



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

“DENSIDAD VASCULAR Y ZONA AVASCULAR FOVEAL MEDIDAS
MEDIANTE ANGIOGRAFÍA DE OCT EN PACIENTES CON RETINOPATÍA
DIABÉTICA NO PROLIFERATIVA Y PACIENTES SANOS ATENDIDOS EN
EL INO EN 2019”

Nombre del Autor: Dra. Claudia Eliana Echavarría Gálvez

Nombre del Asesor: Dr. Pedro Augusto Muro Mansilla

Lima-Perú

2019

1.- RESUMEN:

Introducción: La angiografía-OCT es una técnica de imagen no invasiva, proporciona imágenes tridimensionales y de alta resolución de los diferentes plexos capilares de la retina. A través de este método podemos evaluar adecuadamente los plexos capilares de la retina e identificar cambios tempranos patológicos. Los pacientes diabéticos presentan alteración en la vasculatura retiniana por lo que la angiografía- OCT puede ser el método adecuado para evaluar cambios tempranos a este nivel.

Objetivo: Evaluar la diferencia en la densidad vascular y el área de la zona avascular foveal (ZAF) en el plexo capilar superficial de la retina entre pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y pacientes sin retinopatía diabética atendidos en el INO en 2019 mediante la angiografía-OCT del equipo Zeiss Cirrus HD a través del software angioplex.

Métodos: Es un estudio observacional, transversal. Se evaluará a pacientes atendidos en el instituto Nacional de Oftalmología (INO). Se clasificarán en 2 grupos: pacientes con retinopatía diabética no proliferativa leve-moderado y pacientes sin retinopatía diabética. Ah ambos grupos se les tomara el examen de la angiografía-OCT del equipo Zeiss Cirrus HD a través del software angioplex, este programa nos evalúa la densidad relativa del flujo vascular y el área de la zona avascular foveal en mm². Ambos resultados se compararán.

Resultados esperados: Se espera que la densidad vascular superficial sea menor en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa, y que el área ZAF sea mayor en pacientes diabéticos comparados a los controles.

Palabras claves: Densidad vascular, zona avascular foveal

2.- INTRODUCCIÓN:

La retina es un tejido neuroepitelial, con un área de 1206mm². Se divide en dos porciones: la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina. A nivel histológico, se divide en 10 capas; siendo la capa más interna la membrana limitante interna y la más externa el epitelio pigmentario de la retina (1). Adicionalmente dentro de los hallazgos histológicos se han identificado cuatro plexos capilares retinianos diferentes, y sólo tres de ellos son considerados en el área de la mácula: el superficial, el interno y el profundo (2-4). La retina recibe irrigación de dos sistemas circulatorios: los vasos retinianos y los vasos coroideos, los cuales derivan de la arteria oftálmica (1). El drenaje venoso se da a través de la vena oftálmica. Existen varios métodos para evaluar la vasculatura retiniana, siendo la angiografía con fluoresceína el Gold estándar (5).

La angiografía con fluoresceína (FA) cuenta con dos bases elementales, la luminiscencia y la fluorescencia (6). El colorante empleado en la angiografía es la fluoresceína sódica, que se difunde velozmente a través de la coriocapilaris y permite contemplar la vasculatura retiniana (6). La fluoresceína absorbe la luz en el rango azul de longitudes de onda a 465nm y emite la luz a 600 nm, la cual, es captada por la cámara de angiografía cuando se utiliza los filtros de excitación y absorción (6). Las imágenes secuenciales que se van obteniendo desde el momento de la inyección del medio de contraste, permiten evaluar los hallazgos de hiperfluorescencia o hipofluorescencia gracias a lo cual permiten el diagnóstico y seguimiento de numerosas enfermedades vasculares y exudativas de la retina (6); no obstante, es un método invasivo y se han descrito efectos adversos secundarios al contraste (7).

Los efectos leves incluyen las náuseas y los vómitos, y en los graves se han descrito tromboflebitis, urticaria, síncope, edema laríngeo, y broncoespasmo; requiriendo los tres últimos un tratamiento médico inmediato (6). Debido a estos efectos adversos, la angiografía con fluoresceína no es ideal en pacientes que requieren exámenes de seguimiento frecuentes o de aquellos que no toleren la inyección intravenosa (8). Así mismo, la FA no puede evaluar el flujo sanguíneo o la densidad vascular (DV) en los diferentes plexos (9), debido a su incapacidad de detectar el flujo sanguíneo en pequeños vasos y la dificultad de penetrar en capas más profundas de la retina (10).

Actualmente se cuenta con un método novedoso, la angiografía por tomografía de coherencia óptica(OCT-A), hallándose seis modelos de OCT-A, el Nidek Angio Scan, Angio Vue, Angio expert, Triton OCT, Spectralis OCT y el Angioplex; cada uno con sus características diferenciales, entre ellas: la exploración por segundo, el movimiento de los ojos, fuente de luz y segmentación, entre otras (6). La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), proporciona imágenes no invasivas de la red capilar y la zona avascular foveal (ZAF) (7-11). Mediante su alta resolución axial, la OCT-A detecta el flujo sanguíneo y visualiza los vasos sanguíneos en varios niveles de la retina sin la inyección de un contraste (12), lo cual es una característica difícil de lograr con la angiografía convencional (13-14). La OCT –A proporciona una medición automática y una excelente repetitividad de las mediciones a nivel macular (15-17), permitiendo evaluar y medir la zona foveal avascular a nivel de los diferentes plexos (18). Esta zona se evidencia cuando la red capilar foveal forma un anillo en el margen de la fovea, que produce una región libre de capilares (19).

Adicionalmente la OCT-A nos permite evaluar cuatro capas vasculares: el plexo vascular superficial (células ganglionares y de fibras nerviosas), el plexo capilar profundo (capilares en las capas plexiforme interna y externa), retina externa (Fotorreceptores, a través de los índices

de perfusión) y la coriocapliaris (6). Así mismo La OCT-A nos permite obtener la cuantificación in vivo de la densidad vascular (DV) y el área de zona avascular foveal que es útil en la detección y seguimiento de la progresión de la retina en enfermedades vasculares como oclusión de vena retiniana, retinopatía diabética, entre otras (20-23).

Las enfermedades retino vasculares como la retinopatía diabética amenazan la visión, debido a que afectan la microvasculatura retinal, por modificación de la zona avascular foveal (24-25). Se ha observado que la densidad vascular disminuye en etapas tempranas de retinopatía diabética, a medida que avanza el grado de compromiso de la retinopatía diabética, se registra una disminución progresiva de la densidad vascular (24-25). En caso de la zona avascular foveal, se observó que aumenta en sujetos con retinopatía diabética no proliferativa debido a la isquemia a nivel macular (25).

En pacientes con retinopatía diabética evaluados mediante OCT-A, Se han reportado hallazgos como anomalías de coriocapilares, anomalías microvasculares retinianas (microaneurismas), remodelación vascular adyacente a la zona avascular foveal (ZAF), tortuosidad y dilatación capilar (25). Otro estudio comparo el OCT-A y la angiografía con fluoresceína (FA), cuyos datos mostraron que la OCT-A comparado con la FA (11), encontró la profundidad retiniana exacta de la mayoría de los microaneurismas, apoyando la utilidad de OCT-A en la evaluación de ZAF y el área intercapilar perifoveal, la OCT-A también detectó con éxito otras anomalías que no eran evidentes en la FA, como áreas de ausencia de perfusión retiniana, reducción de la densidad capilar y aumento de la tortuosidad del vaso (11).

Existen diversos estudios publicados en pacientes con retinopatía diabética utilizando los diferentes equipos y software de la OCT-A. Munk y col. (26) Evaluaron cuatro de los diferentes equipos de OCT-A: Topcon DRI-OCT triton Swept source OCT, Optovue RTVue-XR, Prototipo Spectralis OCT2, Heidelberg-Engineering y el Zeiss Cirrus 5000 HD OCT; en pacientes sanos, y concluyeron que los diferentes dispositivos utilizan diversos enfoques para obtener imágenes de alta resolución. Dentro de los diferentes equipos estudiados, el equipo Zeiss mostró tener características superiores a las demás y mejor mediana. La conclusión del estudio fue que cada dispositivo utiliza diferentes enfoques para ofrecer una resolución óptima de alta resolución.

Gildea y col. (27) Realizaron una revisión sistemática del uso de la OCT-A en pacientes con retinopatía diabética, donde compararon diversos estudios. En la mayoría de ellos se utilizó el AngioVue, reportando una disminución en la densidad vascular superficial en pacientes con retinopatía diabética y un aumento en el área de la zona ZAF, de modo que mostraron que la OCT-A tiene la capacidad de visualizar con precisión la microvasculatura retiniana, analiza cuantitativamente la neo vascularización, la baja perfusión capilar y la isquemia macular en ojos con retinopatía diabética, Adicionalmente los resultados de la RS permitieron detectar cambios tempranos micro vasculares en pacientes con retinopatía diabética no evidenciada clínicamente.

Samara y col. (28) Compararon pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa en sus diferentes estadios con pacientes sanos, utilizando el equipo AngioVue OCT-A. Reportaron un aumento de la zona avascular foveal en los diferentes plexos tanto en la superficial (0,427 mm² vs 0,275 mm²) y en la profunda (0,616 mm² vs 0,372), comparada con pacientes sanos. Igualmente, evidenciaron una disminución de la densidad vascular

superficial (49.44% vs 55.09%) y en la profunda (56.65% vs 61.32%) comparada con los controles.

Takase y col. (29) Evaluaron la zona ZAF mediante el equipo AngioVue OCT-A, en pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus, reportando que la zona ZAF tiene mayor área en la población de diabéticos, aún sin presentar retinopatía diabética clínica evidente en comparación con pacientes sanos (0,38mm² vs 0,25mm²). Di y col (30), evaluaron la zona ZAF en pacientes con Retinopatía diabética, dividida en sus diferentes estadios comparada con pacientes sanos; reportando un área ZAF mayor en pacientes con retinopatía diabética comparada con los controles (0,40mm² vs 0,36mm²).

Shen y col (12), evaluaron la densidad vascular superficial, medido mediante el equipo AngioVue OCT-A; en pacientes adultos con retinopatía diabética no proliferativa leve comparada con pacientes sanos (41 ojos de pacientes sanos y 49 ojos con retinopatía diabética no proliferativa leve), reportando una disminución de la densidad vascular superficial en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa comparada con pacientes sanos (47.82% vs 54.10%).

Hoy en día se busca un método que puede reemplazar la angiografía con contraste debido a los efectos adversos mencionados, además en el Perú no existe ningún trabajo previo donde se demuestre estos valores, así mismo estos datos solo podrán ser extrapolados al mismo instrumento con el que se realice el estudio. Por lo tanto, consideramos importante investigar y comparar los valores del plexo superficial retinal y la zona avascular foveal mediante la OCT-A en pacientes sin retinopatía diabética y pacientes con retinopatía diabética no proliferativa. Este es un método novedoso, fácil de realizar, sobretodo, no necesita el uso previo de colorante como la fluoresceína. Por lo antes mencionado, nos planteamos:

¿Cuál es la diferencia en la densidad vascular y la zona avascular foveal en el plexo capilar superficial de la retina medida mediante angiografía por OCT del equipo de Zeiss Cirrus HD a través del software angioplex, entre pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y pacientes sanos atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología entre febrero a abril del 2019?

3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS E DEL ESTUDIO:

3.1 Hipótesis:

Existe diferencia en la densidad vascular y la zona avascular foveal (ZAF) en el plexo capilar superficial de la retina medida mediante angiografía de OTC del equipo Zeiss Cirrus HD a través del software angioplex entre pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y pacientes sin retinopatía diabética atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología, entre febrero a abril del 2019.

3.2 Objetivo general:

Evaluar la diferencia en la densidad vascular y el área de la zona avascular foveal (ZAF) en el plexo capilar superficial de la retina entre pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y pacientes sin retinopatía diabética medidas mediante angiografía de OTC del equipo Zeiss Cirrus HD, en el INO entre febrero a abril del 2019.

3.3 Objetivos específicos:

Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y pacientes sin retinopatía diabética medidas mediante angiografía de OCT del equipo Zeiss Cirrus HD, en el INO entre febrero a abril del 2019

Establecer una base normativa para el plexo superficial y la zona avascular foveal mediante la angiografía de OCT en pacientes sin retinopatía diabética, medidas mediante angiografía de OCT del equipo Zeiss Cirrus HD en el INO entre febrero a abril del 2019

Evaluar los cambios a nivel del plexo capilar superficial y la zona avascular foveal mediante angiografía por OCT en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa medidas mediante angiografía de OCT del equipo Zeiss Cirrus HD, en el INO entre febrero a abril del 2019

Evaluar los grados de compromiso a nivel del plexo capilar superficial y la zona avascular foveal con la progresión de la retinopatía diabética no proliferativa, mediante angiografía de OCT en pacientes con retinopatía diabética, medidas mediante angiografía de OCT del equipo Zeiss Cirrus HD, en el INO entre febrero a abril del 2019

4. METODOLOGÍA:

4.1 Diseño general del estudio:

Observacional, transversal.

Se evaluará a pacientes atendidos en el INO. Los pacientes se clasificarán en dos grupos: Pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (grupo 1). Pacientes sanos, así como AVMC 20/20 (grupo 2). Se cuantificará la densidad vascular y la zona avascular foveal mediante el software AngioPlex del equipo Zeiss Cirrus HD en ambos grupos.

4.2 Población de interés, y criterios de elegibilidad:

Se evaluará a pacientes atendidos en el INO en el año 2019. Se dividirán en dos grupos, pacientes sanos y pacientes con retinopatía diabética.

GRUPO 1: Pacientes con retinopatía diabética no proliferativa

4.2.1 Criterios de inclusión:

Pacientes con edad mayor de 18 años o más.

Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II.

Pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa, diagnóstico de acuerdo al estudio Early treatment diabetic retinopathy study (31)

Agudeza visual mejor corregida a 20/80

Presión intraocular normal.

4.2.2 Criterios de exclusión:

Presentar otra patología ocular como agujero macular, degeneración macular, entre otras, que no sea retinopatía diabética.

Error refractivo mayor o igual 6 dioptrías.

4.2.3 Criterios de eliminación:

Pobre imagen de la zona macular medido por la OCT-A, por aumento de artefactos o pacientes con opacidad de medios como cataratas.

GRUPO 2: Pacientes sin Retinopatía diabética

4.2.3 Criterios de inclusión:

Pacientes con edad de 18 años o más.

Agudeza visual mejor corregida de 20/20.

Presión intraocular normal.

4.2.4 Criterios de exclusión:

Error refractivo de 6 dioptrías o más

Sin historia o evidencia clínica de patología retinal o corneal.

4.2.4 Criterios de eliminación:

Pobre imagen de la zona macular medido por la OCT-A, por aumento de artefactos o pacientes con opacidad de medios como cataratas.

4.3 Muestreo:

4.3.1 Unidades de muestreo:

La unidad de muestreo serán los ojos de los pacientes incluidos en el estudio. Para ambos grupos serán incluidos los pacientes que luego de ser atendidos en el servicio de consulta general y retina, cumplan los criterios de inclusión y exclusión y acepten participar en el estudio.

4.3.2 Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Se incluirán en el estudio a todos los pacientes que no presenten ninguna comorbilidad a nivel retinal y los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa leve-moderada que acepten la realización de una angiografía-OCT.

4.4 Tamaño de la muestra:

4.4.1 Cálculo del tamaño de muestra:

Se requerirá un tamaño muestral de 52 ojos para el grupo 1 y 52 ojos para el grupo 2, utilizando la desviación estándar esperada para el grupo 1 de 4,62% y para el grupo 2 de 2,10%, con una razón entre tamaños muestrales de 1,00 y un nivel de confianza del 95%¹².

Se utilizó la fórmula para comparación de medias, del programa Epidat versión 4.2

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{\left[\frac{1}{[P_1^*(1-P_1^*)]} + \frac{1}{[P_2^*(1-P_2^*)]} \right]}{[\log_e(1-\delta)]^2}$$

4.5 Variables del estudio:

4.5.1 Variable desenlace (dependiente) y covariable principal (independiente):

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Criterios de Medición	Tipo de variable y escala de medición	Instrumentos
Densidad vascular en plexo superficial	El plexo superficial se representa por vasos retinales largos localizados en las capas más internas, la cual se encuentra desde 3 μm por debajo de la Membrana limitante interna hasta 15 μm por debajo de la plexiforme Interna con una medida promedio de 120 μm	Mediante la realización del angio-OCT a través del programa angioplex, se obtendrá el resultado en porcentaje del área vascular sobre unidad de área total en el plexo retinal superficial dividido como fovea y parafovea.	Fovea: área del anillo interno de 1 mm Parafovea: área del anillo de 3 mm, sin incluir la fovea Total: área foveal y parafoveal	Valores numéricos del 0 al 100%	Numérica Continua Escala razón	Resultado de angio-OCT
Área de la Zona avascular foveal (ZAF)	zona a nivel foveal sin la presencia de vasos	Mediante la realización del angio-OCT a través del programa angioplex, se obtendrá el área	Fovea: área del anillo interno de 1 mm	Valores numéricos del 0 al 1 mm ²	Numérica Continua Escala razón	Resultado de angio-OCT

		avascular foveal en mm2.				
--	--	-----------------------------	--	--	--	--

4.5.2 Otras variables relevantes:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Criterios de medición	Tipo de variable	Instrumentos
Edad	Tiempo de vida de una persona.	Número que se reporta en el ítem “edad” en la hoja de filiación de la historia clínica.		Grupo 1: De 18 a 39 años Grupo 2: De 40 a 59 años. Grupo 3: > 60 años	Categorica Politómica Escala ordinal	Ficha de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Dato registrado en la hoja de filiación de la historia clínica como “F” para femenino y “M” para masculino.		“F”: Femenino “M”: Masculino	Categorica Dicotómica Escala nominal	Ficha de recolección de datos
Retinopatía diabética	Afectación de los vasos sanguíneos debido a la hiperglicemia en pacientes con diabetes mellitus.	Dato registrado en la Historia clínica con el diagnóstico de Retinopatía diabética no proliferativa		RDNP Leve: solo microaneurismas. RDNP moderada: más que microaneurismas y menos que RDNP severa. RDNP severa: hemorragias intrarretinianas,	Categorica Politómica Escala Nominal	Ficha de recolección de datos

				rosarios venosos, anomalías vasculares intrarretinianos.		
--	--	--	--	---	--	--

4.6 Procedimientos del estudio:

4.6.1 Preparación e implementación

Se realizará la toma de angiografía-OCT a todos los pacientes que acudan al departamento de retina y consulta general que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Así mismo se obtendrán los datos de cada una de las variables solicitadas para cada uno de estos grupos los cuales serán ingresados a la ficha de recolección elaborada por el investigador (ANEXO 1).

4.6.2 Tamizaje y enrolamiento

A los pacientes que acudan al servicio de consulta general y al departamento de retina y cumplan los criterios de inclusión y exclusión, se les explicará el motivo del estudio, pacientes que acepten participar en el estudio serán incluidos.

4.6.3 Recolección de datos (e Instrumentos a utilizar)

Se recolectarán los datos de las variables directamente del programa angioPlex a través de una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador (ANEXO 1).

4.7 Aspectos éticos

Se solicitará la aprobación del estudio por el comité de ética del Instituto Nacional de Oftalmología. Se realizará un consentimiento informado por escrito (ANEXO 2) explicando que se realizará un examen de angiografía-OCT.

4.8 Procesamiento y análisis estadístico

Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 24. Se obtendrán las frecuencias, porcentajes, promedios y desviación estándar de las variables de densidad vascular y área avascular foveal para cada grupo etario. Se comparará las medianas y los rangos intercuartílicos de la densidad de los capilares parafoveales. Las comparaciones entre los dos grupos se realizarán mediante la prueba de t de student si la distribución es normal y la prueba de U de Mann-Whitney si la distribución no es normal, para hallar significancia estadística se considerará un nivel de confianza mayor de 95 %, con un $p < 0.05$.

5. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA:

- 1.- Rojas S, Sánchez J. Manual de retina médica y quirúrgica. 1ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer;2018.
- 2.- Gariano RF, Iruela-Arispe ML, Hendrickson AE. Vascular development in primate retina: comparison of lamellar plexus formation in monkey and human. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;(35):3442–55.
- 3.- Tan PEZ, Yu PK, Balaratnasingam C, Cringle SJ, Morgan WH, McAllister IL, et al. Quantitative Confocal Imaging of the Retinal Microvasculature in the Human Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5728
- 4.- Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45.
- 5.- Novotny HR, Alvis DL. A Method of Photographing Fluorescence in Circulating Blood in the Human Retina. *Circulation.* 1961;24(1):82-6.
- 6.- Mesa EV, Goyeneche HFG, Malo LCM. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica. *SCO* 2018;(51):9.
- 7.- Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9): 211-23.
- 8.- Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography Angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):84–92.
- 9.- Do DV, Gower EW, Cassard SD, Boyer D, Bressler NM, Bressler SB, et al. Detection of New-Onset Choroidal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2012;119(4):771-8
- 10.- Gao SS, Jia Y, Zhang M, Su JP, Liu G, Hwang TS, et al. Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):27-36.
- 11.- de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.*2015;35(11):2364-70.
- 12.- Shen C, Yan S, Du M, Zhao H, Shao L, Hu Y. Assessment of capillary dropout in the superficial retinal capillary plexus by optical coherence tomography angiography in the early stage of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmology.*2018;18(1):113
- 13.- Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2196-03.

14. Pechauer AD, Jia Y, Liu L, Gao SS, Jiang C, Huang D. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5): 3287-91.
15. Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.*2015;35(11):2353-63.
- 16.- Wei E, Jia Y, Tan O, Potsaid B, Liu JJ, Choi W, et al. Parafoveal Retinal Vascular Response to Pattern Visual Stimulation Assessed with OCT Angiography. Solomon SG, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(12):81343
- 17.- Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.*2012;20(4):4710.
- 18.- Spaide RF, Curcio CA. Evaluation of Segmentation of the Superficial and Deep Vascular Layers of the Retina by Optical Coherence Tomography Angiography Instruments in Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol.*2017;135(3):259.
- 19.- Provis JM, Sandercoe T, Hendrickson AE. Astrocytes and Blood Vessels Define the Foveal Rim during Primate Retinal Development. *IOVS.* 2000;41(10):10.
- 20.- Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT Angiography in Healthy Human Subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.*2014;45(6):510-5.
- 21.- Thorell MR, Zhang Q, Huang Y, et al. Swept-source OCT angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(5):369–80.
- 22.- Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. *Retina.* 2016;36(11):2039-50
- 23.- Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and Choroidal Microvasculature Imaging with Ultrahigh Speed OCT Angiography. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e81499
- 24.- Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, Park SS, Morse LS, Schwartz DM, et al. Noninvasive Imaging of the Foveal Avascular Zone with High-Speed, Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2012;53(1):85.
- 25.- Lima-Gómez V, Razo Blanco-Hernández DM, Somilleda-Ventura SA. Comparación de la densidad capilar parafoveal entre sujetos sanos y diabéticos con y sin retinopatía. *Gac Med Mex.* 2018;154(92):1243.
- 26.- Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, et al. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. Stieger K, editor. *PLOS ONE.*2017;12(5):0177059
- 27.- Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int Ophthalmol.*2018.018-1034-8

28.- Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, Khan MA, Chiang A, Maguire JI, et al. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology*.2017;124(2):235-44.

29.- Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*.2015;35(11):2377-83.

30.- Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.2016;254(5):873–79

31.- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. *Ophthalmology*.1991;98(5):741-56

6.- PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Todos estos gastos serán financiados por el investigador.

CLASIFICACIÓN DEL GASTO	BIENES				
	PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO ACUMULADO (S/.)
		MATERIAL DE CONSUMO			
2.3.1 5.1	2	Papel Bond A-4 (millares)	2	15.00	30.00
2.3.1 5.1	2.	Bolígrafos	5	1.00	5.00
2.3.1 5.1	2	Resaltadores	1	2.00	2.00
2.3.1 5.1	2	Corrector	2	2.00	4.00
2.3.1 5.1	2	Borradores	2	2.00	4.00
2.3.1 5.1	2	CDS	20	1.00	20.00
<i>SUBTOTAL</i>					<i>65.00</i>

--	--

CLASIFICACIÓN DEL GASTO	SERVICIOS				
	PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO ACUMULADO (S/.)
		RECURSOS NECESARIOS			
2.3.27.4	9	Servicio de procesamiento de datos	5	60.00	300.00
2.3.21.1	1	Pasajes y gastos de transportes	100	2.50	250.00
2.3.22.4	4	Impresiones (hojas)	1500	0.20	300.00
2.3.22.4	4	Fotocopiado	200	0.50	100.00
2.3.22.4	4	Empastado	6	20.00	120.00
23.22.2	1	Servicio telefónico	100	0.50	50.00
23.22.2	3	Internet y otros (horas)	300	1	300.00
2.3.26	1	Gastos de servicio de trámites administrativos	6	50	300.00
2.3.2 1.1	99	Otros gastos	10	20	200.00
				<i>SUBTOTAL</i>	<i>1720.00</i>
				<i>L</i>	
				<i>TOTAL</i>	<i>1785.00</i>

7.- CRONOGRAMA DE TRABAJO

ACTIVIDAD	2018																2019																			
	SET				OCT				NOV				DIC				ENE				FEB				MAR				ABR				MAY			
	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración de protocolo de investigación	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																								
Búsqueda Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																								
Revisión del proyecto					X	X	X	X	X	X	X	X																								
Aprobación del comité de ética													X	X	X	X	X	X	X	X																
Recolección de Datos																					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Construcción y llenado de base de datos electrónica.																													X	X	X	X				
Análisis de Información																													X	X	X	X				
Redacción del informe final																													X	X	X	X	X	X	X	X
Presentación del trabajo final																																	X	X	X	

8.-ANEXOS:

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DENSIDAD VASCULAR Y ÁREA FAZ EN ADULTOS SANOS
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:

HISTORIA CLÍNICA:




SEXO:

EDAD:

DIAGNÓSTICO: RDNP SANOS

LATERALIDAD: OJO DERECHO OJO IZQUIERDO

DENSIDAD VASCULAR (usando Angioplex)

REGIÓN 3x3 mm (según ETDRS)	DENSIDAD (%) (densidad de perfusión)
FÓVEA 	
PARAFÓVEA 	
TOTAL 	

ZONA AVASCULAR FOVEAL (mm²):