolos de los tejidos estáticos, y por tanto permite generar señales de flujo y visualizar la red microvascular retiniana sin necesidad de usar colorantes. En la figura se ve como en los puntos 3 y 4 que corresponden al vaso retiniano se generan imágenes distintas, con elevada variabilidad, en el tiempo, mientras que en los puntos 1, 2 y 5 que corresponden a estructuras estáticas extravasculares no hay cambios o son mínimos. (modificado desde: Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina (Philadelphia, Pa) 2015;35:2163-80)

Las imágenes no están exentas de artefactos y pueden tener distintas causas entre ellas: 1) generación y/o adquisición de las imágenes; 2) características del ojo examinado y/o su patología; 3) movimientos oculares; 4) procesamiento de las imágenes ².

Los mayores problemas con el OCTA se deben a los artefactos de movimiento, por lo cual una correcta fijación es necesaria para obtener imágenes de calidad. Esto afecta especialmente los pacientes con baja agudeza visual y con escasa colaboración. Las imágenes *en face* permiten visualizar las redes vasculares en capas retinianas individuales. Sin embargo, la información tiene que interpretarse con cautela, ya que existen artefactos de proyección por los cuales los grandes vasos superficiales aparecen en imágenes de capas profundas que deberían ser avasculares. Una limitación de las imágenes *en face* es que mientras que la retina normal se segmenta con relativa fidelidad, en presencia de lesiones o cambios en el grosor de la retina se ven alteradas las reglas sobre las cuales se basa la segmentación ².

La OCTA ha demostrado su utilidad en la detección de cambios vasculares en la retinopatía diabética (RD), las oclusiones venosas, la retinopatía por células falciformes y la neovascularización coroidea (NVC). Además, se está proponiendo como sustituto de la angiografía fluoresceínica tradicional ya que esta tiene numerosas desventajas: 1) no permite separar los distintos plexos vasculares retinianos, ya que las imágenes se superponen; 2) es una prueba invasiva y no exenta de riesgos (vómitos, reacciones de hipersensibilidad y complicaciones cardiovasculares); 3) necesita mucho tiempo para su realización. Sin embargo, la OCTA es una prueba no invasiva, sin riesgos por la salud del paciente y de realización relativamente rápida. Además, la OCTA permite visualizar y estudiar las redes vasculares retiniana superficial, profunda y coriocapilar de manera independiente, e incluso estudiar el plexo retiniano intermedio que se ha podido identificar con esta nueva técnica . Actualmente su uso se ve limitado por el elevado coste de los aparatos, la presencia de una variedad de artefactos y la difícil interpretación de las imágenes.²

1.2. El desprendimiento de retina (DR)

El desprendimiento de retina (DR) regmatógeno consiste en una separación de la neuroretina del epitelio pigmentario de la retina (EPR), como consecuencia de una ruptura retiniana. Es una emergencia oftalmológica con una incidencia anual de aproximadamente 15,4-18,2 casos sobre 100.000 individuos ⁴ (pico de incidencia de 52,5/100.000 entre los 55 y los 59 años), con un riesgo individual de padecerlo en el curso de la vida de 0.6% . Además, la incidencia de esta enfermedad está en continuo aumento ⁴, debido a varios factores, entre los cuales destacan, el envejecimiento de la población general, la miopía (riesgo hasta 10 veces mayor que la población general) y la cirugía de catarata (el riesgo de desarrollar un DR regmatógeno se incrementa hasta 5,5 veces a los 10 años de la cirugía de cataratas)⁵ y otras cirugías intraoculares ^{5,6}. Desde la década de los años 90, se han conseguido estabilizar los resultados anatómicos de la cirugía del DR regmatógeno en valores de éxito superiores al 90% ^{6,7}. Además, la tasa de éxito

anatómico parece ser independiente del tipo de técnica quirúrgica empleada: Schaal et al, por ejemplo, demostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores de éxito anatómico obtenidos con las técnicas de cirugía escleral (86%) respecto a la vitrectomía vía pars plana (VPP) (90%) o una combinación de ambas técnicas (94%)⁷. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados anatómicos, los resultados funcionales aún están lejos de los valores deseables en términos de agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión de los colores⁸: en un estudio realizado por el Grupo de Retina del IOBA⁸, se determinó que sólo el 42% de los DR reaplicados quirúrgicamente obtienen una agudeza visual (AV) $\geq 20/40$ a los 3 meses, mientras que un 20% conservan valores inferiores a 20/100. Además, también en los pacientes con DR sin afectación mácula (DR mácula-ON), se observó una disminución de AV tras una cirugía exitosa⁸. Durante los últimos años, se han identificado diversos factores implicados en esa pérdida de función visual⁹. De esta forma, se reconoce claramente que la degeneración de los fotorreceptores tras el DR, tanto por necrosis como por apoptosis, es un evento fundamental para la pérdida de AV, así como otras modificaciones celulares, como la hipertrofia e hiperplasia de las células de Müller y de la glía⁹, que afectan significativamente a la recuperación funcional tras un DR. Gracias al empleo de las modernas técnicas de dominio espectral de alta resolución, se han podido estudiar en parte las modificaciones estructurales que siguen al DR, demostrándose, entre otras, cambios en la capa de los fotorreceptores, una disrupción de la línea de los elipsoides, alteraciones a nivel de la membrana limitante externa (external limiting membrane, ELM) y un incremento de la reflectividad de los fotorreceptores que además se relacionan con la AV final tras la cirugía¹⁰. Además, la retina desprendida sufre alteraciones vasculares e isquemia¹¹ que afecta especialmente a sus capas externas, ya que la nutrición de estas capas depende casi exclusivamente de la coriocapilar¹². Con la flujometría láser Doppler se ha demostrado una disminución del flujo coroideo mácula tras cerclaje, incluso en pacientes mácula-ON¹². Además, se ha demostrado una disminución del flujo retiniano peripapilar tras el uso de gas como taponador¹¹ y una disminución del flujo de la arteria oftálmica en las retinas desprendidas¹³. Estos cambios podrían relacionarse con los cambios estructurales y funcionales que afectan los pacientes con DR que a su vez son responsables de los malos resultados en términos de AV tras una cirugía exitosa.

1.3. Vascularización retiniana y coroides

La retina humana está vascularizada por el sistema coroideo y la arteria central de la retina. La mayor parte de flujo sanguíneo pertenece a la coroides (65-85%) y es vital por el mantenimiento de la retina externa¹⁴. El restante 20-30% del flujo pertenece a la arteria central de la retina, que nutre especialmente las capas más internas de la retina¹⁴. Los vasos terminales se organizan en 2 plexos¹⁴: el superficial o interno, que se localiza en la capa de células ganglionares, y el profundo o externo, que se halla entre las capas plexiforme interna (Inner Plexiform Layer-IPL), nuclear interna (Inner Nuclear Layer-INL) y plexiforme externa (Outer Plexiform Layer-OPL). Más recientemente, con el ayuda del OCTA, se ha identificado un plexo intermedio, localizado entre la capa de células ganglionares (Ganglion Cell Layer-GCL) y la INL¹⁵. Se han identificado

hasta 4 redes vasculares en la mácula (**Fig. 2**). El plexo vascular superficial (Superficial Vascular Plexus-SVP) se origina de la arteria central de la retina y se localiza básicamente en la GCL. Existen 2 plexos más profundos por encima y por debajo de la capa nuclear interna INL llamados plexo intermedio (Intermediate Capillary Plexus-ICP) y profundo (Deep Capillary Plexus-DCP) respectivamente, que se alimentan de anastomosis verticales desde el SVP. El cuarto plexo se denomina plexo capilar radial peripapilar (Radial Peripapillary Capillary Plexus-RPCP) y discurre paralelo a la capa de fibras nerviosas (Nerve Fiber Layer-NFL).

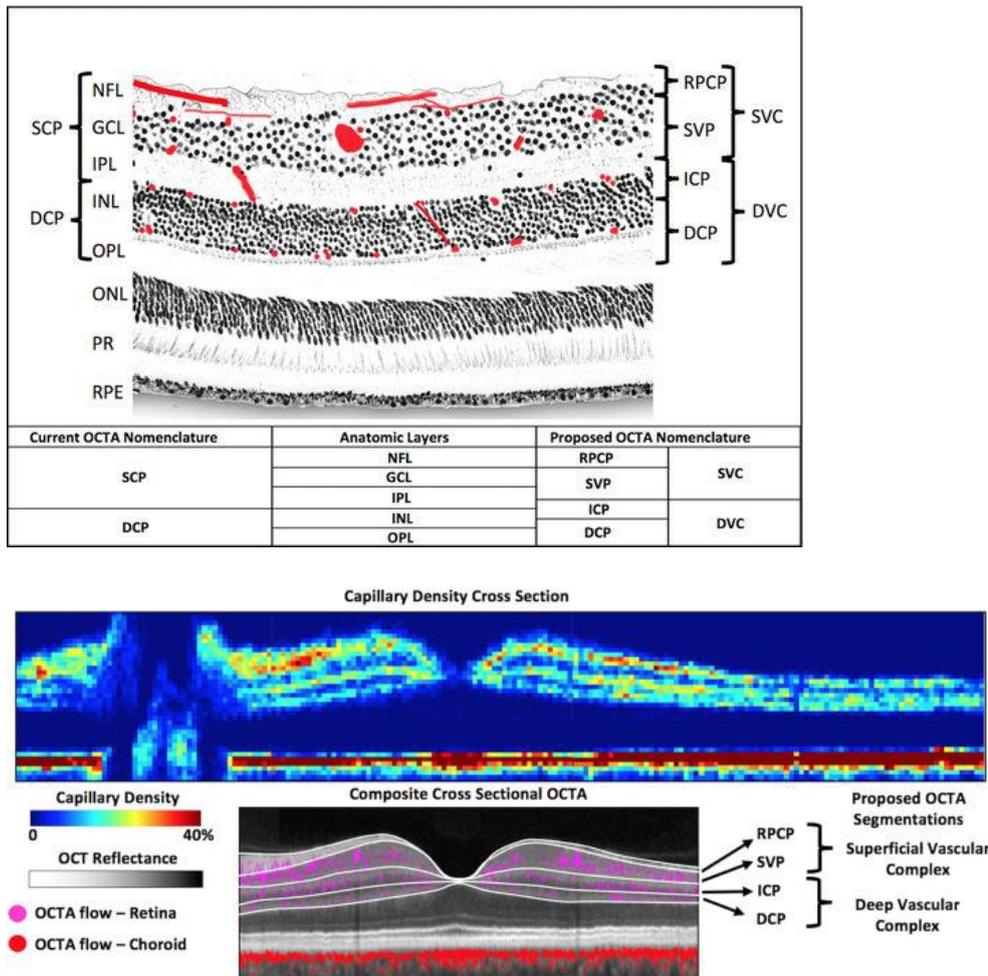


Figura 2: Localización de los plexos vasculares en OCT de acuerdo a la nueva clasificación del 2017 (OCT = optical coherence tomography, NFL = nerve fiber layer, GCL = ganglion cell layer, IPL = inner plexiform layer, INL = inner nuclear layer, OPL = outer plexiform layer plus Henle's fiber layer, ONL = outer nuclear layer, PR = photoreceptor layers, RPE = retinal pigment epithelium, OCTA = optical coherence tomography angiography, RPCP = radial peripapillary capillary plexus, SVP = superficial vascular plexus, ICP = intermediate capillary plexus, DCP = deep capillary plexus). (modificado desde: Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. Scientific reports 2017;7:42201)

Las distintas capas de la retina se identifican a través de un software de segmentación automática o semi-automática. Los angiogramas por OCTA del SVP se identifican desde el límite externo de la NFL al borde interno de la IPL, mientras que los del DCP se identifican desde el borde externo de la IPL al límite externo de la OPL. La capa avascular (Non-Flow Area- NFA) se identifica entre el límite externo de la OPL y el límite externo del EPR.³

En la coroides se distinguen 3 capas vasculares: la coriocapilar, la capa de Sattler y la capa de Haller ¹⁴. La coriocapilar es la capa más interna y está formada por capilares que característicamente están fenestrados ¹⁴. Esta estructura vascular es fundamental para la nutrición de la retina externa. La capa de Sattler está constituida por vasos de mediano calibre mientras que la capa de Haller, la más externa, está formada por vasos de gran calibre. Debido a su escasa accesibilidad, nuestros conocimientos sobre esta estructura vascular han sido siempre muy limitados. Sin embargo, gracias a la evolución de las técnicas de OCT, hoy es posible estudiar en detalle la coroides. Algoritmos de estudio como el EDI (Enhanced Depth Imaging) permiten obtener imágenes de gran calidad de la coroides y estudiar el espesor coroideo (EC) *in vivo* de forma no automática ¹. Con este método el foco se posiciona más posteriormente, a nivel del interfase escleral, y se obtienen imágenes a todo espesor y repetibles de la coroides (**Fig. 3**) ¹.

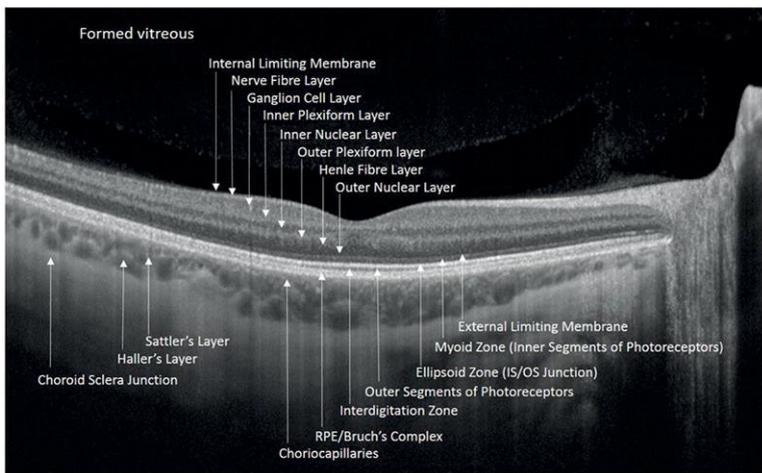


Figura 3: imagen de OCT donde se aprecian las distintas capas de la coroides (<https://www.opticianonline.net/>)

Varios estudios han investigado posibles cambios en el EC tras la cirugía del DR. Miura et al. ¹⁶ han demostrado un incremento transitorio del EC subfoveal tras cerclaje durante el primer mes postquirúrgico. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al ojo contralateral. En un estudio retrospectivo Odrobina et al. describieron un incremento estadísticamente significativo del EC en pacientes operados de DR mácula-OFF con respecto al ojo adelfo ¹⁷. También se ha demostrado una disminución del EC tras el uso de aceite de silicona como taponador .

2. Justificación

El desprendimiento de retina constituye un importante problema de salud pública. Aunque la incidencia de esta enfermedad sea relativamente baja, su frecuencia va en aumento debido al fuerte incremento del riesgo de desarrollar esta enfermedad con el envejecimiento y con la cirugía de cataratas. Además, a pesar de que la cirugía reparadora del DR sea eficaz en más del 90% de los casos en los cuales se consigue reaplicar la retina, la gran mayoría de los pacientes mantiene AV muy bajas (hasta un 20% de los pacientes cercanos al límite de la ceguera legal en España). Por tanto, el coste económico y social de esta enfermedad es muy elevado. La identificación de factores relacionados con un mal resultado funcional tras la cirugía del DR, podría permitir seleccionar aquellos pacientes que necesiten un tratamiento neuroprotector adyuvante a la cirugía y, a la vez, permitir el desarrollo de nuevos medicamentos. Las OCTs de alta resolución han permitido identificar varias alteraciones estructurales relacionadas con los resultados funcionales tras la cirugía del DR, pero no permiten el estudio de la red microvascular retiniana. Sin embargo, se han demostrado cambios en el flujo vascular retiniano y coroideo tras el DR. En este sentido, la OCTA es la única tecnología que puede permitir la identificación de los cambios microvasculares en los distintos plexos vasculares retinianos, cambios que también podrían ser biomarcadores relacionados con los resultados funcionales. Esta aproximación es absolutamente original, dado que es la primera vez que se analizan los cambios vasculares tras la cirugía del DR con una nueva tecnología como la OCTA.

3. Hipótesis

Las alteraciones microvasculares que se producen en el área mácula tras el DR pueden ser detectadas y cuantificadas mediante la tecnología OCTA

3.1. Objetivo principal

Descubrir los cambios microvasculares asociados al DR en el área mácula: estado del flujo sanguíneo en el DCP y CCP, densidad vascular (Vessel Vensity, VD) y NFA.

3.2. Objetivos secundarios

- Estudiar las posibles diferencias en los parámetros de flujo sanguíneo en el DCP y CCP, VD y NFA entre DR mácula-on y mácula-off
- Comparar los valores obtenidos en los parámetros de flujo sanguíneo en el DCP y CCP, VD y NFA en OCTA 3x3mm con los valores normales (VN) publicados en la literatura
- Evaluar los cambios en el EC tras la cirugía del DR regmatógeno medidos por OCTA
- Evaluar la presencia de alteraciones estructurales en la retina tras cirugía del DR

4. Materiales y Métodos

Este estudio es parte del Proyecto de Tesis Doctoral “Estudio Retina 4 Fase 3” y ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) y ha sido realizado respetando los términos de la Declaración de Helsinki y respetando la normativa vigente en el tratamiento de datos clínicos (Ley Organica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). Todas las pruebas han sido realizadas e interpretadas por el mismo operador (S.D.L.) en el HCUV.

4.1. Características del estudio

Estudio clínico observacional, retrospectivo de casos y controles. Se revisaron las historias clínicas y las imágenes tomográficas de pacientes intervenidos de DR regmatógeno en el HCUV desde el 1 de enero de 2015 hasta el 1 de junio de 2017.

Variables Clínicas:

Se recogieron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, mejor agudeza visual corregida (MAVC), tipo de DR (mácula-ON/OFF), técnica quirúrgica empleada (cerclaje, VPP, y en su caso el calibre usado [20G, 23G, 25G] o ambas), tipo de taponador empleado (gas (C3F8, SF6) o silicona (SiO)) y el tiempo transcurrido desde la cirugía (**Tabla 1**).

Los valores de MAVC registrados en escala decimal se convirtieron a la escala logMAR usando la fórmula:

AV en logMAR= \log_{10} AV decimal

Variables tomográficas:

Se registró el EC usando el OCT Heidelberg (Spectralis HRAII+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) y los siguientes parámetros relacionados con la vascularización mediante el uso del Angio-OCT RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, California, EE.UU.): extensión de la NFA (mm²), ORF (mm²), CCF (mm²) y VD (%).

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes intervenidos de DR regmatógeno primario operados en el HCUV desde el 1 de enero de 2015 hasta el 1 de junio de 2017.

Con el fin de reducir las limitaciones del estudio y de obtener la mejor calidad en las imágenes, solamente fueron incluidos aquellos pacientes con retina reaplicada tras un solo procedimiento quirúrgico, con independencia del procedimiento quirúrgico realizado (cerclaje, VPP o una combinación de ambas) en los cuales se había realizado un OCTA y un EDI-OCT en algún momento durante el seguimiento postquirúrgico.

Se excluyeron todos aquellos pacientes con alteraciones estructurales retinianas postquirúrgicas evaluadas previamente mediante oftalmoscopia posterior y estudio topográfico que pudiesen interferir en la

segmentación automática o incrementar los de movimiento del OCTA (pacientes con agujero mácular secundario, membranas epirretinianas con cambios intrarretinianos, edema mácular, blebs y pliegues retinianos). También se excluyeron pacientes con miopía $\geq 6D$, aquellos pacientes con cirugías y enfermedades oculares previas a la cirugía del DR, vitreorretinopatía proliferante pre y postquirúrgica, presión intraocular (PIO) pre y postquirúrgica $>21\text{mmHg}$, fluido sub-retiniano persistente con afectación mácular, HTA no controlada y diabetes mellitus.

Además, se excluyeron todas aquellas imágenes con índice de calidad de imagen insuficiente (signal strength-SS, < 40)

Características demográficas y clínicas de la población a estudio

En la **Tabla 1** se resumen las características demográficas y clínicas de base de la población a estudio.

Características demográficas y clínicas de base	
Número de pacientes	15
Número de ojos	15
Edad (años) media \pm DE	57,33 \pm 8,79
Sexo (n, %)	
Mujeres	7 (46,7)
Hombres	8 (53,3)
Ojo afecto (n, %)	
Derecho	6 (40)
Izquierdo	9(60)
Estado preoperatorio de la mácula (n, %)	
mácula-on	7 (46,7)
mácula-off	8 (53,3)
Tiempo transcurrido desde la cirugía (meses) media \pm DE	10,6 \pm 7,1
Tipo de cirugía (n, %)	
VPP	
25G	5(33,3)
23G	3 (20)
20G	2(13,3)
Cerclaje	1(6,7)
Cerclaje+VPP	4(26,7)
Taponador	
SiO	1(6,7)
SF ₆	2(13,3)
C ₃ F ₈	12(80)

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de base de la población a estudio (DE= desviación estándar; MAVC= mejor agudeza visual corregida; VPP= vitrectomía vía pars plana; SiO= sililicona)

Se incluyeron un total de 15 pacientes (n=7 mácula-on; n= 8 mácula-off). La MAVC postquirúrgica media fue de 0,62 logMAR \pm 0,78 (mácula-on= 0,43 logMAR \pm 0,72; mácula-off= 0,78 logMAR \pm 0,85).

4.3. Metodología

4.3.1. Medida del espesor coroideo (EC) y alteraciones estructurales

Se midió el EC sub-foveal (μm) de ambos ojos (AO) a partir de imágenes capturadas con protocolo EDI utilizando el OCT Heidelberg (Spectralis HRAII+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). Las imágenes fueron capturadas con una resolución axial de $3,5 \mu\text{m}$ y una velocidad de escaneo de 40.000 A-scans/s utilizando un protocolo de 7 líneas “raster” de 9mm con 1536 A-scans/línea con el apoyo de sistema de seguimiento automatizado del fondo de ojo (TruTrack Active Eye Tracking). Las medidas de EC se obtuvieron utilizando el instrumento de medida manual incluido en el software (caliper) desde el borde externo del EPR hasta el borde interno de la esclera, por debajo del punto de máxima depresión foveal (**Fig. 4**). Se realizaron 3 medidas por cada imagen y se consideró el valor medio de estas. Todas las medidas se realizaron entre las 15:00 y las 19:00h para evitar la variabilidad circadiana de los valores de EC ¹⁸.

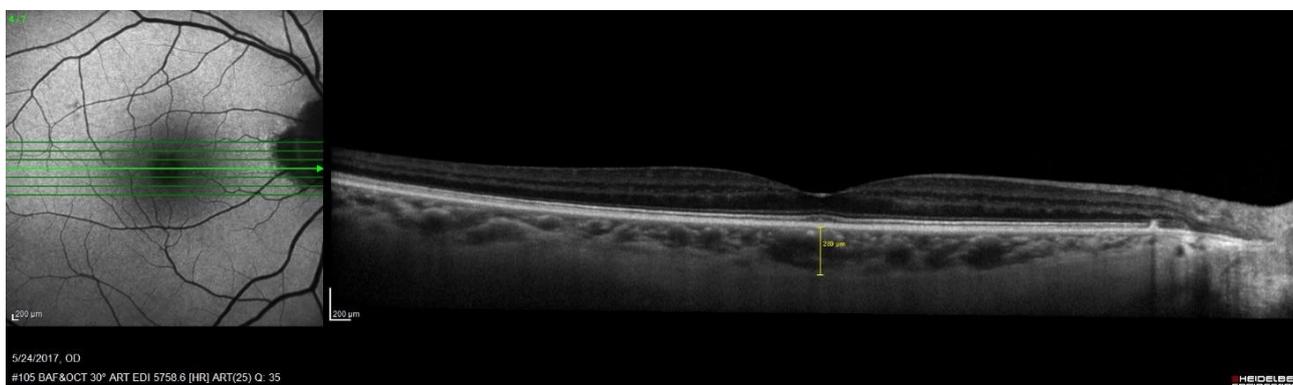


Figura 4: ejemplo de medición del EC (EC= espesor coroideo). Imagen capturada con protocolo EDI utilizando el OCT Heidelberg (Spectralis HRAII+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

A partir de las mismas imágenes se valoró la presencia de eventuales alteraciones en retina externa (desde la OPL hasta el EPR) y/u interna (desde la INL hasta la ILM) en el área mácular.

4.3.2. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA)

El OCTA utilizado en este estudio fue el RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, California, EE.UU.) con el software AngioVue (v. 2016.1.0.26) . Este aparato tiene una tasa de A-scan de 70,000 escáneres por segundo, usando una fuente de luz de 840nm y un ancho de banda de 45nm. La resolución axial es de 5mm con una longitud máxima de barrido de 15mm. Se obtuvieron imágenes en modo de escáner volumétrico de 3x3mm y 6x6mm centrado en la fovea con una tasa de A-scan de 70kHz en AO. Cada escáner volumétrico consiste en 304x304 A-scans con 2 B-scans consecutivos en cada posición. Se realizan dos escáneres volumétricos orientados en ángulo recto con el fin de corregir los artefactos debidos al movimiento.

Se obtuvieron datos de flujo del DCP (Outer Retina Flow-ORF) y coriocapilar (Choroid Cap Flow-CCF), se midió la zona de ausencia de flujo mácular (NFA) y se calculó la VD del SVP. El OCT segmenta de manera automática el SVP en una zona entre 3 y 15 μm por debajo de la ILM, el DCP en una zona entre 15 y 70 μm por debajo de la ILM y el CCP en una zona entre 30 y 60 μm por debajo del EPR.

4.3.2.1. Análisis de Flujo

El índice de flujo es el valor medio de decorrelación (correlacionado con la velocidad de flujo) en el área seleccionada. La DCP y la CCP se evaluaron en el área central con un radio de 1mm desde el centro de la fóvea (**Fig. 5 y 6**). El valor medio de flujo en el DCP en la población normal usado en la comparación estadística es de 1.56 ± 0.09 ¹⁹ y $1.97 \text{ mm}^2 \pm 0.04$ por el CCP¹⁹. Los VN están disponibles solo para OCTA de 3x3mm.



Figura 5: Captura de pantalla correspondiente al análisis del flujo en el DCP en OCTA de 3x3mm (izquierda) y 6x6mm (derecha). Imagen tomada con RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, California, EE.UU.) (DCP= Deep Capillary Plexus; OCTA: optic coherence tomography angiography).

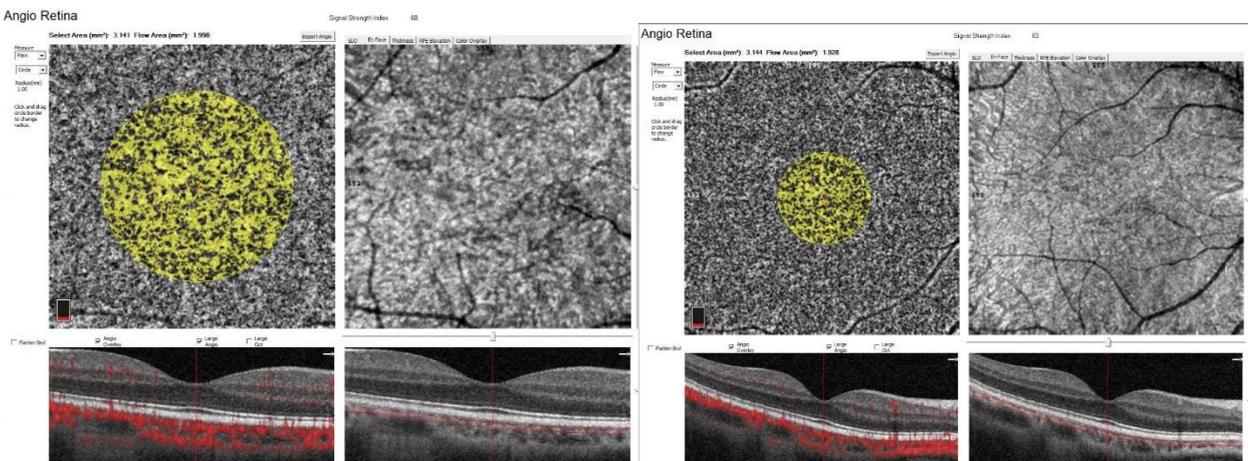


Figura 6: ejemplo de análisis de flujo en CCP con OCTA 3x3mm (izquierda) y 6x6mm (derecha). Imagen tomada con RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, California, EE. UU.) (CCP= Choroidal Capillary Plexus; OCTA: Optic Coherence Tomography Angiography)

4.3.2.2. Non Flow Area (NFA)

La NFA se detectó usando el software de detección automática del aparato (**Fig. 7**). El software en dotación analiza exclusivamente el SVP. El valor medio en la población normal usado en la comparación estadística es de $0.28 \text{ mm}^2 \pm 0.1$ ²⁰. Los VN están disponibles solo para OCTA de 3x3mm.

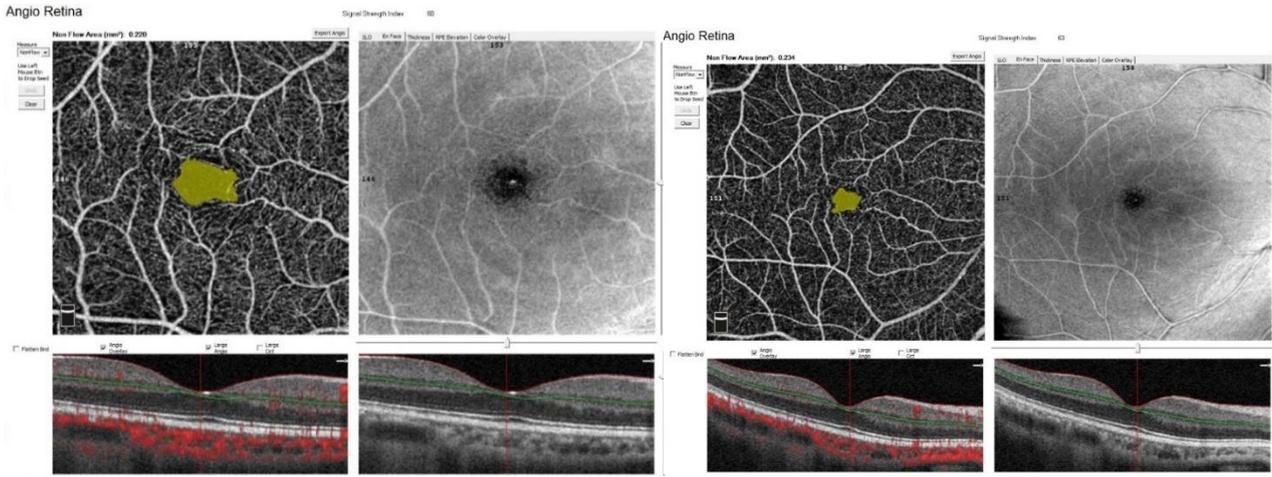


Figura 7: ejemplo de análisis de NFA con OCTA 3x3mm (izquierda) y 6x6mm (derecha). Imagen tomada con RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, California, EE. UU.) (NFA: Non Flow Area; OCTA: Optic Coherence Tomography Angiography)

4.3.2.3. Densidad Vascolar (VD)

La VD indica el porcentaje de píxeles positivos al flujo sobre el total de píxeles en el área de estudio. El porcentaje de vasos se definió en sectores basados en el ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): imagen completa (Whole Image), zona foveal (Fovea), parafoveal (ParaFovea), de la hemi-retina superior (Superior-Hemi) e inferior (Inferior-Hemi), temporal (Tempo), superior (Superior), nasal (Nasal) e inferior (Inferior) (**Fig. 8**). El software en dotación analiza exclusivamente el SVP.

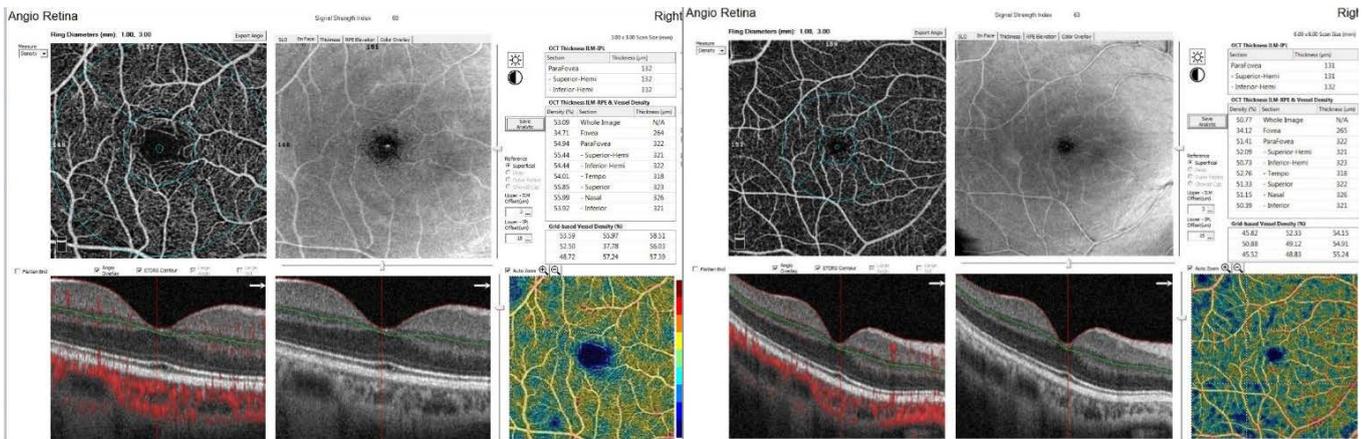


Figura 8: ejemplo de análisis de VD con OCTA 3x3mm (izquierda) y 6x6mm (derecha). Imagen tomada con RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, California, EE. UU.) (VD: Vessel Density; OCTA: Optic Coherence Tomography Angiography)

Los valores normales en la población general²⁰ utilizados para la comparación estadística se reflejan en la **Tabla 2**. Los VN están disponibles solo para OCTA de 3x3mm.

Sector VD	Valores Control
Whole image	52.58± 3.22
Fovea	31.52± 4.87
Parafovea	54.33± 3.50
Temporal	53.18± 3.73
Nasal	53.34± 3.72
Superior	55.13± 4.75
Inferior	55.58± 3.80

Tabla 2: valores normales de VD en la población general (Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:OCT211-23)

4.4. Análisis estadístico

Los datos estadísticos se analizaron con el software SPSS (v.21.0, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Se consideraron como casos los ojos intervenidos de DR y como controles los ojos adelfos. Se crearon los siguientes grupos: total de los DRs (Grupo 1; G1), DRs mácula-on (Grupo 2; G2), DRs mácula-off (Grupo 3; G3), total de los ojos contralaterales (Grupo 4; G4), ojos contralaterales de los DRs mácula-on (Grupo 5; G5), ojos contralaterales de los DRs mácula-off (Grupo 6; G6). Se compararon G1 versus (vs) G4, G2 vs G3, G2 vs G5, G3 vs G6 y se compararon los valores obtenidos con los VN publicados en la literatura. Se usó el test exacto de Fisher para comparación de las alteraciones estructurales y el t-test para EC, flujo DCP y CCP, VD y NFA. Se consideraron como significativos valores de $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1. Flujo del plexo vascular profundo (DCP)

Los valores medios de flujo en el DCP fueron de $1,210 \text{ mm}^2 \pm 0,147$ en los casos (mácula-on= $1,211 \text{ mm}^2 \pm 0,155$; mácula-off= $1,210 \text{ mm}^2 \pm 0,151$) y de $1,210 \text{ mm}^2 \pm 0,129$ en los controles (mácula-on= $1,203 \text{ mm}^2 \pm 0,086$; mácula-off= $1,217 \text{ mm}^2 \pm 0,168$) tras medición con el protocolo 3x3mm.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 ($p=0,993$; t-test), G2 vs G5 ($p=0,919$; t-test) y G3 vs G6 ($p=0,654$; t-test).

Los valores medios de flujo en el DCP fueron de $1,259 \text{ mm}^2 \pm 0,105$ en los casos (mácula-on= $1,258 \text{ mm}^2 \pm 0,117$; mácula-off= $1,260 \text{ mm}^2 \pm 0,092$) y de $1,269 \text{ mm}^2 \pm 0,064$ en los controles (mácula-on= $1,253 \text{ mm}^2 \pm 0,053$; mácula-off= $1,282 \text{ mm}^2 \pm 0,069$) tras medición con el protocolo 6x6 mm.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 ($p=0,965$; t-test), G2 vs G5 ($p=0,931$; t-test) y G3 vs G6 ($p=0,822$; t-test).

Los valores de flujo en DCP en OCTA 3x3mm fueron significativamente más bajos en G1 ($p=0,000$), G2($p=0,001$), G3 ($p<0,002$) y G4 ($p=0,001$) al compararse con los VN (**Tabla 3**).

	<i>G1 vs VN</i>	<i>G4 vs VN</i>	<i>G2 vs VN</i>	<i>G3 vs VN</i>
<i>p-valor(t-test)</i>	0,000	0,001	0,001	0,002

Tabla 3: p-valores resultados de la comparación de los valores de flujo en el DCP en OCTA 3x3mm con los VN correspondientes publicados en la literatura por Ghassemi et al. (Ghassemi F, Fadakar K, Bazvand F, Mirshahi R, Mohebbi M, Sabour S. *The Quantitative Measurements of Vascular Density and Flow Areas of Macula Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Volunteers. Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2017;48:478-86.). G1=total de los DRs; G2= DRs mácula-on; G3= DRs mácula-off, G4= total de los ojos contralaterales; VN= valores normales.

5.2. Flujo de la coriocapilar (CCP)

Los valores medios de flujo en el CCP fueron de $1,859 \text{ mm}^2 \pm 0,090$ en los casos (mácula-on= $1,876 \text{ mm}^2 \pm 0,062$; mácula-off= $1,839 \text{ mm}^2 \pm 0,118$) y de $1,875 \text{ mm}^2 \pm 0,049$ en los controles (mácula-on= $1,886 \text{ mm}^2 \pm 0,046$; mácula-off= $1,862 \text{ mm}^2 \pm 0,052$) tras medición con el protocolo 3x3mm. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 ($p=0,483$; t-test), G2 vs G5 ($p=0,740$; t-test) y G3 vs G6 ($p=0,347$; t-test).

Los valores medios de flujo en el CCP fueron de $1,846 \text{ mm}^2 \pm 0,062$ en los casos (mácula-on= $1,865 \text{ mm}^2 \pm 0,058$; mácula-off= $1,820 \text{ mm}^2 \pm 0,064$) y de $1,845 \text{ mm}^2 \pm 0,036$ en los controles (mácula-on= $1,849 \text{ mm}^2 \pm 0,040$; mácula-off= $1,833 \text{ mm}^2 \pm 0,040$) tras medición con el

protocolo 6x6mm. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 (p= 0,231; t-test), G2 vs G5 (p= 0,560; t-test) y G3 vs G6 (p= 0,403; t-test).

Los valores de flujo en CCP en OCTA 3x3mm fueron significativamente más bajos en G1 (p=0,001), G2 (p=0,007), G3 (p<0,043) y G4 (p=0,049) al compararse con los VN (**Tabla 4**).

	G1 vs VN	G4 vs VN	G2 vs VN	G3 vs VN
p-valor(t-test)	0,001	0,049	0,007	0,043

Tabla 4: p-valores resultados de la comparación de los valores de flujo en el CCP en OCTA 3x3mm con los VN correspondientes publicados en la literatura por Ghassemi et al. (Ghassemi F, Fadakar K, Bazvand F, Mirshahi R, Mohebbi M, Sabour S. *The Quantitative Measurements of Vascular Density and Flow Areas of Macula Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Volunteers. Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2017;48:478-86.). G1=total de los DRs; G2= DRs mácula-on; G3= DRs mácula-off, G4= total de los ojos contralaterales; VN= valores normales.

5.3. Non Flow Area (NFA)

Los valores medios de NFA fueron de 0,261 mm²± 0,155 en los casos (mácula-on= 0,242 mm²± 0,179; mácula-off= 0,284 mm²± 0,134) y de 0,246 mm²± 0,084 en los controles (mácula-on= 0,205 mm²± 0,064; mácula-off= 0,286 mm²± 0,086) tras medición con el protocolo 3x3mm. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 (p= 0,651; t-test), G2 vs G5 (p= 0,618; t-test) y G3 vs G6 (p= 0,449; t-test).

Los valores medios de NFA fueron de 0,363 mm²± 0,172 en los casos (mácula-on= 0,337 mm²± 0,151; mácula-off= 0,399 mm²± 0,210) y de 0,317 mm²± 0,071 en los controles (mácula-on= 0,289 mm²± 0,046; mácula-off= 0,340 mm²± 0,080) tras medición con el protocolo 6x6mm. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 (p= 0,565; t-test), G2 vs G5 (p= 0,431; t-test) y G3 vs G6 (p= 0,181; t-test).

En la **Tabla 5** se resumen los p-valores (t-test) relativos a la comparación con los VN. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (p>0,05).

	G1 vs VN	G4 vs VN	G2 vs VN	G3 vs VN
p-valor (t-test)	0,669	0,15	0,596	0,951

Tabla 5: resultados estadísticos de la comparación entre los valores de NFA obtenidos en el estudio con los VN publicados por Coscas et al. (Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. *Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:OCT211-23). G1=total de los DRs; G2= DRs mácula-on; G3= DRs mácula-off, G4= total de los ojos contralaterales; VN= valor normal.

5.4. Densidad Vascular (VD)

Las **Tablas 6 y 7** resumen los valores de VD y los valores de p (t-test) resultantes de la comparación entre los varios grupos de estudio. En ningún caso se observaron diferencias

estadísticamente significativas. La **Tabla 8** muestra los resultados de la comparación entre los datos obtenidos en la muestra a estudio y los valores medios normales descritos en la literatura. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de VD global ($p < 0,05$) en todos los grupos de estudio. Cuando se compararon los valores obtenidos en los DR macula-on vs controles normales se encontraron diferencias significativas en la VD global, parafovea, temporal e inferior ($p < 0,05$). Cuando se compararon los valores obtenidos en los DR macula-off vs controles normales se encontraron diferencias significativas en la VD global, parafovea, nasal, superior e inferior ($p < 0,05$). Cuando se compararon los valores obtenidos en los controles macula-off vs controles normales se encontraron diferencias significativas en la VD global, parafovea, temporal, nasal, superior e inferior ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre controles macula-on y controles normales ($p > 0,05$).

		Whole image	Fovea	Parafovea	Superior-Hemi	Inferior-Hemi	Temporal	Nasal	Superior	Inferior
VD(% ± DE) OCTA 3x3MM	G4	48,00±4,09	30,42±4,29	50,08±4,51	50,12±4,74	50,06±4,67	50,01±4,04	49,83±4,66	50,37±5,31	50,19±5,07
	G5	49,95±3,22	32,07±2,86	51,95±3,77	52,43±3,52	51,50±4,50	52,02±3,43	51,44±4,08	53,02±3,61	51,40±5,14
	G6	46,05 ±4,12	28,77±5,03	48,21±4,65	47,80±4,87	48,62±4,71	48,02±3,79	48,22±4,93	47,72±5,63	48,98±5,09
	G1	45,53±6,16	31,60±5,08	46,90±6,65	47,06±6,71	46,77±6,63	47,28±5,60	46,47±7,00	47,51±7,78	46,80±7,36
	G2	46,01±6,97	33,72±3,36	47,04±7,50	47,10±7,66	47,05±7,35	47,42±5,79	46,93±8,99	47,73±9,04	46,89±8,13
	G3	47,96±5,67	28,12±5,90	46,75±6,23	47,07±6,14	46,43±6,35	47,12±5,91	45,99±5,16	47,30±7,17	46,69±7,12
VD(% ± DE) OCTA 6x6MM	G4	45,90±3,00	32,01±3,12	47,61±4,17	47,27±4,19	47,95±4,44	48,32±4,11	47,45±4,82	46,81±4,62	47,85±5,51
	G5	47,31±2,54	32,99±2,17	28,82±3,48	49,04±3,20	48,60±3,89	49,59±3,88	48,57±3,59	49,03±2,92	47,81±4,34
	G6	43,97±3,05	31,69±3,91	46,03±4,48	45,30±4,25	46,78±5,00	47,08±3,91	45,34±6,10	44,62±4,54	47,09±5,18
	G1	44,15±4,61	31,82±6,71	45,84±5,23	45,75±5,88	45,95±4,83	47,67±4,15	44,83±6,70	45,50±5,93	45,38±4,97
	G2	44,88±5,29	33,43±3,52	45,53±5,96	44,95±6,87	46,11±5,26	47,91±4,46	43,89±7,78	44,63±6,87	45,87±5,32
	G3	43,13±3,77	29,57±9,71	46,29±4,62	46,86±4,65	45,72±4,76	47,34±4,17	46,15±5,39	46,70±4,77	44,94±5,02

Tabla 6: valores de VD (% +DE) obtenidos en los casos y controles con el modo OCTA 3x3mm y 6x6mm (G1=total de los DRs; G2= DRs mácula-on; G3= DRs mácula-off, G4= total de los ojos contralaterales; G5= ojos contralaterales de los DRs mácula-on; G6= ojos contralaterales de los DRs mácula -off).

		Whole image	Fovea	Parafovea	Superior-Hemi	Inferior-Hemi	Temporal	Nasal	Superior	Inferior
VD (p valor: t-test) OCTA 3x3MM	G1 vs G4	0,227	0,522	0,156	0,182	0,146	0,155	0,156	0,278	0,173
	G2 vs G5	0,200	0,343	1,000	0,118	0,197	0,096	0,256	0,180	0,238
	G3 vs G6	0,190	0,583	0,397	0,243	0,169	0,217	0,119	0,298	0,226
	G2 vs G3	0,773	0,105	0,942	0,996	0,874	0,930	0,828	0,929	0,965
VD (p valor: t-test) OCTA 6x6MM	G1 vs G4	0,371	0,812	0,417	0,508	0,357	0,716	0,386	0,517	0,279
	G2 vs G5	0,295	0,781	0,231	0,180	0,333	0,467	0,174	0,124	0,429
	G3 vs G6	0,183	0,339	0,640	0,935	0,426	0,667	0,800	0,965	0,322
	G2 vs G3	0,543	0,350	0,817	0,604	0,899	0,829	0,589	0,576	0,810

Tabla 7: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la VD tras la realización del t-test ($p > 0,005$) (VD= vessel density; OCTA= optical coherence tomography angiography; DR= desprendimiento de retina; G1=total de los DRs; G2= DRs mácula-on; G3= DRs mácula-off, G4= total de los ojos contralaterales; G5= ojos contralaterales de los DRs mácula-on; G6= ojos contralaterales de los DRs mácula-off).

		Whole image	Fovea	Parafovea	Temporal	Nasal	Superior	Inferior
VD (p valor; t-test) OCTA 3x3MM	G1 vs VN	0,001	0,958	0,002	0,003	0,006	0,006	0,001
	G2 vs VN	0,047	0,134	0,042	0,039	0,141	0,101	0,030
	G3 vs VN	0,022	0,365	0,031	0,054	0,018	0,044	0,028
	G5 vs VN	0,074	0,626	0,146	0,404	0,265	0,174	0,075
	G6 vs VN	0,006	0,199	0,013	0,011	0,034	0,013	0,014

Tabla 8: valores de p (t-test) resultantes de la comparación de los datos obtenidos con respecto a los valores normales publicados de VD según Coscas et al. (Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:OCT211-23) VN: valores normales; G1=total de los DRs; G2= DRs mácula-on; G3= DRs mácula-off, G4= total de los ojos contralaterales; G5= ojos contralaterales de los DRs mácula-on; G6= ojos contralaterales de los DRs mácula -off.

5.5. Espesor Coroideo (EC)

El EC medio fue de 225,2 $\mu\text{m} \pm 116,7$ en los casos (mácula-on= 220,57 $\mu\text{m} \pm 108,53$; mácula-off= 229,25 $\mu\text{m} \pm 130,80$) y 237,4 $\mu\text{m} \pm 103,4$ en los controles (mácula-on= 239,57 $\mu\text{m} \pm 95,88$; mácula-off= 235,5 $\mu\text{m} \pm 116,20$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse G2 vs G3 (p= 0,892; t-test), G1 vs G4 (p= 0,764; t-test), G2 vs G5 (p= 0,735; t-test) y G3 vs G6 (p= 0,871; t-test).

5.6. Alteraciones estructurales retinianas

Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de alteraciones en la retina externa comparando DR mácula-off vs mácula-on (100% vs 28,57%; p= 0,007, test exacto de Fisher). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de alteraciones en la retina interna comparando DR mácula-off vs mácula-on (75% vs 42,86; p= 0,315 test exacto de Fisher).

6. Discusión

El DR sigue siendo hoy día un reto para la Oftalmología ya que los resultados funcionales están lejos de lo deseado y todavía quedan por entender plenamente los mecanismos relacionados con la ausencia de recuperación en la AV tras la cirugía. Entre los cambios que ocurren tras el DR se han identificado una alteración del flujo coroideo ¹² y retiniano (relacionado con la producción de sustancias vasoconstrictoras como la Endotelina-1) ¹³. Estos cambios vasculares podrían estar entre los posibles factores relacionados con la pérdida visual. Hasta ahora el estudio in vivo de los cambios microvasculares retino-coroideos había sido muy limitado ya que técnicas como la AGF y la angiografía con verde de indocianina no tienen ni la resolución ni la precisión para identificar las distintas y complejas redes vasculares encargadas de la nutrición de la retina, siendo, además, técnicas invasivas, costosas, económicamente y temporalmente, y que no están exentas de riesgos. Sin embargo, la reciente introducción de la OCTA ha abierto nuevas fronteras para el estudio angiográfico de la retina y ha demostrado su utilidad en enfermedades como la DMAE y la retinopatía diabética. En este estudio retrospectivo exploratorio se ha propuesto la posibilidad de utilizar esta nueva técnica de imagen para identificar eventuales cambios microvasculares en la retina y la coroides en pacientes intervenidos de DR. De acuerdo con nuestros conocimientos, este es el primer estudio jamás realizado en el cual se hayan obtenidos datos de flujo en DCP/CCP, NFA y VD en pacientes intervenidos de DR.

6.1. Materiales y Métodos

En este estudio, el tamaño muestral ha sido muy limitado en gran parte por las restricciones de los criterios de inclusión/exclusión. Entre otros se han excluido pacientes con miopía $\geq 6D$ ya que el espesor retino-coroideo suele estar disminuido en estos individuos de manera fisiológica. También se excluyeron pacientes con DM y HTA descontrolada ya que estas enfermedades tienen un efecto importante sobre el sistema vascular. Esto ha limitado de manera significativa el tamaño muestral ya que se trata de patologías con una gran prevalencia. Especial importancia se ha dado a la calidad de la imagen obtenida, ya que los artefactos suelen ser un problema constante con este tipo de técnica. En pacientes con bajas AV y dificultad en la fijación, opacidades de medios y escasos colaboradores, la obtención de imágenes de calidad suficiente ha sido un reto que también ha reducido significativamente el tamaño muestral.

6.1.1. Características demográficas y clínicas de la población a estudio

Se han estudiado pacientes en tiempos distintos desde la realización de la cirugía obteniendo un grupo no homogéneo de individuos a estudio. Las alteraciones encontradas, por tanto, podrían verse influenciadas por el tiempo transcurrido desde la cirugía, ya que se ha demostrado que algunas alteraciones en flujo coroideo son transitorias ¹². Sería necesario realizar un estudio prospectivo con un seguimiento en tiempos fijos tras la cirugía para poder averiguar si los eventuales cambios de la vascularización retiniana se modifican con el tiempo.

Una de las limitaciones más importantes del estudio es la ausencia de una evaluación preoperatoria con imágenes Angio-OCT de referencia con respecto a las cuales comparar los angiogramas post quirúrgicos. En el caso de los DR mácula-OFF esto sería imposible, ya que el OCTA no sería capaz de segmentar correctamente la retina. Sin embargo, en los pacientes mácula-ON la adquisición de imágenes preoperatorias permitiría realizar un estudio comparativo para valorar la presencia de cambios post quirúrgicos en el angiograma por OCT.

6.2. Metodología

6.2.1. Medida del espesor coroideo (EC) y alteraciones estructurales

En este estudio las medidas del EC se han realizado a partir de imágenes EDI con un patrón de 7 líneas obtenidas retrospectivamente. La imagen central, correspondiente al punto de fijación y en la cual se identifica el punto de máxima depresión foveal con respecto a las imágenes restantes, ha sido elegida como imagen de referencia para la realización de una medida única sub-foveal, sin tener en cuenta el volumen entero del área macular, limitando la interpretación de los resultados a este punto en concreto. En un futuro estudio prospectivo, medidas del entero volumen macular podrían ser más adecuadas.

6.2.2. Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA)

La OCTA es una técnica relativamente nueva, cuya fiabilidad y reproducibilidad están todavía por demostrar. La repetibilidad inter- e intra-observador ha demostrado ser muy alta. Faltan estudios con una serie larga de pacientes que permitan entender la importancia y las características de los patrones angiográficos encontrados y el significado práctico de los parámetros detectados a través de estos aparatos. Así mismo, no existen grandes estudios multicéntricos y randomizados que aporten valores de normalidad de parámetros como el flujo vascular, la NFA y la VD y sus cambios relacionados con factores como edad, longitud axial, raza y sexo que, previsiblemente, pueden influenciar sus valores.

Con arreglo a lo establecido en otros casos publicados en la literatura, se han incluido en el estudio sólo pacientes con un SS >40, lo que explica en parte el tamaño muestral reducido. En pacientes con escasa capacidad de fijación, como aquellos con baja AV o mala colaboración, resulta realmente difícil obtener imágenes de buena calidad ².

Uno de los mayores problemas es la necesidad de desarrollar algoritmos de segmentación automática que, de manera repetible y fiable, sean capaces de identificar las redes vasculares, también en caso de alteraciones estructurales y en ojos con escasa capacidad de fijación. Al mismo tiempo, deberían ser capaces de corregir eficazmente los artefactos de movimiento y de proyección. Estos últimos se deben a imágenes fantasma de los grandes vasos superficiales que generan sombras sobre las estructuras profundas, lo que puede resultar en una peor calidad de imagen de las estructuras vasculares profundas y una disminución facticia de los índices de flujo y VD ². También en nuestro caso se han podido identificar casi de manera constante artefactos de proyección que afectan los plexos profundos y la coriocapilar y esto podría ser una de las explicaciones a la ausencia de diferencias significativas entre casos y controles encontrada en nuestro trabajo, ya que es posible que los cambios microvasculares buscados no sean tan extendidos y la presencia de artefactos que reducen falsamente los datos de flujo y VD puede afectar gravemente la significatividad de los resultados debido al enmascaramiento de las eventuales alteraciones de flujo.

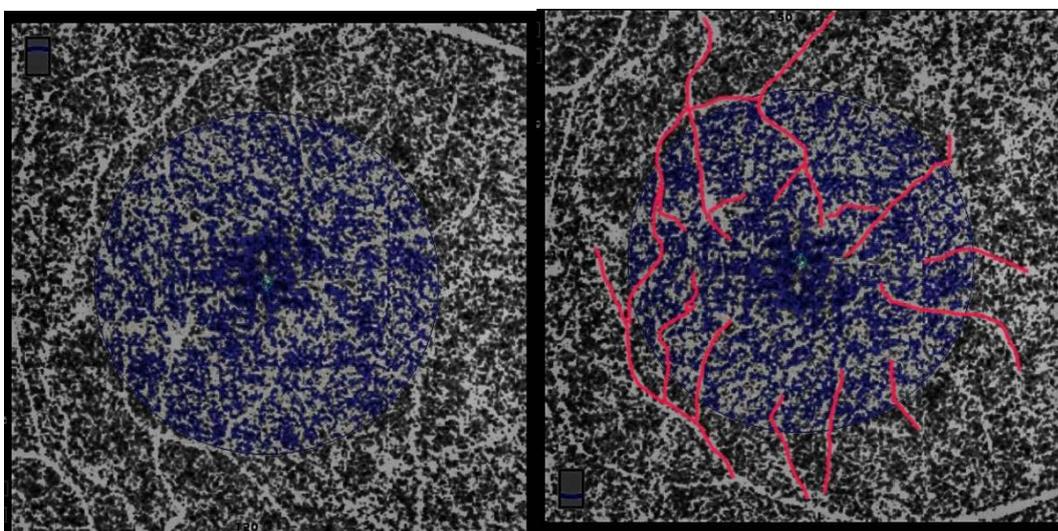


Figura 93: ejemplo de artefacto de proyección sobre coriocapilar en la OCTA. En rojo se resaltan los artefactos correspondientes a los grandes vasos retinianos sobre las coriocapilar.

6.3. Resultados

6.3.1. Análisis de Flujo

En este estudio no se han encontrado diferencias significativas en los valores de flujo en el DCP y CCP en los ojos intervenidos de DR. Estudios previos han identificado cambios en el flujo coroideo¹² y retiniano¹³ tras el DR. Sin embargo, las alteraciones en el flujo coroideo, medidas por flujometría Doppler, son aparentemente transitorias, y desaparecen aproximadamente tras el primer mes postquirúrgico. El tiempo transcurrido desde la cirugía en nuestros pacientes es siempre >1mes y presenta una gran variabilidad (\approx 3-18 meses). Esto podría explicar porque no se encuentran diferencias significativas, ya que al momento de la realización de las pruebas las eventuales alteraciones del flujo podrían estar ya resueltas. Los valores medios de flujo en el DVP y CCP encontrados en los DRs en nuestro estudio son inferiores a los VN en OCTA 3x3mm descritos en la literatura¹⁹ de manera estadísticamente significativa. Esto podría significar que hay una disminución del flujo en DVP y CCP tras la cirugía del DR. Sin embargo, también los valores de los ojos adelfos de nuestro estudio son significativamente inferiores a los VN. Por tanto, no se puede establecer en base a estos resultados si existe efectivamente una alteración del flujo en los DRs.

6.3.2. Non Flow Area (NFA)

En estudios previos la NFA varía entre 0,25 y 0,34 mm²(en OCTA 3x3mm)²⁰ en relación también con la edad que se acompaña de un incremento progresivo de la misma, probablemente relacionado con fenómenos vaso-oclusivos. Los valores obtenidos en nuestro estudio son congruentes con los VN y no se ha podido demostrar un incremento de la NFA en los DRs.

La identificación de la NFA se ha realizado con el software de detección automática incluido en el AngioVue. Este software permite realizar las medidas exclusivamente de manera automática, sin posibilidad de corregir los errores (frecuentes) de medición del aparato. Esto puede limitar severamente la interpretación de los resultados.

La NFA se valoró exclusivamente en el SVP, debido a que el software utilizado está diseñado y validado exclusivamente por este plexo. Sin embargo, se sabe que la gran parte de las alteraciones más o menos persistentes y que se relacionan con el pronóstico funcional tras el DR se encuentran en las capas externas¹⁰. Esto nos hace pensar que también eventuales alteraciones microvasculares deberían estar localizadas con más probabilidad a este nivel. Esta podría ser una de las razones por las cuales no se han encontrado diferencias significativas en

este parámetro. Sería por tanto interesante en un futuro poder obtener datos relativos al plexo profundo y a la coriocapilar.

6.3.3. Densidad Vascular (VD)

No se encontraron diferencias significativas entre los casos y los controles de nuestro estudio. En un estudio publicado recientemente ²⁰ se han identificado los valores normales de VD en una población sana obtenidos con el mismo aparato (AngioVue). En nuestra muestra, los valores medios de VD en los DRs son significativamente más bajos que los valores encontrados en este estudio. Esto deja la posibilidad que la ausencia de significación estadística encontrada en la comparación entre datos obtenidos en nuestra muestra pueda ser debida a las limitaciones de la misma. Sin embargo, también se encontraron diferencias significativas en los controles y por tanto es difícil establecer si existe realmente una disminución de la VD tras el DR. Se sabe que existen diferencias importantes en los valores normales en relación con la edad de los sujetos a estudio y después de los 60 años la VD es mayor en las mujeres, probablemente en relación con un menor “envejecimiento” vascular ²⁰. Es por tanto fundamental segmentar el análisis en grupos de edades para evitar errores de interpretación. En nuestro caso, la muestra es demasiado limitada para llevar a cabo una segmentación fiable.

Al igual que la NFA, la VD se ha podido evaluar exclusivamente en el plexo superficial por las limitaciones del software utilizado. También en este caso es posible que la ausencia de resultados significativos se relacione con la localización del plexo estudiado.

6.3.4. Espesor Coroideo (EC)

El EC tiene una elevada variabilidad interindividual (valores normales entre 272 y 448 μm), con gran variabilidad relacionada con edad, sexo y longitud axial ¹⁸. En este estudio el tamaño muestral es demasiado reducido para poder crear subgrupos de análisis del EC y se ha utilizado el ojo adelfo como control respecto al ojo afecto por el DR. El EC también varía según el sector mácular considerado. En este estudio se ha decidido valorar exclusivamente el espesor subfoveal y las conclusiones no se pueden extender al EC mácular global. No se observaron diferencias de EC en los DRs de nuestro estudio. Las alteraciones previamente identificadas son transitorias, y generalmente se resuelven tras el primer mes. En nuestro trabajo las medidas han sido obtenidas entre los 3 y los 18 meses. Por tanto, no se puede llegar a conclusiones relativas a los tiempos precoces tras la cirugía.

6.3.5. Alteraciones estructurales retinianas

Análogamente a cuanto reportado en otros estudios, en los DR mácula-off se han identificado alteraciones a cargo prevalentemente de la retina externa ¹⁰ encontrando diferencias

estadísticamente significativas con respecto a los mácula-on. Sin embargo, no se han podido relacionar estos cambios con alteraciones específicas en los parámetros angiográficos.

6.3.6. Limitaciones

Al ser un estudio retrospectivo, presenta todas las limitaciones relacionadas con este tipo de estudios. La AV ha sido registrada en escala decimal y solo a posteriori ha sido convertida a escala logMAR, lo que conlleva errores en la conversión entre escalas que no son equivalentes.

Existe una gran variabilidad en los tiempos de realización de la OCTA tras la realización de la intervención quirúrgica ($10,6 \pm 7,1$ meses). Las variaciones microvasculares podrían ser tiempo dependientes, ya que se sabe que, por ejemplo, el EC cambia transitoriamente en el primer mes tras la cirugía o pueden relacionarse con la presencia de un taponador. La ausencia de resultados significativos podría estar relacionada con esta falta de homogeneidad en este parámetro y en un futuro habría que tener en cuenta el tiempo de persistencia del taponador utilizado, especialmente SiO. Otros factores que habría que tener en cuenta y no ha sido posible recoger son: la extensión y localización del DR y de los desgarros, el tiempo de evolución del DR desde el diagnóstico hasta la cirugía, el uso y la extensión del láser, el volumen y el tiempo de persistencia del taponador.

También se debería investigar si existe una relación entre los parámetros angiográficos y los cambios entre AV pre- y postoperatoria, considerando además la presencia eventual de opacidades de medios no corregidas que pueden limitar la MAVC.

Una limitación de las imágenes Angio-OCT es que mientras que la retina normal se segmenta con relativa fidelidad, en presencia de lesiones o cambios en el grosor de la retina el software frecuentemente no es capaz de identificar correctamente las capas retinianas y, por tanto, se producen errores de segmentación ². Esto se podría resolver con un ajuste manual de los límites de segmentación, cosa que es demasiado difícil para ser aplicada en la práctica clínica, ya que se deberían segmentar manualmente cada uno de los 304x304 A-scans que realiza el aparato.

El software utilizado en este estudio presenta otras limitaciones: permite el análisis de flujo sólo en el DCP y en el CCP, dejando imposibilitado el estudio del SVP. De manera similar, permite el estudio de manera exclusiva de la VD y de la NFA del SVP sin posibilidad de obtener datos del DCP y del CCP que sería extremadamente interesante relacionar con los valores de flujo. Otra limitación importante es la manera con la cual el software identifica los plexos vasculares, ya que utiliza unos valores fijos predeterminados de corte desde estructuras

fácilmente reconocibles (ej.: identifica el SVP en una zona entre 3 y 15 μ m por debajo de la ILM). Esto no puede ser fiable ya que el grosor retiniano es variable ¹⁴.

En este estudio no se ha tenido en cuenta la variabilidad inter- e intra- observador debido al carácter retrospectivo del estudio. Aunque las pruebas hayan sido realizadas siempre por el mismo operador, es necesario confirmar la reproducibilidad de las pruebas realizadas.

7. Conclusiones

En nuestro estudio se ha investigado por primera vez la posible presencia de alteraciones microvasculares retino-coroideas mediante la OCTA en pacientes intervenidos de DR regmatógeno. Si bien no se observaron diferencias significativas dentro de la muestra en los parámetros de flujo sanguíneo en el DCP y CCP, VD y NFA, si se encontraron diferencias con respecto a los VN publicados en la literatura. No se observaron cambios en el EC, pero las alteraciones estructurales encontradas son congruentes con lo descrito en la literatura reciente. Aunque no se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a los controles, el carácter retrospectivo del estudio y el tamaño muestral limitado hacen que los resultados tengan que tomarse con cautela. Nuevos estudios prospectivos, randomizados y con un gran tamaño muestral serán necesarios en futuro.

8. Bibliografia

1. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology* 2008;146:496-500.
2. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2015;35:2163-80.
3. Chen C-L, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomedical Optics Express* 2017;8:1056-82.
4. Shah V, Hall N, Goldacre MJ. Retinal detachment in England: database studies of trends over time and geographical variation. *The British journal of ophthalmology* 2015;99:639-43.
5. Bjerrum SS, Mikkelsen KL, La Cour M. Risk of pseudophakic retinal detachment in 202,226 patients using the fellow nonoperated eye as reference. *Ophthalmology* 2013;120:2573-9.
6. Pastor JC, Fernandez I, Rodriguez de la Rua E, et al. Surgical outcomes for primary rhegmatogenous retinal detachments in phakic and pseudophakic patients: the Retina 1 Project--report 2. *The British journal of ophthalmology* 2008;92:378-82.
7. Schaal S, Sherman MP, Barr CC, Kaplan HJ. Primary retinal detachment repair: comparison of 1-year outcomes of four surgical techniques. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011;31:1500-4.
8. Di Lauro S, Castrejon M, Fernandez I, et al. Loss of Visual Acuity after Successful Surgery for Macula-On Rhegmatogenous Retinal Detachment in a Prospective Multicentre Study. *Journal of ophthalmology* 2015;2015:821864.
9. Fisher SK, Lewis GP, Linberg KA, Verardo MR. Cellular remodeling in mammalian retina: results from studies of experimental retinal detachment. *Progress in retinal and eye research* 2005;24:395-431.
10. dell'Omo R, Viggiano D, Giorgio D, et al. Restoration of foveal thickness and architecture after macula-off retinal detachment repair. *Investigative ophthalmology & visual science* 2015;56:1040-50.
11. Sato EA, Shinoda K, Kimura I, Ohtake Y, Inoue M. Microcirculation in eyes after rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Current eye research* 2007;32:773-9.
12. Sugawara R, Nagaoka T, Kitaya N, et al. Choroidal blood flow in the foveal region in eyes with rhegmatogenous retinal detachment and scleral buckling procedures. *The British journal of ophthalmology* 2006;90:1363-5.
13. Roldan-Pallares M, Musa AS, Hernandez-Montero J, Bravo-Llatas Sc C, Fernandez-Durango R. Retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy: central retinal artery blood velocities, intraocular pressure, and endothelin 1. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2013;33:1528-39.
14. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City UT1995.
15. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Scientific reports* 2017;7:42201.
16. Miura M, Arimoto G, Tsukahara R, Nemoto R, Iwasaki T, Goto H. Choroidal thickness after scleral buckling. *Ophthalmology* 2012;119:1497-8.
17. Odrobina D, Laudanska-Olszewska I, Gozdek P, Maroszyński M, Amon M. Influence of scleral buckling surgery with encircling band on subfoveal choroidal thickness in long-term observations. *BioMed research international* 2013;2013:586894.
18. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Current eye research* 2015;40:213-25.
19. Ghassemi F, Fadakar K, Bazvand F, Mirshahi R, Mohebbi M, Sabour S. The Quantitative Measurements of Vascular Density and Flow Areas of Macula Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normal Volunteers. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2017;48:478-86.
20. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative ophthalmology & visual science* 2016;57:OCT211-23.

9. Anexos

9.1. Comité ético y de investigación



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 26 de Marzo de 2015

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 26 de Marzo de 2015, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 15-219	ESTUDIO CLÍNICO MULTICÉNTRICO Y PROSPECTIVO PARA VALIDAR DOS BIOMARCADORES UBICADOS EN LOS GENES P53 Y MDM2 EN LA PREDICCIÓN DE LOS RESULTADOS FUNCIONALES DE LA CIRUGÍA DEL DESPRENDIMIENTO DE RETINA REGMATÓGENO CODIGO: BIO/VA23/14	IOBA IP: ITZIAR FERNANDEZ MARTINEZ OTROS INVESTIGADORES: JOSE CARLOS PASTOR, MARIA TERESA GARCIA GUTIERREZ RECIBIDO: 19-01-2015
-----------	--	--

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077





Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como **Secretaria de la Comisión de Investigación** del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado **“ESTUDIO CLINICO MULTICENTRICO Y PROSPECTIVO PARA VALIDAR DOS BIOMARCADORES UBICADOS EN LOS GENE P53 Y MDM2 EN LA PREDCIION D ELOS RESULTADOS FUNCIONALES DE LA CIRUGIA DEL DESPRENDIMIENTO DE RETINA REGMATOGENO”**, se encuentra en el momento de la última reunión de la Comisión de Investigación de 20 de marzo de 2015.

- Aprobado
 Pendiente de

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 20 de marzo de 2015

Fdo.: M^a Paz García García
Secretaria de la Comisión de Investigación