



Universidad de Valladolid



Trabajo de Fin de Máster

**MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS –
VITREO RETINA.**

CURSO 2023-2024

IOBA. Universidad de Valladolid

Estudio de la capacidad de detección de la neovascularización subretiniana en la OCT-angiografía en pacientes con miopía patológica.

Autor: Dra. Nhurt Angelina Revilla Rodríguez

Tutor: Dra. Rosa María Coco Martín

03 de Julio 2024

ÍNDICE

CURRICULUM VITAE	III
LISTA DE ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	V
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACION	4
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	6
MATERIAL Y METODOS	7
ANÁLISIS ESTADISTICO	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	13
LIMITACIONES	15
CONCLUSIONES	16
AGRADECIMIENTOS	17
BIBLIOGRAFIA	18
ANEXO I	21
ANEXO II	22

LISTA DE ABREVIATURAS

AV	<i>Agudeza visual</i>
EPR	<i>Epitelio Pigmentario de la retina</i>
FO	<i>Fondo de Ojo</i>
IOBA	<i>Instituto de Oftalmobiología Aplicada</i>
κ	<i>kappa de Cohen</i>
LA	<i>Longitud axial</i>
MA	<i>Miopía Alta</i>
MS	<i>Miopía simple</i>
MP	<i>Miopía patológica</i>
MNV	<i>Membrana Neovascular</i>
MMA	<i>Maculopatía miópica atrófica</i>
MMT	<i>Maculopatía miópica traccional</i>
MMN	<i>Maculopatía miópica neovascular</i>
OCT	<i>Optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)</i>
OCT - A	<i>Optical coherence tomography Angiography (angiografía por tomografía de coherencia óptica)</i>
ORCC	<i>Outer retina to choriocapilaris</i>
p	<i>Significancia estadística (p valor)</i>
ϕ	<i>Coeficiente de correlación (tamaño del efecto)</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciencies</i>
SS-OCT	<i>Optical coherence tomography Swept Source (tomografía de coherencia óptica de barrido)</i>

RESUMEN

Introducción: La Miopía Alta (MA) se define por una longitud axial (LA) >26mm, que favorece la aparición de cambios degenerativos en la retina, cuya presencia define la Miopía Patológica (MP). Una de esas complicaciones es la membrana neovascular (MNV) subretiniana o coroidea. La MNV miópica consiste en la aparición de vasos anormales en el área macular que pueden provocar sangrado, fibrosis, cicatrización y posteriormente atrofia y su estadio final se llama mancha negra de Fuchs por la hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina (EPR) alrededor de la MNV. Plex Elite 9000 (Carl Zeiss AC, Jena, Alemania) es un nuevo tipo de tomografía óptica de coherencia con tecnología swept-source (SS-OCT) y con módulo de OCT-angiografía (OCT-A), capaz de visualizar con más detalle el segmento posterior e identificar mejor las MNV en este grupo de pacientes, en los que la confirmación diagnóstica es complicada debido a la “deformidad” de la pared posterior del ojo, que hace que la segmentación falle. Así, la OCT-A de Plex Elite 9000 de ZEISS supuestamente permite detectar mejor la presencia de flujo y diferenciar así las MNV de las hemorragias en moneda. Este estudio busca caracterizar la capacidad de detección de este equipo.

Metodología: Se ha realizado un estudio de tipo observacional, retrospectivo. La muestra incluye los pacientes consecutivos vistos en la consulta de Retina del IOBA de la Universidad de Valladolid con MP y diagnóstico de MNV a los que se les había realizado OCT-A usando la tecnología Plex Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) entre enero de 2023 y abril de 2024. Las pruebas habían sido realizadas entre enero de 2020 y abril de 2024 y fueron revisadas por una experta en retina (la tutora, RCMC) con el objetivo de identificar la MNV, así como otros elementos asociados como hemorragia y fluido intra o subretiniano. Las variables recogidas y analizadas fueron: sexo, edad, agudeza visual (AV), LA, visualización de MNV en OCT-A estructural y *en face* con la segmentación ORCC (outer retina to choriocapillaris) Las MNVs se dividieron para su análisis en < 3 meses de evolución, de 3 meses a 2 años y >2 años de evolución. Se estudió el grado de correlación y acuerdo entre ambas pruebas diagnósticas.

Resultados: Se analizaron 40 ojos de 33 pacientes (4 hombres y 29 mujeres), con una edad media de $62,7 \pm 13,4$ años (rango: 34-92 años). Seis enfermos tenían MNV en ambos ojos. La MNV se pudo visualizar al comprobarse la existencia de flujo vascular en el OCT-A estructural en los 40 ojos, incluidas membranas recientes y antiguas, pero sólo 19 eran visibles en el modo *en face* (las 4 MNV de <2 meses de evolución, 5 de 12 MNV de entre 3 meses y 2 años, y 10 de 24 entre las de >2 años de evolución). Las de mayor tiempo de evolución se diagnosticaban mal en el modo *en face* en aquellos casos en que la visualización de los grandes vasos coroideos por la presencia de atrofia coriorretiniana post-lesional dificultaba la identificación del ovillo neovascular. La correlación entre la visualización de MNV en la OCT-A estructural y en el modo *en face* fue de nivel intermedio ($\phi=0,513$, $p=0,000031$). El grado de acuerdo κ (kappa de Cohen) entre ambas pruebas para la visualización de MNV fue también sólo moderado ($\kappa=0,416$ $p=0,000031$).

Conclusiones: La OCT-A de Plex Elite 9000 constituye una herramienta con una resolución excelente que, en su modo estructural, puede ayudar a confirmar la presencia de MNV miópica detectando la presencia de flujo, aunque se trate de lesiones de larga evolución. Sin embargo, la presencia de atrofia coriorretiniana que habitualmente aparece alrededor de las MNV de largo tiempo de evolución continúa hoy en día afectando la calidad de imagen y disminuye la capacidad diagnóstica de este equipo en el caso de la MNV en la OCT-A *en face* de pacientes con MP.

Palabras claves: Miopía Patológica, membrana neovascular, OCT, OCT-A, Plex Elite 9000

ABSTRACT

Introduction: High Myopia (HM) is defined by an axial length (AL) >26mm, which favors the appearance of degenerative changes in the retina, whose presence defines Pathological Myopia (PM). One of these complications is the subretinal or choroidal neovascular membrane (MNV). Myopic MNV consists of the appearance of abnormal vessels in the macular area that can cause bleeding, fibrosis, scarring, and later atrophy; its final stage is called Fuchs' black spot due to the hyperplasia of the retinal pigment epithelium (RPE) around the MNV. Plex Elite 9000 (Carl Zeiss AC, Jena, Germany) is a new type of swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) technology and with an OCT-angiography (OCT-A) module, capable of visualizing the posterior segment in more detail and better identifying CNVs in this group of patients, for whom diagnostic confirmation is complicated due to the "deformity" of the posterior wall of the eye, causing segmentation to fail. Thus, the ZEISS Plex Elite 9000 OCT-A supposedly allows better detection of the presence of flow and thus differentiating CNVs from coin hemorrhages. This study aims to characterize the detection capacity of this equipment.

Methodology: An observational, retrospective study was conducted. The sample includes consecutive patients seen at the Retina consultation of IOBA, University of Valladolid with PM and diagnosed with CNV, who had undergone OCT-A using Plex Elite 9000 technology (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) between January 2023 and April 2024. The tests were performed between January 2020 and April 2024 and were reviewed by a retina expert (the tutor, RMCM) with the aim of identifying CNV, as well as other associated elements such as hemorrhage and intra or subretinal fluid. The collected and analyzed variables were sex, age, visual acuity (VA), AL, visualization of CNV in structural OCT-A and *en face* with ORCC (outer retina to choriocapillaris) segmentation. CNVs were divided for analysis into < 3 months of evolution, 3 months to 2 years, and > 2 years of evolution. The degree of correlation and agreement between both diagnostic tests was studied.

Results: 40 eyes of 33 patients (4 men and 29 women) were analyzed, with a mean age of 62.7 ± 13.4 years (range: 34-92 years). Six patients had CNV in both eyes. CNV could be visualized by confirming the existence of vascular flow in structural OCT-A in all 40 eyes, including recent and old membranes, but only 19 were visible in *en face* mode (the 4 CNVs <2 months of evolution, 7 of 12 CNVs between 3 months and 2 years, and 8 of 24 among those >2 years of evolution). The longer evolution CNVs were poorly diagnosed in the *en face* mode in cases where visualization of the large choroidal vessels due to post-lesional chorioretinal atrophy made it difficult to identify the neovascular tangle. The correlation between CNV visualization in structural OCT-A and *en face* mode was intermediate ($\phi=0,513$, $p=0,000031$). The Cohen's kappa agreement κ (kappa de Cohen) between both tests for CNV visualization was also only moderate ($\kappa=0,416$ $p=0,000031$).

Conclusions: The Plex Elite 9000 OCT-A constitutes a tool with excellent resolution that, in its structural mode, can help confirm the presence of myopic CNV by detecting the presence of flow, even in long-evolution lesions. However, the presence of chorioretinal atrophy that usually appears around long-evolving CNVs continues to affect image quality and decreases the diagnostic capability of this equipment in *en face* OCT-A in PM patients.

Key words: PM, CNV, OCT, OCT-A, Plex Elite 9000.

Introducción

El Instituto Internacional de Miopía define la miopía como una anomalía refractiva en que los haces de luz, al atravesar los medios transparentes del ojo de manera paralela cuando la acomodación está en reposo, se centran en una posición anterior a la retina a causa de una longitud axial o poder refractivo corneal excesivos (Ohno-Matsui 2021, Bourne 2013). La *miopía* generalmente se clasifica en *miopía simple (MS)* y *miopía alta (MA)*. Ambos grupos son procesos patológicos, con características clínicas y pronósticos diferenciados. La MS también se denomina miopía fisiológica, no patológica o escolar, y en ella el error refractivo está en el rango de entre -0,5 y -6D, no se considerándose una enfermedad (Silvia 2012, Danny 2023); además, la progresión de la miopía se produce solo durante el período de crecimiento y se ralentiza o estabiliza a principios de la tercera década de vida. Por su parte, la MA se caracteriza por la presencia de un error refractivo miope alto (>-6,00 D) o una longitud axial (LA) >26mm, que generalmente se presenta muy temprano en la infancia y puede progresar a lo largo de toda la vida (Anderson 2023). Por su parte, el término *miopía patológica (MP)* se reserva para aquellos pacientes con MA que asocian cambios degenerativos en el ojo o en presencia de estafiloma, considerándose este último el "hallmark" de la enfermedad (Ohno-Matsui 2016). Actualmente la MP es considerada como la principal causa de discapacidad visual en el mundo y la segunda causa de ceguera detrás de las cataratas (Flitcroft 2019), debido a que puede asociar complicaciones potencialmente cegadoras como glaucoma, desprendimiento de retina (DR) o más frecuentemente *maculopatía miópica (MM) que puede ser atrófica (MMA), traccional (MMT) o neovascular (MMN)* (Ruiz Medrano 2019). Además, puede aparecer mácula en cúpula que puede dar lugar a la aparición de fluido subretiniano (FSR) y acabar induciendo atrofia macular (Turgay 2020). La Tabla 1 resume lo anterior y clasifica la MM en función de esos tres componentes que incluyen los siguientes tipos de lesiones: en la MMA se puede observar la presencia de estrías de laca, o de atrofia coriorretiniana parcheada o extensa; MMT implica la aparición de una foveosquiasis miópica, que puede complicarse con un agujero macular, que ocasionará potencialmente un DR de polo posterior; y por último, la MMN se caracteriza por la aparición de membranas neovasculares (MNV) subretinianas o coroideas que son vasos anómalos en el área macular que pueden provocar inicialmente sangrado y/o FSR, y posteriormente fibrosis, cicatrización y atrofia, cuyo estadio final es identificado en el fondo de ojo como mancha negra de Fuchs o de Forster-Fuch, que no es más que un área de hiperplasia del EPR que se sospecha que es la respuesta del EPR a una MNV en regresión.

Tabla1. Clasificación ATN maculopatía miópica de Ruiz-Medrano *et al* (2019).

COMPONENTE ATROFICO	COMPONENTE TRACCIONAL	COMPONENTE NEOVASCULAR
A0 Sin lesiones	T0 No separación	N0 No neovascularización coroidea
A1 Teselación	T1 Foveosquiasis interna o externa	N1 Estrías lacadas maculares
A2 Atrofia coriorretiniana difusa	T2 Foveosquiasis interna + externa	N2 Neovascularización coroidea activa.
A3 Atrofia coriorretiniana parcheada	T3 Desprendimiento foveal	N3 Cicatriz / Manchas de Fuchs.
A4 Atrofia macular completa	T4 Agujero macular de espesor completo	
	T5 Agujero macular de espesor completo + desprendimiento de retina.	

Existen varias técnicas que permiten el diagnóstico de la MNV, como son la angiografía fluoresceínica, la tomografía óptica de coherencia (OCT) y la angiografía por tomografía óptica de Coherencia (OCT-A). La OCT-A se presenta como una nueva modalidad de imagen que permite estudiar la vascularización retiniana in vivo de una forma no invasiva, es decir, sin necesidad de inyectar un colorante intravenoso, algo que sí se precisa en la angiografía fluoresceínica. Está basada en la emisión de luz infrarroja, y el análisis de la variación de las imágenes B-scan obtenidas secuencialmente. Los objetos estáticos no van a producir variaciones entre las imágenes mientras que los que están en movimiento sí lo harán y, como el único objeto en movimiento esperado en la retina es el flujo sanguíneo, se acaba obteniendo la imagen del flujo vascular. Esta tecnología permite visualizar en 3 dimensiones y con precisión micrométrica las estructuras del fondo de ojo, realizando cortes ópticos de estos tejidos que permiten analizar la red vascular del ojo en distintas profundidades, mostrando los vasos sanguíneos de cada capa de la retina y de la coroides. Por tanto, es una prueba más rápida, menos molesta y sin posibles efectos secundarios, que ha revolucionado el diagnóstico oftalmológico en los últimos años. La OCT-A nos va a aportar dos formas de visualización, la OCT estructural que da un corte trasversal de las distintas capas de la retina (Figura 1), y la OCT-A *en face* que proporciona una imagen frontal de una sección de las capas de la retina que elijamos utilizando algoritmos que segmentan la retina en esas capas (Figura 2). Esta técnica está emergiendo con fuerza y nos permite una gran evaluación de las membranas epirretinianas, la atrofia del epitelio pigmentario de la retina, del edema macular quístico, y de las MNV entre otras (*Niederleithner 2023*).

Pero la OCT-A presenta algunas limitaciones ya que sólo detecta el flujo sanguíneo por encima de un umbral mínimo que depende del tiempo entre exploraciones. Además de ser muy sensible a los movimientos oculares y el parpadeo que aparecerán en la imagen como líneas blancas a lo que se conoce como artefactos de movimiento (*Lauerermann 2018*). También se puede ver afectada por fallos en la segmentación (*Li 2022*). Así mismo, obtener OCTs de calidad en ojos con MP es más complicado debido a la “deformidad” asociada a los estafilomas que impide enfocar correctamente todo el polo posterior en un mismo plano, por lo que frecuentemente la segmentación automática falla. Además, la falta de fijación por la presencia de lesiones maculares en algunos de estos pacientes también dificulta la toma de imágenes valorables. Así en un estudio de *Miyata et al en 2016* se tuvieron que descartar el 26% de ojos miopes por insuficiente calidad de imagen, y mala estabilidad de fijación (*Miyata 2016*). También se observan vacíos de la señal en ojos con LA muy elevada (*Zheng 2022*).

El surgimiento de los nuevos OCTs “sweep-source” (SS-OCT) que utilizan un láser de barrido de frecuencia sintonizable y un fotodetector de balance dual que permiten obtener angiografías de campo amplio, como el PLEX Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) podría ayudar a solventar algunos de estos problemas. Este dispositivo, proporciona imágenes de forma muy rápida de cortes transversales de la retina de alta calidad (*Lentzsch 2022*). Este equipo utiliza diferentes protocolos que permiten la visualización de alteraciones retinianas y de otras estructuras oculares gracias a una longitud de onda más larga de 1060 nm que penetra mejor en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), ofreciendo ventajas para detectar cambios morfológicos más profundos en la retina. Además, debido a que tiene una profundidad de foco mayor, permite obtener imágenes de campo amplio y de gran calidad que facilitan la exploración en ojos

complicados como los de los pacientes con MA (Li 2022). En concreto la OCT-A de Plex Elite 900, además de permitirnos ver distintos cortes de un OCT estructural, nos permite obtener una imagen *en face* de: la interfaz vitreo retiniana (**VRI**); del plexo vascular **Superficial** que engloba a las capas de células ganglionares y plexiforme interna; del plexo vascular profundo (**Deep**) que se encuentra a nivel de la nuclear interna; de las capas externas de la retina incluidos el corte **ORCC** (de inglés “*outer retina to choriocapilaris*”) y el de la capa **Avascular** (de plexiforme externa a EPR incluidos) que es donde se localizan las MNV miópicas; de la coriocapilar (**Choriocapilaris**); y de la coroides (**Choroid**) (Figuras 1 y 2). También permite crear segmentaciones a medida como aquella que explora la capa entre el EPR y la localización en que se esperaría que estuviera el EPR si es que este está desplazado (**RPE-RPE fit**) (Tun 2023).

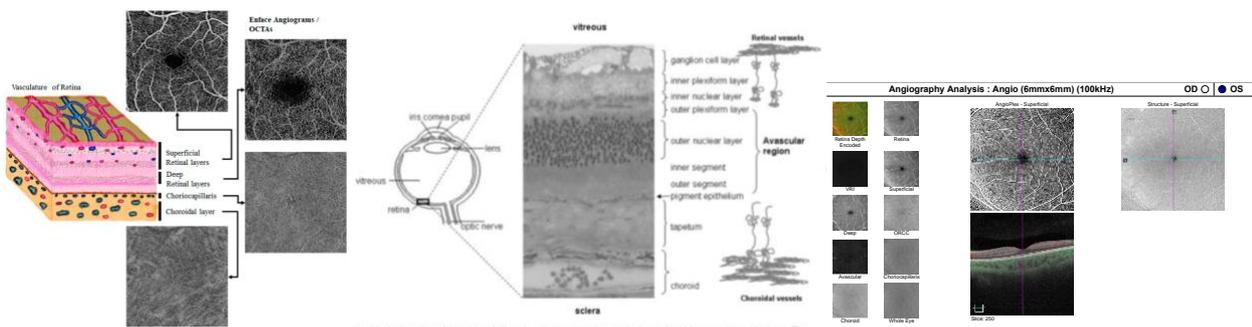


Figura 1. OCT-A con distintos cortes y análisis por capas segmentadas a la izquierda. En el centro imagen tomada de Tun 2023. A la derecha segmentación real de paciente normal obtenida con Plex Elite 9000, tamaño 6x6

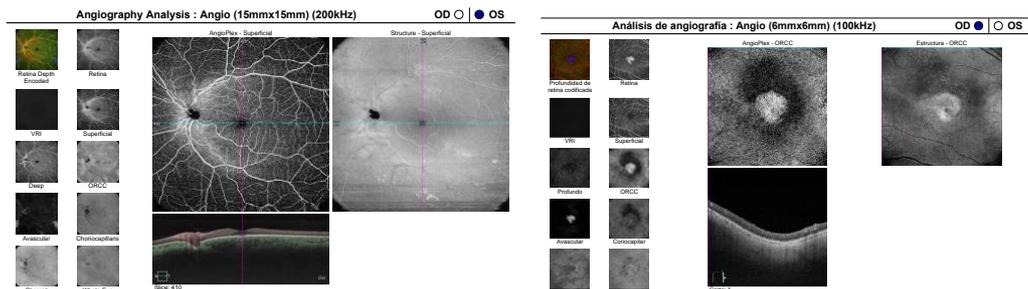


Figura 2. A la izquierda OCT-A de campo amplio normal 15x15. A la derecha ojo con membrana neovascular miópica corte ORCC.

Por tanto, la función OCT-A de PLEX Elite 9000 permitiría, en teoría, identificar y caracterizar lesiones neovasculares con más precisión que otras herramientas. Utilizando este equipo, en un estudio reciente que ha antecedido a este y que forma parte de la misma línea de investigación, se evaluó la frecuencia de observación de lesiones en el polo posterior de pacientes caucásicos con MA. Los autores destacaron que la tecnología utilizada por este equipo, actualmente en desarrollo, permite una visualización más amplia, detallada y con una mayor profundidad de foco del segmento posterior del ojo, y facilita la realización de OCT-A ultra ancha en una sola imagen. Esto les permitió llegar a las conclusiones de que SS-OCT es una herramienta diagnóstica potente y resulta muy útil para detectar complicaciones de la MP, tales como MNV, macular *pits*, vasos esclerales perforantes, cavitaciones intracoroideas o retinosquisis y foveosquisis miópicas (Arlanzón 2023). Pero en este trabajo hemos querido poner el foco en el subgrupo de pacientes con MNV y aumentar el tamaño muestral para comprobar hasta qué punto esta herramienta diagnóstica permitía confirmar la presencia y valorar las características de la neovascularización activa o de la MNV antigua inactiva, pues la n incluida en ese trabajo era muy pequeña.

Justificación

La MNV miópica es la causa más común de pérdida de visión en estos pacientes ya que afecta a entre el 5% y el 10% de los casos de MP siendo más frecuente en mujeres (Spaide 2015). Puede tener localización central, originando visión borrosa, metamorfopsias o escotomas centrales; o paracentral con riesgo de causar también una disminución grave de la visión central, por lo que se trata de un problema sanitario de primer orden. En el OCT convencional la MNV reciente y activa se presenta como una lesión subretiniana hiperreflectiva en forma de cúpula con márgenes mal definidos, generalmente con fluido subretiniano (FSR) mínimo (Figura 3) (Spaide 2015, Ang 2019) aunque después del tratamiento la lesión hiperreflectante se consolida y adquiere un borde más delimitado (Figura 4).

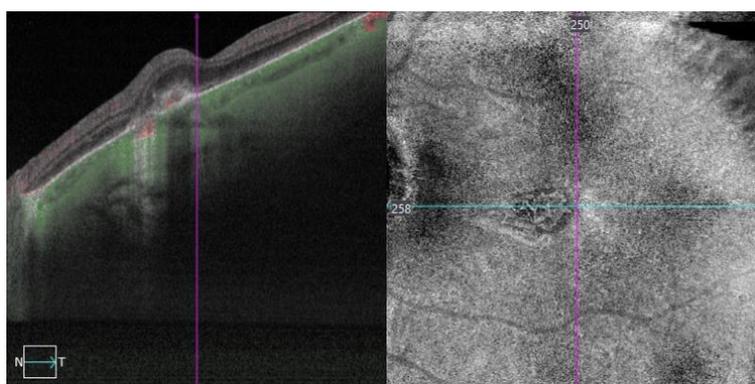


Figura 3. Membrana neovascular miópica reciente ilustrativa de lesión hiperreflectiva en cúpula con márgenes mal definidos y FSR mínimo en que se confirma la presencia de flujo en OCT estructural a la izquierda. A la derecha el modo *en face* en que se visualiza una red de vasos pequeños con halo oscuro típico de las lesiones activas.

Por su parte, la OCT-A es muy útil en el diagnóstico de esta complicación pues tiene una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica tanto en la detección temprana como en el seguimiento de su tratamiento con antiangiogénicos (Bruyere 2017). Generalmente la OCT-A no consigue determinar por sí sola si la MNV está activa y precisa tratamiento y por ello se recomienda utilizar imagen multimodal junto con la sintomatología (Ang 2019). Sin embargo, recientemente se ha propuesto que la detección de algunos biomarcadores de imagen ayudaría a detectar la actividad de lesiones recientes o las reactivaciones de las MNV antiguas observando únicamente la OCT-A, que incluyen la visualización de un halo coroideo oscuro, de anastomosis o bucles, y de ramificaciones vasculares pequeñas (Figuras 3 y 4) (Li 2020).

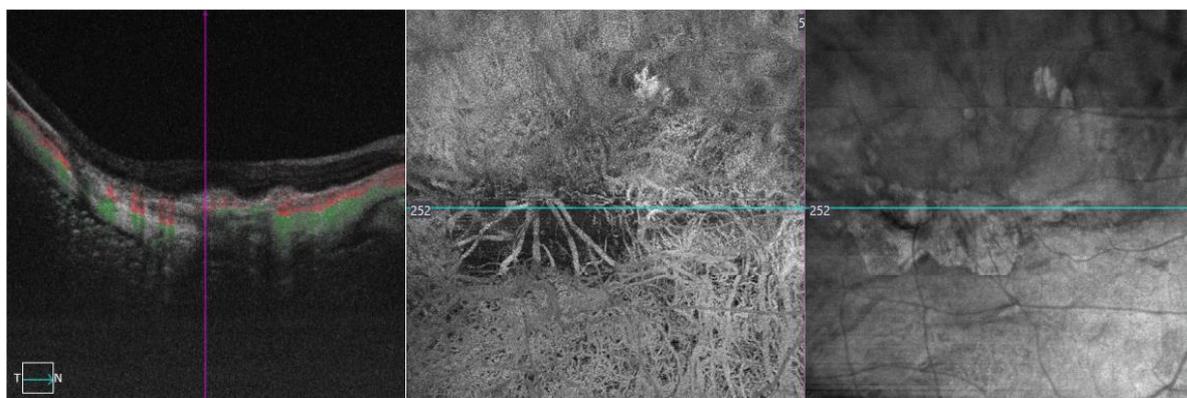


Figura 4. A la izquierda membrana neovascular (MNV) miópica antigua subfoveal central que se visualiza en el OCT estructural con atrofia perilesional, junto con una nueva MNV observada en el borde nasal del área atrófica visualizada a la izquierda. En el centro la MNV antigua no se visualiza en el modo *en face*, pero la más reciente sí se aprecia justo al lado, aunque en ambas se observa flujo en la imagen de OCT estructural a la izquierda.

Pero, la OCT-A tiene limitaciones algunas de las cuales ya se han señalado. Debido a un tiempo de adquisición más largo, el parpadeo o la pérdida de fijación pueden aparecer artefactos de movimiento que se presentan como bandas oscuras y blancas en la imagen (Lauer mann 2018). También pueden producirse artefactos de proyección, como la proyección de las redes vasculares superficiales de la retina sobre la capa coriocapilar (Spaide 2015). Además, el rendimiento de la segmentación de imágenes puede disminuir cuando la MNV interrumpe la estructura de la retina. (Li 2022). Y, por último, también se ha visto que hay una pobre concordancia en las mediciones de densidad de vasos de la MNV en ojos con MP tanto en segmentaciones automáticas como manuales (Ohayon 2020).

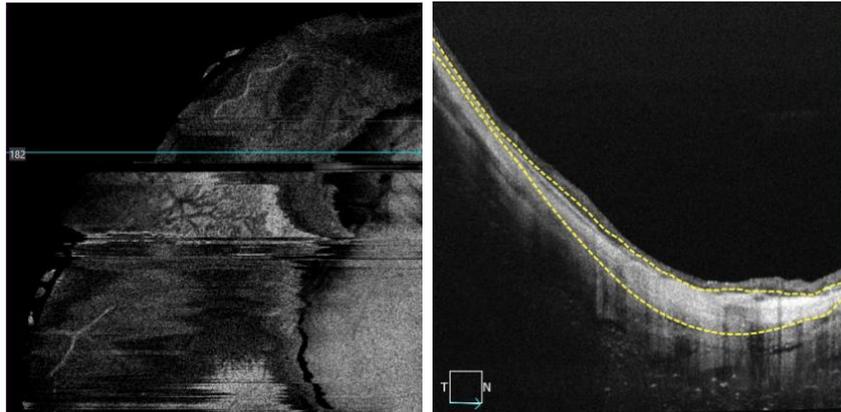


Figura 5. Artefactos de movimiento a la izquierda y fallo de segmentación ORCC a la derecha, pues se segmenta fundamentalmente la esclera.

Aunque la OCT-A estructural permitiría teóricamente confirmar la presencia de vasos anómalos al detectar su flujo y el modo *en face* permite detectar el tamaño y la forma del ovilla neovascular, la bibliografía sobre la eficacia o las ventajas del uso de la SS-OCT-A en la detección de las MNV en pacientes con MP es escasa, y menos aún lo es con la utilización de PLEX ELITE 9000. Por ello, es importante realizar trabajos de investigación que confirmen o descarten las posibles ventajas teóricas de PLEX Elite 9000 respecto otros equipos de exploración, para determinar si permitirá diagnosticar más eficazmente la aparición de MNV, la detección de su actividad y sus reactivaciones, así como la detección de MNV de largo tiempo de evolución.

Hipótesis

PLEX Elite 9000 facilita la detección de la aparición de una MNV en pacientes con MP independientemente de su tiempo de evolución.

Objetivos

Objetivo Principal:

Identificar y describir las características de las MNVs activas y antiguas en la OCT-A estructural y la OCT-A *en face* usando la segmentación ORCC en pacientes con MP.

Objetivos Secundarios:

1. Definir las características y comparar las MNV de menos de 3 meses de evolución, con las que tenían entre 3 meses y 2 años, y aquellas de más de 2 años de evolución en pacientes con MP.
2. Calcular el grado de acuerdo entre la OCT-A estructural y la OCT-A *en face* usando la segmentación ORCC.

Material y Métodos

A. TIPO DE ESTUDIO

Este estudio es de tipo observacional, retrospectivo, unicéntrico.

B. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Área de Salud de Valladolid Este (Anexo 1), y se llevó a cabo siguiendo las normas de la declaración de Helsinki y su última enmienda de 2013 y Guía de Buena Práctica Clínica y dando cumplimiento a la legislación nacional y europea de protección de datos. También ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) (Anexo 2). Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado.

C. MUESTRA DE PACIENTES

La muestra seleccionada estuvo compuesta por pacientes consecutivos de la consulta de Retina del IOBA vistos entre enero y abril de 2024 con el diagnóstico de MNV en el contexto de MP que habían sido estudiados al menos en una visita con PLEX Elite 9000 entre enero de 2020 y abril de 2024. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

<u>Criterios de inclusión</u>	<u>Criterios de Exclusión</u>
*Edad mayor a 18 años. *Pacientes con miopía patológica (longitud axial > 26 mm). *Pacientes con miopía patológica. *Pacientes con MNVSR de al menos 3 meses de duración, tratados o no con terapia antiangiogénica.	*Alteraciones en la transparencia de medios que dificulten la toma de imágenes de calidad. *Pacientes incapacitados de dar o negar su consentimiento.

Para el análisis de imágenes se clasificaron las MNV en tres grupos: de aparición reciente o activas (<3 meses de evolución), de duración intermedia (3-24 meses), y de larga evolución (>2 años de evolución). Además, se puso especial atención en el diagnóstico diferencial entre MNV y posibles hemorragias, así como a la visualización de flujo en la OCT-A.

D. MÉTODOS

Se había realizado anamnesis y una valoración oftalmológica completa con AV mejor corregida a todos los pacientes, además de medida de la LA, retinografía, OCT convencional y OCT-A. Todas las pruebas e informes fueron revisados por una experta en retina (la tutora, RMCM). Se recogieron, además, las variables edad y sexo. Los procedimientos y equipos utilizados para el estudio fueron los siguientes:

Medida de la AV

La AV mejor corregida se recogió en escala decimal y fue convertida al logaritmo del mínimo ángulo e resolución (LogMar) según método validado por Holladay para su análisis posterior. (*Holladay 1997 , Curtin 1970*).

Medida de la LA

La medida de la LA se realizó con IOL Master v3 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania).

Exploración médica oftalmológica bajo midriasis

Se instiló una gota de tropicamida (Colircusi tropicamida, Alcon Healthcare S.A.,Barcelona, España) y fenilefrina (Colircusi fenilefrina, M4 PHARMA S.L., Barcelona,España) para dilatar la pupila y se utilizó lente de 90D y lámpara de hendidura para explorar el fondo de ojo de los pacientes y se obtuvo retinografía.

OCT y OCT-A

La toma de imágenes por OCT-A se realizó con PLEX Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) con el protocolo OCT-A 6x6 mm. Se analizaron las imágenes de corte estructural y *en face*.

E. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron en una hoja de cálculo Excel (Microsoft Office Professional Plus 2016) y se analizaron usando el software *Statistical Package of the Social Sciences* (SPSS). Se realizó un análisis descriptivo inicial para determinar la distribución de las variables. Para las variables cuantitativas continuas, se calcularon medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar y rango). Las variables cualitativas se resumieron utilizando frecuencias y porcentajes.

Se estudió el coeficiente phi de Cramer ϕ que es una medida de asociación entre dos variables dicotómicas, en este caso la visualización o no de la MNV en cada una de las pruebas, para determinar la intensidad de la asociación entre los resultados obtenidos con ambas pruebas diagnósticas (OCT-A estructural y *en face*). El coeficiente ϕ se calculó en tablas de contingencia 2x2, aplicando las normas interpretativas sugeridas por Cohen para evaluar el tamaño del efecto para este coeficiente: donde 0 indica ninguna asociación, y 1 o -1 indica una asociación perfecta, $\phi \leq 0,3 \Rightarrow$ nivel bajo de asociación; $0,3 < \phi \leq 0,5 \Rightarrow$ nivel medio de asociación; $\phi > 0,5 \Rightarrow$ nivel alto de asociación.

Después se calculó el grado de acuerdo κ (kappa de Cohen) entre la visualización de la MNV en ambas pruebas. El índice kappa refleja la concordancia entre ambos resultados, que se interpretará de acuerdo con la tabla de interpretación de Landis y Koch (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de interpretación de Landis y Koch

kappa	Grado de acuerdo
<0	sin acuerdo
0 – 0,2	insignificante
0,2 – 0,4	bajo
0,4 – 0,6	moderado
0,6 – 0,8	bueno
0,8 - 1	muy bueno

Resultados

Se incluyeron 33 sujetos, 4 hombres y 29 mujeres que habían sido diagnosticados de MNV miópica al menos en uno de sus ojos (Figura 6), con una edad media de $62,7 \pm 13,4$ años (rango 34 a 92 años), y cuya distribución por sexos se muestra en la Figura 6. Cinco pacientes eran anisométropes y la LA de uno de sus ojos era $<26\text{mm}$. Seis sujetos (2 hombres y 4 mujeres) tenían MNV en ambos ojos por lo que, finalmente, se incluyeron en el estudio 40 ojos de los 33 pacientes.

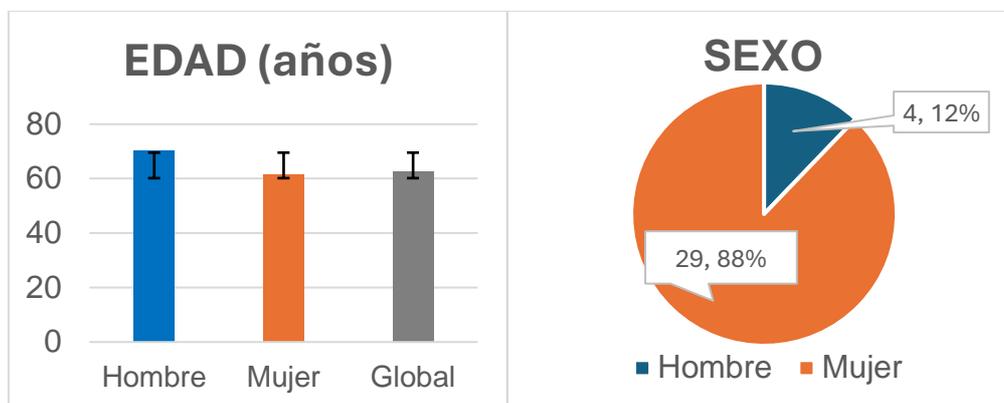


Figura 6. A la izquierda media de edad por sexos, cuya n y porcentajes se muestran a la derecha

Los resultados de AV y LA de los ojos incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 4. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en los distintos grupos en función de su tiempo de evolución se muestran en la Tabla 5. Y finalmente, el número de ojos en que se visualizaban claramente las MNV en OCT-A estructural y *en face* en función del tiempo de evolución en la Tabla 6.

Tabla 4: Longitud Axial y Agudeza Visual de los ojos estudiados.

Parámetros oculares				
	N	Media	DE	Rango
LA (mm)	40	29,76	2,06	26,01 – 34,31
AV (logMAR)	40	0,44	0,33	0 – 1,10

N: número. DE: desviación estándar. LA: longitud axial. mm: milímetros. AV: agudeza visual. logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución.

Tabla 5: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en los distintos grupos en función de su tiempo de evolución

	<3 meses	3 meses a 2 años	>2 años
Pacientes / Ojos (n)	3 / 4	9 / 12	21 / 24
Sexo: varón / mujer (n)	1 / 2	0 / 9	3 / 18
Edad (años)	$72,25 \pm 10,31$	$60,58 \pm 10,27$	$65 \pm 15,45$
Longitud Axial (mm)	$28,57 \pm 2,59$	$29,79 \pm 2,63$	$29,95 \pm 1,66$
AV (logMAR)	$0,32 \pm 0,41$	$0,46 \pm 0,38$	$0,46 \pm 0,31$

n: número, mm: milímetros, AV: agudeza visual, LogMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución. 0,32 logMAR equivale a 0,48 decimal; 0,46 logMAR equivale a 0,35 decimal

Tabla 6: Frecuencias de visualización de MNV según el tiempo de evolución.

Visualización de la neovascularización en...	<3 meses n (%)	3 meses a 2 años n (%)	>2 años n (%)	Total n (%)
...la OCT-A estructural	4 (100%)	12 (100%)	24 (100%)	40 (100%)
...la OCT-A en fase ORCC	4 (100%)	5 (41,6%)	10 (41,6%)	19 (47,5%)

n: número; OCT-A: Angiografía por tomografía óptica de coherencia; ORCC: segmentación de retina externa a coriocapilar

Entre los 4 ojos con MNV recientes activas y sintomáticas 3 presentaron un halo oscuro, las 4 tenían ramificaciones vasculares pequeñas (Figura 3), sólo 1 tenía FSR y ninguna tenía anastomosis/bucles evidentes. Sólo 2 tenían sangre en el FO / retinografía. Un paciente presentó una MNV nueva en el borde de una mancha de Fuch con atrofia perilesional (Figura 7). Las MNV de más de 3 meses de evolución no visibles en el *en face* básicamente no eran detectables porque aparecían enmascaradas u ocultas por la visualización de los grandes vasos coroideos que se hacían visibles por la aparición de la atrofia coriorretiniana post-lesional o perilesional, lo que imposibilitaba su delimitación. En una paciente que acudió con sintomatología sugestiva de MNV, la OCT-A de Plex Elite 900 permitió confirmar el diagnóstico de MNV en su ojo derecho, pero también descartarla y confirmar una hemorragia en moneda en su ojo contralateral (Figura 8), que fue relativamente fácil de diagnosticar ante la ausencia de flujo en el OCT estructural (Figura 9).

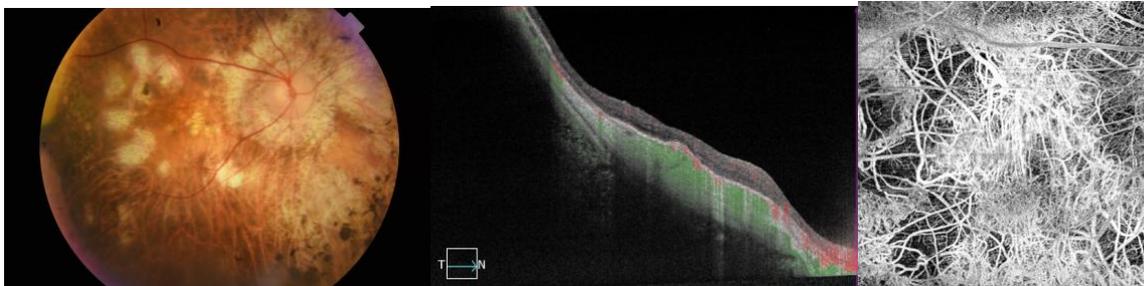


Figura 7. OCT-A estructural a la izquierda y *en face* la derecha ilustrativas de paciente con miopía en que los vasos coroideos impiden delimitar los vasos anómalos de una membrana neovascular de >2 años de evolución.

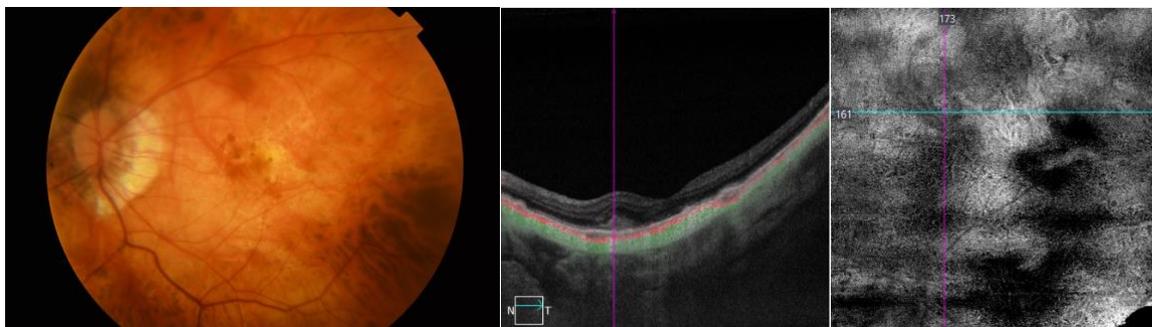


Figura 8. FO y OCT-A estructural y *en face* ORCC de paciente con hemorragia en moneda sin neovasos.

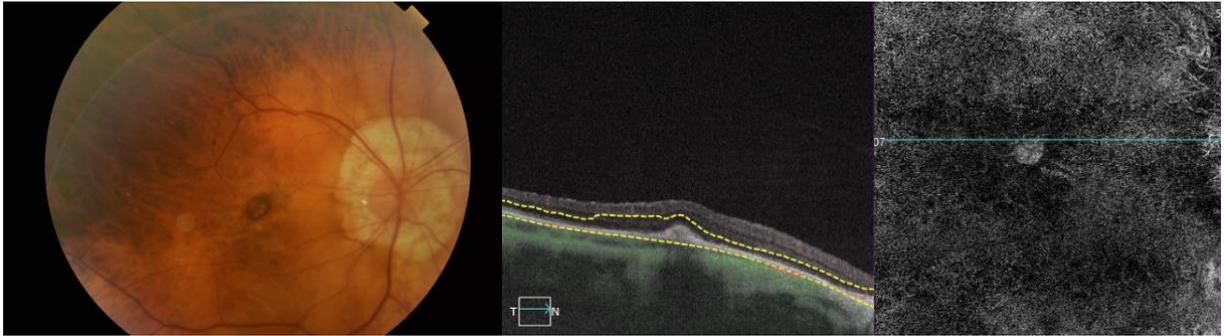


Figura 9. FO y OCT-A estructural y *en face* ORCC de paciente con MNV reciente con confirmación de flujo.

El grado de correlación entre la visualización de MNV en la OCT-A estructural y en la OCT-A *en face*, alcanzó un nivel intermedio ($\phi=0,513$, $p=0,000031$).

El grado de acuerdo κ entre la visualización de MNV entre la OCT y la OCT-A fue moderado $\kappa=0,416$ ($p=0,000031$).

DISCUSIÓN

La MP es una patología que representa un desafío significativo debido a las complicaciones asociadas entre las que la que más frecuentemente produce discapacidad visual es la MNV, por lo que su identificación, el diagnóstico de su grado de actividad en caso de reactivaciones y en el seguimiento es esencial.

La distribución por género y edad en nuestra muestra coincide con investigaciones anteriores que han documentado una mayor incidencia de MP y de MNV en mujeres (*Coco-Martin 2021*), lo cual es consistente con nuestra muestra predominantemente femenina. La alta prevalencia de ciertas condiciones oftalmológicas en mujeres mayores sugiere la necesidad de enfoques de tratamiento y prevención específicos para este subgrupo.

Los valores promedio de LA en nuestra muestra se alinean con estudios que realizados en poblaciones similares (*Danuta 2017, Turgay 2020*) que encontraron que ojos con mayor LA presentan particularidades en su fisiología ocular que pueden influir en la aparición de complicaciones como las MNV.

En 8 sujetos, las MNV fueron bilaterales, lo que resalta la importancia de un seguimiento exhaustivo en pacientes con MNV en un ojo debido a la posibilidad de afectación bilateral.

Los pacientes de menor tiempo de evolución tuvieron una mejor AV (casi 0,5 frente a 0,35 en escala decimal equivalente) a pesar de tener mayor edad que los de >3 meses de evolución, quizás porque tuvieron levemente menor LA.

Hasta la fecha solo existe un estudio previo realizado en una cohorte española de ojos con MP utilizando PLEX Elite 9000, que se centró en la capacidad de detección de todos los cambios patológicos en pacientes con MP visibles a esta tecnología (*Arlanzón 2023*). Hacer estudios en pacientes caucásicos españoles es importante pues ya se ha visto que no se comportan de la misma manera que los pacientes asiáticos (*Coco-Martin 2021, Haarman 2020*).

A pesar de que la MP es una causa importante de pérdida visual, la bibliografía existente en relación con métodos diagnósticos eficaces para la detección de MNV y la determinación de su actividad en MP es insuficiente. Para evaluar la presencia de MNV en MP en este estudio utilizamos la OCT-A en sus modalidades estructural y *en face*. Esta tecnología en su modalidad estructural permitió realizar el diagnóstico correcto todas las MNV sospechadas, ya que se detectó flujo sanguíneo en todas ellas, lo que permitió diferenciarlas de la única hemorragia en moneda que se encontró en una única paciente de las incluidas en el estudio, en la que sólo se veía material hiperreflectivo en ausencia de flujo sanguíneo. Por su parte, la neovascularización se detectó en menos de la mitad de pacientes en la imagen de la OCT-A *en face* en ojos de larga de evolución, lo que fundamentalmente parece debido al adelgazamiento extremo de la retina, incluido el EPR, que permite la visualización de vasos coroideos, que son difícilmente distinguibles de la neovascularización o directamente la ocultan o enmascaran. Otros factores que dificultan la visualización son cambios en la curvatura del polo posterior y la presencia de errores de segmentación, los artefactos de movimiento y las limitaciones técnicas del equipo (*Li 2022, Lauermann 2018*). Esa es la razón por la que, a menudo, en la práctica clínica en el diagnóstico de actividad de la lesión es clave tener en cuenta la sintomatología de los pacientes. Por eso, la identificación de biomarcadores de imagen que nos ayuden al diagnóstico mejoraría el manejo de esta patología. Sin

embargo, en esta serie los biomarcadores previamente identificados en otras publicaciones para la OCT-A *en face* no pudieron confirmarse pues no se vieron en todas las neovascularizaciones recientes activas, ni en las reactivaciones. Además, en la muestra estudiada las MNV activas estaban infrarrepresentadas, en ellas no pudimos confirmar que los biomarcadores publicados de actividad ayudasen al diagnóstico de la complicación

Cabe destacar que la mayoría de estudio relacionados a MP y sus complicaciones, entre ellas MNV han sido principalmente realizados en países asiáticos. Así pues, los resultados de esta investigación contribuyen a mejorar la comprensión diagnóstica de MNV en MP en una muestra caucásica. A su vez, destaca la importancia del uso de nuevas tecnologías como la SS-OCT, en el diagnóstico de esta patología, ya que la OCT PLEX® Elite 9000 fue la herramienta diagnóstica utilizada en este estudio. Los hallazgos de este estudio han demostrado que Plex Elite 9000 es capaz de detectar MNV en pacientes MP, pero además señalamos que existe diferencia en la visualización de MNV según el tiempo de evolución y la técnica utilizada subraya la importancia de utilizar múltiples métodos de diagnóstico para una evaluación más completa.

Futuras investigaciones deberían considerar la inclusión de una muestra más equilibrada en términos de género, así como también es necesario explorar la sensibilidad y especificidad de diferentes técnicas de imagen en la detección y seguimiento de MNV en MP.

LIMITACIONES

La realización de la OCT y OCT-A estuvo limitada por LA que, al ser elevada en estos pacientes, alargaba el tiempo de examen y favorecía la aparición de otros fallos de la técnica. Este estudio estuvo principalmente limitado por el tiempo de reclutamiento y el tamaño de la muestra, ya que no todos los pacientes con MP y MNV que acudieron al IOBA fueron explorados con PLEX ELITE 9000 o tenían solo OCT, o tenían OCT-A realizada con otra tecnología. Por otra parte, hubo mayor representación de pacientes femeninos que masculinos, haciendo que la muestra no resultase homogénea. Sin embargo, el número de pacientes que pudimos reclutar resultó a grosso modo ser suficiente como estudio piloto de la capacidad diagnóstica de la OCT-A Plex Elite 9000 y su relevancia en la detección de MNV en altos miopes, e invita a aumentar el tamaño muestral, sobre todo en el subgrupo de MNV de < de 3 meses de evolución, para ver si se confirman o no las tendencias observadas en el estudio actual.

CONCLUSIONES

1a. La OCT-A de Plex Elite 9000 fue capaz de detectar todas las MNV en pacientes con MP siendo capaz de diferenciarlas de una hemorragia en moneda.

1b. El modo estructural muestra resultados muy superiores que el modo *en face*, con la segmentación ORCC, sobre todo en aquellas de larga evolución que se detectan en todos los OCT-A estructurales pero en menos de la mitad si el modo es *en face*.

2. No se ha confirmado la presencia de biomarcadores de actividad en el OCT-A *en face* con la segmentación ORCC en todas las MNV recientes y activas.

3. Aunque existe una elevada asociación entre la visualización de MNV en la OCT-A estructural y *en face*, el grado de concordancia y de acuerdo solo fue moderado, ya que el modo *en face* no detectaba bien las membranas de mayor tiempo de evolución debido a la presencia de atrofia coriorretiniana que dificultaba la visualización del oville de vasos anómalo. Los fallos en la segmentación y algunas imágenes de mala calidad por la dificultad del plano de enfoque también pudieron haber influido en esto último.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo e hijos, a quienes agradezco por su apoyo incondicional.

Agradezco especialmente a la doctora Rosa Coco Martin por haber sido guía importante durante todo el desarrollo de esta investigación. Su dedicación, conocimientos y habilidades para la docencia e investigación fueron determinantes en mi proceso de formación. Agradezco también a el doctor Salvador P. Idoate por ser parte de mi formación en retina, a Rubén por su valiosa colaboración, así como a todo el personal de enfermería, optometristas y técnicos del IOBA.

A CSN (Oficina Central de apoyo Estudiantil del gobierno de Suecia) por su apoyo económico en la financiación de mis estudios de Máster.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson W, Akduman L. Management of Myopic Maculopathy: A Review. *Turk J Ophthalmol.* 2023 Oct 19;53(5):307-312. doi: 10.4274/tjo.galenos.2023.59844. [Internet] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870043/>
2. Ang M., Wong C.W., Hoang Q.V., Cheung G.C.M., Lee S.Y., Chia A., Saw S.M., Ohno-Matsui K., Schmetterer L. Imaging in myopia: Potential biomarkers, current challenges and future developments. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103:855–862.
3. Arlanzon-Lope P, Campos MA, Fernandez-Bueno I, Coco-Martin RM. Does PLEX® Elite 9000 OCT Identify and Characterize Most Posterior Pole Lesions in Highly Myopic Patients? [Internet]. 2023; 12(5), 1846. *J. Clin. Med.* Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12051846>
4. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. *The Lancet Global Health* 2013 Dec 1 [cited 2022 Jan 12];1(6):e339–49. Available from: [Internet]. <http://www.thelancet.com/article/S2214109X1370113X/fulltext>
5. Bruyere E., Miere A., Cohen S.Y., Martiano D., Sikorav A., Popeanga A., Semoun O., Querques G., Souied E.H. Neovascularization Secondary to High Myopia Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2017;37:2095–2101 [Internet] Disponible en: https://journals.lww.com/retinajournal/abstract/2017/11000/neovascularization_secondary_to_high_myopia_imaged.13.aspx
6. Coco-Martin, R.M.; Belani-Raju, M.; de la Fuente-Gomez, D.; Sanabria, M.R.; Fernández, I. Progression of myopic maculopathy in a Caucasian cohort of highly myopic patients with long follow-up: A multistate analysis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021, 259, 81–92. [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04795-5>
7. Curtin, B.J.; Karlin, D.B. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye I. the posterior fundus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1970, 68, 23. [Internet] Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1310382/>
8. Danny S C Ng , Chan L, Timothy L . Myopic macular diseases: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2023 Apr;51(3):229-242. doi: 10.1111/ceo.14200. Epub 2023 Jan 11. [Internet] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36594934/>
9. Danuta M, Sampson P, Di A, Moreno A, Hansen D, Mackey D, Sampson F, Chen K. Axial Length Variation Impacts on Superficial Retinal Vessel Density and Foveal Avascular Zone Area Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* June 2017, Vol.58, 3065-3072. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21551>. [Internet] Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2633357>
10. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI - defining and classifying myopia: A proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019; 60(3):M20–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817826/>
11. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The complications of myopia: A review and metaanalysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2020; 61(4):49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347918/>
12. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg.* 1997 Jul-Aug;13(4):388-91. [Internet] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9268940/>
13. Lauermaann JL, Woetzel AK, Treder M, Alnawaiseh M, Clemens CR, Eter N, Alten F. Prevalences of segmentation errors and motion artifacts in OCT-angiography differ among retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Oct;256(10):1807-1816. doi: 10.1007/s00417-018-4053-2. Epub 2018 Jul 7. PMID: 29982897.)

14. Lentzsch A, Schöllhorn L, Schnorr C, Siggel R, Liakopoulos S. Comparison of swept-source versus spectral-domain optical coherence tomography angiography for detection of macular neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Jan;260(1):113-119. doi: 10.1007/s00417-021-05229-6. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34226972; PMCID: PMC8763780.
15. Li S., Sun L., Zhao X., Huang S., Luo X., Zhang A., Chen C., Wang Z., Liu C., Ding X. Assessing the activity of myopic choroidal neovascularization: Comparison between optical coherence tomography angiography and dye angiography. *Retina*. 2020;40:1757.
16. Li Y, Zheng F, Foo LL, Wong QY, Ting D, Hoang QV, Chong R, Ang M, Wong CW. Advances in OCT Imaging in Myopia and Pathologic Myopia. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 8;12(6):1418. doi: 10.3390/diagnostics12061418. PMID: 35741230; PMCID: PMC9221645.)
17. Maruko, I.; Iida, T.; Sugano, Y.; Oyamada, H.; Akiba, M.; Sekiryu, T. Morphologic Analysis in Pathologic Myopia Using High-Penetration Optical Coherence Tomography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012, 53, 3834. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589433/>
18. Mastropasqua R, Viggiano P, Borrelli E, Evangelista F, Libertini D, Di Antonio L, Toto L. In Vivo Mapping of the Choriocapillaris in High myopia: a Widefield Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. doi: 10.1Turg038/s41598-019-55192-w. [Internet] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831754/>
19. Miyata, M.; Ooto, S.; Hata, M.; Yamashiro, K.; Tamura, H.; Akagi-Kurashige, Y.; Nakanishi, H.; Ueda-Arakawa, N.; Takahashi, A.; Kuroda, Y.; et al. Detection of Myopic Choroidal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol*. 2016, 165, 108–114. [Internet] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002939416301015>
20. Németh, J.; Tapasztó, B.; Aclimandos, W.A.; Kestelyn, P.; Jonas, J.B.; De Faber, J.-T.H.N.; Januleviciene, I.; Grzybowski, A.; Nagy, Z.Z.; Pärssinen, O. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur.J.Ophthalmol*. 2021, 31,853–883.[Internet] Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1120672121998960>
21. Niederleithner M, de Sisternes L, Stino H, Sedova A, Schlegl T, Bagherinia H, Britten A, Matten P, Schmidt-Erfurth U, Pollreisz A, Drexler W, Leitgeb RA, Schmoll T. Ultra-Widefield OCT Angiography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2023 Apr;42(4):1009-1020. doi: 10.1109/TMI.2022.3222638. Epub 2023 Apr 3. PMID: 36383595.
22. Ohayon A., Sacconi R., Semoun O., Corbelli E., Souied E.H., Querques G. Choroidal neovascular area and vessel density comparison between two swept-source optical coherence tomography angiography devices. *Retina*. 2020;40:521–528
23. Ohno-Matsui K. Pathologic Myopia: Asia-Pac. *J. Ophthalmol*. 2016;5:415–423. doi: 10.1097/APO.0000000000000230. - DOI – PubMed [Internet] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898445/>
24. Ohno-Matsui K, Wu P-C, Yamashiro K, Vutipongsatorn K, Fang Y, Cheung CMG, et al. IMI pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2021; 62(5):5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909033/>
25. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2019; 69:80–115. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391362/>
26. Ruão M., Andreu-Fenoll M., Dolz-Marco R., Gallego-Pinazo R. Prevalence of Different Optical Coherence Tomography Findings in a Spanish Cohort With High Myopia. *J. Vitreoretin. Dis*. 2017;1:41–44. doi: 10.1177/2474126416680482.[Internet] Disponible en :<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2474126416680482>
27. Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica*. 2012;228:197–213. [Internet] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846778/>
28. Spaide R.F., Fujimoto J.G., Waheed N.K. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2163–2180

29. Tun YZ, Aimmanee P. A Complete Review of Automatic Detection, Segmentation, and Quantification of Neovascularization in Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Diagnostics*. 2023; 13(22):3407. <https://doi.org/10.3390/diagnostics1322340>
30. Turgay U, Erel I, Hayati Y, Yucel K, Gamze T, Adem U, Erdinc B. Alterations in optical coherence tomography angiography findings in patients with high myopia. *Eye (Lond)*. 2020 Jun; 34(6): 1129–1135. [Internet] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253420/>