



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ESTRUCTURALES Y ANGIO-OCT DE LA RETINA EN PACIENTES SANOS Y DIABÉTICOS TIPO I

CRISTIAN OLIVA PARRA

DIRECTOR: FIDEL VEGA LERIN
TUTOR: JAVIER ZARRANZ VENTURA
DEPARTAMENTO: RETINA
HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA
(ICOF)

FECHA DE LECTURA: 1/07/2021

Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ESTRUCTURALES Y ANGIO-OCT DE LA RETINA EN PACIENTES SANOS Y DIABÉTICOS TIPO I

ÍNDICE:

RESUMEN.....	3-5
INTRODUCCIÓN.....	6-10
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS.....	11
METODOLOGÍA.....	11
PROTOCOLO.....	12-14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15-36
CONCLUSIONES.....	37
REFLEXIÓN PERSONAL SOBRE TFM.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38-39



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ESTRUCTURALES Y ANGIO-OCT DE LA RETINA EN PACIENTES SANOS Y DIABÉTICOS TIPO I

RESUMEN

Objetivo:

El objetivo principal del trabajo es valorar la influencia que tiene el grosor central de la retina en diferentes parámetros de angio-OCT (OCTA) como son la densidad vascular (DV), densidad de perfusión (DP), Área, Perímetro y Circularidad en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo I y pacientes sanos.

Método:

Se ha realizado un estudio prospectivo, a gran escala $n = 1186$ ojos de 593 pacientes, en el Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF) en colaboración con la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínic de Barcelona. Para el mismo se ha englobado un grupo control de pacientes voluntarios sanos.

Mediante OCTA (Cirrus HD-OCT) se realizan scans 3x3mm y 6x6mm obteniendo los parámetros de densidad vascular (DV), densidad de perfusión (DP), Área, Perímetro y Circularidad para su posterior análisis. Estos valores serán comparados mediante líneas de regresión con el grosor macular central para valorar su influencia.

Resultados:

Los parámetros de DV, DP se ven incrementados con el aumento de grosor macular central, tanto en los scans 3x3mm como en los de 6x6 mm. Siendo la densidad vascular central y la densidad de perfusión central las que se ven más influenciadas con un valor $p < 0.001$, valores estadísticamente significativos.

Al analizar los parámetros de la zona avascular foveal (FAZ) se aprecia un descenso en los tres parámetros estudiados (área, perímetro y circularidad) al aumentar el grosor macular central, tanto en los scans 3x3mm como en los de 6x6mm. El área será el parámetro que se verá más afectado por el aumento de grosor macular central con valores $p < 0.001$, valor estadísticamente significativos.

Conclusiones:

-Densidad vascular y densidad de perfusión se incrementan con el aumento del grosor macular central, viéndose más afectados los parámetros de densidad vascular central y densidad de perfusión central.

-Los tres parámetros de la FAZ analizados disminuyen con el aumento del grosor macular central.

-No se han evidenciado grandes diferencias entre los resultados obtenidos en los scans de 3x3mm respecto a los de 6x6mm

-Queda evidenciada la gran utilidad de la OCTA para el análisis de la red perifoveal capilar.



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

RELACIÓ ENTRE PARÀMETRES ESTRUCTURALS I ANGIO-OCT DE LA RETINA EN PACIENTS SANS I DIABÈTICS TIPUS I

RESUM

Objectiu:

L'objectiu principal del treball és valorar la influència que té el gruix central de la retina en els diferents paràmetres d'OCTA, densitat vascular (DV), densitat de perfusió (DP), Àrea, Perímetre i Circularitat en pacients amb diabetes tipus I i pacients sans.

Mètode:

S'ha realitzat un estudi prospectiu, a gran escala n=1186 ulls de 593 pacients, a l'Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF) en col·laboració amb la unitat de Diabetes del Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. S'ha englobat dintre del mateix estudi un grup control de pacients voluntaris sans.

Mitjançant OCTA (Cirrus-HD) es realitzen scans de 3x3 mm i de 6x6mm obtenint els paràmetres de densitat vascular (DV), densitat de perfusió (DP), Àrea, Perímetre i Circularitat per la seva anàlisi posterior. Aquests valors seran comparats mitjançant línies de regressió amb el gruix macular central per valorar la seva influència.

Resultats:

Els paràmetres DV i DP es veuran incrementats amb l'augment del gruix macular central, indistintament als scans de 3x3mm com als de 6x6mm. La densitat vascular central i la densitat de perfusió central seran els paràmetres que es veuran més influenciats amb un valor $p < 0.001$, valors estadísticament significatius.

Si analitzem els paràmetres de la FAZ s'aprecia un descens als tres paràmetres estudiats (àrea, perímetre i circularitat) a l'augmentar el gruix macular central, tant als scans de 3x3mm com als de 6x6mm. L'àrea serà el paràmetre que es veurà més afectat per l'augment del gruix macular central amb valors $p < 0.001$ estadísticament significatius.

Conclusions:

-Densitat vascular i densitat de perfusió es veuran incrementats amb l'augment del gruix macular central, sent els més afectats els paràmetres densitat vascular central i densitat de perfusió central.

-Els tres paràmetres de la FAZ analitzats disminueixen amb l'augment del gruix macular central

-No s'han evidenciat grans diferències entre els resultats obtinguts als scans de 3x3mm respecte de els de 6x6mm.

-Resta evidenciada la gran utilitat de l'OCTA per l'anàlisi de la xarxa perifoveal capilar.



MÀSTER UNIVERSITARI EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ

RELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURAL AND ANGIO-OCT PARAMETERS OF THE RETINA IN HEALTHY AND TYPE I DIABETIC PATIENTS

SUMMARY

Purpose:

The main objective of the study is to assess the influence of the central retinal thickness on different OCTA parameters such as vascular density (DV), perfusion density (DP), area, perimeter and circularity in patients with type I DM and healthy patients.

Methods:

A prospective study, on a large scale $n=1186$ eyes of 593 patients, was conducted at the "Institut Clínic de Oftalmologia (ICOF)" in collaboration with the Diabetes Unit of the Endocrinology Service of the Hospital Clínic de Barcelona. A control group of healthy volunteer patients has been included. Through OCTA (Cirrus HD-OCT) scans of 3x3mm and 6x6mm are done to obtain the parameters of vascular density (DV), perfusion density (DP), Area, Perimeter and Circularity for later analysis. These values will be compared by regression lines with the central macular thickness to assess their influence.

Results:

Parameters DV and DP will rise with the increase of central macular thickness in 3x3mm and 6x6 mm scans. Central vascular density and central perfusion density are the most influenced with a statistically significant $p<0.001$ value.

Analyzing FAZ parameters shows a decrease in the three parameters analyzed (area, perimeter and circularity) by increasing the central macular thickness in 3x3mm and 6x6mm scans. The area parameter will be the most affected by the increase in central macular thickness with statistically significant $p<0.001$ values.

Conclusions:

- Vascular density and perfusion density will be increased with the increase of the central macular thickness. Central vascular density and central perfusion density being more affected.
- Three parameters of the FAZ analyzed decrease with the increase of the central macular thickness.
- There were no significant differences between the results obtained in 3x3mm and 6x6mm scans
- The great usefulness of OCTA for the analysis of the peripheral capillary network is evident.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera en los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) ^{1,2} y tiene lugar como consecuencia de la alteración del flujo sanguíneo en la retina^{3,4}.

Hasta hace pocos años, para evaluar el flujo vascular en la retina de pacientes diabéticos se recurría a la angiografía con fluoresceína (AF), pero esta técnica está siendo relegada cada vez más por el desarrollo de las técnicas no invasivas de imágenes de la retina.

En particular, el desarrollo de la tecnología de angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) en los últimos años promete convertir esta herramienta en un elemento clave para la detección precoz, el diagnóstico y el abordaje terapéutico de los pacientes diabéticos^{5,6}.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica basada en la interferencia de ondas luminosas de baja coherencia que proporciona imágenes de la estructura de la retina. Esta técnica se ha convertido en la principal herramienta para el diagnóstico y manejo de las enfermedades de la retina⁷. Desafortunadamente, la información dada por las imágenes convencionales de OCT es meramente estructural y no se puede obtener información sobre el flujo sanguíneo o las zonas de perfusión, por lo que resulta muy difícil detectar cambios tempranos en la red vascular retiniana de los pacientes diabéticos.

Recientemente se ha desarrollado una novedosa técnica basada en la OCT llamada angiografía OCT (OCTA).

ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA

Desde hace más de 50 años se evalúa la vasculatura retiniana en pacientes diabéticos. A día de hoy la AF sigue siendo la prueba diagnóstica de referencia (Figura1), aunque cada vez va perdiendo peso frente a la OCTA.

Para la realización de la AF se inyecta una solución de fluoresceína sódica, para después realizar una serie de fotografías mostrando el recorrido del colorante por la vasculatura coroidea y retiniana. Esta técnica está basada en los principios de luminiscencia y fluorescencia. Esto permite detectar zonas de hiperfluorescencia, hipofluorescencia, de fugas y de retención de colorante. Este aspecto será de gran utilidad para el diagnóstico y posible seguimiento de enfermedades vasculares y exudativas retinianas⁸. Esta prueba presenta a su vez el gran inconveniente de ser una prueba invasiva con sus efectos adversos asociados. Estos efectos adversos son generalmente leves, como podrían ser la coloración amarillenta de la orina o de la piel, náuseas y vómitos. Pueden darse también efectos secundarios de tipo alérgico como urticaria, síncope o bronco espasmo. No se puede descartar incluso reacciones adversas que podrían producir la muerte del paciente debido a un paro cardíaco y respiratorio. Afortunadamente estos efectos se producen de manera muy puntual $>0.01\%$ ⁹.

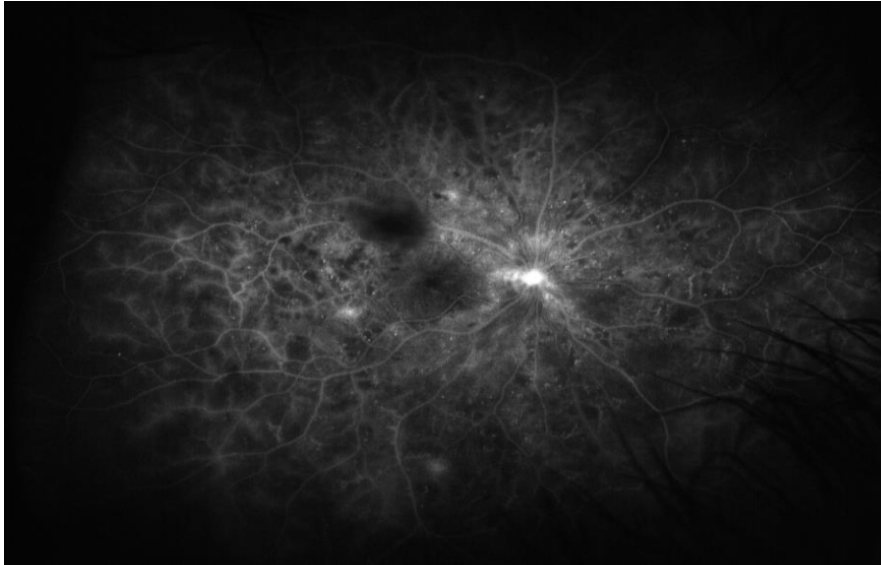


Figura 1: Angiografía fluoresceínica de campo amplio de un ojo con RD, edema macular y numerosas áreas de isquemia en polo posterior y periferia. Fuente: Institut Clínic d'Oftalmologia del Hospital Clínic.

Por otro lado, se encuentra la OCTA, una técnica desarrollada a partir de la OCT, que no necesita el uso de un colorante intravenoso y por lo tanto puede realizarse de forma diaria en todos los pacientes.

Una OCT genera imágenes midiendo interferométricamente la amplitud y el retardo de dos ondas de luz. Un esquema de la misma se muestra en la Figura 2. Se escanea un haz de luz en la retina y se obtiene un rango de profundidad a partir de las interferencias entre este haz, que es retroreflejado por las estructuras y capas retinianas, con otro haz de luz que ha viajado por una ruta de referencia conocida. Este método es una modificación del interferómetro de Michelson¹⁰.

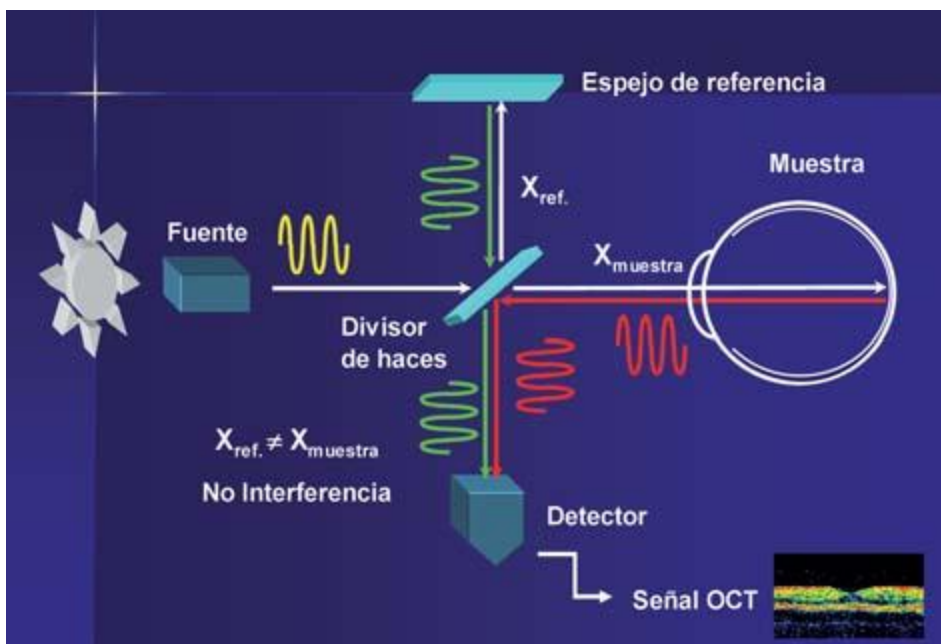


Figura 2: Sección y principios de funcionamiento e interpretación de la tomografía óptica.

Las primeras imágenes de OCTA fueron desarrolladas y presentadas en el año 2006 por Makita et al¹¹. Esta primera OCTA estaba basada en el estudio de los cambios que tenían lugar en la señal de OCT a causa del movimiento de los eritrocitos en los vasos sanguíneos. Desarrollada a partir de OCT de dominio temporal, permitían conseguir imágenes de 15 micras de resolución axial, capaz de obtener 400 A-scans por segundo. No fue hasta el año 2011 que Kim et al¹² presentaron la OCTA con un campo de visión más amplio comparable al de la AF. Se basaba en la utilización de un sistema OCT-DS de 125KHz, que permitía crear un montaje de diversas imágenes generando así el campo de visión más amplio. Con este nuevo sistema de OCT-DS de dominio espectral, que consta de una fuente de luz de 840 nm, se consigue pasar de 400 a 50.000 A-scans por segundo y de una resolución axial de 15 micras a una de 3 a 10 micras.

La OCTA basa su funcionamiento en la suma de múltiples A-scans, escaneos unidimensionales que se realizan a varias profundidades para crear una imagen bidimensional o B-scan (Fig 3). Al comparar los B-scans de OCT repetidamente, es posible obtener imágenes del flujo sanguíneo buscando las diferencias entre scans, píxel por píxel. Esto a su vez permite obtener imágenes tridimensionales con gran resolución.

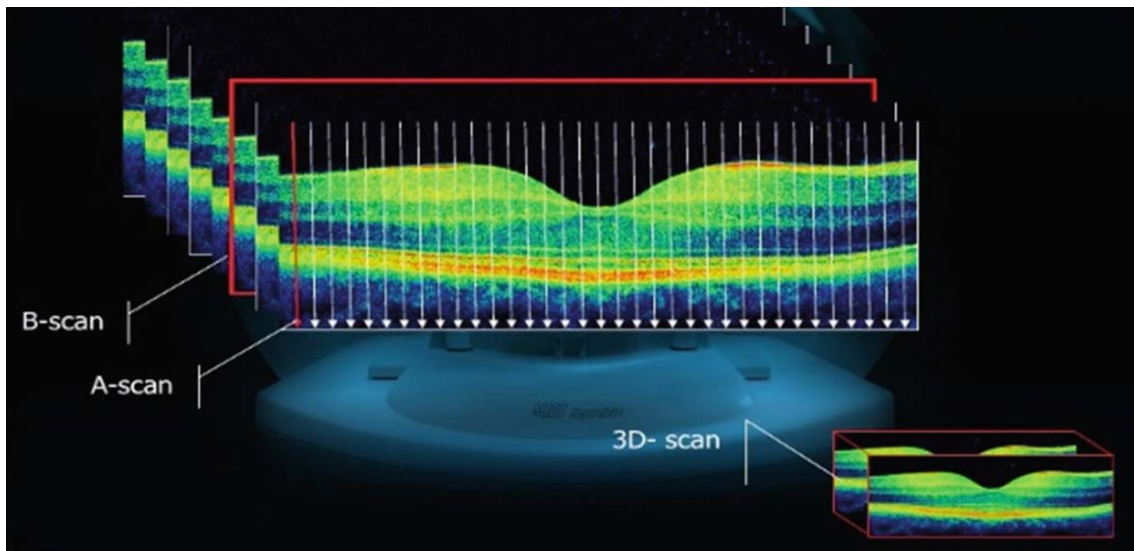


Figura 3: Imágenes de la retina obtenidas por OCT indicando las direcciones del A-scan y del B-scan para generar una imagen 3D de alta resolución

A diferencia de la AF, la OCTA está utilizando el propio flujo sanguíneo como colorante, sin necesidad de utilizar cualquier contraste inyectado.

A partir de un nuevo software la OCTA emplea un algoritmo de procesamiento de imágenes. Este software analiza la correlación de la señal recibida por el OCT en un lugar específico, en dos momentos diferentes.

La detección de dos señales consecutivas en un vaso de la retina, permite evaluar el flujo sanguíneo y a su vez poder realizar una reconstrucción bidimensional de la red vascular retiniana (Fig 4).

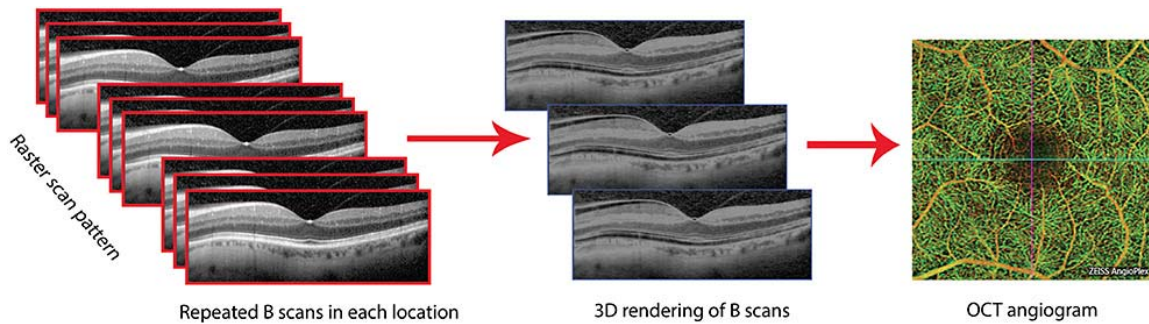


Figura 4: Reconstrucción de una imagen bidimensional de la red vascular a partir de múltiples B-scans.

La OCTA proporciona imágenes del flujo sanguíneo de la retina y coroides con un nivel de detalle que no se había conseguido con técnicas de imagen anteriores.

También es posible obtener imágenes de la red capilar peripapilar y de los plexos capilares intermedios y profundos (Fig 5).¹³

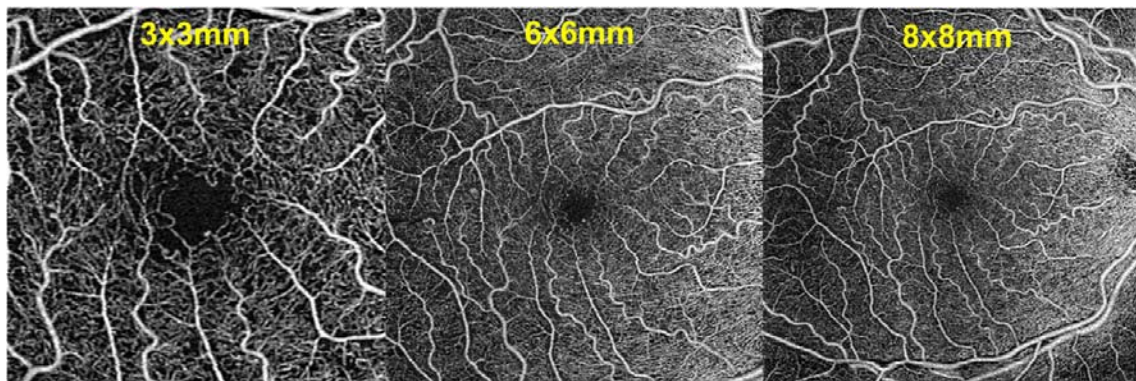


Figura 5: Imágenes obtenidas de un paciente incluido en el estudio. Scans 3x3mm², 6x6mm² y 8x8mm² Angioplex, Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA.

Todo esto supone un avance importante a la hora de describir y cuantificar cualquier patología de la retina para poder desarrollar y evaluar nuevos tratamientos. La OCTA presenta la limitación de no poder valorar el comportamiento dinámico de los fluidos intraretinianos, como podría ser la fuga, la tinción o la acumulación de colorante¹⁴.

Desde los inicios hasta la actualidad se han ido implementando mejoras y evolucionando en la obtención de imágenes de OCTA. En la Tabla 1 se recogen a día de hoy, los siete dispositivos comerciales más utilizados¹⁵.

	Nidek Angio Scan	Angio Vue	Angio expert	Triton OCT	Spectralis OCT	Angioplex
Exploración por segundo	53000	70000	70000	100000	85000	68000
Eye Tracking	SI	NO		NO	SI	SI
Algoritmo de análisis	OMAG modificado	SSADA		OCTARA	Amplitud de correlación	OMAG
Fuente de luz	880nm	840nm	855nm	1050nm	870nm	840nm
Segmentación	PVS PVP CC	PVS PVP CC	PVS PVP	PVS PVP CC	PVS PVP CC	PVS PVP CC
Área de imagen	3x3mm 6x6mm 9x9mm	3x3mm 4.5x4.5mm 6x6mm 8x8mm	3x3mm 8x8mm	3x3mm 4.5x4.5mm 6x6mm 9x9mm 12x12mm	30x30° 20x20° 15x15°	3x3mm 6x6mm 8x8mm 12x12mm
Tiempo de adquisición de imagen	40s	3s	3s		Modo rápido: 19ms Modo alta resolución: 38ms	3.8s

Tabla 1. Características de los AOCT presentes en el mercado.

PVS: Plexo vascular superficial; PVP: Plexo vascular profundo; CC: coriocapilar

En el campo de la retinopatía diabética, la OCTA representa una interesante oportunidad de evaluar el estado de la red vascular periférica en diferentes estados de la enfermedad. Permite identificar cambios tempranos como la dilatación capilar, ampliación de la zona avascular foveal (FAZ), áreas paramaculares de capilares no perfundidos y la presencia de microaneurismas de forma no invasiva.

Estas alteraciones preclínicas podrían correlacionarse con factores sistémicos como tiempo de la evolución de la diabetes y el control metabólico. También puede reflejar aquellos cambios que se producen en otras partes del cuerpo afectadas por la enfermedad microvascular diabética¹⁶.

La detección temprana de estos cambios podría llevar a modificaciones en el manejo farmacológico de los pacientes para evitar complicaciones microvasculares, tanto a nivel de la retina como en otros órganos.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es valorar los parámetros estructurales de la red perifoveal capilar de la retina en pacientes con DM tipo I y pacientes sanos mediante AOCT.

Se quiere valorar la influencia que tiene el grosor central de la retina en diferentes parámetros, como son la densidad vascular (DV), densidad de perfusión (DP), Área, Perímetro y Circularidad.

Se pretenden analizar las diferencias o posibles correlaciones entre los valores obtenidos en los distintos tamaños de scan 3x3mm y 6x6mm.

A su vez se pretende demostrar el potencial de la OCTA en la oftalmología, gracias a la posibilidad de detectar cambios en la red vascular de la retina sin necesidad de inyectar colorantes y la capacidad para detectar cambios vasculares de forma precoz.

HIPÓTESIS

Existen diferencias en los parámetros de flujo vascular densidad y perfusión dependiendo del grosor central de la retina.

Así mismo, los parámetros de la zona avascular foveal, área, perímetro y circularidad también se verán afectados por el incremento de grosor central de la retina.

Esto será fácilmente cuantificado de una forma fiable y objetiva mediante la tecnología de OCTA.

METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio en el Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF) en colaboración con la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínic de Barcelona. Ha sido financiado gracias a la Fundació Marató de TV3.

Un estudio que comenzó en Mayo de 2017 y que en la actualidad todavía se sigue desarrollando.

Se trata de un estudio prospectivo, a gran escala con una n de 1186 ojos (n=593 pacientes), analizados para el mismo, en los que se engloba un grupo control de pacientes voluntarios sanos.

Para la elección de la n se tuvo en cuenta el número de pacientes diabéticos que se visitan anualmente en el servicio de endocrinología del Hospital Clínic. Anualmente se atienden en torno a 2000 pacientes con DM1. De todos estos pacientes, se estimó que el 50% quisieran colaborar en el estudio, dando lugar a una n estimada de 1000 pacientes. Con el paso de los años se estima que la pérdida de pacientes esté en torno al 50% por cada año. Para obtener una n considerable en el tiempo, se optó por conseguir el mayor número de pacientes al inicio del estudio.

Este estudio se encuentra registrado en la web de *Clinical Trials* (ClinicalTrials.gov, número de ensayo: NCT03422965).

Los pacientes diabéticos son remitidos desde la unidad de endocrinología del Hospital Clínic y debidamente informados mediante consentimiento informado. El grupo control fue reclutado a partir de una campaña realizada a través de las redes sociales.

PROTOCOLO

Al llegar los pacientes al Institut Clínic d'Oftalmologia (ICOF) se les realiza una exploración oftalmológica completa que incluye:

- Agudeza visual (AV) corregida (escala decimal)
- Tonometría de aire
- Biometría
- Captura de imágenes OCT y OCTA
- Biomicroscopía
- Valoración del fondo de ojo y clasificación del grado de RD

Como se observa en el esquema de la figura 6, las tareas que se realizan por el departamento de Optometría, son las encuadradas en el epígrafe Optometría.

Se le realiza una pequeña anamnesis, se le entrega el consentimiento informado y se dispone a la realización de la primera parte de la visita. Tras la captura de las imágenes pasan con el oftalmólogo para el resto de la exploración.

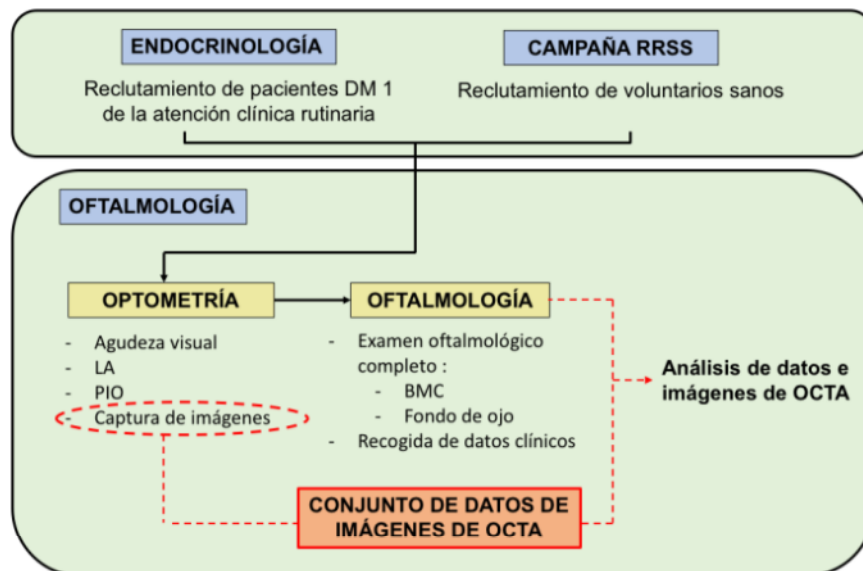


Figura 6: Recorrido del paciente desde que es reclutado, hasta pasar por el servicio de Optometría y Oftalmología.

LA: Longitud axial, PIO: presión intraocular, BMC: biomicroscopía.

Para la obtención de capturas se utiliza el modelo Cirrus HD-OCT 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Se realizan 5 capturas por ojo del paciente que se distribuyen de la siguiente forma:

- Cubo macular 512x128
- OCT papilar
- OCTA 3x3
- OCTA 6x6
- OCTA 8x8

En la figura 7 se muestran las pruebas utilizadas para nuestro estudio.

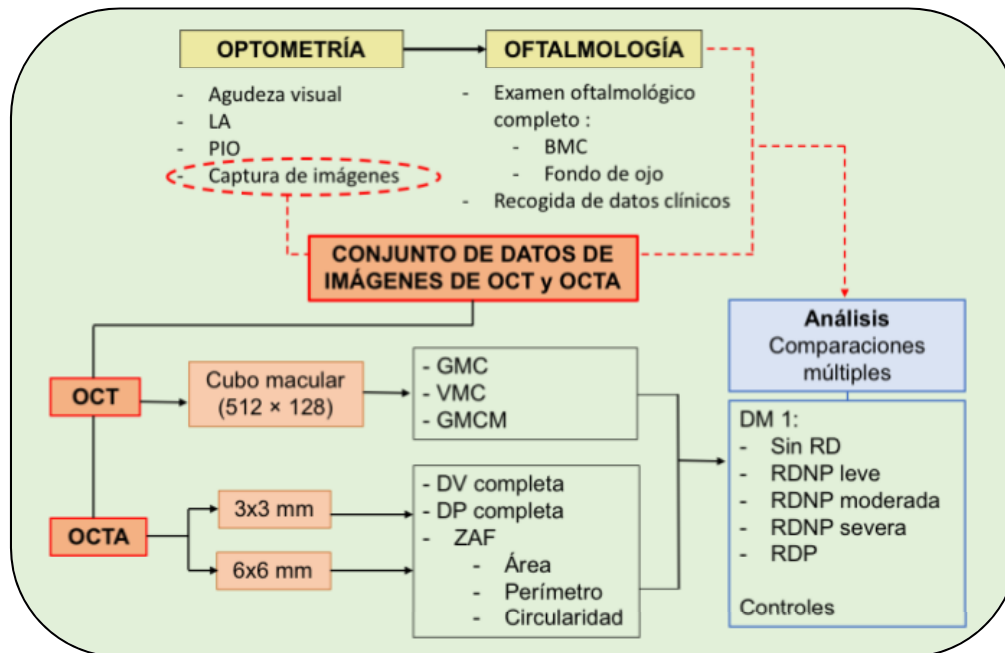


Figura 7: protocolo de escaneo para el estudio en cuestión y obtención de valores de cada uno de ellos. Grosor macular central (GMC), Volumen macular central (VMC), grosor macular central medio (GMCM). Densidad vascular (DV), Densidad de Perfusión (DP) y Zona avascular foveal (ZAF) de la que se obtiene área, perímetro y circularidad.

El dispositivo de Cirrus HD-OCT utiliza su software comercial, AngioPlex Metrix, para procesar las imágenes de OCTA de 3x3 mm y 6x6 mm y obtener así de manera automática datos numéricos de distintos parámetros de flujo vascular.

Para delimitar las zonas de análisis se basa en la rejilla ETDRS (Fig 8) (T = temporal; N = nasal; SE = superior externa; NE = nasal externa; IE = inferior externa; TE = temporal externa; SI = superior interna; NI = nasal interna; II = inferior interna; TI = temporal interna; F = fóvea)

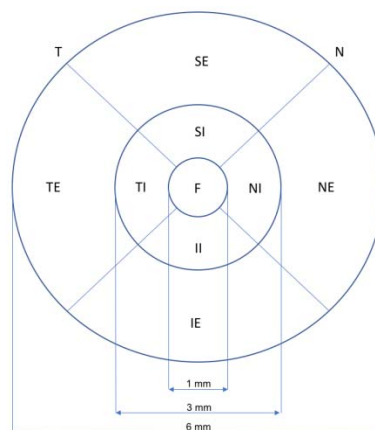


Figura 8: Esquema de la división ETDRS

Estos parámetros son: la densidad vascular (DV), la densidad de perfusión (DP) y el área, perímetro y circularidad de la zona avascular foveal (ZAF).

Densidad vascular (DV): Longitud total de vasculatura perfundida por unidad de área en la región estudiada. Se cuantifica en mm^{-1} e incluye las 9 secciones de la rejilla ETDRS

Densidad de perfusión (DP): Es el porcentaje de área total de vasculatura perfundida por unidad de área (valor entre 0 y 1 siendo 1 la máxima densidad). Incluye las 9 secciones de la rejilla ETDRS

Área de ZAF: área de la ZAF medida en mm^2 .

Perímetro de ZAF: perímetro de la ZAF medido en mm.

Circularidad de ZAF: circularidad de la ZAF cuantificada en una escala decimal (valores de 0 a 1 siendo 1 la máxima circularidad)

En la figura 9 se puede ver un ejemplo de cómo el software Angioplex Metrix muestra los resultados obtenidos.

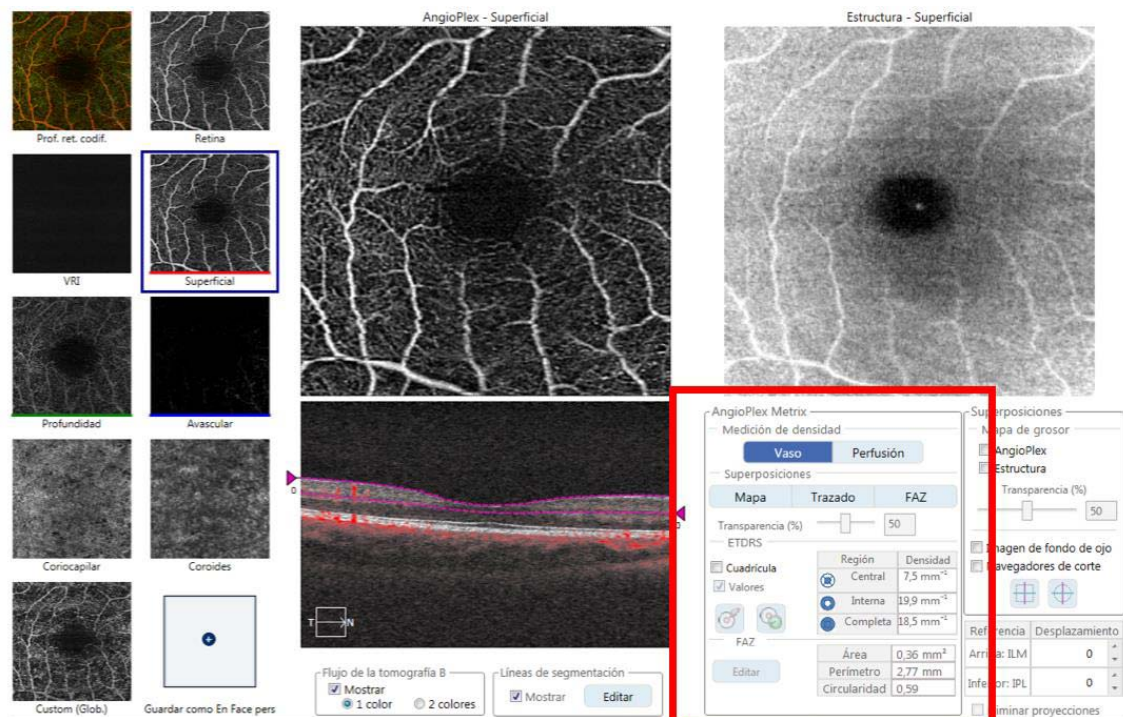


Figura 9: Presentación de resultados de un scan OCTA 3x3 del ojo derecho de un paciente con DMI, incluido en el estudio.

El posterior análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS Statistics software, versión 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un total de 1186 ojos de 593 individuos fue originalmente incluido en el estudio. Cuatrocientos setenta y ocho pacientes con DM tipo 1 (956 ojos) y ciento quince controles sanos (230 ojos) fueron sometidos al examen ocular completo pautado para el estudio.

Tras aplicarse criterios de exclusión las características demográficas de los pacientes se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 2. Características clínicas (variables categóricas) según RD. Estadísticos descriptivos. Ojos

Variable	Statistic	Total (N=1186)	Control (N=230)	Pacientes DM-I (N=956)	P-value ^a	
Patología Ocular	n (%)	No	1110 (94%)	218 (95.6%)	892 (93.6%)	0.104
		Glaucoma	19 (1.6%)	0 (0%)	19 (2%)	
		Miopiamagna	5 (0.4%)	2 (0.9%)	3 (0.3%)	
		Otras	47 (4%)	8 (3.5%)	39 (4.1%)	
		Total	1181 (100%)	228 (100%)	953 (100%)	
Laser Macular previo	n (%)	No	1162 (98.2%)	228 (100%)	934 (97.8%)	0.024
		Sí	21 (1.8%)	0 (0%)	21 (2.2%)	
		Total	1183 (100%)	228 (100%)	955 (100%)	
Laser PRFC previo	n (%)	No	1142 (96.5%)	228 (100%)	914 (95.7%)	0.001
		Sí	41 (3.5%)	0 (0%)	41 (4.3%)	
		Total	1183 (100%)	228 (100%)	955 (100%)	
Cx previas	n (%)		3 (0.3%)	2 (0.9%)	1 (0.1%)	0.406
		*	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	
		No	1089 (91.8%)	210 (91.3%)	879 (91.9%)	
		CxRx	49 (4.1%)	12 (5.2%)	37 (3.9%)	
		FACO	35 (3%)	5 (2.2%)	30 (3.1%)	
		3.4	2 (0.2%)	0 (0%)	2 (0.2%)	
		VPP	4 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (0.3%)	
		6	3 (0.3%)	0 (0%)	3 (0.3%)	
		Total	1186 (100%)	230 (100%)	956 (100%)	
Tto ocular	n (%)	No	1159 (98%)	228 (100%)	931 (97.5%)	0.016
		Sí	24 (2%)	0 (0%)	24 (2.5%)	
		Total	1183 (100%)	228 (100%)	955 (100%)	

^a Prueba de Mantel-Hansel

Los criterios de exclusión, incluyen: patologías oculares concomitantes (glaucoma, ambliopía, miopía magna, longitud axial >27mm, oclusiones venosas retinianas o uveítis), edema macular, presencia de quistes maculares, cirugía ocular previa, láser macular previo, tratamiento ocular previo (incluyendo terapias intravítreas), opacidad de medios e incapacidad para la realización de los exámenes oculares completos (incluyendo la captura de imágenes mediante OCT, OCTA, retinografía o biometría) tabla

Para la realización del presente estudio se decidió no tener en cuenta todos estos criterios de exclusión del proyecto. De los 1186 ojos, únicamente se han excluido aquellos ojos que no tuvieran una imagen del cubo macular correcta o evaluable.

Aplicando este filtro el número total de ojos que se han evaluado ha sido de 1172.

La descripción de cada una de las variables se ha realizado usando la media, la desviación estándar (DS), la mediana y los cuartiles.

El análisis estadístico para valorar la relación existente entre el grosor macular y los parámetros de OCTA se realizó mediante una regresión lineal para variables continuas y el test de Mantel-Hansen para las variables categóricas.

Para todos los análisis, los valores $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Los protocolos de scan fueron analizados de forma separada para su posterior comparación según su área de escaneo y haciendo una división teniendo en cuenta el grosor central. Se realizó un subanálisis exploratorio por grosor macular central para valorar de forma grosera la relación existente entre estas variables, mediante el análisis de subgrupos según ojos con grosor central < 300 μ y ojos con grosor central \geq 300 μ .

Este punto de corte arbitrario de grosor central de 300 μ se consideró adecuado ya que a partir de este valor se considera que puede haber engrosamiento en la retina central en la población sana.

Tabla 3. Protocolos de scanner 3x3 (variables categóricas) según grosor central. Estadísticos descriptivos. Ojos

Variable	Statistic		Total (N=1172)	<300 (N=1118)	\geq 300 (N=54)	P-value ^a
3X3 OCTA CORRECTA?	n (%)	No	68 (5.8%)	64 (5.7%)	4 (7.4%)	0.609
		Sí	1101 (94.2%)	1051 (94.3%)	50 (92.6%)	
		Total	1169 (100%)	1115 (100%)	54 (100%)	
FAZ CORRECTA	n (%)	No	67 (5.7%)	63 (5.7%)	4 (7.4%)	<0.001
		Sí	1006 (86.1%)	968 (86.8%)	38 (70.4%)	
		No detecta	96 (8.2%)	84 (7.5%)	12 (22.2%)	
		Total	1169 (100%)	1115 (100%)	54 (100%)	

^a Prueba de Mantel-Hansel.

Tabla 4. Protocolos de scanner 6x6 (variables categóricas) según grosor central. Estadísticos descriptivos. Ojos

Variable	Statistic		Total (N=1172)	<300 (N=1118)	\geq 300 (N=54)	P-value ^a
6X6 OCTA CORRECTA?	n (%)	No	75 (6.4%)	71 (6.4%)	4 (7.4%)	0.758
		Sí	1096 (93.6%)	1046 (93.6%)	50 (92.6%)	
		Total	1171 (100%)	1117 (100%)	54 (100%)	
FAZ CORRECTA	n (%)	No	162 (13.8%)	153 (13.7%)	9 (16.7%)	<0.001
		Sí	946 (80.8%)	912 (81.6%)	34 (63%)	
		No detecta	63 (5.4%)	52 (4.7%)	11 (20.4%)	
		Total	1171 (100%)	1117 (100%)	54 (100%)	

^a Prueba de Mantel-Hansel.

Primeramente se comparan los valores de los Scans de 3x3 según su grosor central, dando lugar a los siguientes resultados:

Tabla 5. Protocolos de scanner 3x3 (variables continuas) según grosor central. Estadísticos descriptivos. Ojos con 3x3 octa correcta

Variable	Statistic		Total (N=1172)	<300 (N=1118)	\geq 300 (N=54)	P-value ^a
CALIDAD 3X3	n		763	726	37	0.068
		Mean (SD)	9.5 (0.9)	9.5 (0.9)	9.2 (1)	
		Median (IQR)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	
DENSIDAD VASCULAR CENTRAL (mm-1)	n		1101	1051	50	<0.001
		Mean (SD)	11.5 (3.2)	11.4 (3.1)	13.8 (3.6)	
		Median (IQR)	11.5 (9.3; 13.7)	11.4 (9.2; 13.5)	14.2 (11; 16.1)	
DENSIDAD VASCULAR INTERNA (mm-1)	n		1101	1051	50	0.424
		Mean (SD)	20.8 (2.2)	20.8 (2.2)	20.6 (2.2)	
		Median (IQR)	21.2 (19.8; 22.4)	21.3 (19.8; 22.4)	21.1 (19.5; 22.1)	
DENSIDAD VASCULAR COMPLETA (mm-1)	n		1101	1051	50	0.743
		Mean (SD)	19.8 (2.1)	19.8 (2.1)	19.9 (2.2)	
		Median (IQR)	20.1 (18.7; 21.3)	20.1 (18.7; 21.3)	20.3 (18.8; 21.5)	

Tabla 5. Protocolos de scanner 3x3 (variables continuas) según grosor central. Estadísticos descriptivos. Ojos con 3x3 octa correcta

Variable	Statistic	Total (N=1172)	<300 (N=1118)	>=300 (N=54)	P-value ^a
PERFUSIÓN CENTRAL	n	1100	1050	50	<0.001
	Mean (SD)	0.21 (0.06)	0.2 (0.06)	0.25 (0.06)	
	Median (IQR)	0.2 (0.16; 0.24)	0.2 (0.16; 0.24)	0.25 (0.2; 0.28)	
PERFUSION INTERNA	n	1100	1050	50	0.437
	Mean (SD)	0.38 (0.03)	0.38 (0.03)	0.38 (0.03)	
	Median (IQR)	0.39 (0.37; 0.4)	0.39 (0.37; 0.4)	0.38 (0.37; 0.4)	
PERFUSION COMPLETA	n	1100	1050	50	0.587
	Mean (SD)	0.36 (0.03)	0.36 (0.03)	0.36 (0.03)	
	Median (IQR)	0.37 (0.35; 0.38)	0.37 (0.35; 0.38)	0.37 (0.35; 0.39)	
AREA (mm2)	n	1038	999	39	<0.001
	Mean (SD)	0.23 (0.1)	0.23 (0.1)	0.17 (0.1)	
	Median (IQR)	0.22 (0.16; 0.29)	0.23 (0.16; 0.29)	0.15 (0.09; 0.25)	
PERIMETRO	n	1038	999	39	0.011
	Mean (SD)	2.06 (0.52)	2.06 (0.51)	1.88 (0.63)	
	Median (IQR)	2.09 (1.75; 2.4)	2.09 (1.77; 2.4)	1.79 (1.34; 2.3)	
CIRCULARIDAD	n	1038	999	39	0.001
	Mean (SD)	0.64 (0.1)	0.65 (0.09)	0.59 (0.11)	
	Median (IQR)	0.66 (0.59; 0.71)	0.66 (0.59; 0.71)	0.57 (0.51; 0.68)	

SD indicates standard deviation; IQR, interquartile range.

^a Regresión lineal

La densidad vascular se divide en tres valores: Densidad central, densidad interna y densidad completa, según la zona de la región foveal evaluada. Estas tres densidades fueron evaluadas por separado.

Analizando la influencia del grosor macular central, podemos afirmar que en grosores maculares mayores a 300 micras la densidad vascular (DV) y la perfusión central aumentan, mientras que observamos una disminución del área, perímetro y circularidad de la FAZ.

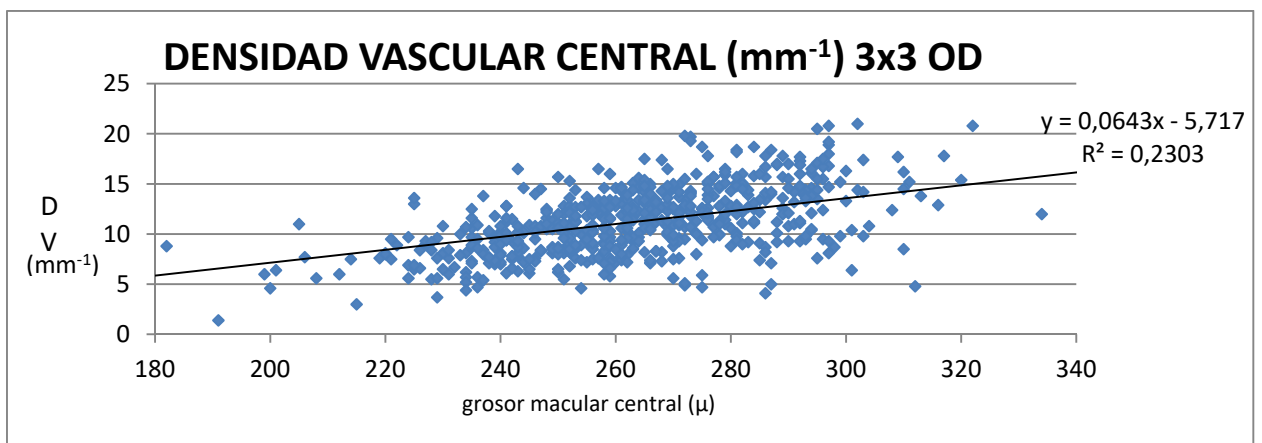


Figura 10: Densidad vascular central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

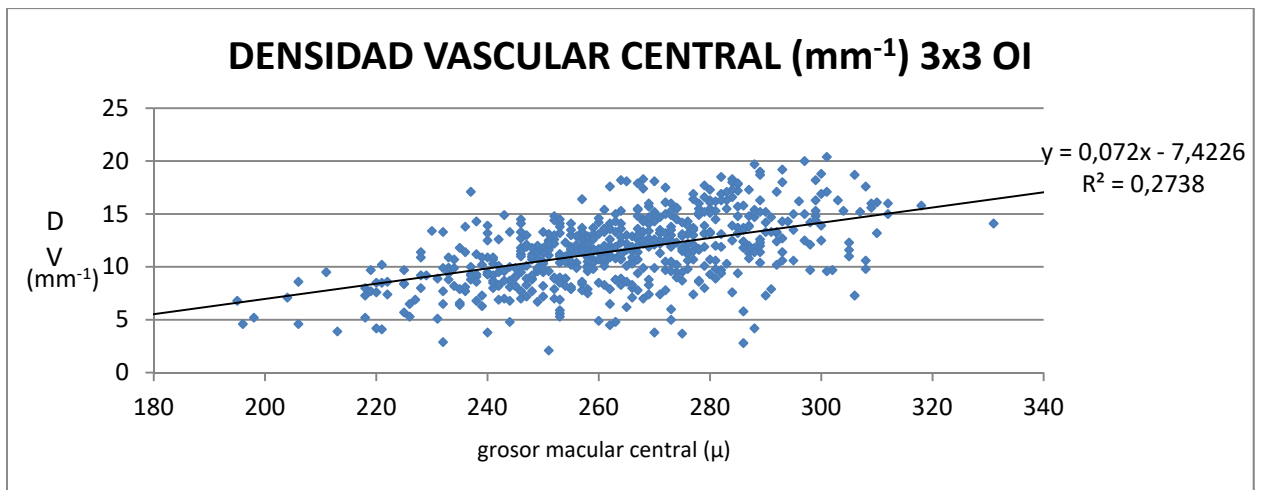


Figura 11: Densidad vascular central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

Para evaluar la relación lineal existente entre los distintos parámetros de OCTA y el grosor macular central, se han realizado análisis de forma agrupada con número de ojos totales y por separado para ojos derechos e izquierdos, para eliminar un posible sesgo de bilateralidad.

De los 1051 ojos que se encontraban con un grosor central inferior a 300 μ , la media se encuentra en valores de densidad vascular de 11.4 (± 3.1) mm⁻¹, mientras que los ojos que tenían un grosor superior a 300 μ , su densidad media era de 13.8 (± 3.6) mm⁻¹. Si tenemos en cuenta el valor de la mediana también observamos un valor mayor en los ojos con un grosor superior a 300 μ . Estos ojos presentan un valor de 14.2 (± 11 ; 16.1) mm⁻¹ en su mediana, mientras que los de un grosor inferior el valor es de 11.4 (± 9.2 ; 13.5) mm⁻¹. Son valores estadísticamente significativos $p < 0.001$.

Analizando la densidad vascular interna obtenemos las siguientes líneas de tendencia.

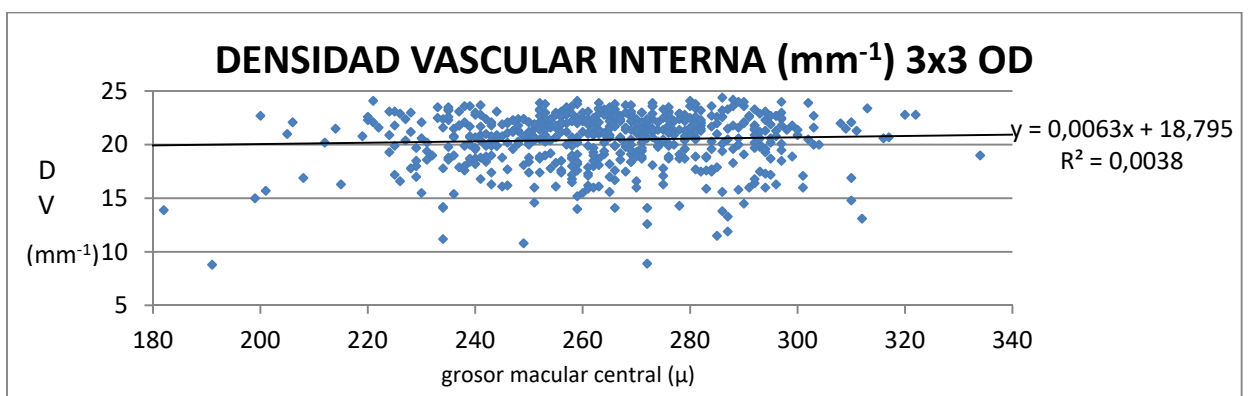


Figura 12: Densidad vascular interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

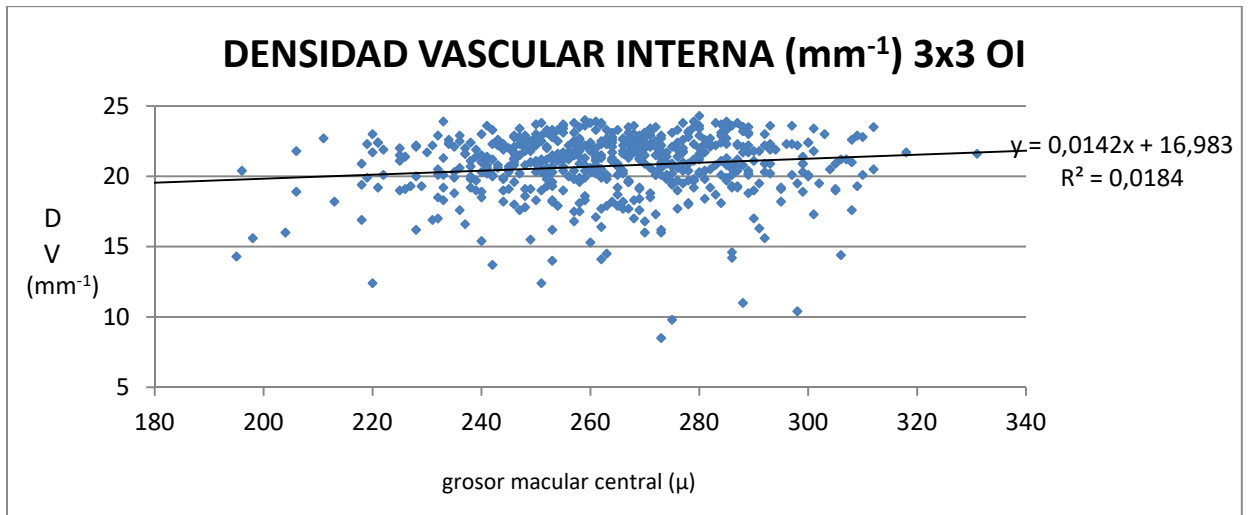


Figura 13: Densidad vascular interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

En este caso la línea de tendencia (Figura12, 13) tiene una pendiente menor que en la densidad central (Figura10, 11). Se puede apreciar que el grosor influye en los valores de esta densidad pero de una forma menos significativa. La media de estos valores así lo ratifica. Teniendo una media de 20.8 (± 2.2) los ojos con grosor <300 μ y de 20.6 (± 2.2) los ojos con grosor >a 300μ.

Algo similar nos encontramos al analizar la densidad vascular completa.

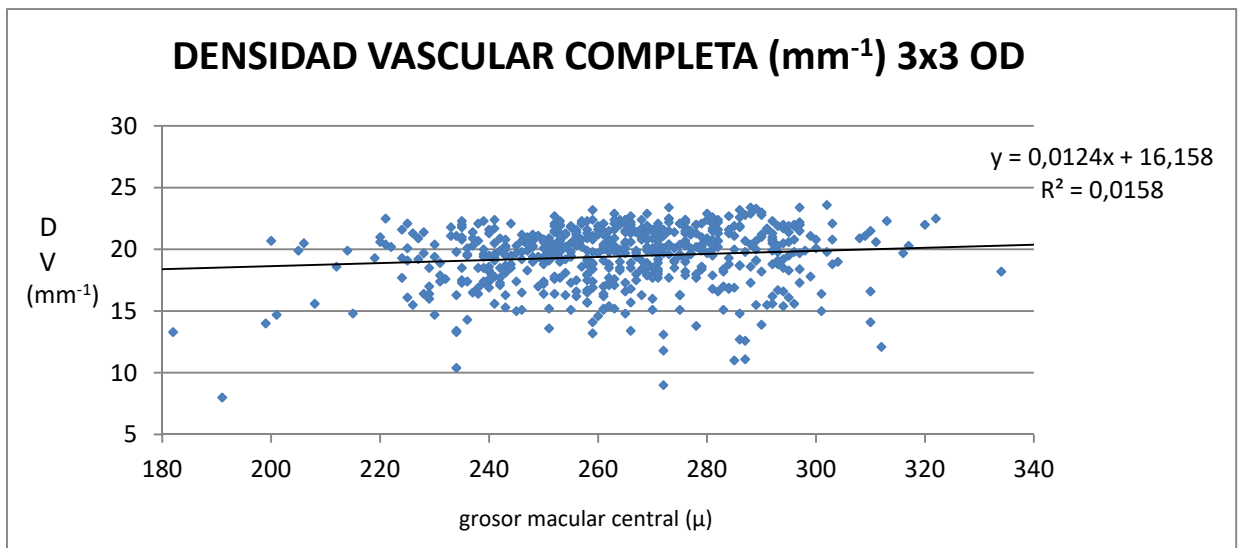


Figura 14: Densidad vascular completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

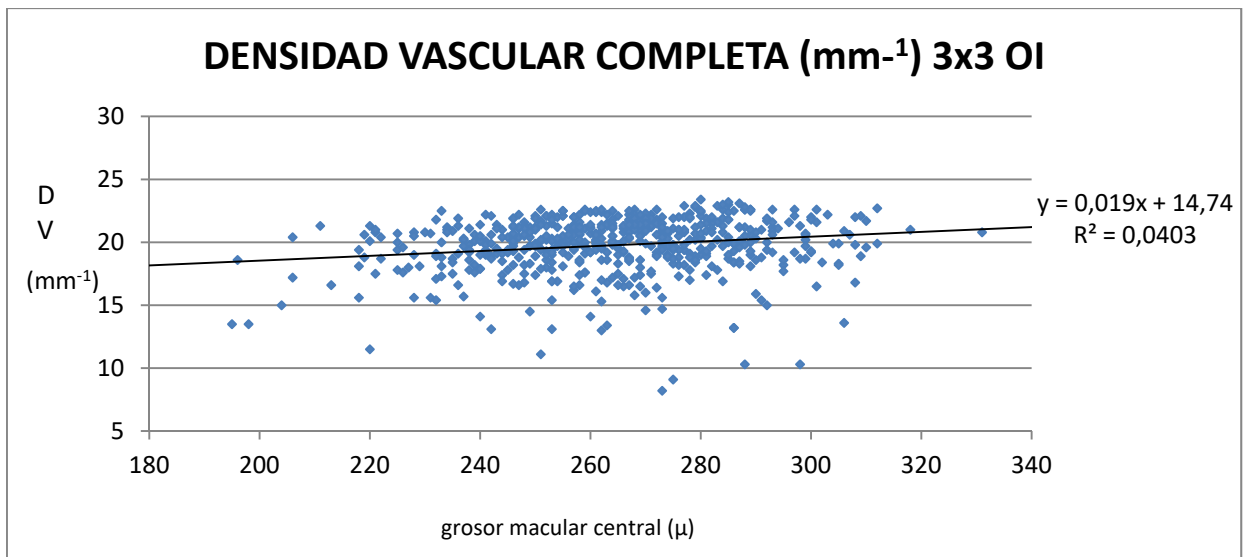


Figura 15: Densidad vascular completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

Hay un ligero aumento de la densidad completa con el aumento del grosor (Figura 14, 15) pero los valores son muy similares, al igual que los valores de media y mediana de la Tabla 5. Encontramos valores de 19.8 (± 2.1) y 19.9 (± 2.2) respectivamente. El valor de $p=0.743$, muy elevado y cercano a 1, demuestra la influencia menor del grosor en la densidad vascular completa.

En el análisis de la perfusión central se puede volver a observar como la tendencia vuelve a ser muy marcada.

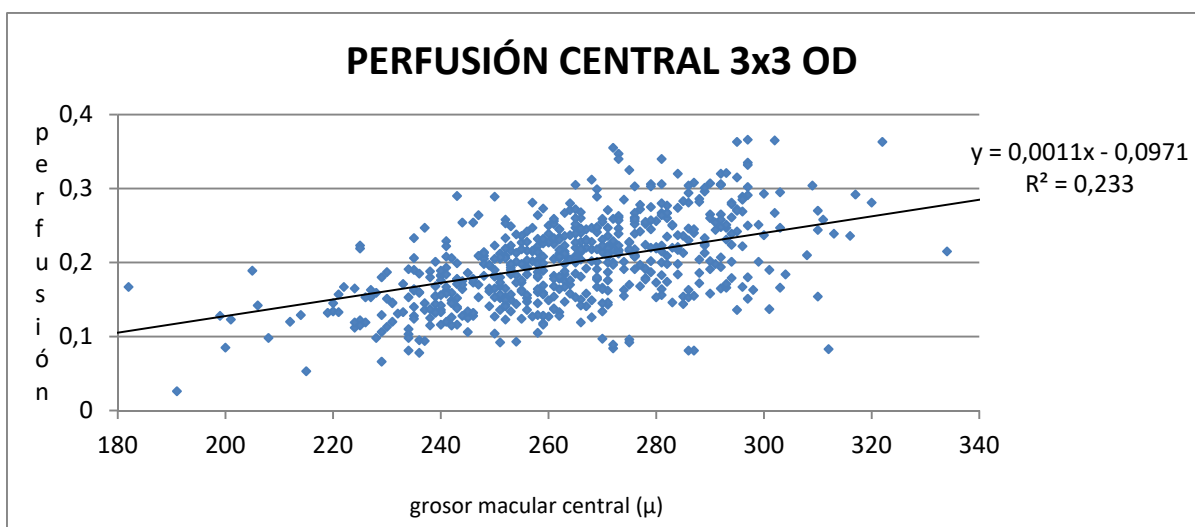


Figura 16: Densidad de perfusión central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

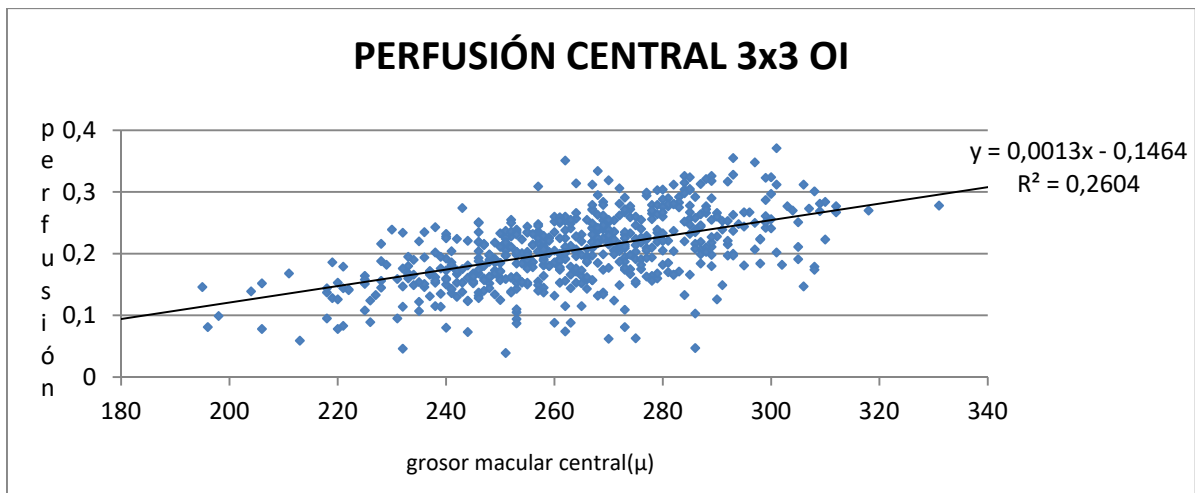


Figura 17: Densidad de perfusión central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

La perfusión central vuelve a aumentar con el grosor macular de una forma más acentuada (Figura 16, 17).

Tal y cómo pasaba en la densidad vascular central, encontramos valores estadísticamente significativos $p < 0.001$. La influencia del grosor en la perfusión central vuelve a ser muy marcada.

Si nos fijamos en la perfusión interna (Figura 18, 19) volvemos a ver como la influencia del grosor vuelve a ser menor. Prácticamente no se aprecia diferencia en la perfusión al aumentar el grosor.

Esto queda corroborado estadísticamente con la media, con valores iguales de $0.38 (\pm 0.3)$ y la mediana $0.39 (\pm 0.37; 0.4)$ para grosores $< 300 \mu$ y $0.38 (\pm 0.37; 0.4)$ para grosores $> 300 \mu$.

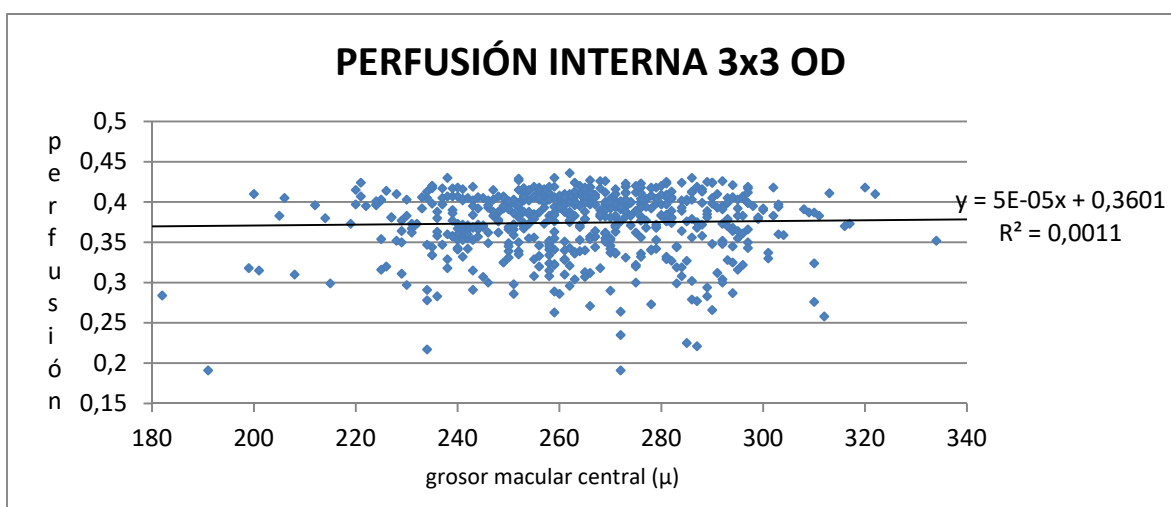


Figura 18: Densidad de perfusión interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

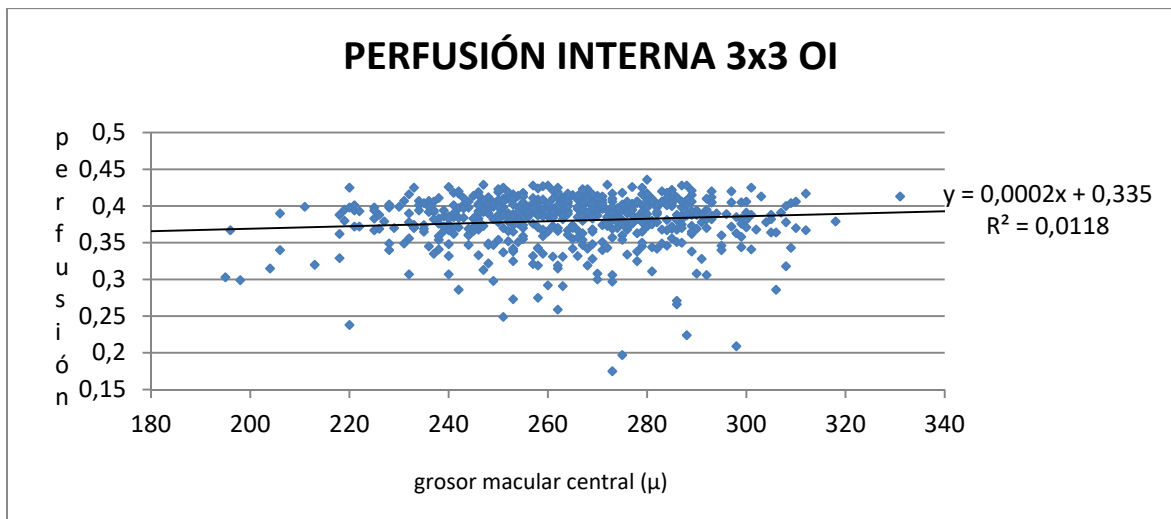


Figura 19: Densidad de perfusión interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

Al analizar la perfusión completa se aprecia un ligero aumento en la influencia del grosor (Figura 20, 21)

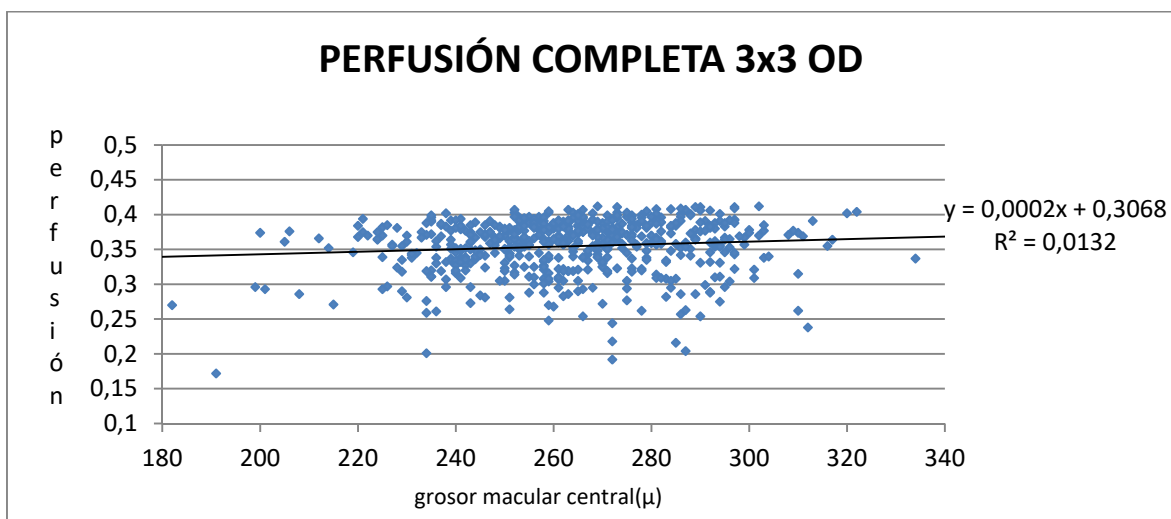


Figura 20: Densidad de perfusión completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

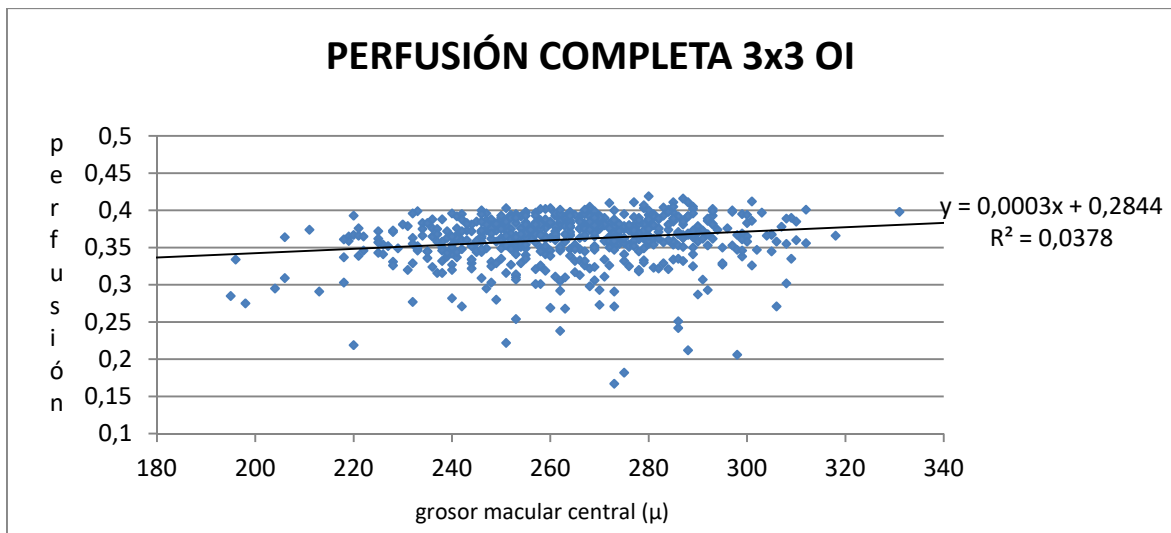


Figura 21: Densidad de perfusión completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

No se trata de valores estadísticamente significativos, sino todo lo contrario. Al igual que pasa con la densidad vascular central, la influencia del grosor vuelve a disminuir con un valor de $p = 0.587$

A partir de aquí la tendencia cambia significativamente al analizar los parámetros de área, perímetro y circularidad.

En el caso del área encontramos valores estadísticamente significativos $p < 0.001$.

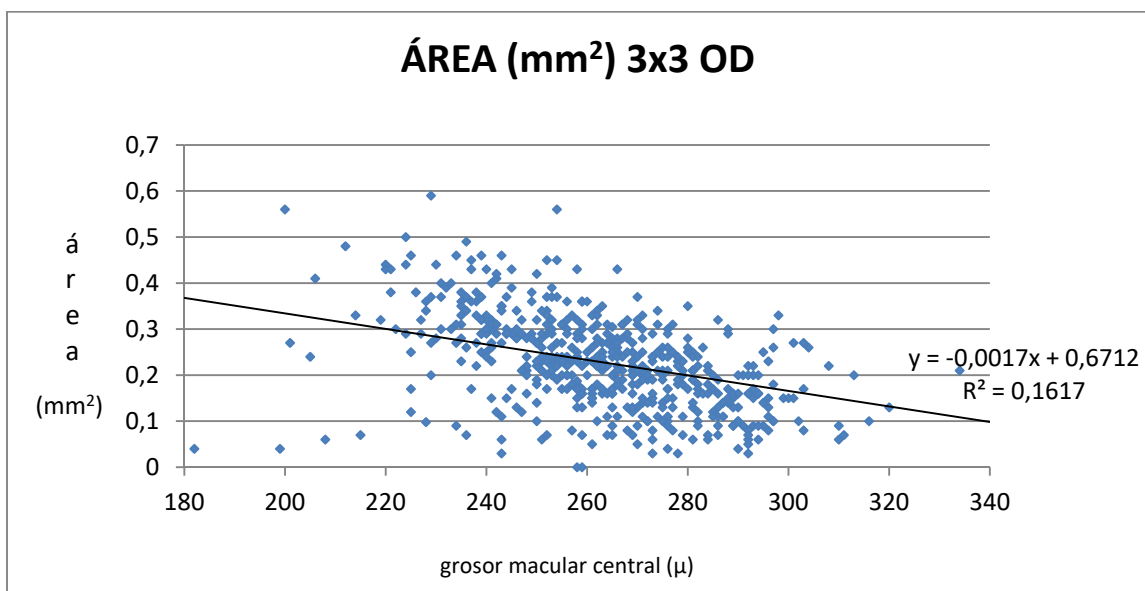


Figura 22: Área de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del área de la FAZ al aumentar el grosor macular.

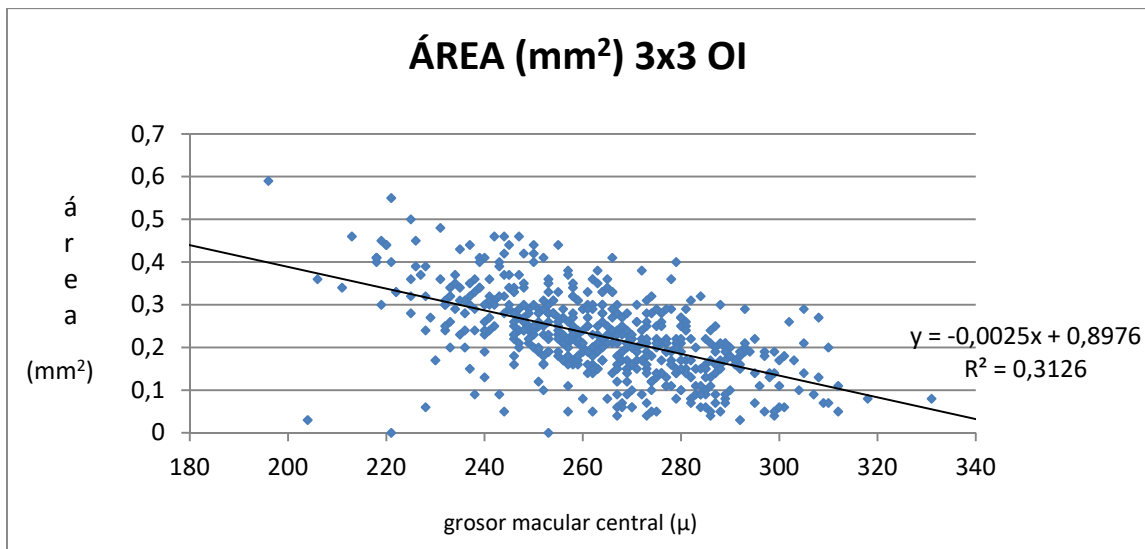


Figura 23: Área de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del área de la FAZ al aumentar el grosor macular.

El área va decreciendo según aumenta el grosor central (Figura 22, 23). La media se encuentra en valores de 0.23 (± 0.1) en ojos con grosor $< 300\mu$ y 0.17 (± 0.1) en ojos con grosor $> 300\mu$. La incidencia del grosor se ve reflejada pero a diferencia con la densidad vascular central de forma opuesta. A medida que el grosor aumenta, el área va disminuyendo.

Fijándonos en el perímetro, la línea de tendencia (Figura 24, 25) nuevamente tiene una pendiente menor. A medida que va aumentando el grosor macular, el perímetro se ve disminuido. Los valores estadísticos así lo demuestran. En ojos con grosor central $< 300\mu$ la media se encuentra en 2.06 (± 0.51), mientras que en ojos con grosor $\geq 300\mu$, la media la encontramos en 1.88 (± 0.63). El valor $p=0.011$ Se trata de un valor estadísticamente significativo.

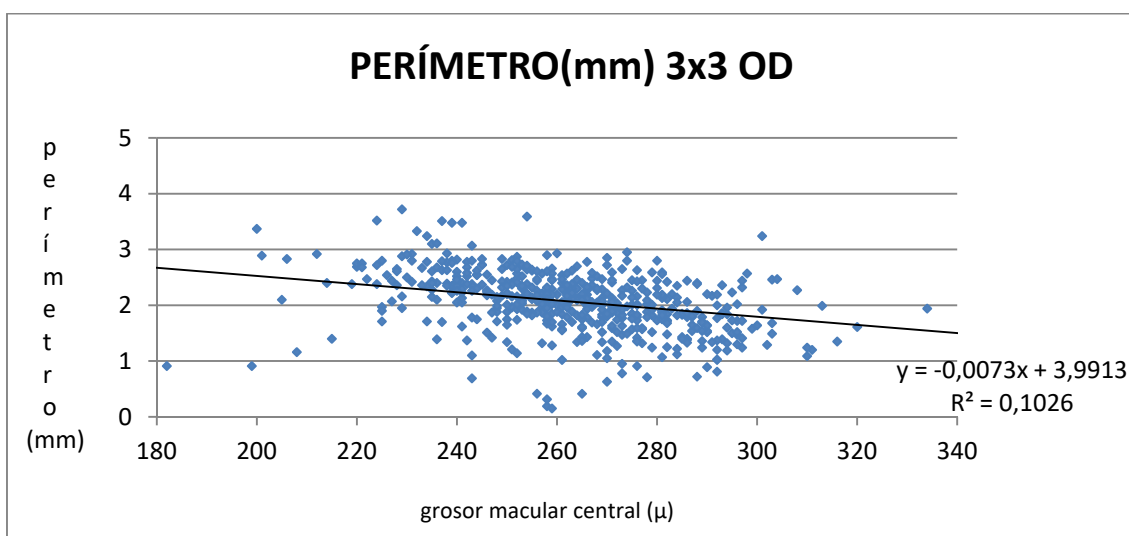


Figura 24: Perímetro de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del perímetro de la FAZ al aumentar el grosor macular.

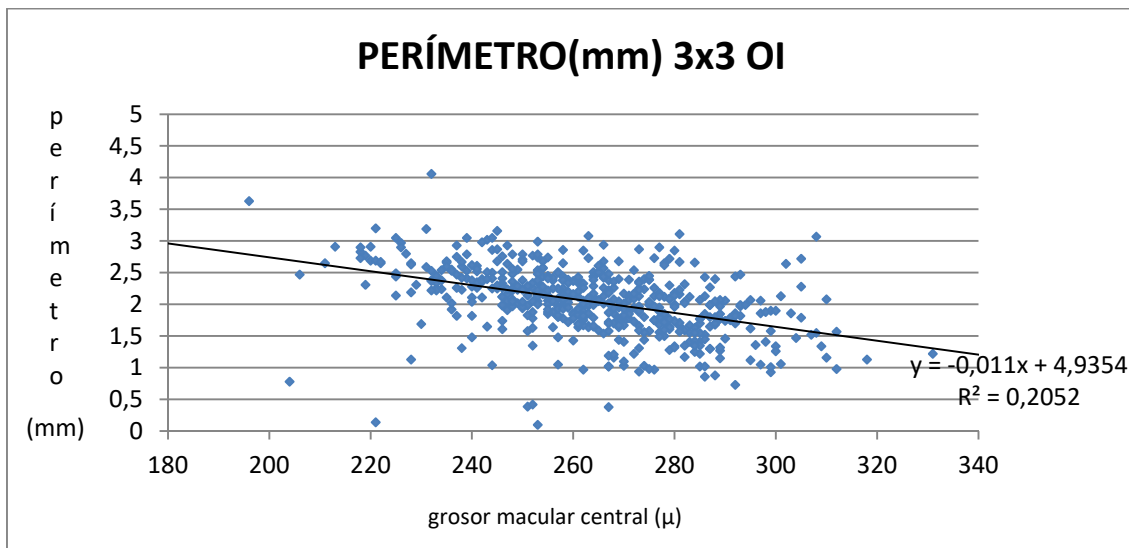


Figura 25: Perímetro de la FAZ en función del grosor macular central, obtenido al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del perímetro de la FAZ al aumentar el grosor macular.

Por último, analizando la circularidad, se aprecia un descenso en la tendencia (Figura 26, 27). La circularidad es un parámetro de la FAZ que se verá afectado con el avance de la patología, disminuyendo a raíz que la retinopatía diabética avance. En nuestro caso observamos una línea de menor pendiente que las dos anteriores, aunque analizando los valores estadísticos vemos la influencia del grosor central en este parámetro. Encontramos medias de 0.65 (± 0.09) en grosores $< 300\mu$ y 0.59 (± 0.11) en grosores $\geq 300\mu$. También se trata de valores estadísticamente significativos, con un valor $p=0.001$.

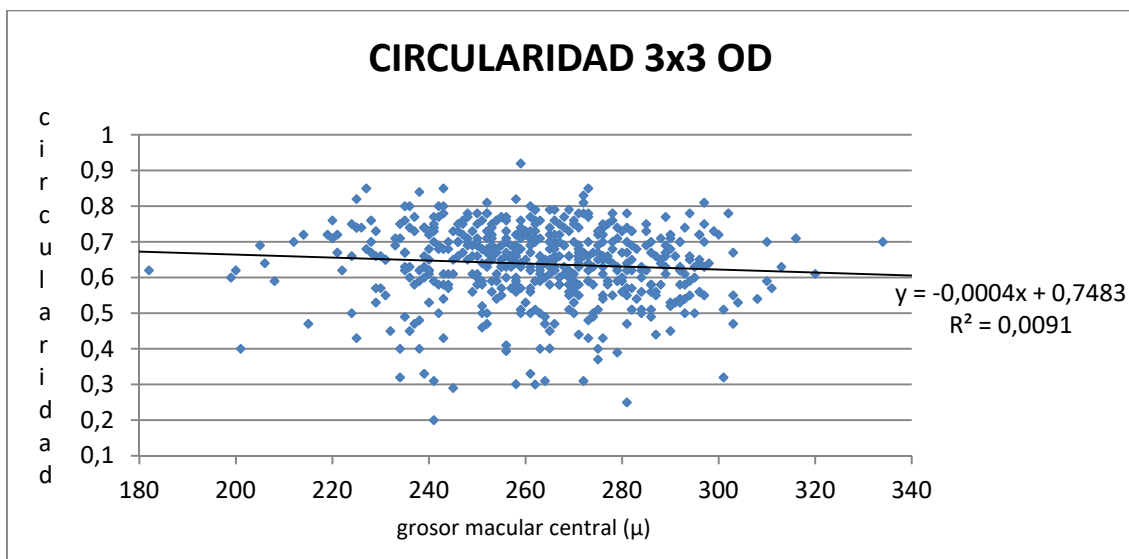


Figura 26: Circularidad de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la circularidad de la FAZ al aumentar el grosor macular.

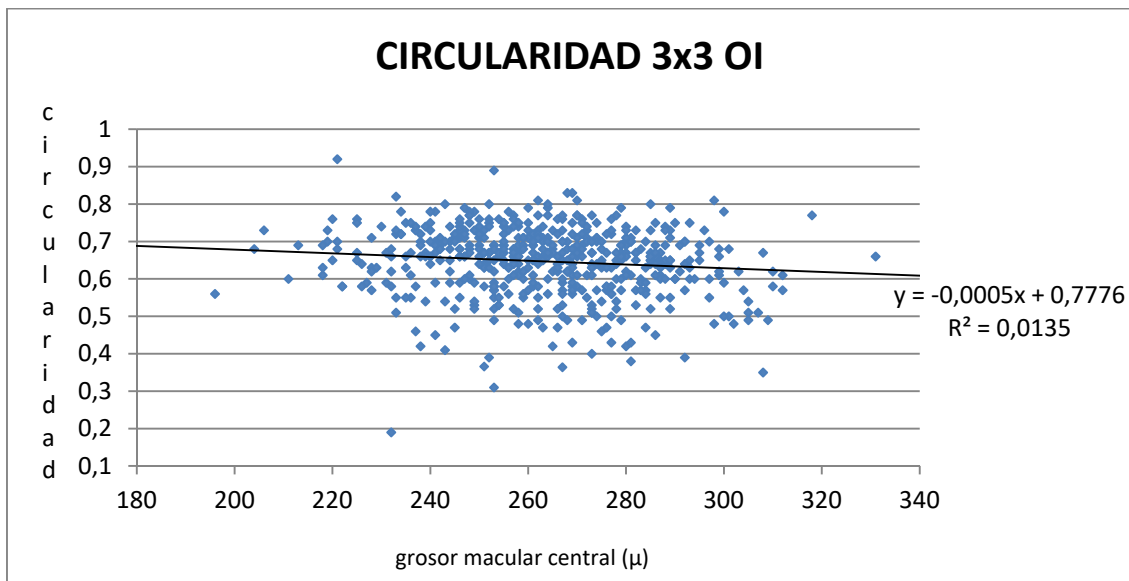


Figura 27: Circularidad de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 3x3mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la circularidad de la FAZ al aumentar el grosor macula

Una vez vistos los resultados de los scans de 3x3mm se pasa a analizar los resultados obtenidos de la realización de los scans de 6x6mm.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla:

Tabla 6. Protocolos de scanner 6x6 (variables continuas) según grosor central. Estadísticos descriptivos. Ojos con 6x6 octa correcta

Variable	Statistic	Total (N=1172)	<300 (N=1118)	>=300 (N=54)	P-value ^a
CALIDAD 6X6	n	755	718	37	0.114
	Mean (SD)	9.4 (1)	9.4 (1)	9.1 (1.2)	
	Median (IQR)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	10 (8; 10)	
DENSIDAD VASCULAR CENTRAL (mm-1)	n	1096	1046	50	<0.001
	Mean (SD)	9.9 (3)	9.8 (3)	12.1 (3.3)	
	Median (IQR)	10 (7.8; 12.1)	9.8 (7.8; 11.9)	12.9 (10.9; 14.1)	
DENSIDAD VASCULAR INTERNA (mm-1)	n	1096	1046	50	0.172
	Mean (SD)	17.2 (2.1)	17.2 (2.1)	16.7 (2.7)	
	Median (IQR)	17.8 (16.5; 18.5)	17.8 (16.5; 18.6)	17.6 (15.9; 18.4)	
DENSIDAD VASCULAR COMPLETA (mm-1)	n	1096	1046	50	0.269
	Mean (SD)	17.4 (1.7)	17.5 (1.7)	17.1 (2.3)	
	Median (IQR)	18 (16.8; 18.6)	18 (16.8; 18.6)	17.5 (16.2; 18.7)	
PERFUSIÓN CENTRAL	n	1095	1045	50	<0.001
	Mean (SD)	0.22 (0.07)	0.22 (0.07)	0.28 (0.08)	
	Median (IQR)	0.23 (0.18; 0.28)	0.22 (0.18; 0.27)	0.3 (0.25; 0.33)	
PERFUSION INTERNA	n	1096	1046	50	0.415
	Mean (SD)	0.41 (0.05)	0.41 (0.05)	0.41 (0.06)	
	Median (IQR)	0.43 (0.4; 0.45)	0.43 (0.4; 0.45)	0.43 (0.39; 0.45)	
PERFUSION COMPLETA	n	1096	1046	50	0.297
	Mean (SD)	0.43 (0.05)	0.43 (0.04)	0.42 (0.06)	
	Median (IQR)	0.45 (0.42; 0.46)	0.45 (0.42; 0.46)	0.43 (0.4; 0.46)	

AREA (mm ²)	n	1048	1008	40	<0.001
	Mean (SD)	0.23 (0.1)	0.23 (0.1)	0.17 (0.1)	
	Median (IQR)	0.22 (0.16; 0.29)	0.23 (0.16; 0.29)	0.15 (0.09; 0.24)	
PERIMETRO	n	1048	1008	40	0.003
	Mean (SD)	1.96 (0.58)	1.97 (0.58)	1.71 (0.57)	
	Median (IQR)	1.96 (1.65; 2.3)	1.97 (1.66; 2.3)	1.71 (1.27; 2.1)	
CIRCULARIDAD	n	1048	1008	40	0.001
	Mean (SD)	0.72 (0.09)	0.72 (0.09)	0.68 (0.08)	
	Median (IQR)	0.74 (0.67; 0.79)	0.74 (0.67; 0.79)	0.68 (0.61; 0.75)	

SD indicates standard deviation; IQR, interquartile range.

^a Regresión lineal.

Al igual que se ha hecho anteriormente con los scans de 3x3 mm, cada parámetro ha sido analizado por separado.

Empezando por la densidad vascular central, se vuelve a observar una tendencia clara al compararla con el grosor central (Figura 28 29). Volviéndose a corroborar la influencia del grosor macular en este parámetro.

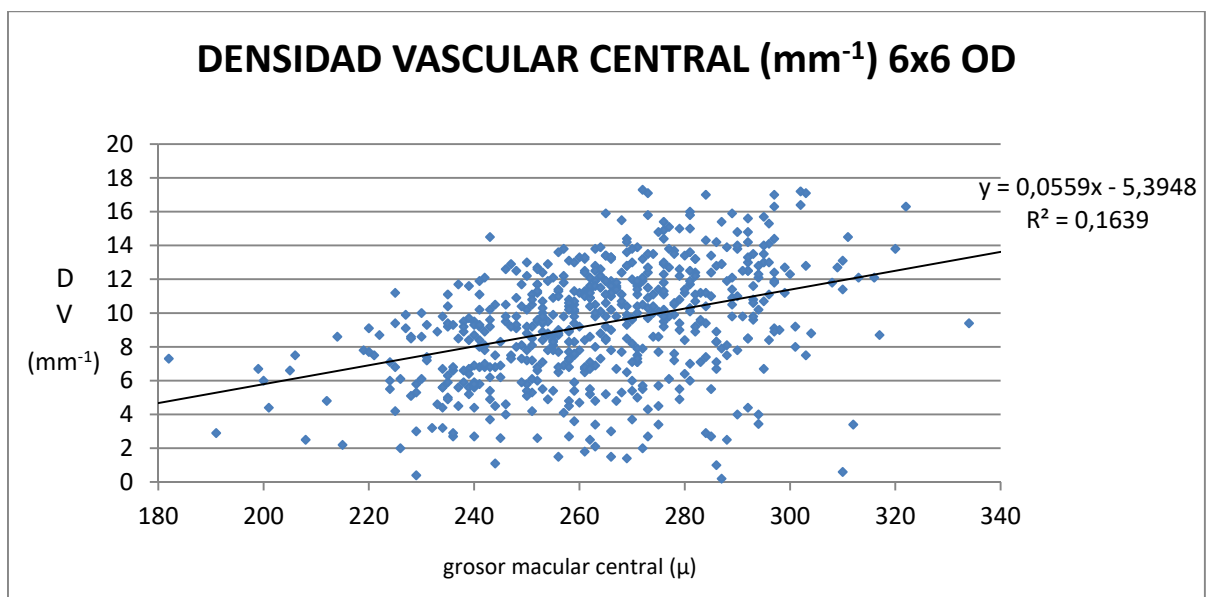


Figura 28: Densidad vascular central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

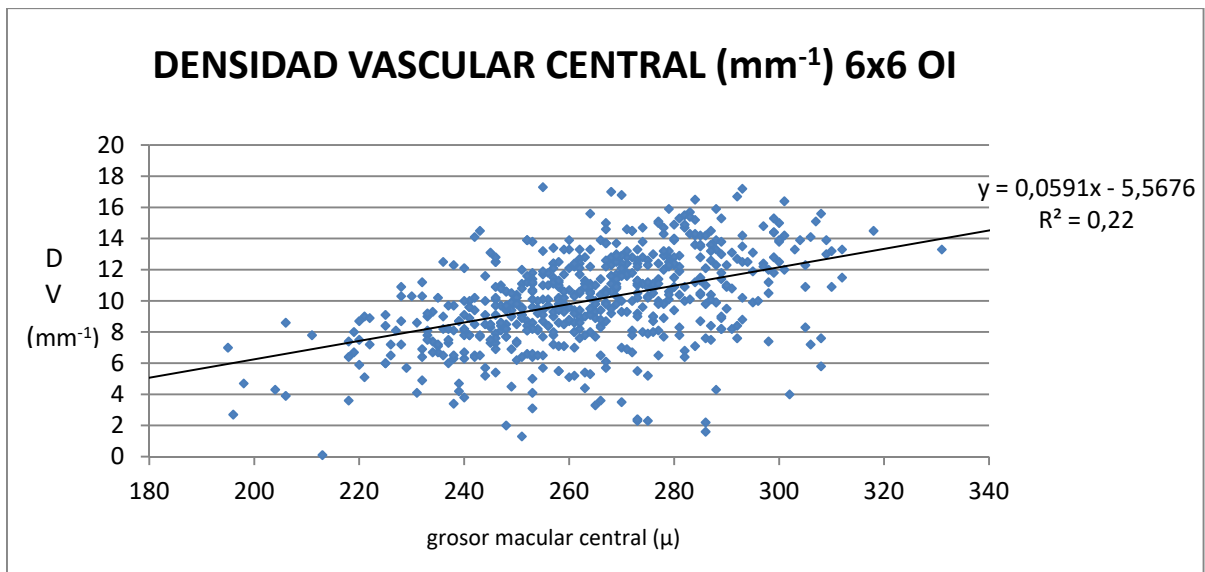


Figura 29: Densidad vascular central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

Estadísticamente obtenemos resultados estadísticamente significativos, con un valor $p < 0.001$. La densidad vascular central media la encontramos en $9.8 \text{ mm}^{-1} (\pm 3)$ en ojos con grosor $< 300 \mu$, mientras que en ojos con grosor central $\geq 300 \mu$ su valor es de $12.1 \text{ mm}^{-1} (\pm 3.3)$.

Si analizamos las líneas de tendencia de la densidad vascular interna (Figura 30, 31) y completa (Figura 32, 33), volvemos a obtener tendencias de pendientes mucho menor.

En el caso de la densidad vascular interna se obtienen valores de $17.2 \text{ mm}^{-1} (\pm 2.1)$ en ojos con grosor $< 300 \mu$ y $16.7 \text{ mm}^{-1} (\pm 2.7)$ en ojos con grosores $\geq 300 \mu$. No se trata de valores estadísticamente significativos.

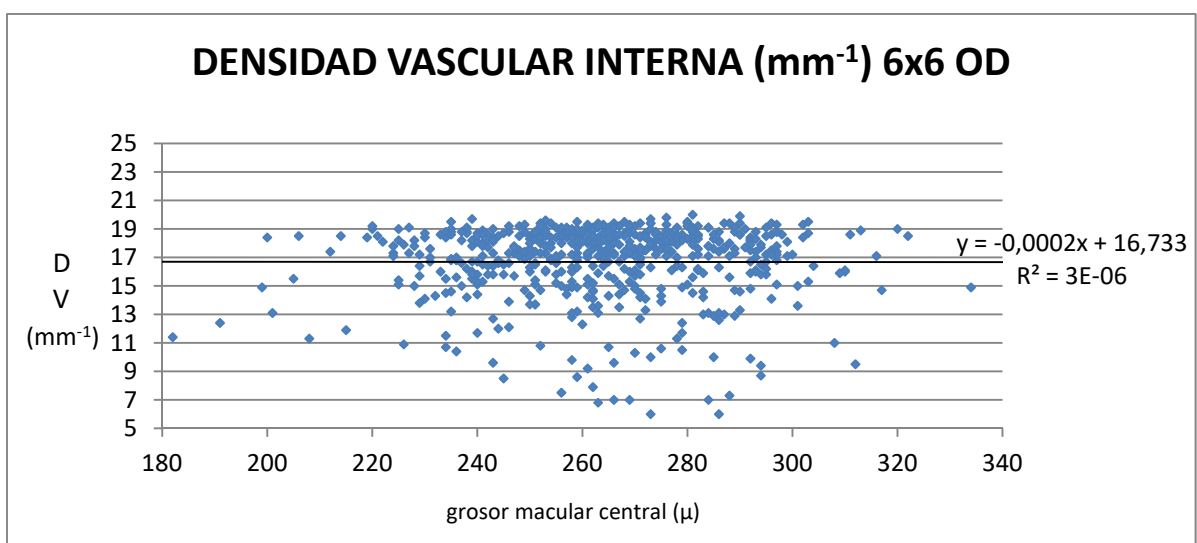


Figura 30: Densidad vascular interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

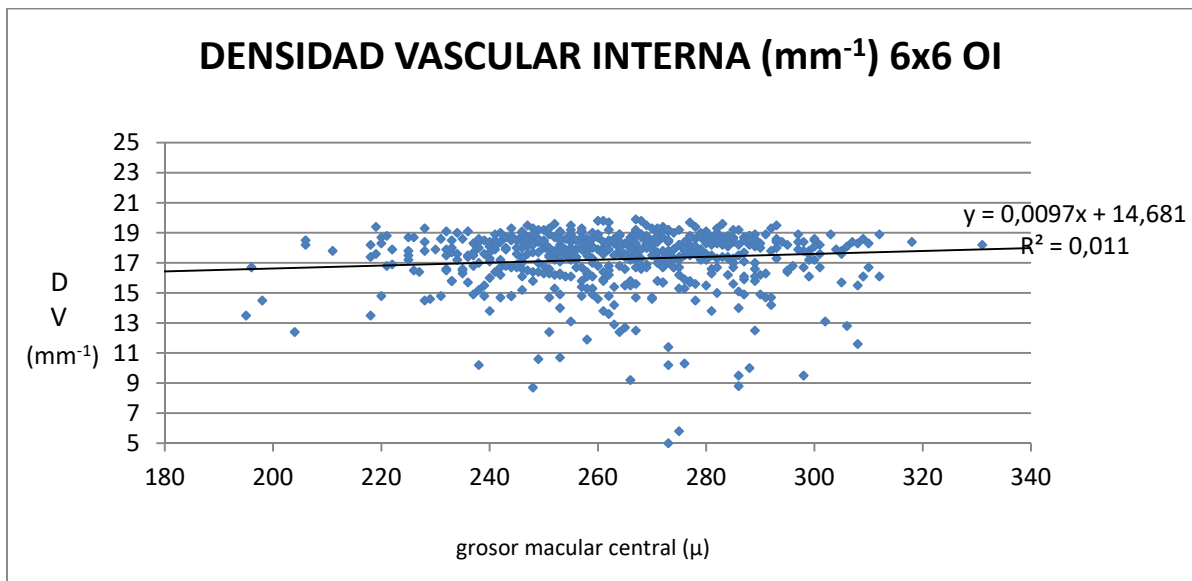


Figura 31: Densidad vascular interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

En cuanto a la densidad vascular completa los resultados obtenidos son también similares en cuanto a tendencia (Figura 32, 33) y valores estadísticos.

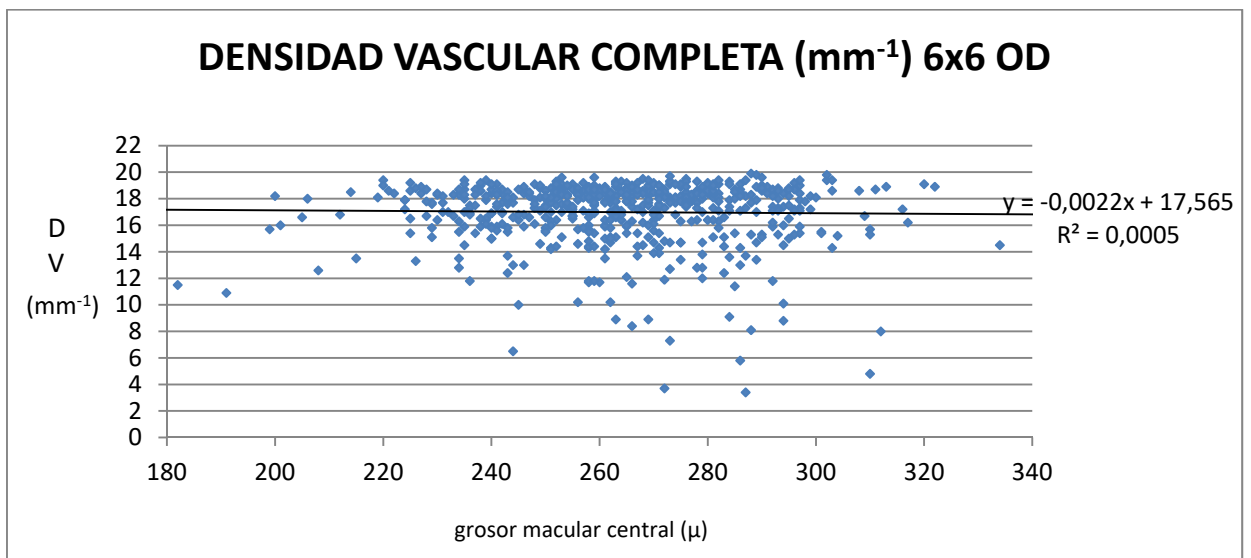


Figura 32: Densidad vascular completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

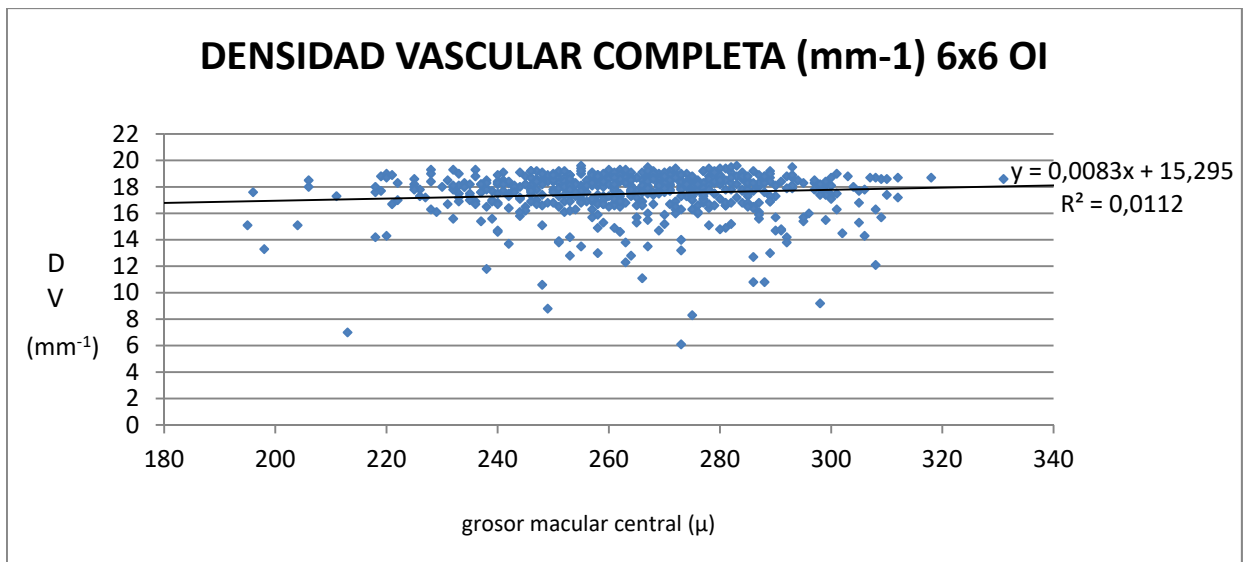


Figura 33: Densidad vascular completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DV al aumentar el grosor macular.

Sus medias en este caso son de $17.5\text{mm}^{-1} (\pm 1.7)$ y $17.1\text{mm}^{-1} (\pm 2.3)$ para grosores $<300\mu$ y grosores $\geq 300\mu$ respectivamente. Se vuelve a demostrar la decreciente influencia del grosor central en estos parámetros.

Nuevamente observamos un cambio de tendencia al analizar la perfusión central (Figura 34,35). Tal y como pasa con la densidad vascular central, el incremento de grosor macular vendrá acompañado por un aumento en la perfusión.

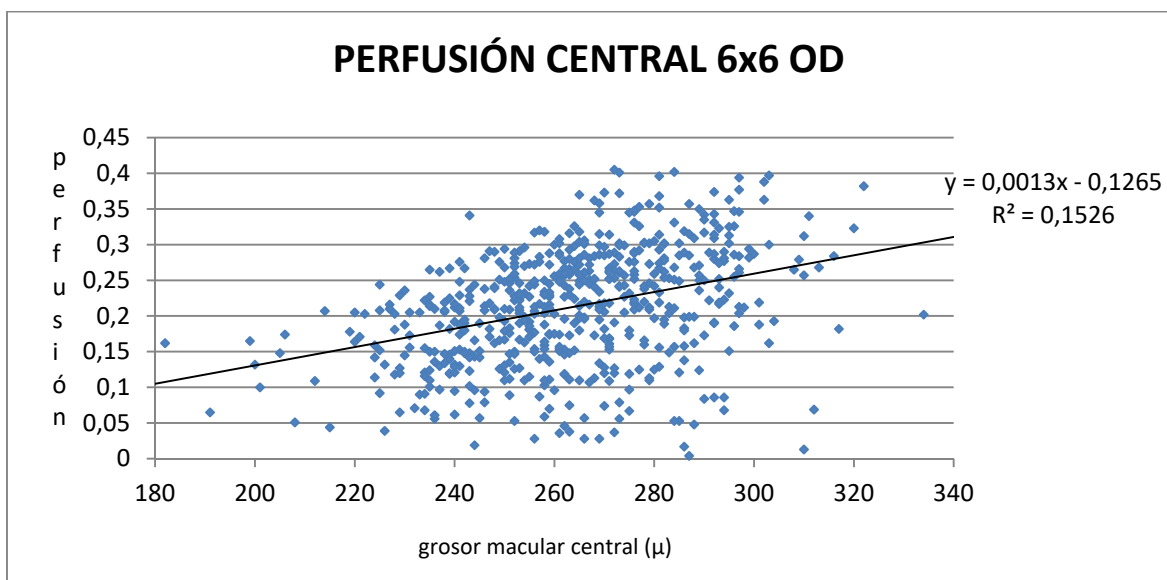


Figura 34: Densidad de perfusión central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

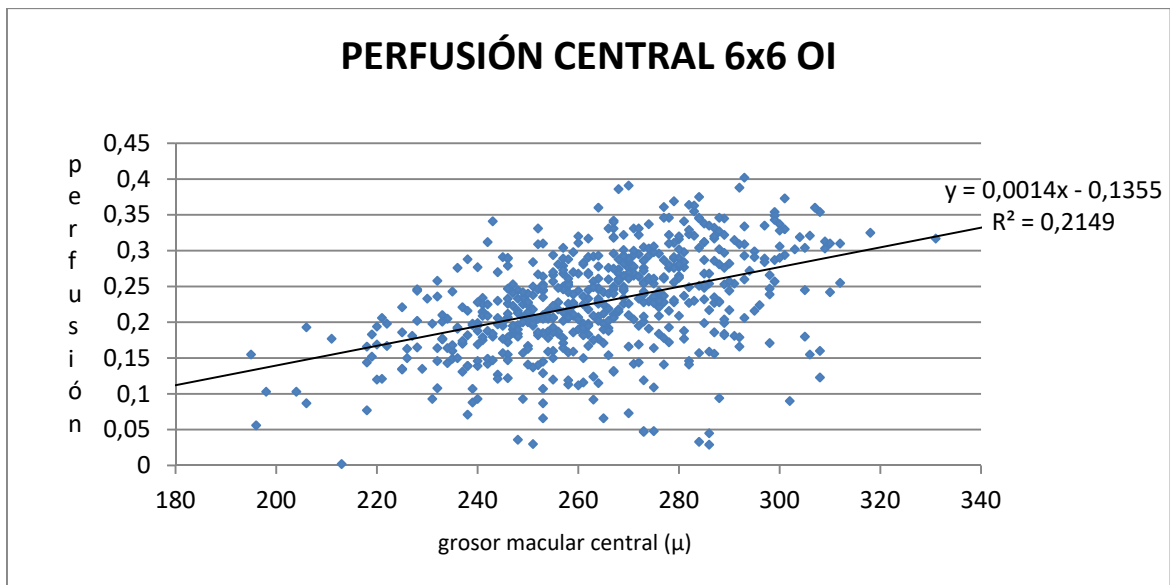


Figura 35: Densidad de perfusión central en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

Numéricamente vemos una vez más corroborada esta tendencia con valores estadísticamente significativos $p < 0.001$.

Los valores medios de perfusión en grosores $< 300\mu$ son de $0.22 (\pm 0.07)$, mientras que en grosores $\geq 300\mu$ son de $0.28 (\pm 0.08)$. Si nos fijamos en la mediana estas diferencias también se aprecian de una forma clara. Siendo de $0.22 (0.18; 0.27)$ para grosores $< 300\mu$ y de $0.3 (0.25; 0.33)$ para grosores $\geq 300\mu$.

Al analizar la perfusión fuera de la zona central de la retina, volvemos a observar la pérdida de influencia en el grosor, tanto en la perfusión interna, como en la perfusión completa. Se puede apreciar claramente en las siguientes gráficas (Figura 36, 37).

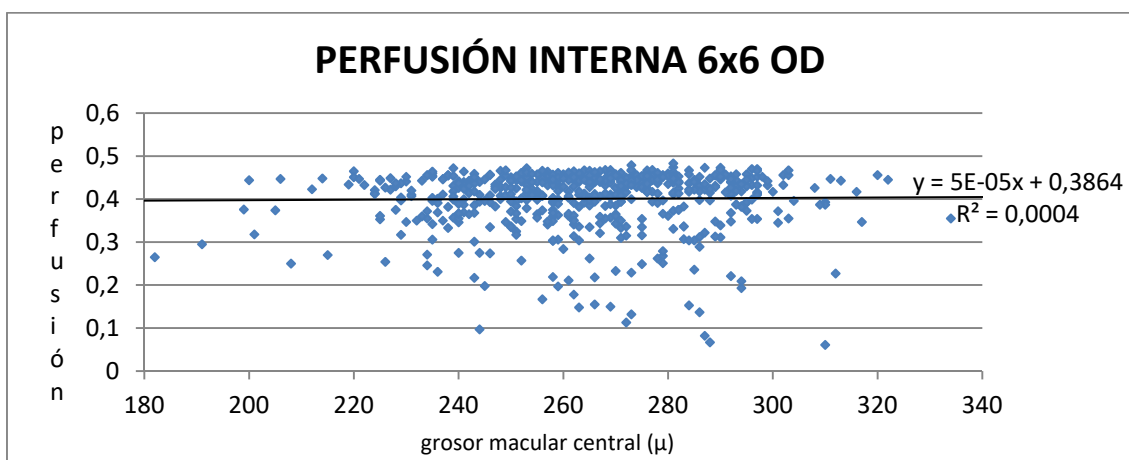


Figura 36: Densidad de perfusión interna en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

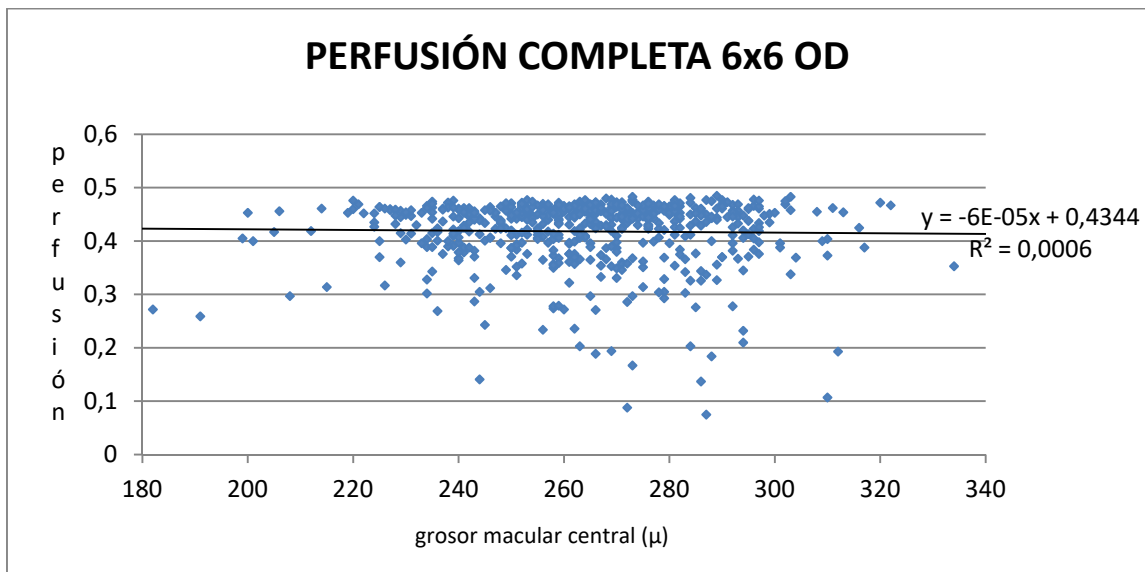


Figura 37: Densidad de perfusión completa en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la DP al aumentar el grosor macular.

Observando los resultados de la Tabla 6, veremos corroborada estadísticamente esta tendencia.

PERFUSION INTERNA	n	1096	1046	50	0.415
	Mean (SD)	0.41 (0.05)	0.41 (0.05)	0.41 (0.06)	
	Median (IQR)	0.43 (0.4; 0.45)	0.43 (0.4; 0.45)	0.43 (0.39; 0.45)	
PERFUSION COMPLETA	n	1096	1046	50	0.297
	Mean (SD)	0.43 (0.05)	0.43 (0.04)	0.42 (0.06)	
	Median (IQR)	0.45 (0.42; 0.46)	0.45 (0.42; 0.46)	0.43 (0.4; 0.46)	

Analizando los parámetros de la FAZ, obtenemos que la distribución en los tres parámetros, es un poco distinta. Tanto área, perímetro y circularidad se verán afectados por el grosor central, aunque de una forma diferente.

El parámetro que más se ve afectado es el del área. Con valores estadísticamente significativos $p < 0.001$

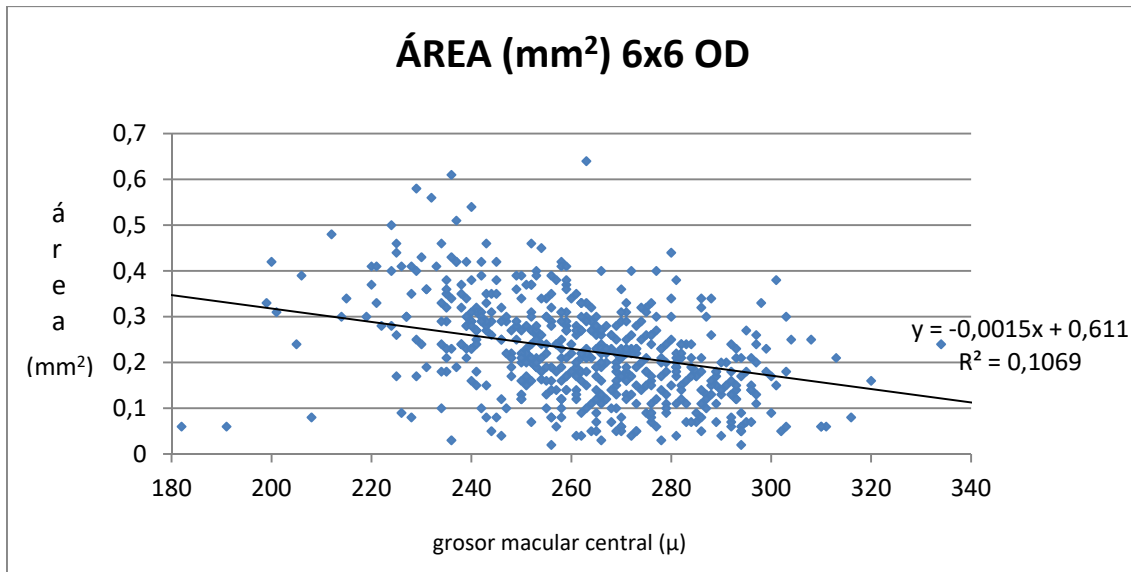


Figura 38: Área de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del área de la FAZ al aumentar el grosor macular.

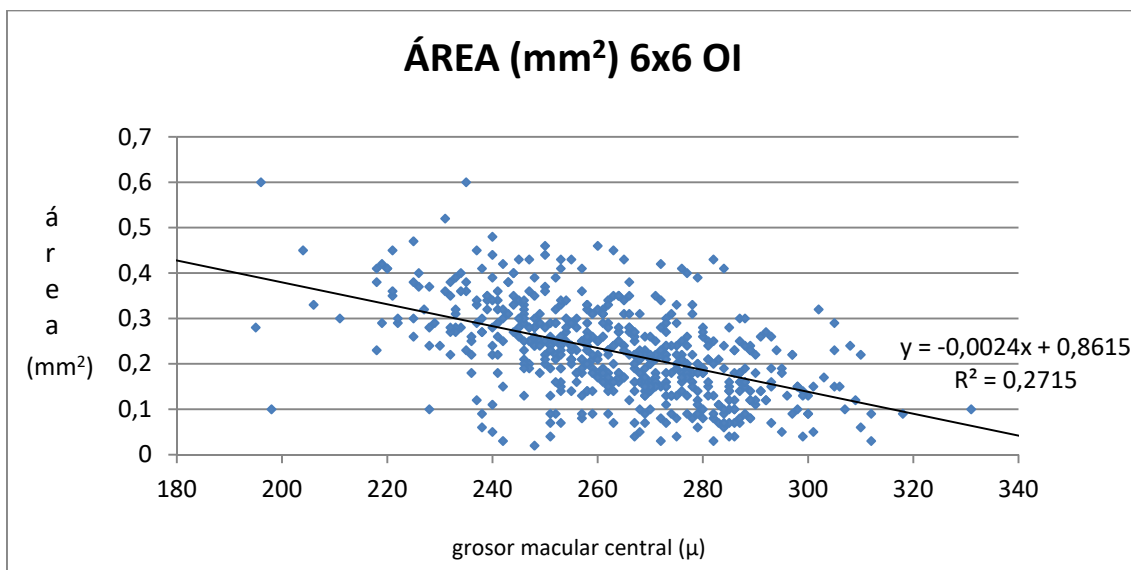


Figura 39: Área de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del área de la FAZ al aumentar el grosor macular.

La media de valores se encontraran en 0.23 (± 0.1) en grosores $< 300\mu$ y en 0.17 (± 0.1) en grosores $\geq 300\mu$.

Al analizar el perímetro, vemos como la línea de tendencia sigue siendo clara (Figura 40, 41). El perímetro disminuye con el aumento del grosor macular. Se trata una vez más de valores estadísticamente significativos, con un valor $p=0.003$.

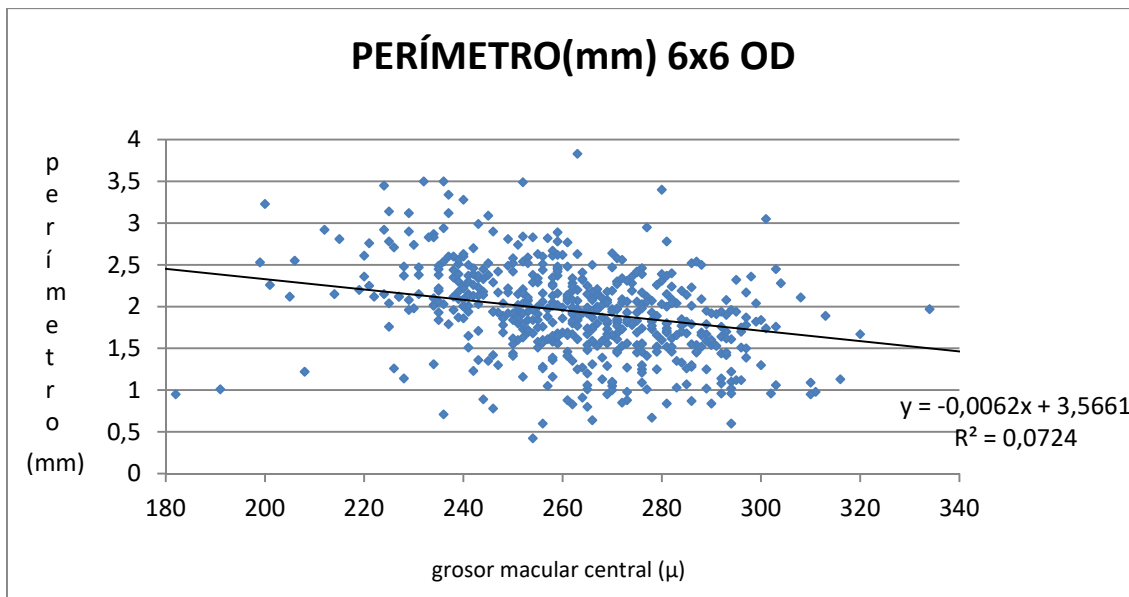


Figura 40: Perímetro de la FAZ en función del grosor macular central, obtenido al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del perímetro de la FAZ al aumentar el grosor macular.

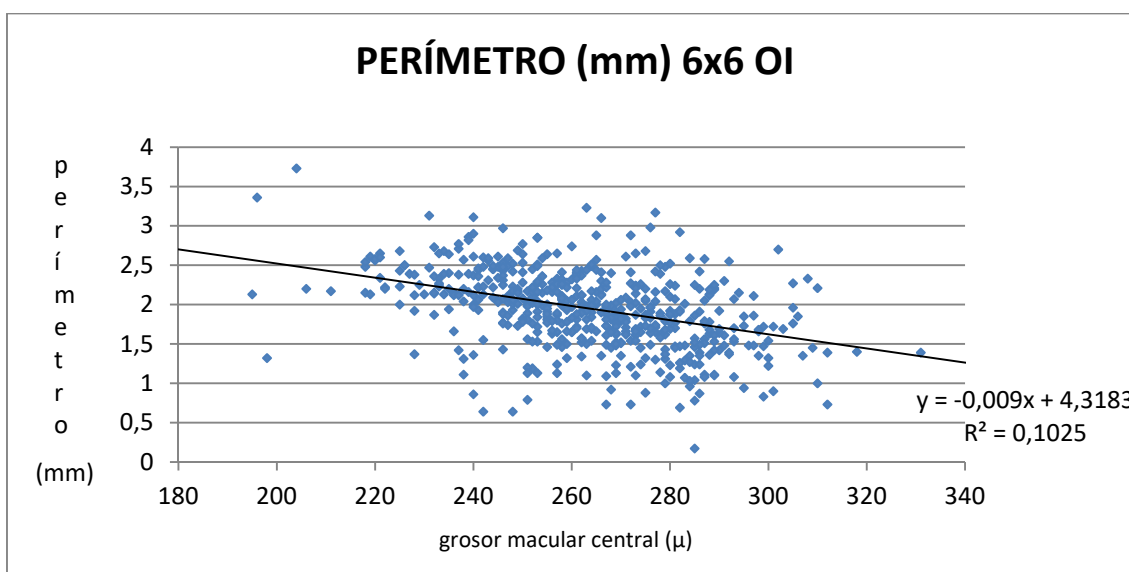


Figura 41: Perímetro de la FAZ en función del grosor macular central, obtenido al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia del perímetro de la FAZ al aumentar el grosor macular.

Lo mismo nos encontramos con la circularidad de la FAZ. La tendencia es clara (Figura 42, 43) y estadísticamente queda corroborado con un valor de $p=0.001$, valor estadísticamente significativo.

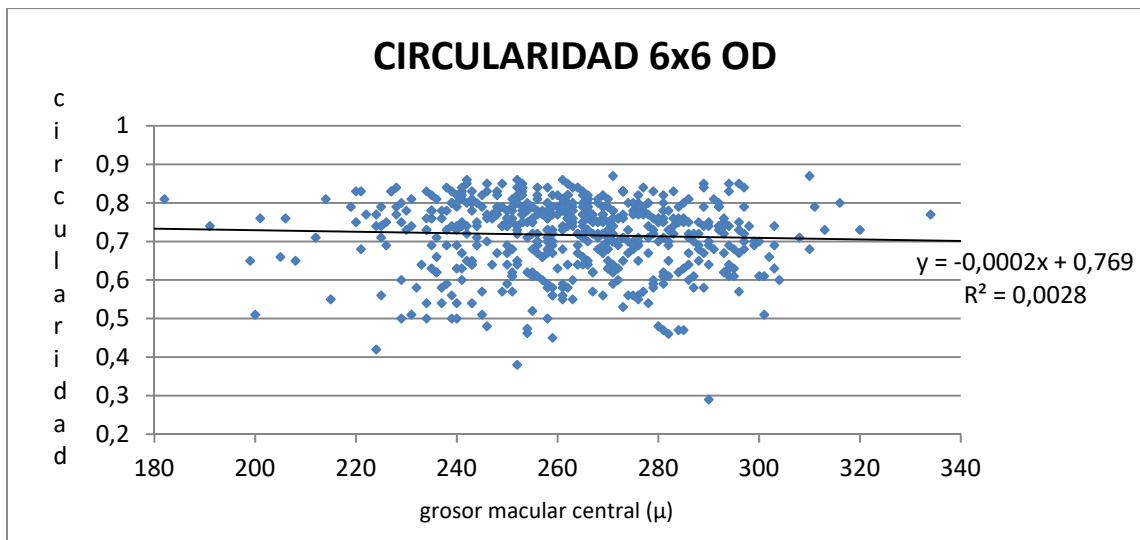


Figura 42: Circularidad de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos derechos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la circularidad de la FAZ al aumentar el grosor macular.

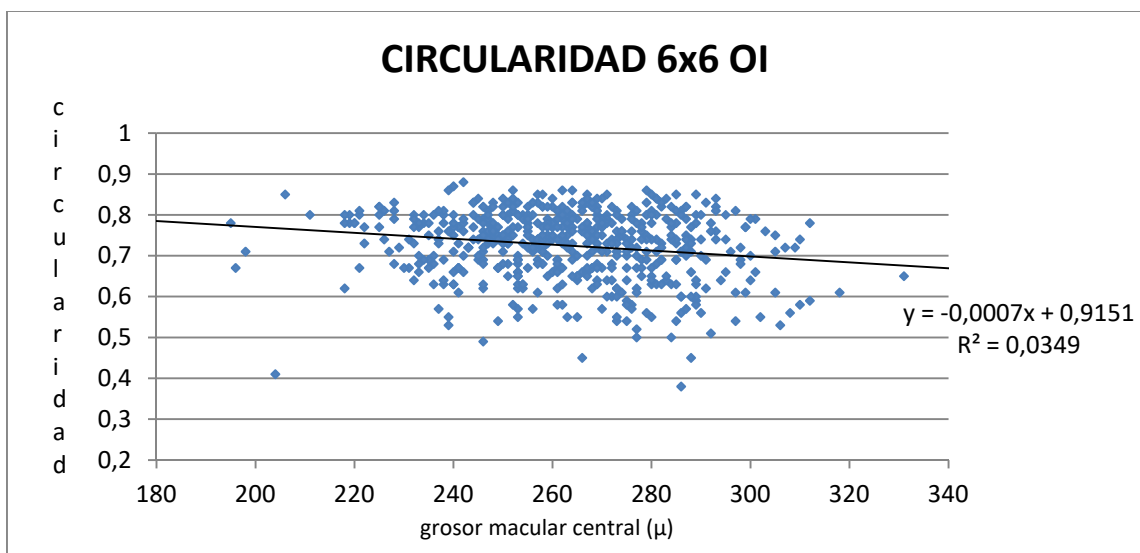


Figura 43: Circularidad de la FAZ en función del grosor macular central, obtenida al analizar los scans 6x6mm de los ojos izquierdos de los pacientes incluidos en el estudio. En esta regresión lineal representada, la línea continua muestra la línea de tendencia de la circularidad de la FAZ al aumentar el grosor macular.

Como resultados más relevantes se podría destacar la mayor influencia del grosor central de la retina en los parámetros que analizan el anillo central. En esta zona, tanto la densidad vascular, como la perfusión se verán más afectadas por el incremento de grosor.

Hay un aumento claro de ambos parámetros al incrementarse el grosor macular.

Analizando los parámetros de la FAZ se destaca que los tres parámetros analizados se verán influenciados de una forma decreciente al incrementarse el grosor. En el caso de la retinopatía diabética, variaciones en la FAZ pueden ser indicadores de progresión. Una circularidad

alterada, por ejemplo, nos puede aportar de una forma rápida y sencilla, que algo está sucediendo en el ojo de nuestro paciente.

Estos aspectos se repiten tanto en el protocolo de escaneo de 3x3mm como en el de 6x6mm.

En los últimos años se han realizado muchos estudios de OCTA para evaluar el estado de la red perifoveal en la DM. La mayoría de estudios se realizan en pacientes con DM tipo II^{17, 18, 19, 20,21, 22}. En este estudio se ha querido evaluar pacientes diabéticos tipo I ya que los pocos estudios que se han realizado con diabéticos tipo I se efectuaron con un número limitado de pacientes^{23, 24, 25}. En muchas ocasiones los pacientes con DM II suelen ser mayores y pueden llevar asociados problemas cardiovasculares, como puede ser la hipertensión. Estas enfermedades asociadas pueden afectar a las medidas de los parámetros de OCTA y a su vez pueden afectar de alguna manera a los valores de densidad o perfusión.

Por este motivo realizar el estudio con pacientes DM I, nos asegura a priori descartar estas posibles alteraciones derivadas de las enfermedades cardiovasculares. Su prevalencia se encuentra en pacientes más jóvenes y en un principio la incidencia de enfermedades cardiovasculares debería ser menor. Encontrar posibles alteraciones en la retina de pacientes con DM I puede ser útil para el posible manejo y tratamiento de estos pacientes. A su vez saber cómo afecta la enfermedad a la retina antes de producir sintomatología o antes de producir alteraciones detectables mediante exploración puede ser un avance importante.

Este tipo de estudio puede servir como herramienta para considerar la realización de la OCTA como prueba de cribaje en pacientes con DM. Se trata de una prueba no invasiva, fácil de realizar y que nos aporta gran cantidad de información sobre la retina del paciente. Actualmente al paciente diabético se les realiza anualmente un control con retinografía para valorar su estado, prueba que se podría considerar insuficiente. Realizando una OCTA o una OCT el control del paciente sería mucho mejor. Se trataría de tener una herramienta que sería de gran ayuda para una posible anticipación terapéutica, sobretodo en pacientes con riesgo de evolucionar la enfermedad o de desarrollar complicaciones.

Se ha querido evaluar la incidencia del grosor macular central en la densidad, perfusión, área y circularidad de la FAZ. Los resultados obtenidos son concluyentes y han evidenciado la relación que mantiene el grosor macular con todos estos valores.

A su vez hemos comprobado la similitud que encontramos en todos estos parámetros, al ser evaluados, tanto con el scan de 3x3 mm, como con el de 6x6mm.

Existe controversia a la hora de comparar estos dos tipos de scan, ya que los scans de 3x3mm permiten visualizar la vasculatura de forma más detallada. Esto implica que la intensidad de flujo es mayor y que los valores en los scans de 3x3 serán mayores.

CONCLUSIONES

Las conclusiones del estudio, teniendo en cuenta los objetivos marcados y la hipótesis de partida, son los siguientes:

- Respecto a los parámetros de OCTA en la red perifoveal capilar encontramos
 - La densidad vascular central y la perfusión central son los parámetros que se ven más afectados por el incremento de grosor macular central. La densidad y la perfusión son mayores a medida que el grosor macular se ve incrementado.
 - Todos los valores de densidad y perfusión, ya sean interna o completa, se ven incrementados con el aumento de grosor macular central.
- En cuanto a los parámetros de la FAZ, obtenemos que los tres parámetros analizados disminuyen con el aumento del grosor macular central. Siendo la circularidad de la FAZ el parámetro que se ve más afectado por el aumento de grosor.
- No se han evidenciado grandes diferencias entre los valores encontrados al evaluar los scans de 3x3mm y de 6x6mm. Para el objetivo del estudio ambos valores son útiles para su análisis.
- Queda constatado la gran utilidad de la OCTA en el análisis de la red perifoveal capilar.

Se trata de una prueba no invasiva, fácil de realizar y rápida, que dada la gran cantidad de información que aporta podría ser tenida en cuenta, como herramienta de cribado en pacientes con diabetes mellitus.

REFLEXIÓN PERSONAL SOBRE TFM

Como reflexión principal me gustaría remarcar la importancia de intentar desarrollar e invertir en la investigación. En nuestro caso, los pacientes diabéticos, pueden sufrir a lo largo de su vida diferentes patologías derivadas de la diabetes.

Simplemente con la realización de un OCTA se puede evaluar el estado real de la retina de un paciente. No hay necesidad de esperar a que el paciente presente sintomatología o que se evidencie algún tipo de patología en una retinografía. Quizá en ese momento ya sea tarde para intentar revertir la situación.

Saber qué está pasando en las diferentes etapas de la DM, es más que interesante a la hora del manejo del paciente y del desarrollo de nuevos tratamientos.

También me gustaría mencionar la importancia del saber trabajar en grupo y dentro de una buena organización para obtener mayores y mejores resultados. Puede sonar a tópico pero cuando se logra trabajar dentro de un grupo bien organizado y con un buen ambiente los resultados que se obtienen son de mayor y mejor calidad. En nuestro caso en concreto, hemos sabido formar una pequeña familia desde el principio del proyecto y creo que eso ha dado sus frutos. Se han presentado múltiples exposiciones en congresos tanto nacionales como internacionales y se han llegado a publicar dos papers^{26, 27}. Actualmente hay un tercer paper en revisión y varias tesis en proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Song SJ, Wong TY. Current concepts in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J* 2014;38:416–425.
2. Klein BEK, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:1261–1265.
3. Zhang K, Ferreyra HA, Grob S, et al. Diabetic Retinopathy: Genetics and Etiologic Mechanisms. In: *Retina Fifth Edition.*; 2012.
4. Shah C. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian J Med Sci* 2008;62:500–519.
5. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Angiography With Optical Coherence Tomography. *Clin Sci* 2012;20:3116–3121.
6. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160:35-44.e1.
7. David Huang, Eric A. Swanson, Charles P. Lin, Joel S. Schuman, William G. Stinson, Warren Chang, Michael R. Hee, Thomas Flotte, Kenton Gregory, Carmen A. Puliafito, and James G. Fujimoto. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991 Nov 22; 254(5035): 1178–1181.
8. Gass JDM. A Fluorescein Angiographic Study of Macular Dysfunction Secondary to Retinal Vascular Disease: III. Hypertensive Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1968;80:569–582.
9. K A Kwiterovich, M G Maguire, R P Murphy, A P Schachat, N M Bressler, S B Bressler, S L Fine. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. 1991 Jul;98(7):1139-42. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32165-1.
10. Silke Aumann, Sabine Donner, Jörg Fischer, and Frank Müller. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3
11. Makita S, Kurokawa K, Hong Y-J, et al. Noise-immune complex correlation for optical coherence angiography based on standard and Jones matrix optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2016;7:1525.
12. Kim DY, Fingler J, Werner JS, et al. In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2011;2:1504.
13. Justice J. Fluorescein angiography. *Int Ophthalmol Clin* 1976;16:33–39
14. Richard F. Spaide, James G. Fujimoto, Nadia K. Waheed, Srinivas R. Sadda, and Giovanni Staurenghi. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018 May; 64: 1–55.
15. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, et al. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol* 2018;186:25–31.

16. Sambhav K, Grover S, Chalam K V. The application of optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Surv Ophthalmol* 2017;62:838–866.
17. Cao D, Yang D, Huang Z, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55:469–477.
18. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, et al. Optical coherence tomographic angiography in type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:306–312.
19. Lupidi M, Coscas G, Coscas F, et al. Retinal Microvasculature in Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Automated Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Assessment. *Ophthalmic Res* 2017;58:131–141.
20. Tang FY, Ng DS, Lam A, et al. Determinants of Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Patients with Diabetes. *Sci Rep* 2017;7:1–10.
21. Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, et al. Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2019;103:452–456.
22. Onishi AC, Nesper PL, Roberts PK, et al. Importance of considering the middle capillary plexus on OCT angiography in diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:2167–2176.
23. Vujosevic S, Toma C, Villani E, 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;2019.
24. Rodrigues TM, Marques JP, Soares M, et al. Macular OCT-angiography parameters to predict the clinical stage of nonproliferative diabetic retinopathy: an exploratory analysis. *Eye* 2019;33:1240–1247.
25. Gozlan J, Ingrand P, Lichtwitz O, et al. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography. *Med (United States)* 2017;96.
26. Javier Zarranz-Ventura, Marina Barraso, Anibal Alé-Chilet, Teresa Hernandez, Cristian Oliva, Jesus Gascón, Anna Sala-Puigdollers, Marc Figueras-Roca, Irene Vinagre, Emilio Ortega, Enric Esmatjes and Alfredo Adan. Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: a large scale prospective trial. *BMC Medical Imaging* volume 19, Article number: 91 (2019)
27. Marina Barraso, Anibal Alé-Chilet, Teresa Hernández, Cristian Oliva, Irene Vinagre, Emilio Ortega, Marc Figueras-Roca, Anna Sala-Puigdollers, Cristina Esquinas, Enric Esmatjes, Alfredo Adán and Javier Zarranz-Ventura. Optical Coherence Tomography Angiography in Type1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy. *Trans Vis Sci Tech.* 2020;9(10):34
arvojournals.org

