

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Facultad de Medicina - Departamento de Cirugía Programa de Doctorado de Cirugía y Ciencias Morfológicas

TESIS DOCTORAL

Estudio de la arquitectura macular con angiotomografía de coherencia óptica tras cirugía de cataratas por facoemulsificación

Presentada por:

María Soledad Pighin Caminos

Tutor:

Dr. Miguel Castilla Céspedes

Directores:

Dr. Miguel Castilla Céspedes Dr. Ignasi Jürgens Mestre

Barcelona, 2021

Miguel Castilla Céspedes, facultativo especialista en Oftalmología, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital del Mar y Hospital de L'Esperança y Profesor Titular del Departamento de Oftalmología de la Universitat Autònoma de Barcelona, como director y tutor,

Ignasi Jürgens Mestre, facultativo especialista en Oftalmología, Jefe del Departamento de Retina y Vítreo y Director Médico del Institut Català de Retina y Profesor Asociado del Departamento de Oftalmología de la Universitat Internacional de Catalunya como director,

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada "Estudio de la arquitectura macular con angiotomografía de coherencia óptica tras cirugía de cataratas por facoemulsificación" ha sido realizada bajo nuestra dirección por María Soledad Pighin Caminos desde el año 2017 en el Departamento de Retina y Vítreo del Institut Català de Retina de Barcelona, para optar al grado de Doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Barcelona, a dos de septiembre del año dos mil veintiuno.

Miguel Castilla Céspedes

Ignasi Jürgens Mestre

A la memoria de mis abuelos, que me enseñaron el respeto como máxima virtud.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Alicia y Ángel, por darme amor y enseñarme el valor de la educación y el trabajo. A mis hermanas, Lu y Eli, por ser mis compinches y amigas. Los amo.

Al Dr. Hugo Nano $(p)^{\dagger}$, a quien le deberé siempre el haberme enseñado mis primeros pasos de la especialidad.

A los Dres. Fily Martínez y Jairo Rodríguez, porque me han enseñado oftalmología, paciencia, diplomacia y resiliencia.

Al Dr. Ignasi Jürgens, por dirigir esta tesis. Por compartir sus conocimientos y guiarme a lo largo de estos años, por sus ánimos en la realización de este trabajo y su ayuda constante.

Al Dr. Evangelos Tsiroukis, por confiar en mí, ayudarme y prestarme su tiempo para escucharme.

Al Dr. Rodrigo Torres, por sus ánimos constantes, por su profesionalidad y ayuda en este trabajo.

Al Dr Charles Van Lansingh, por depositar en mí su confianza y por ofrecerme perfeccionamiento constante, además de ayudarme desinteresadamente en lo personal.

A todo el personal del Institut Català de Retina - médicos, optometristas, enfermeras, secretarios, administrativos - por la ayuda que me han prestado durante todo este tiempo de manera totalmente incondicional, especialmente a mis compañeros del departamento de Retina y Vítreo y a los Dres. Zago, Castrillo y Ruiz y a María José.

A María Pía, por la cantidad de horas donadas y ánimos dados.

A los tres amores de mi vida, Germán, Joaquín e Ignacio, por el sacrificio que han hecho cada día por mí y porque son mi motor. Los amo infinitamente.

ÍNDICE

Glosario de abreviaturas
Resumen15
Capítulo 1: Introducción17
1.1. Anatomía de la retina18
1.2. Fisiología de la retina21
1.2.1. Función visual21
1.2.2. Irrigación retiniana22
1.3. Edema macular pseudofáquico
1.3.1. Definición23
1.3.2. Epidemiología25
1.3.3. Factores de riesgo
1.3.4. Fisiopatología26
1.3.5. Clínica
1.3.6. Diagnóstico
1.3.6.1. Exploración estereoscópica de la retina
1.3.6.2. Tomografía de coherencia óptica
1.3.6.3. Angiografía fluoresceínica
1.3.6.4. Angiografía por tomografía de coherencia óptica38
1.3.6.4.1. Métricas de las imágenes resultantes de la angiografía
por tomografía de coherencia óptica42
Capítulo 2: Justificación 47
Capítulo 3: Hipótesis

Capítulo 5: Material y método	53
5.1. Diseño del estudio	54
5.2. Población de estudio	55
5.2.1. Selección y elegibilidad de la muestra	55
5.2.1.1. Criterios de inclusión	55
5.2.1.2. Criterios de exclusión	55
5.2.2. Cálculo del tamaño muestral	56
5.2.3. Pérdidas de seguimiento y retiradas del estudio	56
5.3. Variables del estudio	57
5.3.1. Principales	57
5.3.2. Secundarias	57
5.4. Consentimiento informado, legislación y aspectos éticos	58
5.4.1. Legislación aplicable en este estudio	58
5.4.2. Consentimiento informado	58
5.4.3. Posibles riesgos o molestias para el paciente	58
5.4.4. Procedimentos complementarios	58
5.4.5. Participación/retirada de los pacientes del estudio	59
5.4.6. Confidencialidad	59
5.5. Protocolo de evaluación y metodología de las pruebas complementarias	59
5.6. Creación de la base de datos	60
5.7. Análisis estadístico	61
5.7.1. Estadística descriptiva	62
5.7.2. Análisis evolutivo	62
5.7.3. Análisis de correlación	62

Capítulo 6: Resultados	63
6.1. Características descriptivas de la población de estudio	64
6.2. Resultados de los dispositivos diagnósticos	65

6.2.1. Resultados de la OCT	5
6.2.1.1. Grosor mínimo de la OCT6	5
6.2.1.2. Grosor promedio central de la OCT	5
6.2.1.3. Grosor de capas internas de la OCT6	7
6.2.1.4. Evolución de quistes intrarretinianos por OCT	3
6.2.1.5. Evolución de DNS por OCT69)
6.2.1.6. Evolución de DPV por OCT69)
6.2.2. Resultados de la OCTA70)
6.2.2.1. Grosor mínimo de la OCTA70)
6.2.2.2. Grosor de capas internas de la OCTA71	l
6.2.2.3. Evolución de quistes intrarretinianos por OCTA72	2
6.2.2.4. Evolución de DNS por OCTA73	3
6.2.2.5. Análisis coronal de la OCTA73	3
6.2.2.5.1. Métrica del plexo vascular superficial74	1
6.2.2.5.1.1. Densidad vascular74	1
6.2.2.5.1.2. Zona avascular foveal74	1
6.2.2.5.1.3. Dimensión fractal	6
6.2.2.5.2. Métrica del plexo vascular intermedio77	7
6.2.2.5.2.1. Densidad vascular77	7
6.2.2.5.2.2. Zona avascular foveal	3
6.2.2.5.2.3. Dimensión fractal)
6.2.2.5.3. Métrica del plexo vascular profundo	l
6.2.2.5.3.1. Densidad vascular	l
6.2.2.5.3.2. Zona avascular foveal82	2
6.2.2.5.3.3. Dimensión fractal	1
6.3. Estudio de correlación	5
6.3.1. Grosor macular y defecto refractivo84	5
6.3.2. CSFT y grosor mínimo de OCT y OCTA88	3
6.3.3. Capas internas de OCT y OCTA92	2
6.3.4. Tipo de LIO implantado y grosor macular96	5

6.3.5. Medición automática y semi-automática de la ZAF	97
6.4. Estudio de capacidad diagnóstica	

Capítulo 7: Discusión105				
7.1. Discusión del diseño del estudio106				
7.2. Discusión de las características demográficas de la muestra106				
7.3. Discusión de los resultados de los dispositivos diagnósticos107				
7.3.1. Resultados de la OCT y correlaciones107				
7.3.2. Resultados de la OCTA y correlaciones109				
7.3.3. Análisis coronal de la OCTA110				
7.4. Discusión del estudio de capacidad diagnóstica112				
7.5. Fortalezas del estudio112				
7.6. Limitaciones del estudio113				
7.7. Implicaciones clínicas de los resultados113				
Capítulo 8: Conclusiones 114				
Bibliografía116				
Anexos				
Aprobación del comité de ética127				
HIPSCI128				

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AUC area under curve (área bajo la curva)
- AGF angiografía fluoresceínica
- AVMC agudeza visual mejor corregida
- BMC biomicroscopía
- CCG capa de células ganglionares
- CFN capa de fibras nerviosas
- CI consentimiento informado
- CNE capa nuclear externa
- CNI capa nuclear interna
- CPE capa plexiforme externa
- CPI capa plexiforme interna
- CSFT central subfield foveal thickness (grosor foveal central)
- D-dioptrías
- DE desvío estándar
- DF dimensión fractal
- DNS desprendimiento neurosensorial
- DPV desprendimiento posterior de vítreo
- EPR epitelio pigmentario de la retina
- FO fondo de ojo
- FR fotorreceptores
- LA longitud axial
- LIO lente intraocular
- MB membrana de Bruch
- MLE membrana limitante externa
- MLI membrana limitante interna
- mm milímetro
- nm nanómetro
- OCT tomografía de coherencia óptica
- OCTA angiotomografía de coherencia óptica
- PEX pseudoexfoliación
- PIO presión intraocular

- PVI plexo vascular intermedio
- PVP plexo vascular profundo
- PVS plexo vascular superficial
- ROC receiver operating characteristic (característica operativa del receptor)
- ROI region of interest (region de interés)
- SD-OCT Spectral Domain OCT (OCT de dominio spectral)
- SI segmentos internos de los FR
- SE segmentos externos de los FR
- SS-OCT Swept Source OCT (OCT de barrido)
- VD vessel density (densidad vascular)
- VEGF Vascular endotelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular)
- VSD vessel skeletonized density (densidad vascular esqueletonizada)
- ZAF zona avascular foveal
- $\mu m-micrómetro$

RESUMEN

Introducción y Justificación

La incidencia del edema macular pseudofáquico subclínico por AGF es del 30% de los pacientes postoperados de catarata, mientras que por OCT varía entre el 4 y el 10,9%. Es de interés evaluar las posibilidades de la OCTA en estos pacientes, ya que podría dar información acerca de la efectividad de la misma en el diagnóstico del edema macular pseudofáquico subclínico de forma no invasiva y se podría evaluar esta técnica también en otras situaciones inflamatorias.

<u>Hipótesis</u>

La OCTA es más sensible que la OCT para detectar cambios foveales en el seguimiento de pacientes intervenidos mediante facoemulsificación.

<u>Objetivo</u>

Detectar cambios de la arquitectura macular, utilizando la OCTA y la OCT, en pacientes sometidos a facoemulsificación.

Material y método

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y unicéntrico. Se evaluaron 59 ojos de pacientes candidatos a facoemulsificación. Se realizó toma de agudeza visual, biomicroscopía, presión intraocular, fondo de ojo, OCT y OCTA antes de la cirugía y después de la misma, a la primera, cuarta y doceava semana postoperatoria. Se realizó estadística descriptiva y analítica. Para analizar correlaciones se emplearon tablas de contingencia en algunos casos y el coeficiente de correlación de Pearson en otros.

<u>Resultados</u>

El análisis transversal de la OCTA dio resultados similares al de la OCT. No se halló diferencia significativa en la identificación de quistes. El análisis coronal de la OCTA permitió observar una tendencia significativa a la disminución de la ZAF del PVS y aumento de la VD del PVI en el postoperatorio.

Conclusiones

La OCTA permite detectar cambios significativos en la ZAF del PVS al mes y a los dos meses postquirúrgicos y en la VD del PVI desde el postquirúrgico temprano, en pacientes postoperados de catarata sin presencia de quistes intrarretinales en la OCT. Se puede concluir que algún proceso fisiológico, como por ejemplo la vasodilatación, pueda estar influyendo para obtener dichos resultados. La OCTA tiene la misma sensibilidad que la OCT en el diagnóstico de quistes intrarretinales en el edema macular pseudofáquico.

Capítulo 1

Introducción

INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía de la retina

La retina es la capa más interna del ojo. Ocupa el 70% de su superficie, a lo largo de su sector más posterior. Entre sus relaciones anatómicas se encuentra la pars plana, proveniente del tejido uveal que se continúa con el epitelio pigmentario de la retina, el disco óptico, donde confluyen los axones de las células ganglionares, y la coroides, que participa en la vascularización de las capas más externas de la retina.

La retina está formada por diez capas, de afuera hacia adentro: el epitelio pigmentario de la retina, la capa de fotorreceptores, la membrana limitante externa, la capa nuclear externa, la capa plexiforme externa, la capa nuclear interna, la capa plexiforme interna, la capa de células ganglionares, la capa de fibras nerviosas y la membrana limitante interna (Fig. 1A y B)¹.



A



B

Figura 1. Corte histológico de la retina (A). Se observan arriba las capas más internas y hacia abajo las más externas. La MLI es un tejido glial que cubre la capa de fibras nerviosas. La CFN son los axones de las células ganglionares. La CCG son los cuerpos celulares de las células del mismo nombre. La CPI representa a la sinapsis entre las dendritas de las células ganglionares y los axones de las células bipolares. La CNI son los cuerpos celulares de las células bipolares, horizontales y amácrinas. La CPE representa la sinapsis entre las células bipolares y los FR (los conos y los bastones). La CNE contiene a los cuerpos celulares de los FR. La MLE es una fina capa glial presente entre los FR y sus segmentos. En los SI y SE de los FR se encuentra la rodopsina y las opsinas, proteínas encargadas de la fototransducción. El EPR cumple varias funciones, entre ellas, la homeostasis entre retina y coroides. La MB es el sostén del EPR. Corte histológico de la fóvea (B). Las capas más internas de la retina no se observan y el EPR y la CNE se perciben levemente hiperplásicos, mientras que las fibras de la CPE toman la característica disposición en paralela a la superficie retiniana, lo que permite el típico patrón angiográfico petaloide del edema macular².

La fóvea es la parte más central de la retina, y la neuronalmente más poblada. Tiene una extensión de 1500 μ m y se corresponde con la zona donde no hay vascularización retinal, la ZAF. La foveola es la parte más central, donde ya no se observan las capas más internas de la retina. La parafóvea y la perifóvea son anillos concéntricos alrededor de la fóvea, lo que constituye la mácula (Fig. 2)³.



Figura 2. Esquema de la retina central. De adentro hacia afuera, se observan el umbo (mínimo punto central de la foveola), la foveola con sus 350 μm de diámetro, la fóvea, la parafóvea, la perifóvea ³.

El transporte activo de proteínas de membrana del EPR regula la composición iónica y la hidratación del espacio subretinal. Las células del EPR están conectadas por uniones estrechas (*tight junctions*), formando la barrera hematorretiniana externa. Esto asegura el correcto mantenimiento de las capas de la retina⁴.

Ante un estímulo inflamatorio se produce una liberación de prostaglandinas que cambia la presión hidrostática y osmótica a lo largo del EPR, el que responde removiendo la máxima cantidad de fluido posible. Cuando se excede este límite, se puede observar acúmulo de fluido intrarretinal y desarrollo de edema macular⁵.

El edema macular pseudofáquico es mayoritariamente extracelular. Se alargan las células de Müller, parte del sostén del esqueleto retina, y se generan espacios reales que se llenan de dicho fluido. La capa más afectada es la capa de Henle, debido a su grosor y a la escasa interconexión celular que presenta⁶.

1.2. Fisiología de la retina

1.2.1. Función visual

El flujo básico de la señal retinal está ligado íntimamente a su arquitectura anatómica. La disposición espacial de las células que intervienen en el procesamiento del estímulo luminoso está estratégicamente ordenada para que las sinapsis correspondientes sean fluidas.

Se pueden diferenciar la sinapsis de primer orden y la sinapsis de segundo orden. Luego de la captación del estímulo a través de los fotorreceptores (conos y bastones), en la capa plexiforme externa se lleva a cabo la sinapsis de primer orden, entre los axones de los fotorreceptores y las dendritas de las células bipolares. Esta sinapsis es modulada por las células horizontales. La sinapsis de segundo orden se da entre los axones de las células bipolares y las dendritas de las células ganglionares, a nivel de la capa plexiforme interna, donde la modulación de la señal se lleva a cabo por las células amacrinas (Fig. 3).



Figura 3. Esquema de la disposición anatómica de las células retinianas. Los somas de los fotorreceptores [conos (C) y bastones (R)] se ubican en la capa nuclear externa (ONL); los somas de las células horizontales (HC), bipolares (BC) y amacrinas (AC) se hallan en la capa nuclear interna (INL); los somas de las células ganglionares (GC) están en la capa de células ganglionares (GCL). Las sinapsis de primer y segundo orden ocurren en la capa plexiforme externa (OPL) e interna (IPL) ⁴.

El procesamiento de la señal puede dividirse, como se puede intuir en el párrafo anterior, en procesamiento vertical (fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares) y procesamiento horizontal (células horizontales y células amacrinas). A su vez, las células bipolares se presentan en agrupaciones (campos receptivos) según respondan hiperpolarizándose (OFF) o despolarizándose (ON) frente al estímulo luminoso. También las células ganglionares pueden dividirse en ON y OFF, según sean activadas por sus respectivos pares bipolares.

Las células ganglionares se subdividen en X (respuesta sostenida al estímulo – formas y colores) e Y (respuesta transitoria al estímulo – movimientos y relación espacial) y realizan la sinapsis a nivel superior con la vía correspondiente⁴.

1.2.2. Irrigación retiniana

La retina es uno de los tejidos metabólicamente más activos. Tiene dos fuentes de oxigenación, la vascularización retinal y la coroidea. La primera presenta autorregulación, por lo que su presión hidrostática no varía significativamente. Los vasos coroideos, por lo contrario, no están autorregulados, por lo que el contenido de oxígeno varía dependiendo los niveles sistémicos.

Los vasos retinales más grandes, emergentes del disco óptico, se localizan en las capas más internas de la retina. Dos plexos capilares nacen de las arteriolas retinales, entre la capa de fibras nerviosas y la capa de células ganglionares y un plexo más profundo, en la capa nuclear interna. Adicionalmente, en el área peripapilar se encuentra el plexo peripapilar.

Los vasos coroideos se distribuyen en tres capas, desde la membrana de Bruch hasta la esclera: la coriocapilar, la capa de Sattler (vasos medianos) y la capa de Haller (vasos grandes). Las células endoteliales de la coriocapilar están conectadas entre sí por una fila discontinua de uniones estrechas, lo que confiere una alta permeabilidad, que ayuda a mantener adecuadamente el aporte de oxígeno y nutrientes a la retina externa (desde tercio externo de capa nuclear interna) y de la fóvea. El resto de la retina recibe su irrigación de los vasos retinales (Fig. 4)⁷.



Figura 4. Esquema de los plexos capilares y su anastomosis arterio-venular y comparativa con corte histológico de la retina. (Del inglés: superficial capillary plexus, plexo superficial capilar; deep capillary plexus, plexo superficial profundo; choriocapillaris, coriocapilar; choroid, coroides; Henle's fiber layer, capa de Henle, photoreceptor layer, capa de fotorreceptores; pigmented epithelium, epitelio pigmentario; Bruch's membrane, membrana de Bruch)⁸.

1.3. Edema macular pseudofáquico

1.3.1. Definición

El edema macular pseudofáquico fue descrito por primera vez en el año 1953 por Irvine⁹, como complicación transitoria de una cirugía de catarata intracapsular no complicada, donde se observaba una adhesión vítrea a la herida quirúrgica y una inflamación del ojo postquirúrgica de varios meses de evolución asociada a cambios maculares (Fig. 5). El diagnóstico se basaba en la presencia de edema macular cistoideo en la AGF (Fig. 6), con o sin pérdida visual, pudiendo estar asociado a fluido en el área peripapilar, aunque estos hallazgos no son patognomónicos de la entidad¹⁰.



Figura 5. Esquema del perfil macular, donde se observa edema macular quístico¹¹.



Figura 6. Secuencia temporal de AGF de un paciente con edema macular pseudofáquico, donde se observa acúmulo del contraste en región macular¹².

TESIS DOCTORAL

En aquella época, la cirugía de catarata se llevaba a cabo mediante la técnica intracapsular, muy invasiva para los parámetros de la época actual. Consistía en la extracción del cuerpo lenticular mediante una criosonda, luego de haber realizado una incisión corneal de gran tamaño. La técnica extracapsular se desarrolló junto al auge de las técnicas microquirúrgicas, en el año 1980. En ella, se deja la cápsula posterior intacta, extrayendo el resto de los elementos de la catarata. Aún así, la incisión corneal es amplia¹⁰.

Irvine propuso que la ruptura de la hialoides en el postquirúrgico de una cirugía de catarata intracapsular producía disminución visual y dolor en el paciente⁹. La incidencia de cambios o rupturas vítreas fue de 10% en casos de cataratas no complicadas y 73% en casos complicados a lo largo de los 3 primeros meses¹⁰. Si se toma en cuenta los pacientes con disminución visual debido a este evento, se documentó desde un 8%¹³ a un 2%¹⁰. La diferencia en la incidencia de casos entre métodos intra- y extracapsulares, sugiere un rol del status vítreo postquirúrgico, como en el caso de los desprendimientos de retina¹³.

El edema macular pseudofáquico se clasifica, según Zur et al¹⁴, en:

Agudo: aparece antes de los 4 meses de la cirugía.

Tardío: aparece luego de los 4 meses de la cirugía.

Crónico: persiste durante más de 6 meses.

Recurrente: resuelve espontáneamente o con tratamiento, pero vuelve a aparecer.

1.3.2. Epidemiología

En 1967, Charles Kelman¹⁵ introdujo la técnica de facoemulsificación en la práctica clínica, que es la técnica más ampliamente utilizada en el mundo actual. Consiste en la remoción de los fragmentos cristalinianos mediante ultrasonido, dejando la cápsula posterior intacta y realizando habitualmente una herida corneal de 2,75 mm. En países con bajos recursos, la técnica extracapsular sigue siendo muy utilizada¹⁰, por lo que el edema macular cistoideo ha pasado a ser sujeto de evaluación en estas dos técnicas. Se ha evaluado su incidencia en ambos procedimientos y se ha llegado a la conclusión que el edema macular pseudofáquico sintomático es más frecuente en la técnica extracapsular (2,1% vs 16,8%)¹³, aunque este hecho no define la superioridad de una técnica con respecto a otra¹⁰. Si se comparan técnicas más actuales, como la asistida por laser de

TESIS DOCTORAL

femtosegundo, no es concluyente la diferencia con la facoemulsificación tradicional, siendo la incidencia general de $1,17 - 4,2\%^{13,16}$.

1.3.3. Factores de riesgo

El edema macular pseudofáquico sintomático presenta una incidencia de 1 a 2% después de una cirugía de catarata¹⁰, mientras que se llega a demostrar por AF hasta en un 30% si se toma en cuenta el porcentaje de pacientes asintomáticos¹⁷.

El tiempo quirúrgico prolongado y las complicaciones intraoperatorias son factores directamente proporcionales a la presencia de edema macular en el postoperatorio. La tracción mecánica sobre los capilares perifoveales debido a la contracción de la hialoides posterior, así como la tracción iridovítrea y adhesiones patológicas, son las causas más comunes¹⁷.

La diabetes mellitus y su traducción en retinopatía, la dependencia a la insulina, uso de prostaglandinas y los antecedentes de oclusión retinal vascular, vitrectomía previa, uveítis, retinopatía por radiación o membrana epirretinal son factores de riesgo para el desarrollo del edema macular postquirúrgico. Se ha estudiado el efecto protector de medicación tópica antiinflamatoria no esteroidea. Se ha comprobado la disminución de la incidencia en general, aunque esto no se observa si se toma en cuenta sólo los pacientes diabéticos con retinopatía diabética¹⁷.

1.3.4. Fisiopatología

El edema macular pseudofáquico es una respuesta inflamatoria postoperatoria. Como mediador principal, las prostaglandinas tienen un rol principal, aunque hay otros factores que ayudan en la cascada, como el factor de crecimiento endotelial vascular, leucotrienos y algunas citoquinas¹⁶.

La manipulación quirúrgica estimula esta producción inflamatoria en el tejido uveal del segmento anterior, causando disrupción de la barrera hemato-acuosa y la barrera hemato-retiniana, incrementando la permeabilidad vascular. El trasudado se acumula en las capas plexiforme externa y nuclear internas de la retina, desarrollando el edema.

Los componentes inflamatorios del edema macular en general son numerosos. Los más

importantes son los macrófagos, los neutrófilos, la angiotensina II, el VEGF, las prostaglandinas, las citoquinas y quimioquinas, las metaloproteinasas, las interleuquinas, las selectinas y las moléculas de adhesión celular. La activación de los mediadores desarrolla una cascada inflamatoria que desemboca en el daño a la barrera hemato-retiniana (Fig. 7 A y B)⁶.

Después de la ruptura de la barrera hemato-retiniana, la progresión del edema depende de los gradientes de presiones hidrostática y osmótica. Al cambiar la homeostasis del tejido, se acumula líquido en el compartimento extracelular.

A diferencia del edema macular diabético, el edema macular pseudofáquico no presenta daño microvascular (pérdida de pericitos y disfunción endotelial). Aunque la ruptura de la barrera hemato-retiniana es común para ambas entidades, están implicados diferentes mediadores¹⁷.

El objetivo de los tratamientos estudiados con antiinflamatorios no esteroideos es el bloqueo de la vía de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), lo que disminuye la producción de prostaglandinas y su efecto inflamatorio¹⁸.



A



B

Figura 7. La activación de la angiotensina II por un lado (A) y la transformación de ácido araquidónico por el otro (B), conducen a la ruptura de la barrera hemato-retiniana⁶

TESIS DOCTORAL

1.3.5. Clínica

La mayoría de los edemas maculares pseudofáquicos son asintomáticos. Se observan en la OCT o en la AGF, denominándose edemas subclínicos. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes tienen síntomas (disminución de agudeza visual, metamorfopsia) ya sea porque el edema es considerable o porque no se resuelve en un tiempo adecuado¹⁴.

1.3.6. Diagnóstico

La detección temprana del edema macular es crítica para su diagnóstico y tratamiento. Los métodos tradicionales de evaluación de la retina son la biomicroscopía de contacto y no contacto, la oftalmoscopía indirecta, la fotografía estereoscópica y la AGF⁵.

La OCT, una herramienta diagnóstica desarrollada posteriormente a las anteriores, reproduce con alta exactitud la histología de la retina. Es un método diagnóstico no invasivo por lo que, actualmente, es el método de elección y de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico del edema macular pseudofáquico.

1.3.6.1. Exploración estereoscópica de la retina

La evaluación de la retina mediante oftalmoscopía directa o indirecta, y sus diferentes variantes, es la primera aproximación a realizar para cualquier diagnóstico del segmento posterior del ojo.

La mácula se evalúa correctamente mediante la oftalmoscopía en lámpara de hendidura. Con lentes asféricas e indirectas, como la lente de 78D o 90 D, se logra buen campo de visión y magnificación suficiente para determinar lesiones o particularidades de la fóvea (Fig. 8 A y B). Con lentes de contacto directas, como la lente de Goldman, se logra aún más detalle, sobretodo en lesiones incipientes⁷.



A

B

Figura 8. A. Fotografía de exploración del segmento posterior el ojo de una paciente en lámapara de hendidura, mediante lente de no contacto. B. Esquema que ejemplifica una lesión retinal, sobre el recorrido de un vaso sanguíneo, del cual se logra observar la sombra que proyecta en el EPR, lo que sugiere acúmulo de fluido en el área neurosensorial⁷.

1.3.6.2. Tomografía de coherencia óptica

La OCT es una prueba de imagen no invasiva basada en el principio de interferometría de Michelson (Fig. 9)¹⁹, lo que permite reflejar las estructuras oculares con gran precisión.

TESIS DOCTORAL

La retina es escaneada por una luz infrarroja de 830 nm enfocada en una lente, cuya intensidad se compara con un haz de luz de referencia, lo que devuelve la imagen resultante²⁰. Se realizan numerosos cortes por segundo, con resolución de 3-7 µm, según el modelo de OCT (Tabla 1). Estos A-scans se alinean para reconstruir la imagen secundaria o B-scan que, a su vez, se promedian con imágenes similares para aumentar la calidad de la imagen y mostrar el resultado final (Fig. 10). Las diferentes propiedades ópticas de los tejidos determinarán la reflexión de las interfases y la caracterización de las capas retinianas, similares al aspecto histológico de las mismas. La escala de color utilizada tradicionalmente, muestra los colores fríos para zonas con baja reflectividad y los colores calientes para tejidos con alta reflectividad. Asimismo, su traducción a escala de grises es más utilizada en los aparatos más nuevos (Fig. 11)²¹. Los diferentes avances en la tecnología han hecho que la interferometría pueda ser modificada para lograr cada vez más resolución. Actualmente, el SD-OCT y el SS-OCT son los más utilizados en el estudio de la retina (Fig. 12)²².



Figura 9. Interferometría de Michelson. Un haz de luz emitido por una fuente es dividido por un divisor de haz hacia un espejo de referencia por un lado y hacia la muestra en cuestión por el otro. Un detector analiza las diferencias encontradas entre ambos para mostrar el resultado final.

System (company)	Axial resolution (µm)	A-scans per second
Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec)	5	27 000
Spectralis (Heidelberg Engineering)	7	40 000
RTVue-100 (Optovue)	5	26 000
3D-OCT 1000 3D-OCT 2000 ⁶ (Topcon)	6	18 000
Spectral OCT/SLO (OPKO/OTI)	5	27 000
SOCT Copernicus (Optopol)	6	25 000
SOCT Copernicus HR [®] (Canon/Optopol, Inc)	3	50 000
SDOCT (Bioptigen)	4	20 000
Retinascan RS-3000 ^b (Nidek)	7	53 000

 Tabla 1. Distintos modelos de OCT, de diferentes fabricantes. Se observa la gran

 resolución de cada uno de ellos así como la rapidez de escaneo de la retina³.



Figura 10. Numerosos B-scans son adquiridos de la retina del paciente (A) y son promediados para generar la imagen final (B)²¹.



Figura 11. Las diferentes capas de la retina normal, con su reflectividad característica. (Abreviaturas: RPE=epitelio pigmentario retiniano; OS=segmentos externos de los FR; IS=segmentos internos de los FR; ELM=membrana limitante externa; ONL=capa nuclear externa; OPL=capa plexiforme externa; INL=capa nuclear interna; IPL=capa plexiforme interna; GCL=capa de células ganglionares;

NFL=capa de fibras nerviosas)²¹.



Figura 12. Las modalidades actuales de OCT, que se basan en diferentes tecnologías para procesar la señal recibida por la muestra y dar una mejor calidad de imagen²².

1.3.6.3. Angiografía fluoresceínica

La AGF es una prueba complementaria utilizada para valorar la circulación retiniana y coroidea. Con el examen en lámpara de hendidura, no se logra observar edema macular hasta en un 10% de los casos. La AGF es capaz de diagnosticar los casos incipientes o subclínicos¹⁴.

La AGF se basa en la capacidad de absorber energía a una determinada longitud de onda de una sustancia y emitirla nuevamente a una longitud de onda mayor. Este fenómeno se llama luminiscencia y, si se da bajo excitación continua, fluorescencia.

La fluoresceína sódica absorbe fuentes de energía a 465-490 nm y fluoresce a 520-530 nm. Durante el procedimiento, el paciente, con las pupilas dilatadas, se coloca frente a una cámara de fondo de ojo que tiene un filtro azul delante del flash. Se inyecta la fluoresceína de manera intravenosa; el 80% de la misma no estará disponible para el examen por estar unida a proteínas, pero la restante es alcanzada por la luz azul, que hace fluorescer el contraste que se encuentra dentro del torrente sanguíneo a nivel ocular (vasos coroideos y retinianos) o, en su defecto, fuera del mismo si hubiera alguna patología²¹.

El paso de contraste por los vasos sanguíneos permite diferenciar tiempos angiográficos. Las fotografías deben iniciarse a los 6 segundos de iniciado el paso del mismo para captarlos correctamente. Normalmente, se pueden clasificar en fase coroidea, fase arterial, fase arterio-venosa, fase venosa tardía. La fase coroidea se observa a los 8-12 segundos de la inyección del contraste. Se caracteriza por una coloración leve, parcheada a nivel coroideo. Uno o dos segundos más tarde, comienza a llenarse la arteria central de la retina. A 25-30 segundos de la invección de contraste, se observa el pico máximo de hiperfluorescencia coroidea, a la vez que termina de observarse por completo el llenado de las arterias retinianas. En este momento, la fóvea no hiperfluoresce en condiciones normales debido a las características del EPR en ese sector (células más altas), que produce un efecto de pantalla. Mientras tanto, el llenado venoso es laminar, es decir, se observa hiperfluorescencia cercana a las paredes de las venas y no en el centro del lumen. Esto se da 10 segundos más tarde, cuando el llenado venoso es completo. La fase tardía, a los 10 minutos de la inyección del contraste, muestran a los vasos sanguíneos ya libres del mismo o la persistencia de hiperfluorescencia en sectores patológicos, si los hubiera $(Fig. 12)^{21}$.



Figura 12. AGF de paciente de 65 años. Fase arterial (A). Fase arterio-venosa (B). Fase venosa tardía (C). Cortesía de Institut Català de Retina.

Los signos patológicos en una AGF pueden dividirse en dos grupos: las lesiones hipofluorescentes y las hiperfluorescentes. Ambas pueden tener orígenes totalmente diferentes. Las hipofluorescencias pueden surgir o bien por efecto pantalla o bien por defecto de llenado. El primero se da, por ejemplo, en una hemorragia prerretinal, que no deja pasar la fluorescencia del sector del recorrido vascular que ocupa (Fig. 13). El segundo, el defecto de llenado, es debido a interrupción del pasaje del contraste en las ramas vasculares ante una obstrucción arterial o venosa (Fig. 14).



Figura 13. (A) Esquema que muestra el bloqueo de la fluorescencia normal debido a material acumulado por delante de los vasos sanguíneos. (B) Hemorragia prerretinal. (C) Hipofluorescencia producida por la hemorragia prerretinal²¹.


Figura 14. (A) Fotografía color de una obstrucción de rama venosa. Se observa el edema retinal asociado a hemorragias y manchas algodonosas. (B) En la AGF se observa el defecto de llenado de la zona afectada, además del aumento de permeabilidad de las ramas vasculares afectadas y algún sector de fuga por neovascularización²¹.

Las hiperfluorescencias surgen de defectos del EPR que permiten el pasaje de la hiperfluorescencia de la vasculatura coroidea por un lado (Fig. 15), y de defectos vasculares que permiten la fuga del contraste o defectos anatómicos que permiten el acúmulo de contraste en coroides o retina, por el otro (Fig. 16)²¹.



Figura 15. Esquema que muestra la hiperfluorescencia provocada por defecto del EPR.
(A) Fotografía color de drusas. (B) AF que muestra la hiperfluorescencia por efecto ventana que provocan las drusas, debido a que el EPR que las predece es más fino²¹.



Figura 16. (A). Esquema de ruptura de MB, lo que produce leve desprendimiento neurosensorial e hiperfluorescencia por fuga de material del torrente sanguíneo. (B).
Membrana nevoascular, foto color. (C). Fase angiográfica temprana, donde se observa hipofluorescencia por efecto pantalla del componente hemorrágico de la membrana. (D).
Fase angiográfica tardía, donde se evidencia hiperfluorescencia por neovascularización de la lesión²¹.

En el edema macular, se observa dilatación capilar y difusión de contraste de pequeños capilares perifoveales en tiempos tempranos. En tiempos tardíos, la difusión y acúmulo (*pooling*) del contraste en la capa plexiforme externa muestra el clásico patrón perifoveal petaloide. Además, se puede observar fugas tardías y tinción del disco óptico (Fig. 17)¹⁴.



Figura 17. Tiempos angiográficos tempranos y tardíos donde se observa el edema macular pseudofáquico asociado a tinción del nervio óptico¹⁴.

1.3.6.4. Angiografía por tomografía de coherencia óptica

La OCTA es un examen complementario cuya base ha sido estudiada desde 2008²³, creándose el primer algoritmo en 2012²⁴. Permite evaluar la circulación retinal y coroidea sin la necesidad de utilizar un contraste intravenoso, lo que es una ventaja respecto a de la AGF. Está basada en la tecnología de la OCT pero, además, se vale de la decorrelación. La decorrelación es la capacidad de obtener diferencias entre dos imágenes captadas con milisegundos de diferencia que parecen prácticamente iguales, pero no lo son. Se basa en la detección de variaciones en los puntos entre dos tiempos diferentes, ignorando las zonas en que no se detectan estas variaciones; este cambio se interpreta como la existencia de un flujo sanguíneo, ya que la sangre es la única estructura de la retina que presenta movimiento. Dicho de otras palabras, utiliza la velocidad del torrente sanguíneo como contraste intrínseco, separando estructuras fijas de móviles (Fig. 18)²⁵.



Figura 18. Se observa la diferencia de puntos hallada entre scan A y B en las capas más internas de retina, lo que da la resultante mostrada²⁶.

TESIS DOCTORAL

El estudio de la decorrelación se da a través de varios algoritmos que han sido propuestos, estudiados y aplicados a lo largo de estos años. Los más importantes son: algoritmo de angiografía de ausencia de correlación de amplitud de espectro dividido [Split-spectrum amplitude decorrelation angiography algorithm (SSADA)], microangiografía basada en óptica tomografía de coherencia [Optical coherence tomography based microangiography (OMAG)], OCT de varianza de moteado [speckle variance OCT (SV-OCT)], OCT de varianza de fase [phase variance OCT (PV-OCT)], OCT de mapeo de correlación (correlation mapping OCT), algoritmo de angiografía de ausencia de correlación de amplitud de espectro completo (full spectrum amplitude decorrelation algorithm), análisis del radio angiográfico por OCT (OCT angiography ratio analysis [OCTARA]). Cada algoritmo da un resultado levemente diferente (Fig. 19)²⁷ por lo que, a la hora de analizar las imágenes, las comparaciones entre las mismas, puede no ser válidas²⁸.



Figura 19. Los diferentes algoritmos para interpretar la decorrelación pueden dar diferentes resultados de imagen y, por lo tanto, diferentes medicaciones finales. Se observa el PVP según SSADA (a), OMAG (b), speckle variance (c), phase variance (d), full spectrum amplitude decorrelation algorithm (e)²⁷.

Otra de las ventajas de esta prueba complementaria es la visualización tridimensional de la arquitectura vascular de la retina, a diferencia de la AGF, en la que estos planos se sobreponen. Se pueden obtener reconstrucciones coronales de la vasculatura, lo cual permite estudiarla por plexos: plexo retiniano superficial, plexo retiniano profundo, región avascular (EPR) y plexo coroideo. Según el equipo empleado, los plexos varían levemente (Tabla 2 y Fig. 20).

Specifications	AngioVue	Angioplex	Spectralis OCTA	SS OCT Angio	Angioscan
OCT platform	AngioVue RTVue XR Avanti	CIRRUS HD-OCT Model 5000	Spectralis OCT-2	DRI-OCT Triton swept source	RS-3000 Advance
Imaging company	Optovue	Carl Zeiss Meditec, Inc	Heidelberg Engineering	Topcon Corporation	Nidek
Place of origin Scanning speed Scanning volume	Fremont, CA, USA 70 000 scans/s 304×304 A scans	Dublin, CA, USA 68 000 scans/s 245 × 245, 350 × 350	Heidelberg, Germany 85 000 scans/s 512 × 512 A scans	Tokyo, Japan 100 000 scans/s 320 × 320, 512 × 512 A scans	Gamagori, Aichi, Japan 53 000 scans/s 256 × 256 A scans
Algorithm	SSADA	OMAG	Probalistic model that predicts whether a voxel contained flow or not.	OCTA—ratio analysis (full- spectrum amplitude)	Complex difference (full- spectrum amplitude)
Type of algorithm	Amplitude	Amplitude+phase	Probablistic model	Amplitude	Amplitude +phase
Scan area (macula)	3×3, 6×6, 8×8 mm	3×3, 6×6, 8×8 mm	3×3 mm with (5.7×5.7) μm/px	3×3, 4.5×4.5, 6×6, 9×9 mm	3×3–9×9 mm (12×9 montage)
Optical resolution Axial Lateral Light source Axial imaging depth Automated segmentation options	3 µm 15 µm 840 nm 2-3 mm Superficial retinal capillary plexus Deep retinal capillary plexus Outer retina Choriocapiliaries Superficial vascular plexus Deep vascular plexus Outer retina	5 µm 15 µm 840 nm 2 mm Retina depth encoded Vitreo-retinal interface Superficial retina Deep retina Avascular layer Choriod Superficial retinal layer Deep retinal layer Avascular	7 µm 14 µm 880 nm 1.9 mm Four presets matching vasculature in retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and bracketing the inner nuclear layer Three presets to cover the retina (superficial, deep vascular plexus and avascular layer)	8 μm 20 μm 1050 nm 2.6 mm	7 µm 20 µm 880 nm 2.1 mm
Colour coding of segmentations	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Cross-sectional OCTA	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Eye tracker	Software update for older models Available with newer models	Yes (Fast Trac)	Yes (TruTrack)	Yes (Smart Track)	Yes

Tabla 2. Aparatos disponibles para realizar OCT-A, con sus diferentes características²⁹.



Figura 20. Los diferentes modelos de OCT-A difieren levemente en la división de los plexos vasculares²⁶.

AF	OCT-A
• Estudio dinámico (diferentes tiempos, iniciales, medios y tardíos)	 Estudio estático (aunque basado en el movimiento)
• Muestra imágenes en dos dimensiones	• Muestra imágenes en tres dimensiones
• Permite explorar hasta 200° de la retina	 Solo escaneos del polo posterior. Tamaños de 2 x 2, 3 x 3, 6 x 6 y 8 x 8 mm
• Útil en uveítis y coroiditis	 No aporta información en uveítis y coroiditis
• La NVC influye en la permeabilidad vascular, lo que afecta la medida del tamaño de la lesión por AF	• Los capilares en las arcadas capilares foveal y macular son mejor observadas que en la AF
• La fuga del contraste, la acumulación en cavidades y la tinción de tejidos es de gran ayuda para el diagnóstico en las enfermedades vasculares e inflamatorias	 La falta de fuga de contraste permite ver anormalidades capilares y neovascularización coroidea mejor que en AF
• Contraindicada en casos de alergia al contraste, insuficiencia renal, embarazadas	 Alternativa de la AF para el monitoreo, en casos de pacientes cardiológicos, embarazadas y niños

Las principales diferencias entre la AGF y la OCTA están resumidas en la Tabla 3.

Tabla 3. Diferencias principales entre AF y OCT-A.

El estudio resultante de la OCTA mediante el software de Spectralis (Heildelberg Engineering GmbH, Germany) en particular tendrá, entonces, cuatro resultados principales: el complejo vascular superficial, que incluye CFN hasta la mitad interna de CPI, el complejo vascular profundo, que incluye mitad externa de CPI hasta la CPE, el complejo avascular, que incluye CNE hasta la MB y la coriocapilar, que incluye dicha capa. A efectos de poder comparar el estudio que se detalla en los próximos apartados con la bibliografía publicada, se ha tomado en cuenta la división por plexos y no por complejos. Se puede observar en la figura 21, un ejemplo del plexo superficial superficial y profundo.



Figura 21. Corte transversal de ojo izquierdo de OCT (a,c) y corte coronal (OCT-A) donde se observa plexo superficial (b) y plexo profundo (d), en área de 6x6 mm. Corte transversal de ojo izquierdo de OCT (e,g) y corte coronal (OCT-A) donde se observa plexo superficial (f) y plexo profundo (h), en área de 3x3 mm²⁷.

1.3.6.4.1. Métricas de las imágenes resultantes de la angiografía por tomografía de coherencia óptica

El análisis de las imágenes extraídas de los diferentes aparatos comercialmente disponibles puede realizarse de 3 maneras distintas: manual, semiautomática o automática³⁰. A su vez, el resultado de la manera automática depende del aparato utilizado³¹, ya que los algoritmos son diferentes entre ellos.

El análisis automático lo realiza el mismo aparato de OCTA, con un software diseñado para dicho fin, y que funciona sólo con el aparato que corresponde al mismo fabricante. El Angioanalytics es un programa integrado a Optovue que permite medir el flujo vascular, la ZAF, etc y es el primero en salir al mercado³².

El análisis semiautomático depende del uso de filtros en imágenes binarizadas que se encuentran en software de código abierto, como Fiji (Image2), o de pago, como Matlab. Dentro de las máscaras que se pueden encontrar, las hay para aumentar o disminuir el tono de los pixeles que conforman la imagen. La binarización de la imagen a estudiar puede llevarse a cabo con distintos algoritmos matemáticos (Huang, Li, Otsu, Mean, Percentile, Moments)³³, que dan a un pixel determinado el valor de 0 (negro) o 255 (blanco) según diferentes principios (Fig. 22).



Figura 22. Ejemplos de binarización de la imagen del PVS con diferentes algoritmos de análisis de pixeles³³.

Para medir la ZAF, Ishii et al³⁴ combinó una serie de comandos (*macro*) para aplicar los filtros adecuados para delimitar la zona de interés (*ROI*, por su siglas en inglés). Díaz et al³⁵ hizo lo mismo, pero aplicando otro tipo de filtros (Fig.23 y 24). Hay herramientas de aprendizaje automático (*machine learning*), algunas de código abierto, que permiten también medir la ZAF³⁶.



Figura 23. Secuencia de filtros aplicados en Fiji para llegar al resultado final (f), según Ishii et al³⁴.



Figura 24. Secuencia de filtros aplicadso en Fiji para llegar al resultado final (c), según Díaz et al³⁵.

El análisis manual es operador dependiente, es decir, una medición puede ser realizada por un operador y dar un resultado diferente en otro operador. Por eso, puede ser menos fiable para comparar mediciones³⁷.

Hay diferentes mediciones a valorar en una imagen de los plexos de la OCTA.

La densidad vascular es el porcentaje de pixeles que representan el recorrido de los vasos sanguíneos, dentro de la ROI^{33,38}. Lo más correcto es denominarla densidad de perfusión, aunque numerosos estudios se refieren a ella como densidad vascular³⁹. Se calcula:

n (pixeles blancos en imagen binarizada)² VD= $\frac{1}{n (pixeles totales en imagen binarizada)^2}$

aunque algunos autores toman el porcentaje de pixeles sin elevarlo al cuadrado⁴⁰.

La densidad vascular esqueletonizada es la representación del recorrido de los vasos sanguíneos en la ROI. Llamarla densidad vascular también es correcto³⁹ (Fig. 25). Se calcula:

 $VSD= \frac{n \text{ (pixeles blancos en imagen esqueletonizada)}}{n \text{ (pixeles totales en imagen esqueletonizada)}^2}$



Figura 25. Ejemplo de binarización (Otsu) y de esqueletonización del PVS.

El índice de diámetro vascular (VDI) es el calibre promedio vascular, es el cociente entre el VD y el VSD.

La ZAF puede ser valorada en su área (mm²), perímetro (mm), índice de circularidad^{41,42} (Fig. 26).



Figura 26. Perímetro de la ZAF (A). P1/P2 representa el índice de circularidad (B y C). El cociente entre los ejes de la elipse que mejor se ajuste a la ZAF, representa el *axis ratio*⁴³.

TESIS DOCTORAL

La dimensión fractal es otro de los parámetros que se puede medir en la imagen resultante de la OCTA. Se refiere a la complejidad de la vasculatura de la misma.

Un fractal es una figura geométrica no euclidiana introducida por Mandelbrot⁴⁴ en 1975. Es la forma de explicar figuras geométricas naturales, que escapan a la geometría más rígida (las ramas de un árbol, la vía láctea, la organización de los bronquiolos).

La dimensión fractal es un número no entero que se refiere a la dimensión de aquella imagen fractal; a la cantidad de espacio que "llena" un fractal a medida que cambia su escala (Fig. 27).



Figura 27. Fractal y su posibilidad de cambiar de escala. La escala de disminución o amplitud de la imagen no es mínimo común múltiplo del número que representa el espacio que ocupa la imagen resultante, razón por la cual la DF es un número no entero.

La dimensión fractal de los vasos de la retina es observada desde fines del siglo XX⁴⁵. Gracias a la imagen que brinda la OCTA y a los programas de análisis de dimensión fractal, se puede lograr la DF de la retina en diferentes situaciones^{46–48}.

Capítulo 2

Justificación

JUSTIFICACIÓN

La incidencia del edema macular pseudofáquico luego de una cirugía de cataratas varía entre $0,1\% - 2,35\%^{10}$ o 1,17% - 4,04%, según factores de riesgo asociados¹⁴.

La aparición del edema macular angiográfico es mucho más frecuente, cercano al 30% de los pacientes, ya que pacientes asintomáticos también presentan alteraciones de los tiempos angiográficos, mientras que la incidencia de edema macular subclínico por OCT varía entre el 4 y el 10,9%¹⁴.

La AGF se considera un estudio complementario invasivo, ya que se debe canalizar al paciente y, además, el contraste puede dar síntomas de intolerancia al paciente, como náuseas, vómitos, mareos, rush cutáneo y, en casos graves, angioedema, dificultad respiratoria y muerte por anafilaxis. La OCT, en cambio, sólo implica la dilatación pupilar del paciente e incluso, con los nuevos aparatos que hay disponibles, las imágenes se observan bien incluso sin dilatar²¹.

Actualmente, se está estudiando las posibilidades de la OCTA para diagnóstico y seguimiento de patologías coriorretinales, con el fin de suplantar o complementar a la AGF y a la OCT. Hasta ahora, se toma la OCTA como complementaria de ambos estudios antes mencionados⁴⁹. Es de interés evaluar las posibilidades de la OCTA en los pacientes postoperados de catarata, ya que podría dar información acerca de la efectividad de la misma en el diagnóstico del edema macular pseudofáquico subclínico de forma no invasiva, además de describir algún patrón determinado si así lo hubiera y, según los resultados, se podría evaluar esta técnica también en otras situaciones inflamatorias, como edema macular uveítico, o farmacológico, o pérdida visual de origen desconocido.

Capítulo 3



HIPÓTESIS

La OCTA es más sensible que la OCT para detectar cambios foveales en el seguimiento de pacientes intervenidos mediante facoemulsificación.

Capítulo 4



OBJETIVOS

En el presente estudio se utiliza una situación controlada como el edema macular pseudofáquico subclínico para poner a prueba la capacidad de detección de la OCTA y describir el patrón resultante si lo hubiera.

Objetivo principal

- Detectar cambios de la arquitectura macular, utilizando la OCTA y la OCT, en pacientes sometidos a facoemulsificación.

Objetivos secundarios

- Describir el patrón de EMQ más frecuente hallado en la OCTA.
- Correlacionar los hallazgos anatómicos en la OCTA con las agudezas visuales.
- Determinar incidencia de EMQ subclínico y clínico en la muestra.

Capítulo 5 Material y método

MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Diseño del estudio

El estudio es prospectivo y longitudinal. Se evaluaron 59 ojos de pacientes candidatos a facoemulsificación.

Los pacientes fueron evaluados mediante toma de agudeza visual, biomicroscopía, presión intraocular, fondo de ojo, OCT y OCTA antes de la cirugía y después de la misma, a la primera, cuarta y doceava semana postoperatoria.

Se determina como prueba de referencia a la OCT, mientras que la OCTA es la prueba a comparar. En la práctica habitual, ante la sospecha de edema macular se realizaría la OCT, mientras que la OCTA no forma parte actualmente de ningún protocolo en el instituto donde fue llevado a cabo el estudio.

Se entiende como OCT normal a aquella que tenga un subcampo central de no más de 300 micras de espesor, subcampos restantes guardando buena relación respecto del central, sin imágenes hipo o hiperreflectivas compatibles con defectos quísticos, anomalías vasculares o deformación de espacios a nivel de retina, EPR y coroides.

Se entiende como OCT patológica a aquella que tenga subcampo central de más de 300 micras de espesor o subcampos restantes con pérdida de la relación respecto del central, acompañado de imágenes hipo o hiperreflectivas compatibles con defectos quísticos, anomalías vasculares o deformación de espacios a nivel de retina, EPR y coroides.

Se entiende como OCTA normal a aquella que tenga un subcampo central de no más de 300 micras de espesor, subcampos restantes guardando buena relación respecto del central, sin imágenes hipo o hiperreflectivas compatibles con defectos quísticos, anomalías vasculares o deformación de espacios a nivel de retina, EPR y coroides, en corte transversal y no imágenes hipo o hiperreflectivas compatibles con defectos quísticos, anomalías vasculares o deformación de espacios a nivel de retina, EPR y coroides en su corte coronal.

Se entiende como OCTA patológica a aquella que tenga subcampo central de más de 300 micras de espesor, subcampos restantes con pérdida de la relación respecto del central,

acompañado de imágenes hipo o hiperreflectivas compatibles con defectos quísticos, anomalías vasculares o deformación de espacios a nivel de retina, EPR y coroides, en corte transversal e imágenes hipo o hiperreflectivas compatibles con defectos quísticos, anomalías vasculares o deformación de espacios a nivel de retina, EPR y coroides en su corte coronal.

El estudio fue evaluado por el comité de investigación del Institut Català de Retina y por el Comité Ético de Investigación Clínica idesalud en Cataluña (CEIC). El estudio tiene fines científicos en su totalidad y ningún fin de lucro. Todos los pacientes fueron informados, de forma oral y escrita, a través de un consentimiento informado, acerca de los objetivos y procedimientos del estudio, así como de la naturaleza y características del mismo. Asimismo, firmaron el consentimiento informado para formar parte del estudio.

5.2. Población de estudio

5.2.1. Selección y elegibilidad de la muestra

5.2.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes:

- Mayores de 18 años con diagnóstico de catarata con indicación de facoemulsificación.
- Que hayan accedido a la realización del estudio y firmado el consentimiento informado.
- 3- Que hayan completado todas las visitas de seguimiento.
- 4- Cuyas imágenes hayan tenido calidad suficiente para su análisis.

5.2.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron:

 Pacientes con diagnóstico de glaucoma avanzado con pérdida del campo visual afectando los 10 grados centrales

TESIS DOCTORAL

- 2- Pacientes con diagnóstico de oclusiones vasculares retinales o coroideas (arteriales o venosa)
- 3- Pacientes con diagnóstico de maculopatía diabética o retinopatía diabética
- 4- Pacientes con diagnóstico de DMAE exudativa o atrofia geográfica
- 5- Pacientes con diagnóstico de sindrome de tracción vitreomacular
- 6- Pacientes con antecedentes de uveítis anterior o posterior
- 7- Pacientes con ambliopía

5.2.2. Cálculo del tamaño muestral

Se ha calculado el tamaño muestral, resultando en 59, teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Brizzi *et al.* en su articulo "Retinal thickness assessed by optical coherence tomography (OCT) in pseudophakic macular edema"⁵⁰.

Usando como variable principal el grosor central de la OCT, en el artículo citado se compara la AGF con la OCT en 4 grupos con diferente grado de edema.

En el grupo control, cuyo grosor en OCT es 185±15 micras, la AGF es normal. Los grupos I y II son angiográficamente positivos pero interferométricamente negativos (189±24 micras y 213±33 micras). El grupo III presenta ambas pruebas positivas (455±38 micras). Nos posicionamos entre el grupo control y el grupo I, sabiendo que de esa manera podríamos hallar OCTAs patológicas a pesar que la OCT sean normales, suponiendo que la OCTA tiene una sensibilidad superior a la OCT.

Para el cálculo de muestra, mediante la fórmula de Finisterre, se ha aceptado un riesgo de 0,05 y un poder estadístico del 95%.

5.2.3. Pérdidas de seguimiento y retiradas del estudio

A lo largo de la etapa de reclutamiento de pacientes para el estudio, fueron firmados 90 consentimientos informados, correspondientes a 90 pacientes candidatos a entrar en el mismo. De dicha cantidad, se puede diferenciar las siguientes pérdidas de seguimiento y/o retiradas del estudio, razón por la cual no fueron incluidos en los resultados parciales ni finales:

- 20 pacientes manifestaron la retirada voluntaria del estudio (8 pacientes no se operaron de catarata finalmente, 4 pacientes manifestaron su retirada voluntaria antes de realizar la segunda visita, 1 paciente manifestó su retirada voluntaria antes de realizar la tercera visita, 7 pacientes manifestaron su retirada voluntaria antes de realizar la cuarta visita).

- 11 pacientes sometidos a las pruebas fueron retirados del estudio debido a que la calidad de imagen de las OCT u OCTAs en alguna de las visitas posteriores a la primera, eran lo suficientemente bajas como para tener que ser excluidas del análisis.

5.3. Variables del estudio

5.3.1. Principales

- Grosor foveal central mínimo de la OCTA
- Grosor foveal central promedio de la OCTA
- Grosor foveal central promedio de la OCT
- Superficie de la ZAF en la OCTA
- Densidad vascular en la OCTA

5.3.2. Secundarias

- Defecto refractivo preoperatorio
- Longitud axial (medido con IOL master)
- Presencia de pseudoexfoliación
- Presencia de dispersión pigmentaria
- Tipo de LIO implantado
- Presencia de drusas en la mácula
- Visualización del DPV por OCT
- Grosor foveal de las capas internas de la retina, en la OCT
- Grosor foveal de las capas internas de la retina, en la OCTA
- Presencia de quistes en la OCT

- Presencia de quistes en la OCTA
- Presencia de DNS en la OCT
- Presencia de DNS en la OCTA

5.4. Consentimiento informado, legislación y aspectos éticos

5.4.1. Legislación aplicable en este estudio

Este estudio acata las normas de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, así como los principios éticos que rigen la investigación biomédica (Declaración de Helsinki, versión Fortaleza 2013) y la legislación en cuanto a protección de datos de carácter personal (LOPD 15 / 1999) y normativa posterior que la desarrolla.

El estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación idesalud en Catalunya, al que se hizo llegar cualquier cambio en el protocolo, y los informes de seguimiento y finalización del estudio.

5.4.2. Consentimiento informado

Luego de dar toda la información pertinente al estudio, tanto de forma oral como de forma escrita, el consentimiento informado se ha recogido cuando el paciente lo ha facilitado, en la consulta previa a la cirugía, para poder realizar correctamente la visita 1.

5.4.3. Posibles riesgos o molestias para el paciente

Todas las pruebas que se contemplan en este estudio forman parte de la rutina diaria en oftalmología. Los equipos utilizados ostentan la categoría CE y por lo tanto son seguros para su uso en humanos.

5.4.4. Procedimientos complementarios

Los pacientes fueron intervenidos según la práctica quirúrgica habitual del instituto. En el desafortunado caso que hubiera surgido algún problema postoperatorio distinto al EMQ, la prioridad hubiera sido tratar adecuadamente esa situación, incluso si ello significa que el paciente sea retirado del estudio. Afortunadamente, esto no sucedió.

5.4.5. Participación/retirada de los pacientes del estudio

Los pacientes dispusieron de total libertad para aceptar o rechazar su participación en este estudio clínico. Pudieron retirarse en cualquier momento sin ningún tipo de daño, sin necesidad de dar explicación y sin penalización.

El médico podía decidir si algún paciente debía ser retirado del estudio teniendo en cuenta su salud u otros motivos. En tal caso, el paciente hubiera sido informado de estos motivos.

5.4.6. Confidencialidad

Sin violar la confidencialidad, el personal encargado de realizar el estudio ha tenido acceso directo a los registros médicos originales: personal de optometría, personal de quirófano y personal del departamento de retina.

Sus registros serán guardados de forma anónima y confidencial y no se harán públicos, de acuerdo con lo que establece la ley y la normativa vigente. Si los resultados del estudio se publican, la identidad se mantendrá en confidencialidad.

5.5. <u>Protocolo de evaluación y metodología de las pruebas</u> <u>complementarias</u>

Este estudio se compone de 4 fases: Fase de selección / inicial, fase postquirúrgica temprana (1 semana post cirugía), fase postquirúrgica media (4 semanas post cirugía) y fase postquirúrgica tardía (12 semanas post cirugía).

Los procedimientos realizados en las cuatro visitas fueron los mismos, a saber:

- Pruebas de agudeza visual. Evaluación del número de letras según el ETDRS
- Test de Amsler
- Biomicroscopía
- Presión intraocular con tonómetro de aplanación de Goldman
- Funduscopía

-OCT. Se utiliza la OCT Spectralis empleando el protocolo definido por un prisma rectangular con 19 cortes, separados cada 240 micras, HR, 20x15 grados centrales y, por otro lado, línea central vertical y horizontal de 30 grados.

-OCTA. Se utiliza la OCTA Spectralis empleando protocolo HR10, con 512 cortes, separados cada 6 micras, HR, cubo de 10 grados centrales (3x3 mm).

En ambas pruebas complementarias se evaluó:

- 1- Grosor macular (CSFT en OCT y grosor mínimo en OCT y OCTA).
- 2- Morfología de las imágenes resultantes del corte transversal de la retina, por OCT y OCTA.
- 3- Morfología de las imágenes resultantes del corte coronal de la retina, por OCTA, dividiendo por plexos:
 - La estructura de la CFN hasta la CPI, correspondiente con el plexo superficial de la OCTA.
 - b- La estructura de la CPI hasta la CNI, correspondiente con el plexo intermedio de la OCTA.
 - c- La estructura de la CNI hasta CPE, correspondiente con el plexo profundo de la OCTA.

5.6. Creación de la base de datos

La información obtenida a lo largo del estudio fue volcada a una planilla de base de datos, donde figuran los siguientes datos de los 59 pacientes incluidos en el estudio:

-Número de CI

-Edad

-Sexo

-Ojo

-Dioptrías

-Longitud axial

-Visita 1: Fecha, MAVC, Amsler, BMC (grado de catarata, presencia de PEX, presencia

TESIS DOCTORAL

de dispersión pigmentaria), FO, grosor mínimo de OCT, grosor promedio central de OCT, grosor de capas internas de OCT, presencia de DPV por OCT, presencia de quistes por OCT, presencia de DNS por OCT, presencia de otras características por OCT, grosor mínimo de OCTA, grosor de capas internas de OCTA, presencia de quistes por OCTA, presencia de DNS por OCTA, presencia de otras características por OCTA, evaluación de PVS (VD, superficie de ZAF, FD)

-Fecha de cirugía

-Visita 2: Fecha, MAVC, Amsler, BMC (tipo de LIO colocada), FO, grosor mínimo de OCT, grosor promedio central de OCT, grosor de capas internas de OCT, presencia de DPV por OCT, presencia de quistes por OCT, presencia de DNS por OCT, presencia de otras características por OCT, grosor mínimo de OCTA, grosor de capas internas de OCTA, presencia de quistes por OCTA, presencia de DNS por OCTA, presencia de otras características por OCTA, evaluación de PVS (VD, superficie de ZAF, FD)

-Visita 3 y visita 4: Fecha, MAVC, Amsler, FO, grosor mínimo de OCT, grosor promedio central de OCT, grosor de capas internas de OCT, presencia de DPV por OCT, presencia de quistes por OCT, presencia de DNS por OCT, presencia de otras características por OCT, grosor mínimo de OCTA, grosor de capas internas de OCTA, presencia de quistes por OCTA, presencia de DNS por OCTA, presencia de OCTA, presencia de OCTA, evaluación de PVS (VD, superficie de ZAF, FD)

La base de datos completa se puede consultar en el apartado Anexos.

5.7. Análisis estadístico

Para describir los hallazgos encontrados en la OCTA y la OCT y evaluar si hay diferencia entre ellos, describir la relación entre los hallazgos encontrados y las agudezas visuales postoperatorias, determinar la incidencia de EMQ, comparar los resultados obtenidos con otras series publicadas y describir los resultados del análisis derivado de la evaluación de los plexos vasculares de la OCTA, se utilizó el software SAS v9.4, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA. Las decisiones estadísticas se han realizado tomando como nivel de significación el valor 0,05.

5.7.1. Estadística descriptiva

Luego de categorizar la muestra, evaluar su tendencia y distribución, se realizó estadística descriptiva, con valores de frecuencia, absoluta y relativa, para las variables cualitativas y media y DE para las variables cuantitativas.

5.7.2. Análisis evolutivo

Para la comparación entre los valores obtenidos en las diferentes visitas, se ha utilizado un modelo de regresión logística binario/multinomial de medidas repetidas para las variables cualitativas y un modelo de regresión lineal de medidas repetidas para las variables cuantitativas. En caso de obtener diferencias estadísticamente significativas se han realizado comparaciones 2 a 2 entre visitas. Los p-valores han sido corregidos mediante la corrección de Tukey para corregir el error de tipo I.

5.7.3. Análisis de correlación

Para analizar la correlación entre los quistes OCT y OCTA se han empleado tablas de contingencia. El grado de correlación entre ambas medidas se ha medido mediante el índice Kappa y se han representado mediante gráficos de acuerdo (agreement plot).

Para analizar la correlación entre las variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson y se han representado gráficamente mediante diagramas de dispersión.

Capítulo 6

Resultados

RESULTADOS

6.1. Características descriptivas de la población de estudio

Se incluyeron los resultados de 59 pacientes que completaron el estudio correctamente.

La edad media de los pacientes fue de 68,9±7,65 años, siendo el 55,9% pacientes de sexo femenino y 44,1% pacientes de sexo masculino. La lateralidad de los ojos fue similar, 29 ojos derechos y 30 ojos izquierdos.

Los pacientes presentaban unas dioptrías preoperatorias de $-0,50\pm2,64$ D, siendo la longitud axial de $23,79\pm1,7$ mm.

La AVMC (escala decimal) de los pacientes operados mejoró desde una media de 0,69±0,23 en el control preoperatorio hasta 0,98±0,1 en la última visita. En el gráfico 1 se observa la evolución, observándose diferencia estadísticamente significativa entre la AVMC preoperatoria y postoperatoria, desde la primera semana.



Gráfico 1. AVMC a lo largo de las visitas

El test de Amsler no pudo ser evaluado estadísticamente porque hubo demasiadas pérdidas de datos, debido a que lamentablemente no fue realizado de manera rutinaria como se buscó desde un principio.

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó signos de PEX ni dispersión pigmentaria a la BMC.

El FO fue normal en el 86,4% de los pacientes, mientras que un 10,2% tenía drusas maculares y un 3,4% tenía una MEM sin tracción anteroposterior.

6.2. <u>Resultados de los dispositivos diagnósticos</u>

6.2.1. Resultados de la OCT

6.2.1.1. Grosor mínimo de la OCT

La medición del grosor mínimo de la OCT fue estable a lo largo de las visitas, sin embargo, se logra observar una diferencia estadísticamente significativa si se compara la visita 1 y la 4 (p=0,002), entre la visita 2 y la 3 (p=0,011) y entre la visita 2 y la 4 (p<0,001). En el gráfico 2 y tabla 4 se muestran los valores obtenidos, en μ m.



Visita	Media (µm)	DE
1	231,02	37,6
2	229,73	36,61
3	233,83	40,05
4	235,85	39,16

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,761
1	3	0,145
1	4	0,002
2	3	0,011
2	4	<0,001
3	4	0,420

Gráfico 2 y tabla 4 A y B. Evolución del grosor mínimo central de la OCT

6.2.1.2. Grosor el promedio central de la OCT

La medición de CSFT de la OCT fue estable a lo largo de las visitas, pero se observa una diferencia estadísticamente significativa si se compara la visita 2 y 3 (p=0,02) y la visita 2 y 4 (p=0,001). En el gráfico 3 y tabla 5 se muestran los valores obtenidos, en μ m.



Visita	Media (µm)	DE
1	283,7	36,58
2	279,88	34,31
3	285,88	36,66
4	287,61	37,4

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,249
1	3	0,710
1	4	0,228
2	3	0,020
2	4	0,001
3	4	0,834

Gráfico 3 y tabla 5 A y B. Evolución del grosor promedio central de la OCT

6.2.1.3. Grosor de las capas internas de la OCT

La medición del grosor de las capas internas de la OCT fue estable a lo largo de las visitas. En el gráfico 4 y tabla 6 se muestran los valores obtenidos, en μ m.



Visita	Media (µm)	DE
1	143,24	42,84
2	143,73	39,82
3	147,03	38,73
4	147,49	42,34

Gráfico 4 y tabla 6. Evolución del grosor de capas internas de la OCT

6.2.1.4. Evolución de quistes intrarretinianos por OCT

Se halló 6,8% de incidencia de quistes en la OCT de la visita 3 y 5,1% en la visita 4. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. En el gráfico 5 se observa la distribución de los quistes.



Gráfico 5. Incidencia de quistes intrarretinianos en la OCT durante las 4 visitas

6.2.1.5. <u>Evolución de DNS por OCT</u>

Con respecto a la incidencia de DNS, tanto en la OCT como en la OCTA se observó 1,7% en visitas 3 y 4, lo que no es significativo.

6.2.1.6. Evolución de DPV por OCT

Se evaluó la incidencia del DPV, evaluando cambios en los cortes correspondientes a la OCT de 30°. Se ha observado un leve aumento de la incidencia a medida que transcurrían las visitas, siendo de 43,3% en visita 1 a 48,3% en visita 4. Sin embargo, estos cambios no fueron significativos. (Gráfico 6)



Gráfico 6. Incidencia de DPV a lo largo de las visitas

6.2.2. Resultados de la OCTA

6.2.2.1. Grosor mínimo de la OCTA

La medición del grosor mínimo de la OCTA fue estable a lo largo de las visitas, pero se observa una diferencia estadísticamente significativa si se compara la visita 2 con la 3 (p=0,015) y la 2 con la 4 (p=0,011). En el gráfico 7 y tabla 7 A y B se muestran los valores obtenidos, en μ m.



Visita	Media (µm)	DE
1	238,25	39,09
2	235,83	40,01
3	242,46	43,27
4	242,68	43,66

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,688
1	3	0,227
1	4	0,187
2	3	0,015
2	4	0,011
3	4	1,000

Gráfico 7 y tabla 7 A y B. Evolución del grosor mínimo central de la OCTA

6.2.2.2. Grosor de las capas internas de la OCTA

La medición del grosor de las capas internas de la OCTA fue estable a lo largo de las visitas, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa. En el gráfico 8 y tabla 8 se muestran los valores obtenidos, en µm.


Visita	Media (µm)	DE
1	141,44	37,76
2	143,83	39,43
3	147,48	40,71
4	144,46	42,33

Gráfico 8 y tabla 8. Evolución del grosor de las capas internas de la OCTA

6.2.2.3. Evolución de quistes intrarretinianos por OCTA

Se halló 5,1% de incidencia de quistes en la OCTA de la visita 2, 8,5% en la visita 3 y 5,1% en la visita 4. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. En el gráfico 9 se observa la distribución de los quistes.



Gráfico 9. Incidencia de quistes intrarretinianos en la OCTA durante las 4 visitas

6.2.2.4. Evolución de DNS por OCTA

Con respecto a la incidencia de DNS, tanto en la OCT como en la OCTA se observó 1,7% en visitas 3 y 4, lo que no es significativo.

6.2.2.5. Análisis coronal de la OCTA

Se realizó el análisis de cada plexo de cada visita de cada paciente, mediante el software de código abierto Fiji (ImageJ2), con el que se binarizó la imagen y se midió la VD, la superficie de la ZAF y la DF.

La VD se expresa en porcentaje y se utilizó la binarización de Otsu para llegar a su medición.

La ZAF se expresa en mm² y se midió mediante una macro diseñada para dicho examen³⁴ y modificada para las imágenes del estudio, por un lado, y mediante la extensión Weka, aplicación de machine learning incluido en el programa Fiji, por el otro.

La DF se midió mediante la extensión FracLac, dentro del programa Fiji.

6.2.2.5.1. Métricas del plexo vascular superficial

6.2.2.5.1.1. Densidad vascular

La VD del PVS fue de 26,98% al inicio del estudio, con leve aumento, no significativo, a lo largo del mismo. Se muestran los valores en la tabla 9 y gráfico 10.



Visita	Media (%)	DE
1	27,84	7,79
2	28,14	7,39
3	30,46	8,49
4	30,15	8,99

Gráfico 10 y tabla 9. Evolución de la VD del PVS a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.1.2. Zona avascular foveal

La ZAF del PVS fue de 0,49 mm² al inicio del estudio, con leve disminución a lo largo del mismo, siendo significativa la diferencia entre la visita 1 y la visita 3 (p=0,017) y 4 (p=0,039). Se muestran los valores en el gráfico 11 y la tabla 10 A y B.



Visita	Media (mm²)	DE
1	0,49	0,25
2	0,45	0,23
3	0,41	0,19
4	0,41	0,17

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,48
1	3	0,017
1	4	0,039
2	3	0,405
2	4	0,593
3	4	0,990

Gráfico 11 y tabla 10 A y B. Evolución de la ZAF (medición semiautomática) del PVS a lo largo de las 4 visitas

La ZAF del PVS, medida mediante aplicación Weka, fue de $0,44 \text{ mm}^2$ al inicio del estudio, con leve disminución a lo largo del mismo, siendo significativa la diferencia entre la visita 1 y la visita 3 (p<0,001) y 4 (p=0,004) y entra la visita 2 y la 3 (p=0,026). Se muestran los valores en el gráfico 12 y tabla 11 A y B.



Visita	Media (mm²)	DE
1	0,44	0,19
2	0,41	0,18
3	0,37	0,16
4	0,38	0,17

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,502
1	3	<0,001
1	4	0,004
2	3	0,026
2	4	0,165
3	4	0,875

Gráfico 12 y tabla 11 A y B. Evolución de la ZAF (medida con herramienta de aprendizaje automático) del PVS a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.1.3. Dimensión fractal

La DF del PVS fue de 1,79 al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, no siendo significativa la diferencia entre las visitas. Se muestran los valores en el gráfico 13 y tabla 12.



VISILA	weula	DE
1	1,79	0,04
2	1,80	0,03
3	1,80	0,04
4	1,80	0,04

Gráfico 13 y tabla 12. Evolución de la DF del PVS a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.2. Métricas del plexo vascular intermedio

6.2.2.5.2.1. Densidad vascular

La VD del PVI fue de 15,93% al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, siendo significativa la diferencia entre la visita 1 y el resto de las visitas (p=0,03, p=0,029 y p<0,001 respectivamente). Se muestran los valores en el gráfico 14 y tabla 13 A y B.



Visita	Media (%)	DE
1	15,93	5,15
2	18,32	5,04
3	18,33	5,17
4	19,49	6,87

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,030
1	3	0,029
1	4	<0,001
2	3	1,000
2	4	0,527
3	4	0,532

Gráfico 14 y tabla 13 A y B. Evolución de la VD del PVI a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.2.2. Zona avascular foveal

La ZAF del PVI fue de 0,15 mm² al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, no siendo significativa esta diferencia entre las visitas. Se muestran los valores en el gráfico 15 y tabla 16.



Visita	Media (mm²)	DE
1	0,15	0,11
2	0,14	0,10
3	0,14	0,11
4	0,17	0,15

Gráfico 15 y tabla 16. Evolución de la ZAF (medición semiautomática) del PVI a lo largo de las 4 visitas

La ZAF del PVI, medida mediante aplicación Weka, fue de 0,22 mm² al inicio del estudio, con leve disminución en visitas 2 y 3 y aumento en visita 4, no siendo significativa la diferencia. Se muestran los valores en el gráfico 16 y tabla 17.



Visita	Media (mm²)	DE
1	0,22	0,21
2	0,18	0,17
3	0,16	0,16
4	0,16	0,20

Gráfico 16 y tabla 17. Evolución de la ZAF (medida con herramienta de aprendizaje automático) del PVI a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.2.3. Dimensión fractal

La DF del PVI fue de 1,79 al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, no siendo significativa la diferencia entre las visitas. Se muestran los valores en el gráfico 17 y tabla 18.



4

1,82

Gráfico 17 y tabla 18. Evolución de la DF del PVI a lo largo de las 4 visitas

0,02

_

6.2.2.5.3. Métricas del plexo vascular profundo

6.2.2.5.3.1. Densidad vascular

La VD del PVP fue de 19,86% al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, sin hallar diferencias significativas entre las visitas. Se muestran los valores en el gráfico 18 y tabla 19.



Visita	Media (%)	DE
1	19,86	6,65
2	20,73	5,91
3	21,65	5,95
4	22,20	6,64

Gráfico 18 y tabla 19. Evolución de la VD del PVP a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.3.2. Zona avascular foveal

La ZAF del PVP fue de 0,41 mm² al inicio del estudio, con leve disminución a lo largo del mismo en visitas 2 y 3 y leve aumento en visita 4, no siendo significativa esta diferencia entre las visitas. Se muestran los valores en el gráfico 19 y tabla 20.



Visita	Media (mm²)	DE
1	0,41	0,21
2	0,39	0,18
3	0,37	0,19
4	0,38	0,18

Gráfico 19 y tabla 20. Evolución de la ZAF (medición semiautomática) del PVP a lo largo de las 4 visitas

La ZAF del PVP, medida mediante aplicación Weka, fue de $0,47 \text{ mm}^2$ al inicio del estudio, con leve disminución en visitas 2 y 3 y leve aumento en visita 4, siendo significativa la diferencia entre la visita 1 y la visita 3 (p=0,012). Se muestran los valores en el gráfico 20 y tabla 21 A y B.



Visita	Media (mm²)	DE
1	0,47	0,23
2	0,44	0,18
3	0,42	0,23
4	0,43	0,23

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,168
1	3	0,012
1	4	0,127
2	3	0,734
2	4	0,999
3	4	0,798

Gráfico 20 y tabla 21 A y B. Evolución de la ZAF (medida con herramienta de aprendizaje automático) del PVP a lo largo de las 4 visitas

6.2.2.5.3.3. Dimensión fractal

La DF del PVP fue de 1,79 al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, siendo significativa la diferencia entre la visita 1 y las tres restantes (p=0,006, p=0,002 y p<0,001 respectivamente). Se muestran los valores en el gráfico 21 y tabla 22.



Visita	Media	DE
1	1,79	0,04
2	1,81	0,02
3	1,81	0,03
4	1,81	0,02

Visita	Visita	P-Valor
1	2	0,006
1	3	0,002
1	4	<0,001
2	3	0,978
2	4	0,872
3	4	0,984

Gráfico 21 y tabla 22 A y B. Evolución de la DF del PVP a lo largo de las 4 visitas

6.3. Estudio de correlación

Se analizaron algunas variables para estudiar la correlación entre ellas.

6.3.1. Grosor macular y defecto refractivo

Von Hanno et al⁵¹ muestra la relación entre el grosor macular y el status refractivo, por lo que se ha incluido esta comparativa en el presente estudio.

Se observa una correlación moderada entre defecto refractivo (D) y grosor macular si se evalúan las dioptrías positivas, mientras que no se observa correlación si observamos las dioptrías negativas, entendiendo correlación moderada de 0,3 a 0,5.

En las tablas 23 y 24 y gráficos 22 y 23 se observan los valores de cada caso.

Correlación de Pearson				
(P-Valor)				
Grosor OCT Min Grosor OCT CSFT Grosor OCTA M				
V1 V1				
Dioptrías (eq esf)	0,36383	0,38261	0,38919	
0,0481 0,0369 0,03				



Tabla 23 y gráfico 22. Correlación entre D positivas y grosor mínimo de OCT y OCTA y CSFT OCT.

Correlación de Pearson (P-Valor)			
Grosor OCT Min Grosor OCT CSFT Grosor OCTA Mi			Grosor OCTA Min
V1 V1 V1			V1
Dioptrías -	0,09	-0,14	-0,08
	(0,633)	(0,466)	(0,667)



Tabla 24 y gráfico 23. Correlación entre D negativas y grosor mínimo de OCT y OCTA y CSFT OCT.

Con respecto a la LA, no se observan correlaciones con el grosor de la OCT o de la OCTA. En gráfico 24 y tabla 25 se observan los resultados.

Correlación de Pearson				
(P-Valor)				
	Grosor OCT Min Grosor OCT CSFT Grosor OCTA Mi			
	V1 V1 V			
LA	-0,25	0,15	-0,14	
	(0,055)	(0,268)	(0,270)	



Tabla 25 y gráfico 24. Correlación entre LA y grosor mínimo de OCT y OCTA y CSFT OCT.

6.3.2. Relación entre CSFT y grosor mínimo de OCT y OCTA

Kim *et al.*⁵² validó la medición del edema macular quístico postquirúrgico mediante la toma del mismo en el punto foveal central. En el presente estudio se ha comparado dicho punto en las dos pruebas diagnósticas evaluadas, OCT y OCTA, observándose correlación elevada entre las 3 mediciones, en las 4 visitas. En los gráficos 25 a 28 y tablas 26 a 29 se observan los resultados.

Correlación de Pearson (P-Valor)		
Grosor OCTA Min Grosor OCT CSF V1 V		
Grosor OCT Min V1	0,95846 <,0001	0,74942 <,0001



Gráfico 25 y tabla 26. Correlación entre el grosor foveal mínimo de la OCT y la OCTA en la visita 1.

Correlación de Pearson (P-Valor)		
Grosor OCTA Min Grosor OCT CSF V2 V		
Grosor OCT Min V2	0,94130 <,0001	0,94190 <,0001



Gráfico 26 y tabla 27. Correlación entre el grosor foveal mínimo de la OCT y la OCTA en la visita 2.

Correlación de Pearson (P-Valor)		
Grosor OCTA Min Grosor OCT CSF V3 V		
Grosor OCT Min V3	0,90221 <,0001	0,88685 <,0001



Gráfico 27 y tabla 28. Correlación entre el grosor foveal mínimo de la OCT y la OCTA en la visita 3.

Correlación de Pearson (P-Valor)		
Grosor OCTA Min Grosor OCT CSF V4 V		
Grosor OCT Min V4	0,96190 <,0001	0,93970 <,0001



Gráfico 28 y tabla 29. Correlación entre el grosor foveal mínimo de la OCT y la OCTA en la visita 4.

6.3.3. Relación entre capas internas de OCT y OCTA

Asimismo, se ha relacionado la medición de las capas internas de la retina medidas por OCT y por OCTA. Se ha encontrado una correlación muy elevada en todas las visitas. Los resultados se muestran en gráficos 29 a 32 y tablas 30 a 33.

Correlación de Pearson (P-Valor)	
Grosor OCTA innel V1	
Grosor OCT inner V1	0,91668 <,0001



Gráfico 29 y tabla 30. Correlación entre el grosor de las capas internas de la OCT y la OCTA en la visita 1.

Correlación de Pearson (P-Valor)	
Grosor OCTA innel	
Grosor OCT inner V2	0,89957
	<,0001



Gráfico 30 y tabla 31. Correlación entre el grosor de las capas internas de la OCT y la OCTA en la visita 2.

Correlación de Pearson (P-Valor)	
Grosor OCTA innei	
Grosor OCT inner V3	0.87230
	<,0001



Gráfico 31 y tabla 32. Correlación entre el grosor de las capas internas de la OCT y la OCTA en la visita 3.

Correlación de Pearson		
(P-Valor)		
Grosor OCTA inner		
V4		
Grosor OCT inner V4	0,96133	
	<,0001	



Gráfico 32 y tabla 33. Correlación entre el grosor de las capas internas de la OCT y la OCTA en la visita 4.

6.3.4. Relación entre tipo de LIO implantado y grosor macular

Perente *et al.*⁵³ explica que aún no está claro si existe relación entre el tipo de LIO implantado y la evolución del grosor macular en el postoperatorio. En este estudio no se han hallado diferencias significativas en las 3 visitas postoperatorias.



	Grosor OCT (µm)	DE
LIO monofocal	282,81	37,08
LIO multifocal	272,00	24,73

Gráfico 33 y tabla 34. Medición del grosor de OCT según tipo de LIO implantada.

6.3.5. Relación entre medición automática y semi-automática de la ZAF

Ishii *et al.*³⁴ ha propuesto la medición semi-automática de la ZAF mediante una macro que modela los pixeles de la imagen de tal manera que delimita la ROI. Por otro lado, Etheridge *et al.*⁵⁴ analizó la capa elipsoide en pacientes con edema macular mediante aprendizaje automático (Weka).

En el presente estudio, se compara los resultados obtenidos en la medición de la ZAF de manera semi-automática por un lado, y mediante aprendizaje automático, por el otro, se ha obtenido una correlación alta entre ambas mediciones en las 4 visitas. Se muestran los resultados en los gráficos 34 a 37.



Gráfico 34. Correlación de la medición de la ZAF mediante macro semiautomática vs aprendizaje automático en la visita 1.



Gráfico 35. Correlación de la medición de la ZAF mediante macro semiautomática vs aprendizaje automático en la visita 2.



Gráfico 36. Correlación de la medición de la ZAF mediante macro semiautomática vs aprendizaje automático en la visita 3.



Gráfico 37. Correlación de la medición de la ZAF mediante macro semiautomática vs aprendizaje automático en la visita 4.

6.4. Estudio de la capacidad diagnóstica

Evaluando los quistes intrarretinales hallados tanto en la OCTA como en la OCT de la visita 2, se ha observado que el grado de acuerdo (coeficiente Kappa) es bajo (considerándose moderado a partir de 0,4 y elevado a partir de 0,6). En la visita 3 y 4, dicho coeficiente es elevado. En tablas 35 a 37 se muestran los resultados.

OCT quistes V2	OCTA quistes V2		
Ν		Retina	
%	No	interna	Total
No	56	3	59
	94,92	5,08	100,00
Retina interna	0	0	0
	0,00	0,00	0,00
Total	56	3	59
	94,92	5,08	100,00

Coeficiente Kappa		
Карра 0,0000		
LI 95%	-0,0004	
LS 95%	0,0004	

Tabla 35. Correlación de quistes intrarretinianos hallados por OCT y OCTA en visita 2.

OCT quistes V3	OCTA quistes V3			
N %	No	Retina externa	Retina interna	Total
No	54	0	1	55
	91,53	0,00	1,69	93,22
Retina externa	0	1	0	1
	0,00	1,69	0,00	1,69
Retina interna	0	0	3	3
	0,00	0,00	5,08	5,08
Total	54	1	4	59
	91,53	1,69	6,78	100,00

Coeficiente Kappa		
Карра 0,882		
LI 95%	0,652	
LS 95%	1,000	

Tabla 36. Correlación de quistes intrarretinianos hallados por OCT y OCTA en visita 3.

OCT quistes V4	OCTA quistes V4			
N %	No	Retina externa	Retina interna	Total
Νο	55	0	1	56
	93,22	0,00	1,69	94,92
Retina externa	1	0	0	1
	1,69	0,00	0,00	1,69
Retina interna	0	0	2	2
	0,00	0,00	3,39	3,39
Total	56	0	3	59
	94,92	0,00	5,08	100,00

Coeficiente Kappa		
Карра 0,652		
LI 95%	0,206	
LS 95%	1,000	

Tabla 37. Correlación de	quistes intrarretinianos hallados	por OCT y OCTA en visita 4.
--------------------------	-----------------------------------	-----------------------------

TESIS DOCTORAL

Se realizó una curva ROC para comparar la eficacia de diagnóstico entre la OCT y la OCTA.

En la visita 2 se observó un AUC=0,9746, en la visita 3 fue de 0,9909 y en la 4 fue de 0,866. Se muestran resultados en los gráficos 38 a 40.



Gráfico 38. AUC de la OCTA en la visita 2.



Gráfico 39. AUC de la OCTA en la visita 3.



Gráfico 40. AUC de la OCTA en la visita 4.

Capítulo 7

Discusión

DISCUSIÓN

7.1. Discusión del diseño del estudio

Este estudio es prospectivo y longitudinal, lo cual da una mayor relevancia desde el punto de vista de investigación, ya que es más controlado que un estudio retrospectivo, por un lado, y brinda más información que un estudio transversal, por el otro. Chetrit *et al.* describe de manera retrospectiva los plexos vasculares de la retina en pacientes con edema macular pseudofáquico⁵⁵. Perente *et al.* incluye pacientes de manera prospectiva a estudio del grosor macular por OCT en pacientes candidatos a cirugía de catarata⁵³.

Los pacientes fueron evaluados mediante toma de agudeza visual, biomicroscopía, presión intraocular, fondo de ojo, OCT y OCTA antes de la cirugía, sobretodo para establecer los parámetros a comparar, y después de la misma, a la primera, cuarta y doceava semana postoperatoria, de acuerdo con Gass y Norton, que describen la entidad entre las 4 y 12 semanas luego de la intervención de catarata¹¹.

Se tomó a la OCT como prueba de referencia, que es ampliamente utilizada en la actualidad para diagnóstico de esta patología^{56–58}. La AGF es una prueba muy sensible para el diagnóstico de la entidad⁵⁹ y fue la primera utilizada para la caracterización del edema macular¹², pero el procedimiento que conlleva y los potenciales efectos adversos que derivan de la misma⁶⁰, ha hecho que gradualmente la OCT se convierta en la prueba de elección.

La OCTA ha surgido como una nueva modalidad de evaluación de las diferentes patologías de la retina⁶¹. El edema macular pseudofáquico y sus características angiotomográficas ha sido evaluado por pocos autores, siendo Chetrit *et al.* el que mejor lo define⁵⁵. El presente estudio presenta gran cantidad de imágenes angiotomográficas de pacientes antes y después de cirugía de catarata, lo que ha permitido definir un patrón de OCTA que se describe más adelante.

7.2. Discusión de las características demográficas de la muestra

La distribución de edad, sexo y lateralidad fue homogénea. El defecto refractivo de los

pacientes fue variable, siendo -8,25D el defecto más miope hallado y +4,75D el más hipermétrope. La longitud axial fue homogénea, con un promedio fue 23,78 mm. Se debió excluir del estudio a una paciente con -17D debido a que la calidad de la imagen de la OCTA no era suficiente para su análisis. Este inconveniente coincide con lo manifestado en diferentes referencias bibliográficas. El análisis de la segmentación de la imagen resultante de la OCTA depende de la magnificación provocada por la longitud axial del ojo evaluado^{40,62}. La ZAF puede sobreestimarse en ojos con longitud axial alta, mientras que la VD puede subestimarse⁶³. En ojos de LA> 26 mm, Sampson et al⁴⁰ recomienda ajustar el valor obtenido del análisis de la imagen de la OCTA a la fórmula de Bennett⁶⁴, habitualmente empleada en el procesamiento de imágenes de FO; dicho procedimiento fue realizado en 3 de los pacientes de la muestra, En el caso de la paciente excluida, se puede suponer que la presencia de estafiloma posterior significativo, con una LA de 30,6 mm, puede impedir una buena toma de la imagen de la OCTA.

La AVMC de los pacientes operados evolucionó desde una media de $0,69\pm0,23$ en el control preoperatorio hasta $0,98\pm0,92$ en la última visita, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p<0,001).

El FO fue normal en el 86,7% de los pacientes, mientras que un 10% tenía drusas maculares y un 3,3% tenía una MEM sin tracción anteroposterior ni engrosamiento macular significativo. Estos hallazgos no se pudieron relacionar con la presencia de edema macular quístico en la OCT debido a que el tamaño de la muestra es inferior de lo que debería ser para realizar esa comparativa.

7.3. Discusión de los resultados de los dispositivos diagnósticos

7.3.1. Resultados de la OCT y correlaciones

El grosor macular promedio fue de 283,97 μ m en el control preoperatorio, medición que fue levemente en aumento hasta llegar a 284,25 μ m en el último control postoperatorio (p=0,22). Estos hallazgos coinciden con los de Moreira Neto et al⁶⁵, que observan un leve engrosamiento del perfil macular, incluso a los 180 días del control postquirúrgico.

Kim *et al.* postuló utilizar la medición del grosor mínimo de la OCT para obtener menor variabilidad entre pacientes y entre fabricantes de aparatos⁵². Midió el grosor mínimo y lo comparó con el CSFT en la OCT (lo que representa la evaluación automática de 512
puntos contra 6) y obtuvo los mismos resultados en una muestra de pacientes con y sin edema macular pseudofáquico. En el presente estudio, la correlación entre el grosor mínimo de la OCT y la OCTA fue alta, así como entre el grosor mínimo de la OCT y el CSFT de la misma. El software de la OCTA, en este caso, no tiene opción a la medición del CSFT, por lo que la comparativa explicada es útil para demostrar la confiabilidad en la medición del grosor mínimo de la OCTA.

El edema macular pseudofáquico se demuestra sobretodo en la CNI y la CPE⁵⁸, en forma de quistes intrarretinianos, definiendo quiste como área hiporreflectiva rodeada de límites hiperreflectivos y cuyo diámetro más corto es de 50 µm mínimo, en una imagen de cubo macular⁵⁷. Es por esta razón que en el estudio se evaluó el grosor de las capas más internas de la retina, utilizando la segmentación predeterminada de la OCT. Sin embargo, no se vieron diferencias significativas en la relación de capas internas/grosor total ni en la evolución de las capas internas a lo largo de las visitas.

La incidencia de edema macular pseudofáquico en la OCT es de 4⁶⁶ a 11%⁵³, de los cuales la gran mayoría son asintomáticos. La muestra del presente estudio evaluó la incidencia angiográfica más que la interferométrica, con el fin de describir los hallazgos en la OCTA, por lo que no es una muestra suficiente para comparar los resultados con los publicados, pero se pudo ver una incidencia de 6,8% en la visita 3 (al mes de la cirugía) y 5,1% en la visita 4 (a los 3 meses de la cirugía), sin ser significativo en el seguimiento total.

El DNS es una característica de la OCT que puede acompañar a los quistes involucrados en el edema macular pseudofáquico⁶⁷, observándose en la muestra 1,7% de casos en las visitas 3 y 4, lo que no es significativo.

El DPV es una degeneración del cuerpo vítreo, que ocurre a lo largo de tiempo, como historia natural del envejecimiento ocular, encontrándose en el 63% de los pacientes mayores de 70 años⁶⁸. Luego de una cirugía de cataratas, se puede encontrar DPV hasta en el 58,4% de los pacientes que, previo a la cirugía, no lo presentaban⁶⁹, además de aumentar el riesgo de desprendimiento de retina en algunos pacientes, siendo 7,4% la incidencia hallada por Ripandelli et al⁷⁰.

Gharbiya et al⁷¹ describe la incidencia de DPV en postoperados de catarata, observados con líneas de OCT de 20°. En la presente muestra se evaluó la presencia de DPV evaluando los cortes de 30° de OCT, debido a que se puede observar con mayor facilidad

la adhesión del vítreo al nervio óptico. El DPV estaba presente en 43,3% de los pacientes al inicio del estudio, aumentando a 48,3% en la última visita. Este 5% de pacientes con desarrollo de DPV durante el estudio, no sufrió lesiones retinales asociadas durante las 12 semanas postquirúrgicas. La incidencia de DPV durante el seguimiento es baja a comparación de Mirshahi *et al.*⁶⁹ debido a que el seguimiento es más corto que aquella serie.

7.3.2. Resultados de la OCTA y correlaciones

El protocolo de OCTA utilizado para este estudio presenta 512 cortes distribuidos en 3 mm, por lo que cada corte está separado del contiguo por 6 µm, a diferencia de la OCT, cuyo protocolo son 19 cortes separados cada 240 µm. Esta diferencia conduce a una evaluación más detallada del perfil macular dentro de los 10° si tomamos en cuenta el protocolo aplicado a la OCTA. El mismo protocolo pudo haber sido aplicado a la OCT, pero los estudios sobre el edema macular quístico hallados por OCT no estudian tal número de líneas^{57,58}.

A pesar de esta diferencia, la medición del grosor mínimo de la OCTA fue similar a la OCT, siendo 231,02 μ m vs 238,25 μ m en la visita preoperatoria y 235,85 μ m vs 242,68 μ m en la última visita. Si se compara el grosor hallado con la OCTA en la visita postquirúrgica temprana con respecto a las otras dos más tardías, se observa una diferencia significativa (p=0,015 y p=0,011), que no influye en el promedio total ni se relaciona con otros hallazgos de la muestra.

El hecho de utilizar un protocolo de más cortes para la OCTA, ha permitido observar con más detalle el sector macular evaluado. Se halló más incidencia de quistes en la OCTA que en la OCT en las 3 visitas postoperatorias. Este resultado conlleva una correlación baja (coeficiente Kappa=0) de ambas pruebas en la visita 2 a la hora de evaluar la capacidad de identificar quistes. Debido a que el análisis de las imágenes fue realizado por una sola persona, se realizó un muestreo de 10 pacientes, 4 con identificación de quistes en la visita 2 y 6 sin esa característica, y se permitió acceso a las imágenes a dos observadores independientes, los cuales concluyeron menor cantidad de quistes con respecto al primer observador. Eso demuestra que puede haber falsos positivos en el análisis de la OCTA, como se describe más adelante.

7.3.3. Análisis coronal de la OCTA

La binarización de las imágenes de los plexos se realizó con el algoritmo de Otsu, debido a que está citado en la bibliografía como uno de los más utilizados, por su adaptabilidad a las diferentes tomas^{41,72}.

La VP es, a menudo, empleada de la misma forma que la VD^{73,74}. A efectos comparativos, se ha analizado la VP, con la fórmula descrita para la VD. Liu *et al.*⁷³ analizaron los 3x3 mm completos de la imagen de los plexos, mientras que otros autores⁷⁵ lo describen dentro de un área determinada, según el círculo interno del protocolo ETDRS. Las imágenes de este estudio fueron analizadas en toda su extensión, los 3x3 mm totales, con el fin de valorar de manera más completa el comportamiento de los plexos a lo largo de las visitas.

La VD del PVS fue de 26,98% al inicio del estudio, con leve aumento, no significativo, a lo largo del mismo, llegando a 30,15%. La VD del PVI fue de 15,93% al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, llegando a 19,49%. La VD del PVP fue de 19,86% al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, llegando a 22,2% sin hallar diferencias significativas entre las visitas. Estos valores son menores a los hallados por Lavia et al. y Dimitrova et al. 75,76; la razón de esta diferencia puede radicar en los distintos programas de análisis utilizados en ambos estudios. Lavia halló una VD de 47.75% en el PVS, 45.44% en el PVI y 31,61% en el PVP, en pacientes sanos y sin antecedentes de cirugía ocular. Dimitrova halló una VD de 51,39% en el PVS y de 41,53% en el PVP. No es probable que la diferencia sea debido a la cirugía de cataratas del presente estudio debido a que en la visita preoperatoria ya se observan estas diferencias. Munk et al.²⁸ comparó el Heidelberg con 3 aparatos más y llegó a la conclusión de la similaridad entre las mediciones. Halló una VD de 46,5%, pero la fórmula utilizada fue pixel², por lo que puede afectar con la comparativa de este estudio. Kashani et al.⁴⁹ refiere que la VD puede variar entre 30% y 60% debido a los diferentes métodos aplicados para analizar la imagen.

Chetrit *et al.*⁵⁵ refiere una disminución del PVS y del PVP temporaria en el edema macular pseudofáquico. En la muestra de este estudio no se puede correlacionar dicho cambio debido a los pocos casos de edema macular hallados.

La ZAF fue medida semiautomáticamente, tomando como modelo a Ishii³⁴, pero adaptando el tamaño de la imagen al del presente estudio y usando la binarización de

Otsu⁷⁷ en vez de la de Li⁷⁸ que utiliza Ishii. La ZAF del PVS fue de 0,49 mm² al inicio del estudio, con leve disminución a lo largo del mismo. La ZAF del PVI fue de 0,15 mm² al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo, no siendo significativa esta diferencia entre las visitas. La ZAF del PVP fue de 0,41 mm² al inicio del estudio. Los resultados son comparables con otras series. Liu⁷³ refiere 0,33 mm² en el PVS, La Spina³⁰ describe 0,21 mm² en el PVS, mientras que Linderman⁷⁹ refiere 0,23 mm² y Iafe⁸⁰, 0,29 mm². Se postula que la ZAF tiene mejor reproducibilidad en el PVS que en el resto de los plexos⁸⁰, y puede variar entre 0,042 y 0,738 mm² ⁷³.

Las herramientas de aprendizaje automático (*machine learning*), cada vez más utilizadas en el entorno de la medicina, también son útiles para el análisis de imagen. En este estudio se comparó la medición de la ZAF de modo semiautomático y mediante el programa Weka³⁶, que utiliza herramientas de aprendizaje automático para segmentación de imágenes. Mediante trazos dibujados en el programa, fue capaz de percibir la diferencia entre la ZAF y el resto de la imagen. Las mediciones son muy similares al modelo semiautomático, lo que hace del Weka una herramienta fiable para medir la ZAF. La ZAF del PVS, medida mediante aplicación Weka, fue de 0,44 mm² al inicio del estudio, con leve disminución a lo largo del mismo. La ZAF del PVI fue de 0,22 mm² al inicio del estudio, con leve disminución en visitas 2 y 3 y aumento en visita 4, no siendo significativa la diferencia. La ZAF del PVP fue de 0,47 mm² al inicio del estudio, con leve disminución en visitas 3 (p=0,012). La correlación entre la ZAF medida mediante modo semiautomático y la ZAF medida mediante aprendizaje automático fue alta: 0,84 en la primera visita, 0,82, 0,77 y 0,89 en las restantes.

La DF de la vasculatura de la retina fue medida con FracLac, programa dentro de Fiji, que, mediante método de conteo de cajas, arrojó resultados muy comparables con otras series. La DF del PVS fue de 1,79 al inicio del estudio, con leve aumento no significativo a lo largo del mismo. La DF del PVI fue de 1,79 al inicio del estudio, sin cambios significativos. La DF del PVP fue de 1,79 al inicio del estudio, con leve aumento a lo largo del mismo. Chen et al⁴⁷ halló 1.77 y 1.81 en los PVS y PVP respectivamente, mientras que Agarwal et al⁴⁶ halló 1.61 y 1.65 respectivamente.

El patrón hallado en este estudio a lo largo de las visitas es un patrón relativamente estable. A pesar de observar una tendencia significativa a la disminución de la ZAF del PVS y aumento de la VD del PVI en el postoperatorio y no significativa a la disminución de la ZAF en el PVP y aumento de la VD en el PVS y PVP, las series no mencionan relación directa o indirectamente proporcional entre ambos resultados, ni en imágenes de 3x3 mm o de 6x6 mm. Se puede concluir que algún proceso fisiológico, como por ejemplo la vasodilatación, pueda estar influyendo para obtener dichos resultados.

7.4. Discusión del estudio de capacidad diagnóstica

Evaluando los quistes intrarretinales hallados tanto en la OCTA como en la OCT de la visita 2, se ha observado que el grado de acuerdo (coeficiente Kappa) es bajo, siendo igual a 0. En la visita 3 y 4, dicho coeficiente es elevado 0,88 y 0,65.

Este grado de acuerdo depende el análisis realizado por el observador, es por esto que en la visita 2 se realizó una observación al azar, con dos observadores más y se constató la posibilidad de hallar falsos positivos en la OCTA. Esto se puede dar por el hecho de evaluar más cortes (512 vs 19).

Se realizó una curva ROC para comparar la eficacia de diagnóstico entre la OCT y la OCTA. En la visita 2 se observó un AUC=0,9746, en la visita 3 fue de 0,9909 y en la 4 fue de 0,866.

7.5. Fortalezas del estudio

Este estudio fue realizado en un ambiente totalmente académico, con libertad y predisposición a realizar consultas, cambios, sin coacción ni restricciones, ajustándose a las normativas éticas de un entorno de salud.

Es un estudio prospectivo y longitudinal, pudiendo comparar entre las muestras, independientemente de no tener otros softwares disponibles para evaluación.

Se utilizó el software disponible en ese momento en la institución, lo cual provocó el estudio y desarrollo de las herramientas de análisis de imagen en código libre, ya que no se disponía de software para ello. Pero justamente eso labró un análisis mucho más consciente, comparativo y profundo.

7.6. Limitaciones del estudio

La muestra fue planteada para diferenciar entre edema macular pseudofáquico angiográfico vs interferométrico. La OCTA se comportó más como el modelo interferométrico, por lo que no hubo suficientes casos para evaluar el comportamiento de los plexos en el edema macular.

7.7. Implicaciones clínicas de los resultados

La OCT seguirá siendo la herramienta de elección en el diagnóstico del edema macular pseudofáquico, mientras que es necesario estandarizar el análisis de la OCTA, sobretodo en su aspecto coronal para poder, en un futuro, tener más herramientas que describan el edema macular en diferentes escenarios.

Capítulo 8

Conclusiones

CONCLUSIONES

- La OCTA permite detectar cambios significativos en la ZAF del PVS al mes y a los dos meses postquirúrgicos y en la VD del PVI desde el postquirúrgico temprano, en pacientes postoperados de catarata sin presencia de quistes intrarretinales en la OCT.
- La OCTA tiene la misma sensibilidad que la OCT en el diagnóstico de quistes intrarretinales en el edema macular pseudofáquico.
- La detección manual de quistes intrarretinales por observadores independientes puede mostrar una gran variabilidad.
- El análisis coronal de la OCTA a lo largo de varias visitas, es reproducible y fiable, dando información adicional (que es necesario estandarizar en el futuro).
- El análisis de herramientas de aprendizaje automático Weka es fiable y comparable con otros sistemas de análisis semiautomáticos.
- Los valores de la VD continúan siendo muy dispares entre dispositivos y métodos de análisis, lo que indica que debe continuar desarrollándose tanto esta tecnología como el método de procesamiento de imágenes.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Ramon y Cajal S. Retina des vertebres. *Cellule* 1893;9:119-257.
- 2. Regillo C, Holekamp N, Johnson M, Kaiser P *et al. Retina and Vitreous*. In: Basic and Clinical Science Course: Retina and Vitreous. Vol 12; 2011:9-11.
- 3. Yannof M Duker JS. *Ophthalmology* 4th Ed. Elsevier, 2014:448-455.
- Levin L, Nilsson S, Ver Hoeve J, Wu S. *Physiology of the Eye Adler*. 11th Ed. Elsevier, 2011:433-478.
- Schaal S, Kaplan HJ. Cystoid macular edema. Medical and surgical management. Springer, 2017:7-58.
- 6. Coscas G, Cunha-Vaz J, Loewenstein A, Soubrane G. *Macular Edema. A Practical Approach.* Karger, 2008:1-47.
- Albert D, Miller J. Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. Vol3. 3rd Ed. Saunders, 2008:1657-87.
- Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(5):377-406.
- 9. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. The Seventh Francis I. Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 1953;36(5):599-619.
- Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1550-1558.
- 11. Gass JDM. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1966;76,646-61.
- Gass JDM, Norton EW. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1966;64:232-249.

- Manning S, Barry P, Henry Y, Rosen P, Stenevi U, Young D, *et al.* Femtosecond laser–assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: Study from the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery. *J Cataract Refract Surg* 2016;42(12):1779-1790.
- Zur D, Loewenstein A. Postsurgical cystoid macular edema. *Dev Ophthalmol* 2017;58:178-190.
- Kelman CD. Phaco-Emulsification and Aspiration: A New Technique of Cataract Removal: A Preliminary Report. *Am J Ophthalmol* 1967;64(1):23-35.
- Wielders LHP, Schouten JSAG, Winkens B, van den Biggelaar FJH, Veldhuizen C, Murta JCN, *et al.* Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMED Study Report 2. *J Cataract Refract Surg* 2018;44(7):836-847.
- Modjtahedi BS, Paschal JF, Batech M, Luong TQ, Fong DS. Perioperative Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Macular Edema Prophylaxis Following Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol* 2017;176:174-182.
- McCafferty S, Harris A, Kew C, Kassm T, Lane L, Levine J, *et al.* Pseudophakic cystoid macular edema prevention and risk factors; prospective study with adjunctive once daily topical nepafenac 0.3% versus placebo. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):1-7.
- Huang S, Swanson E, Lin CP, Schuman JS, Stinson W, Chang W. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
- Braaf B, Gräfe MGO, Uribe-Patarroyo N, Bouma BE, Vakoc B, de Boer JF, et al. OCT-Based Velocimetry for Blood Flow Quantification. In: Bille J, ed. High Resolution Imaging in Microscopy and Opthalmology. Spinger, 2019:161-76.
- Wilkinson C, Hinton D, Sadda S, Wiedemann PRS. *Retina*. 5th Edition. Vol 1. Elsevier, 2012:2-50.
- Braaf B, Vienola KV, Sheehy, CK, Yang Q, Vermeer KA, Tiruveedhula P, *et al.* Real-time eye motion correction in phase-resolved OCT angiography with tracking SLO. Biomed Opt Express 2013(\$):51-65.
- 23. Fingler J, Readhead C, Schwartz DM, Fraser SE. Phase-contrast OCT imaging of

transverse flows in the mouse retina and choroid. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):5055-5059.

- 24. Motaghiannezam R, Fraser S. Logarithmic intensity and speckle-based motion contrast methods for human retinal vasculature visualization using swept source optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2012;3(3):503.
- 25. Agüero, C; Ramón, N; Arzabe, C; Lávaque A. Angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica. *Oftalmol Clin y Exp* 2016;9(S):S1-57.
- 26. Rocholz R, Teussink MM, Rosa Dolz-Marco, Holzhey C, Dechent JF, Tafreshi A, et al. Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA): Principles and Clinical Applications. *Heidelberg Eng Acad* 2018;(September):1-10. https://www.heidelbergengineering.com/media/e-learning/Totara/Dateien/pdf. Fecha último acceso: 01/09/2021
- Maram J, Srinivas S, Sadda SR. Evaluating ocular blood flow. Indian J Ophthalmol 2017;65(5):337-346.
- Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebneter A, Wolf S, *et al.* OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One* 2017;12(5):1-14.
- Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, *et al.* An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye* 2018;32(2):262-286.
- 30. Spina C La, Carnevali A, Marchese A, Querques G, Bandello F. Reproducibility and reliability of optical coherence tomography angiography for foveal avascular zone evaluation and measurement in different settings. *Retina* 2017;37(9):1636-1641.
- Li XX, Wu W, Zhou H, Deng JJ, Zhao MY, Qian TW, *et al.* A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance. *Int J Ophthalmol* 2018;11(11):1784-1795.
- 32. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):211-223.

- 33. Terheyden JH, Wintergerst MWM, Falahat P, Berger M, Holz FG, Finger RP. Automated thresholding algorithms outperform manual thresholding in macular optical coherence tomography angiography image analysis. *PLoS One* 2020;15(3):1-12.
- Ishii H, Shoji T, Yoshikawa Y, Kanno J, Ibuki H, Shinoda K. Automated measurement of the foveal avascular zone in swept-source optical coherence tomography angiography images. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8(3).
- Díaz M, Novo J, Cutrín P, Gómez-Ulla F, Penedo MG, Ortega M. Automatic segmentation of the Foveal Avascular Zone in ophthalmological OCT-A images. PLos One 2019;14(2):e0212364.
- Arganda-Carreras I, Kaynig V, Rueden C, Eliceiri K, Schindelin J, Cardona A, *et al.* Trainable Weka Segmentation: A machine learning tool for microscopy pixel classification. *Bioinformatics* 2017;33(15):2424-2426.
- Rabiolo A, Gelormini F, Sacconi R, Cicinelli MV, Triolo G, Bettin P, et al. Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2018;13(10):1-20.
- Kim A, Rodger DC, Shahidzadeh A, Chu Z, Koulisis N, Buerkemper B, et al. Quantifying retinal microvascular changes in uveitis using spectral domain optical coherence tomography angiography (SD-OCTA). Am J Ophthalmol 2017;176(3):139-148.
- Borrelli E, Mastropasqua R, Senatore A, Palmieri M, Toto L, Sadda SR, *et al.* Impact of choriocapillaris flow on multifocal electroretinography in intermediate agerelated macular degeneration eyes. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:25-30.
- 40. Sampson DM, Gong P, An D, Menghini M, Hansen A, Mackey DA, *et al.* Axial length variation impacts on superficial retinal vessel blood density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):3065-3072.
- 41. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Gatti V, Brambilla M, Muraca A, et al. Early Detection of Microvascular Changes in Patients with Diabetes Mellitus without and with Diabetic Retinopathy: Comparison between Different Swept-Source OCT-A Instruments. J Diabetes Res 2019;2547216.

- Choi J, Kwon J, Shin JW, Lee J, Lee S, Kook MS. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One* 2017;12(9):1-19.
- 43. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, Agemy SA, Scripsema N, Garcia P, et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography. Vision Res 2017;139:177-186.
- 44. Mandelbrot BB. Stochastic models for the Earth's relief, the shape and the fractal dimension of the coastlines, and the number area rule for islands. *Proc Nat Acad Sci* 1975;72(10):3825-3828.
- 45. Mainster MA. The fractal properties of retinal vessels: Embryological and clinical implications. *Eye* 1990;4(1):235-241.
- 46. Agarwal A, Aggarwal K, Akella M, Agrawal R, Khandelwl N, Bansal R, et al. Fractal Dimension and Optical Coherence Tomography Angiography features of the central macula after repair of Rhegmatogenous Retinal Detachments. *Retina* 2019;39(11):2167-2177.
- 47. Chen Q, Ma Q, Wu C, Tan F, Chen F, Wu Q, *et al.* Macular vascular fractal dimension in the deep capillary layer as an early indicator of microvascular loss for retinopathy in type 2 diabetic patients. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(9):3785-3794.
- Serra R, Coscas F, Pinna A, Cabral D, Coscas G, Souied EH. Fractal analysis of polypoidal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2020:317011.
- 49. Kashani AH, Chen C, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Philip J. Review of Current Methods and Clinical Applications. *Prog Retin Eye Res* 2018;60:66-100.
- Brizzi Chizzoti Bonanomi MT, Bombana Nicoletti AG, Carrincondo PC, Buzalai F, Kara-José N, Vieira Gomes AM, *et al.* Retinal thickness assessed by optical coherence tomography (OCT) in pseudophakic macular edema. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69(4):539-544.
- 51. von Hanno T, Lade AC, Mathiesen EB, Peto T, Njølstad I, Bertelsen G. Macular thickness in healthy eyes of adults (N = 4508) and relation to sex, age and

refraction: the Tromsø Eye Study (2007–2008). *Acta Ophthalmol* 2017;95(3):262-269.

- 52. Kim SJ, Belair ML, Bressler NM, Dunn JP, Thorne JE, Kedhar SR, *et al.* A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. *Retina* 2008;28(6):870-876.
- Perente I, Utine CA, Ozturker C, Cakir M, Kaya V, Eren H, *et al.* Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32(3):241-247.
- 54. Etheridge T, Dobson ETA, Wiedenmann M, Papudesu C, Scott IU, Ip MS, et al. A semi-automated machine-learning based workflow for ellipsoid zone analysis in eyes with macular edema: SCORE2 pilot study. PLoS One 2020;15(4):1-12.
- 55. Chetrit M, Bonnin S, Mané V, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A, *et al.* Acute pseudophakic cystoid macular edema imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina* 2018;38(10):2073-2080.
- 56. Torrón-Fernández-Blanco C, Ruiz-Moreno O, Ferrer-Novella E, Sánchez-Cano A, Honrubia-López FM. Pseudophakic cystoid macular edema. Assessment with optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81(3):147-153.
- 57. Oh J-H, Chuck RS, Do JR, Park CY. Vitreous Hyper-Reflective Dots in Optical Coherence Tomography and Cystoid Macular Edema after Uneventful Phacoemulsification Surgery. *PLoS One* 2014;9(4):e95066.
- 58. Sigler EJ, Randolph JC, Kiernan DF. Longitudinal analysis of the structural pattern of pseudophakic cystoid macular edema using multimodal imaging. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(1):43-51.
- 59. Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, Huerva V. Pseudophakic cystoid macular edema: Update 2016. *Clin Interv Aging* 2016;11:1221-1229.
- 60. Kornblau IS, El-Annan JF. Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2019;64(5):679-693.
- 61. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(1):45-50.

- Gołębiewska J, Biała-Gosek K, Czeszyk A, Hautz W. Optical coherence tomography angiography of superficial retinal vessel density and foveal avascular zone in myopic children. *PLoS One* 2019;14(7):1-9.
- Suda M, Yoshikawa Y, Terauchi G, *et al.* Magnification Effect of Foveal Avascular Zone Measurement Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomed Hub* 2020;5(2):1-8.
- Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232(6):361-367.
- 65. Moreira Neto CA, Júnior CAM, Moreira ATR. Optical coherence tomography in patients undergoing cataract surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78(4):241-245.
- 66. Bélair ML, Kim SJ, Thorne JE, *et al.* Incidence of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with and without Uveitis Using Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):128-135.
- 67. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(1):26-32.
- Yonemoto J, Ideta H, Sasaki K, Tanaka S, Hirose AOC. The age of onset of posterior vitreous detachment.pdf. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1994;2(232):67-70.
- 69. Mirshahi A, Hoehn F, Lorenz K, Hattenbach LO. Incidence of posterior vitreous detachment after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(6):987-991.
- Ripandelli G, Coppé AM, Parisi V, *et al.* Posterior Vitreous Detachment and Retinal Detachment after Cataract Surgery. *Ophthalmology* 2007;114(4):692-697.
- 71. Gharbiya M, Cruciani F, Cuozzo G, Parisi F, Russo P, Abdolrahimzadeh S. Macular thickness changes evaluated with spectral domain optical coherence tomography after uncomplicated phacoemulsification. *Eye* 2013;27(5):605-611.
- 72. Shoji T, Yoshikawa Y, Kanno J, Ishii H, Ibuki H, Ozaki K, et al. Reproducibility of macular vessel density calculations via imaging with two different swept-source optical coherence tomography angiography systems. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7(6):31.

- 73. Liu G, Keyal K, Wang F. Interocular Symmetry of Vascular Density and Association with Central Macular Thickness of Healthy Adults by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2017;7(1):1-9.
- 74. Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, et al. Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. PLoS One 2017;12(11):1-12.
- 75. Lavia C, Bonnin S, Maule M, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A. Vessel Density of Superficial, Intermediate and Deep Capillary Plexuses using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2019;39(2):247-258.
- 76. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):190-196.
- Otsu N. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Trans* Syst Man Cybern 1979;9(1):62-66.
- 78. Li CH, Tam PKS. An iterative algorithm for minimum cross entropy thresholding. *Pattern Recognit Lett* 1998;19(8):771-776.
- 79. Linderman R, Salmon AE, Strampe M, Russillo M, Khan J, Carroll J. Assessing the accuracy of foveal avascular zone measurements using optical coherence tomography angiography: Segmentation and scaling. *Transl Vis Sci Technol* 2017;6(3):16.
- Durán Carrasco O, Abreu González R, Alberto Pestano M, Díaz Rodríguez R, Gil Hernández M. Buscando el tamaño de la Zona Avascular Foveal mediante Angio OCT. Arch Soc Canar Oftalmol 2018;29:49-52.

- 125 -



ANEXOS

- I. Aprobación del comité de ética
- II. HIPCI

I- Aprobación del comité de ética



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLÍNICA

MONTSE GRANADOS PLAZA, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC) idcsalud a CATALUNYA, sito en c/ Pedro i Pons 1,08195 SANT CUGAT DEL VALLÈS (Barcelona)

CERTIFICA:

Que este Comité ha **EVALUADO** en fecha **06 de marzo 2018** (acta no 05/2018) las respuestas a las aclaraciones a la propuesta **c**orrespondiente al estudio titulado:

Estudio de la arquitectura macular con angiotomografía de coherència óptica (OCTA) tras cirugía de cataratas por facoemulsificación. Código Protocolo: ICR17/17 Código Interno: 2017/62-OFT-ICR

Y emite **DICTAMEN FAVORABLE** para su realización por la Dra. Ma Soledad Pighin en el **Institut Català de la Retina**

Lo que firmo en Sant Cugat del Vallés, a 12 de marzo de 2018.

Montse Grandos Plaza Secretaria CEIC **idcsalud** a Catalunya

CEIC idcsalud a Catalunya Pedro i Pons, 1 08195 Sant Cugat del Vallès Barcelona Tel. 93 565 60 00 Ext 5935 – 5938 ceic.idcsa.cat@idcsalud.es

II- HIPCI

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio de la arquitectura macular con angiotomografía de coherencia óptica (OCTA) tras cirugía de cataratas por facoemulsificación. Versión nº 6 - Fecha 28/01/2018

Lo invitamos a participar de un estudio oftalmológico que está diseñado para controlar la retina, una parte muy importante de los ojos, antes y después de una cirugía de cataratas. La finalidad del estudio es descartar un edema macular postoperatorio con una aparato de última tecnología, que es la angiotomografía de coherencia óptica (OCTA). No existen publicados estudios con gran número de pacientes que objetiven las características de la arquitectura macular con OCTA en pacientes operados de cataratas y comparen los resultados con la OCT.

Con este estudio conocerá de manera clara si usted presenta un engrosamiento o cambios de arquitectura macular tras la cirugía y permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido pudiendo variar los protocolos de actuación.

GENERALIDADES

La cirugía de cataratas es, actualmente, una cirugía muy segura para el paciente. Sin embargo, puede llegar a encontrarse algún porcentaje de pacientes (alrededor del 0,5-2%) que pueden padecer inflamación retinal, con buena resolución a lo largo del tiempo.

La tomografía óptica de coherencia (OCT) es una técnica ampliamente aceptada que permite la visualización de las estructuras oculares empleando la emisión de ondas de luz. Esto permite la obtención de imágenes de una gran resolución mediante un método no invasivo y de no contacto. Esta es una prueba no invasiva en la que se toman imágenes de la retina de modo similar a una fotografía.

La angiotomografía óptica de coherencia (OCTA) es una técnica novedosa, suplementaria de la anterior, que no sólo permite un scan de la retina en forma transversal sino también longitudinal, por lo que se observa la vasculatura retiniana de la misma manera que se observa en un estudio de contraste. Es un método no invasivo, de no contacto y no necesita de la previa inyección de contraste.

Se realizará una OCT macular y OCTA en ambos ojos antes de la cirugía, a la semana de la cirugía y a las cuatro semanas de esta para detectar posibles cambios en el grosor retiniano tras la cirugía. Estas pruebas no forman parte de la práctica habitual del prequirúrgico y postquirúrgico de una cirugía de cataratas. Serán realizados exclusivamente para este estudio. La prueba de referencia será la OCT, mientras que la prueba a valorar será la OCTA.

POSIBLES BENEFICIOS

La participación en este estudio puede beneficiarle en caso de detectar un edema macular tratando este proceso. Adicionalmente, su participación en un estudio clínico controlado ayudará al avance del entendimiento de cómo este tipo de cirugía puede producir o no inflamación de la retina.

POSIBLES RIESGOS

No existen riesgos asociados a su participación en el estudio.

La realización de las pruebas OCT y OCTA no afecta al resultado de la cirugía ni a la incidencia de complicaciones. Ambas son pruebas no invasivas (similar a la toma de una fotografía) que no afectan a las estructuras del ojo.

COSTE DEL ESTUDIO PARA USTED

Si decide participar en este estudio, las exploraciones y procedimientos forman parte del protocolo rutinario de las evaluaciones de retina, sobretodo en casos de postoperatorios.

ASPECTOS LEGALES:

Tal y como estable la ley, este estudio, la Hoja de información al paciente y el Consentimiento informado han sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro y del idcsalud de Catalunya, así como también está bajo la normativa que rige la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, los principios éticos que rigen la investigación biomédica (Declaración de Helsinki, versión Fortaleza 2013)

PARTICIPACIÓN/RETIRADA VOLUNTARIA:

Su participación en este estudio es voluntaria y su negativa a participar no supondrá ninguna penalización, discriminación o pérdida de beneficios a los que, por otro lado, tiene derecho. Si decide participar, es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de beneficios a los que, por otro lado, tiene derecho. Si decide retirarse del estudio por cualquier motivo, debe contactar con su médico para que éste pueda programar la continuación de su atención médica. Tras consultar con usted, su médico puede decidir retirarle de este estudio si determina, según su mejor criterio, que continuar participando en el mismo no es lo mejor para usted. Además, puede que se le retire del estudio en cualquier momento si la dirección del estudio decide finalizarlo. Si debiera darse por terminada su participación, independientemente del motivo, no sufrirá ninguna penalización o pérdida de beneficios a los que, por otro lado, tiene derecho.

CONFIDENCIALIDAD

Nosotros, personal del Institut Calalà de la Retina, sabremos que usted está participando en este estudio. Nosotros guardaremos sus registros (historias clínicas y documentos relacionados con este estudio) y se mantendrá una estricta confidencialidad de acuerdo a la Ley Orgánica de protección de datos 15/1999.

AUTORIZACIÓN PARA EL USO Y DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN MÉDICA

Los datos clínicos y resultados del estudio (fotografias e imágenes incluidas) podrán utilizarse con finalidades científicas (comunicaciones en congresos y publicaciones) siempre manteniendo la confidencialidad sobre sus datos personales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de la arquitectura macular con angiotomografía de coherencia óptica (OCTA) tras cirugía de cataratas por facoemulsificación – Dra Pighin Versión nº 6 - Fecha 28/01/2018 1. Confirmo que he leído y comprendido la hoja de información sobre el estudio arriba indicado.

2. He sido informado por y he podido hacer todas la preguntas al respecto que me han sido contestadas de forma clara e inteligible.

3. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos o en mis derechos legales.

4. Se me ha entregado una copia de la Hoja de información al Paciente y Consentimiento informado.

5. Comprendo que los integrantes del equipo que dirige el estudio podrán acceder a cualquier apartado de mis informes médicos si se considera relevante. Autorizo a que estas personas puedan acceder a mis registros y a utilizarlos con finalidad exclusivamente científica (congresos y publicaciones), manteniendo siempre la confidencialidad sobre mis datos personales.

6. Comprendo y presto libremente mi consentimiento y autorización expresa respecto a lo establecido en el apartado relativo a Confidencialidad y Protección de Datos contenido en las Hojas de información al paciente.

7. Acepto participar en el estudio arriba mencionado.

PACIENTE

Nombre y apellidos:	
Firma:	Fecha:
PERSONA DEL EQUIPO INVESTIGAI	DOR QUE RECIBE EL CONSENTIMIENTO
Nombre y apellidos:	

Firma: ______ Fecha: ______