



**Universidad de Zaragoza**

Máster en Iniciación a la  
Investigación en Medicina

---

**Cambios Anatómicos y Funcionales en Pacientes con  
Enfermedades Paquicoroideas tras Tratamiento con  
Terapia Fotodinámica.**

---

*“Anatomical and Functional Changes in Patients with  
Pachychoroidal Diseases after Photodynamic Therapy”*

Servicio de Oftalmología

**Hospital Clínico Universitario**

**Lozano Blesa**

Curso académico

2020-2021

**Investigador Principal:**

Guillermo Pérez Rivasés

**Tutor:**

Olivia Esteban Floría



# Índice

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>2. Introducción a la paquicoroides</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Fisiopatología</b>	<b>11</b>
<b>2.2. Epidemiología</b>	<b>16</b>
<b>2.3. Espectro paquicoroideo</b>	<b>17</b>
<b>2.4. Métodos diagnósticos</b>	<b>29</b>
<b>2.5. Manejo terapéutico de las enfermedades paquicoroideas</b>	<b>48</b>
<b>ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>51</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>53</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>54</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>60</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>62</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>94</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>104</b>

# Abreviaturas

TFD: Terapia Fotodinámica

MAIA: Macular Integrity Assessment.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

SD-OCT: Spectral Domain OCT

TD-OCT: Time Domain OCT

SS-OCT: Swept-Source OCT

OCT-A: Angiografía OCT

AVI: Angiografía con verde de indocianina

AF: Angiografía de fluorescencia

MLI/ILM: Membrana Limitante Interna

EPR/RPE: Epitelio Pigmentario Retiniano

SFCT: Grosor Coroideo Subfoveal

CC: Capa Coriocapilar

MB: Membrana de Bruch

ACPC: Arterias Ciliares Posteriores Cortas

AV: Agudeza Visual

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía y Edema macular diabético.

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

CSC: Coriorretinopatía Serosa Central

EPP/PPE: Epiteliopatía Pigmentaria Paquicoroidea

PNV/NVP: Neovascularización Coroidea

PCV/VCP: Vasculopatía Coroidea Polipoide

AT1: Aneurisma tipo 1

FCE/ECP: Excavación Coroidea Focal

PPS/SPP: Síndrome Paquicoroideo Peripapilar

HCV: Hiperpermeabilidad Coroidea Vascular

NVC: Neovascularización Coroidea

BHRE: Barrera Hemato-Retiniana Externa

DNS: Desprendimiento Neurosensorial

DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

FSR: Fluido Subretiniano

FIR: Fluido Intrarretiniano

-1-

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la respuesta anatómica y funcional tras uno y tres meses después de la terapia fotodinámica (TFD) en pacientes con enfermedades paquicoroideas mediante mejor agudeza visual corregida, microperimetría de evaluación de integridad macular (MAIA) y tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT).

**Métodos:** Estudio prospectivo durante tres meses de 11 pacientes con enfermedades paquicoroideas tratados con TFD de media fluencia ( $25 \text{ J/cm}^2$ ) y dosis completa ( $6 \text{ mg/m}^2$ ) de duración estándar (83 segundos) tras el diagnóstico mediante angiografía con fluoresceína (AF) y angiografía con verde de indocianina (AVI). Se evaluaron 22 ojos (11 casos y 11 controles) antes, un mes y tres meses después de la TFD con SS-OCT, midiendo el grosor de la retina (membrana Limitante Interna-EPR) y el grosor de la coroides (EPR-capa externa corioidea) además de la sensibilidad retiniana, medida por MAIA y mejor agudeza visual corregida (MAVC).

**Resultados:** El espectro paquicoroideo fue diagnosticado por AF y AVI en ocho pacientes con coriorretinopatía serosa central, uno con neovascularización paquicoroidea y dos con vasculopatía corioidea polipoidea. Antes de la TFD los casos mostraron una menor sensibilidad retiniana en las 14 regiones analizadas por MAIA en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ), así como un mes y tres meses después del tratamiento ( $p < 0.05$ ). En cuanto al grosor macular y corioideo, no se observaron cambios significativos entre ambos grupos en ninguno de los tiempos. Los casos mostraron una mejoría en la MAVC un mes y tres meses después de la TFD ( $p < 0.05$ ) y una correlación positiva con la sensibilidad en la región foveal C ( $p < 0.05$ ) en ambos tiempos. Por otro lado, al mes de la TFD se demostró un aumento de la sensibilidad retiniana en la región foveal ( $p < 0.05$ ) y en el resto de los sectores ( $p > 0.05$ ), manteniéndose la mejoría a los 3 meses ( $p > 0.05$ ). A nivel anatómico, tras un mes de tratamiento, se encontró una disminución en el grosor de la retina y coroides por SS-OCT ( $p > 0.05$ ), siendo significativamente estadístico a los 3 meses con una disminución del grosor corioideo en los cuadrantes internos incluyendo el grosor corioideo subfoveal (SFCT, supero-interno, temporal-interno, nasal-interno  $p < 0.05$ ) y algunas áreas externas (supero-externo, temporal-externo  $p < 0.05$ ). Al correlacionar los cuadrantes internos superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal corioideo, utilizando SS-OCT y los umbrales de los radios de 3 y

5 grados (MAIA), se observó una correlación negativa media ( $p > 0,05$ ) en los cuadrantes coroides tras TFD al mes y a los tres meses.

**Conclusión:** La TFD indujo una mejoría funcional precoz de los parámetros de AV y sensibilidad retiniana foveal tras un mes de tratamiento, así como una reducción en el grosor interno de la coroides medido mediante SS-OCT de forma mas tardía, a los 3 meses de la TFD.

**Palabras Clave:** Enfermedades paquicoroideas, Tomografía de coherencia óptica, Terapia fotodinámica, Microperimetría.

## -2-

# INTRODUCCIÓN

## 2. Introducción a la paquicoroides

La coroides es una capa principalmente vascular que se encuentra entre la esclera y la retina, responsable del suministro de sangre a la retina externa. Otras funciones postuladas incluyen la termorregulación a través de la disipación de calor, la secreción de factores de crecimiento, la absorción de luz y la modulación de la presión intraocular a través del control vasomotor del flujo sanguíneo y flujo de salida uveoescleral.(1) Anatómicamente, se ha dividido de forma diversa en tres a cinco capas, dependiendo de si se considera que los vasos coroideos más grandes constituyen dos capas diferentes (Haller y Sattler), y si el espacio supracoroideo se atribuye a la coroides. Se describe más comúnmente como cinco subcapas en orden de más internas a más externas: la membrana de Bruch (MB), la coriocapilar (CC), las capas de Haller y Sattler y el espacio supracoroideo.

Se cree que la membrana de Bruch tiene varias funciones: apoya la adhesión, migración y diferenciación de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y actúa como barrera para la migración celular entre la retina y la coroides. También regula la difusión recíproca de moléculas entre el CC y el EPR. Dado que este pasaje depende estrictamente de la estructura de la membrana de Bruch, los cambios en su composición debido a la edad u otros procesos patológicos pueden alterar la integridad de este proceso fisiológico.(2) La coriocapilar es una red de capilares altamente anastomosada restringida a la parte más interna de la coroides, ubicada entre la membrana de Bruch y los vasos coroideos de tamaño mediano. Esta fina capa de capilares densamente compactados surge de las arteriolas en la capa de Sattler. El CC se encuentra fenestrado principalmente en el lado retiniano. La CC se encuentra fenestrada principalmente en el lado retiniano y facilita el

movimiento de incluso grandes macromoléculas hacia el compartimento extracapilar. Por el contrario, los capilares retinianos se caracterizan por tener paredes sin fenestraciones y uniones estrechas que mantienen la barrera hemato-retiniana interna y, por tanto, son impermeables incluso a moléculas pequeñas. Este fenómeno se acentúa especialmente en el área macular, donde destaca la CC por tener menos espacio "intervascular" que en la retina periférica, aumentando aún más el suministro de sangre a esta región. Estas características distintivas son importantes para muchas de las funciones críticas la CC, que incluyen: (i) suministro de nutrientes y oxígeno al EPR y fotorreceptores y (ii) eliminación de material de "desecho" metabólico producido por exocitosis del EPR.(3–5)

La región vascular de la coroides entre la CC y el espacio supracoroideo consta de vasos de mayor diámetro que son irrigados por las arterias ciliares posteriores cortas (ACPC). Los vasos ciliares comprenden regiones de áreas de irrigación triangulares vecinas, formando los lobulos coroideos que pueden ser propensos a la isquemia y consecuente infarto ("El síndrome triangular de Amalric") en trastornos sistémicos que causan hipoperfusión coroidea (p. ej., shock séptico) o inflamación coroidea (p. ej. arteritis de células gigantes). Los vasos más grandes de la coroides constituyen 2 capas: la capa exterior de Haller de grandes arterias y venas y la capa interior de Sattler de vasos medianos que alimentan y drenan la CC. La transición entre los vasos de tamaño mediano de la capa de Sattler y los vasos de gran tamaño de la capa de Haller no está muy bien delimitada y por esta razón, algunos anatomistas consideran que estos vasos más grandes constituyen un solo lecho vascular, en lugar de dos capas separadas. (2) Finalmente, el espacio supracoroideo reside externo a la capa de Haller y se considera una zona de transición entre la coroides y la esclerótica que contiene elementos de ambas estructuras.

La paquicoroides es un concepto relativamente nuevo que describe un fenotipo caracterizado por un aumento focal o difuso en el grosor de la coroides, explicado por la dilatación de los grandes vasos coroideos de la capa de Haller (denominados paquivasos), acompañados del adelgazamiento de la coriocapilar y la capa de Sattler con o sin anomalías del EPR suprayacente. El énfasis en la



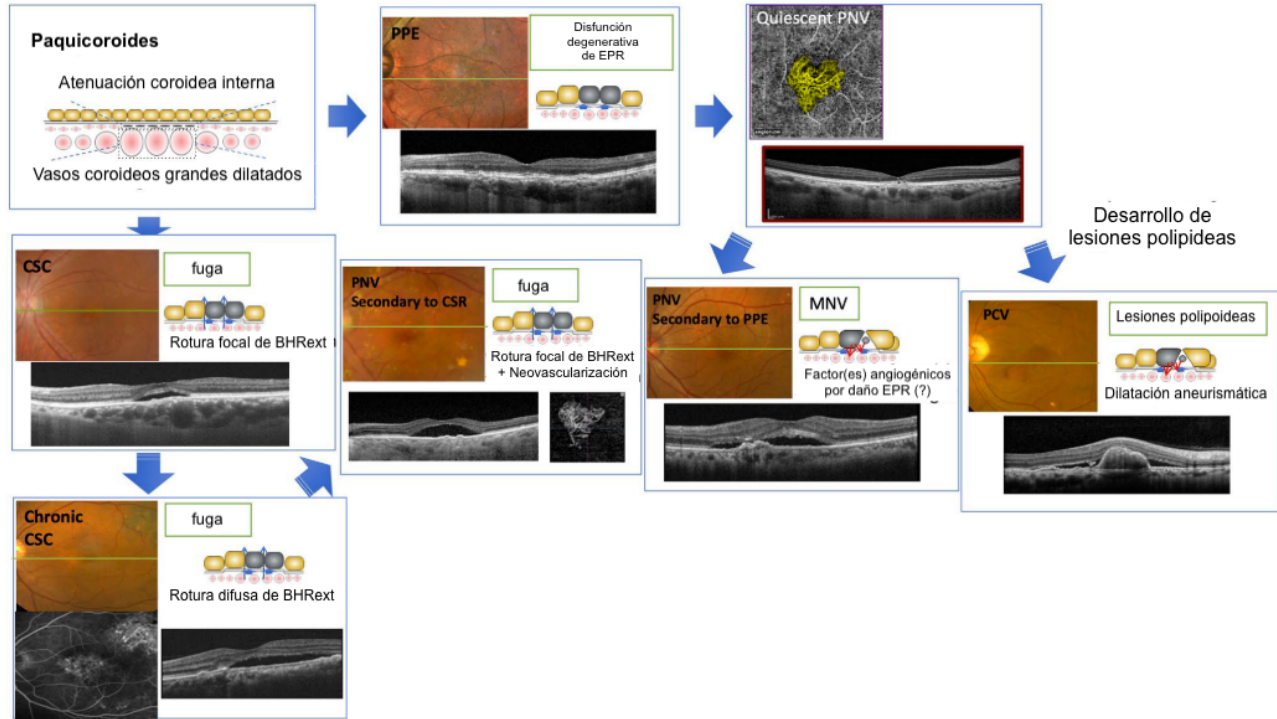
definición de los trastornos relacionados con la paquicoroides se ha desplazado desde simplemente una coroides anormalmente gruesa (paquicoroides) hacia una definición morfológica detallada de un estado patológico (enfermedad paquicoroidea).(6)

El concepto de enfermedades del espectro paquicoroideo se ha establecido en los últimos 10 años y ha ido cambiando el diagnóstico y el concepto de degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Como se ha mencionado, las enfermedades paquicoroideas se desarrollan en ojos con coroides gruesas en los que la paquicoroides induce diversas enfermedades como coriorretinopatía serosa central (CSC), epitelopatía del pigmento paquicoroideo (PPE), neovasculopatía paquicoroidea (PNV) y atrofia geográfica paquicoroidea. Aunque la coroides suele ser más gruesa en las enfermedades paquicoroideas que en la DMAE, éstas comparten algunas manifestaciones clínicas con la DMAE. (7) Sin embargo, la falta de consenso sobre varios fenotipos puede llevar a que estos trastornos se categoricen junto con la DMAE y, en algunos casos, la Vasculopatía Coroidea Polipoidea (PCV) se incluye en ensayos clínicos para DMAE, a pesar de haber diferencias en las características clínicas, historia natural y respuesta al tratamiento. Aunque la etiología de las enfermedades paquicoroideas sigue siendo controvertida, se cree que estos cambios coroides desempeñan un papel patogénico importante en el desarrollo de las siguientes manifestaciones clínicas que residen dentro del espectro de la enfermedad paquicoroideas:

- I. Coriorretinopatía serosa central (CSC).
- II. Epiteliopatía del pigmento paquicoroideo (PPE).
- III. Neovasculopatía paquicoroidea (PNV).
- IV. Vasculopatía coroidea polipoidea (PCV) / neovascularización aneurismática tipo 1 (AT1).
- V. Excavación coroidea focal (FCE).
- VI. Síndrome paquicoroide peripapilar (PPS).

Se cree que estas condiciones representan diferentes manifestaciones de un proceso patogénico común, ya que se han observado características superpuestas y se ha descrito bien la posible progresión de una a otra.(6)

La paquicoroides se asocia cada vez más con trastornos maculares, incluidos aquellos sin cambios exudativos como la epitelopatía del pigmento paquicoroide (PPE), y aquellos con cambios exudativos como CSC, PNV y PCV (Figura 1).



**Figura 1:** Enfermedades paquicoroides. El término de enfermedades paquicoroideas abarca un espectro de enfermedades caracterizado por anomalías funcionales y estructurales de la coroides. Las enfermedades paquicoroideas incluyen, pero no se limitan a, epitelopatía del pigmento paquicoroideo (PPE), sin cambios exudativos, y por el contrario, la coriorretinopatía serosa central (CSC), neovascularopatía paquicoroidea (PNV) y vasculopatía coroidea polipoidea (PCV) con exudación visible.

Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Jul;64(4):323–37.

## 2.1. Fisiopatología

En general, se acepta que la paquicoroides se caracteriza por (1) hiperpermeabilidad coroidea vascular (HCV), (2) coroides gruesa, (3) vasos coroideos dilatados (paquivasos) con atenuación coroidea interna y está estrechamente relacionado con (4) depósitos similares a drusas (paquidrusas). No hay consenso sobre la definición cuantitativa de paquicoroides. Se recomienda un conjunto de los siguientes hallazgos de imágenes multimodales para su uso en el diagnóstico de paquicoroides.(8)

### Hiperpermeabilidad coroidea vascular (HCV)

La angiografía con verde de indocianina (AVI), que se comentará más adelante en *Métodos diagnósticos*, fue la primera modalidad de imagen que se utilizó para investigar las anomalías coroideas y las anomalías funcionales implicadas, incluida la HCV, en las enfermedades maculares. HCV se define como áreas multifocales de hiperfluorescencia con márgenes borrosos en la fase tardía de AVI que corresponden a la exudación producida por la hiperpermeabilidad de los vasos coroideos dilatados. En la fase inicial de la AVI también se observan defectos de llenado. Por lo tanto, HVC sigue siendo una característica más destacada de la paquicoroides. Sin embargo, no siempre tiene que estar presente para considerarse paquicoroides. HVC se ha observado sobretodo en CSC, también en PCV en menor cuantía y en algunos casos de DMAE neovascular típica. Sin embargo, no hay que confundir la neovascularización coroidea (NVC) tipo 1 acompañada de HVC, la cual parece ser una entidad patológica distinta y nos lleva al concepto de neovascularización paquicoroidea (PNV) que se comentará más adelante en *Espectro paquicoroideo*. (8)

### Engrosamiento coroideo

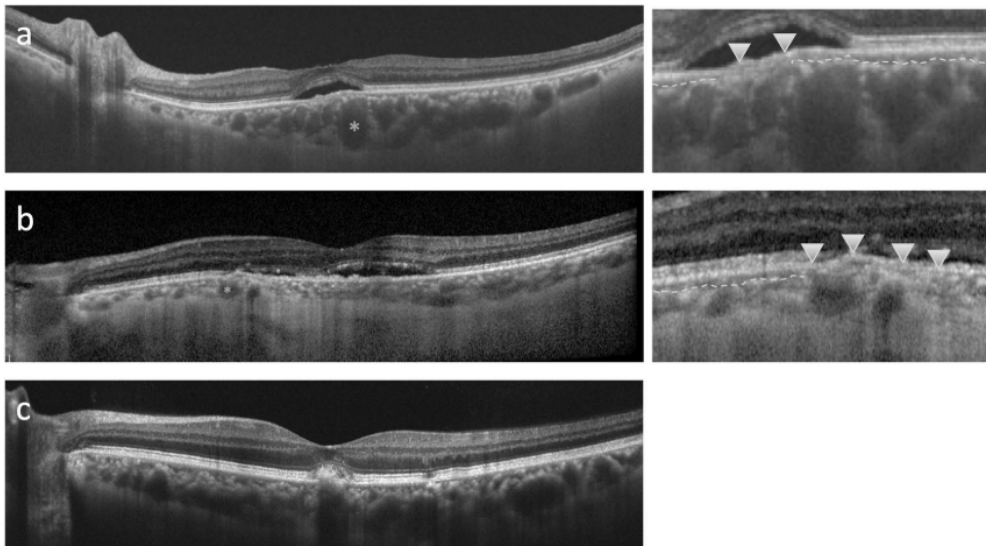
Como sugiere el prefijo “paqui”, la coroides engrosada es la característica más prominente de paquicoroides. Por lo tanto, las imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) transversales con coroides claramente visualizadas son

más importantes en el diagnóstico de paquicoroides. El aumento del grosor de la coroides sugiere que la presión hidrostática elevada dentro de la coroides puede ser un factor fisiopatológico clave en las enfermedades paquicoroideas. Se ha definido "paquicoroides" como espesor coroideo superior a 270  $\mu\text{m}$  y la presencia de vasos coroideos dilatados (paquivasos). Además, se incluyeron los casos con un foco extrafoveal de grosor coroideo máximo que excedía el grosor coroideo subfoveal en al menos 60  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, estos valores de corte son arbitrarios y no se utilizan siempre los mismos. Es importante tener en cuenta que hay una disminución del grosor coroideo dependiente de la edad y que también hay variaciones diurnas y diferencias de género. Existen diferencias en la medición según la tecnología OCT. También es importante señalar que la coroides gruesa no es equivalente a paquicoroides. Por ejemplo, los ojos con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada se caracterizan por un engrosamiento de la coroides, sin embargo, éstos no deben considerarse paquicoroideos, ya que el engrosamiento de la coroides se debe a la inflamación y no se caracteriza por dilatación de los vasos coroideos. Como ya está bien aceptado, la CSC es causada por un aumento de la presión osmótica coroidea, como lo demuestra el aumento del grosor coroideo y la ruptura de la barrera hemato-retiniana externa (BHRE), lo que conduce a un desprendimiento neurosensorial (DNS). Como tal, en lugar de una coroides engrosada en sí misma, el sello importante de la paquicoroides es la dilatación de los vasos coroideos (paquivasos). Se ha observado que los grosores varían según la enfermedad, siendo mayor el grosor coroideo en la CSC, seguido de PPE y luego PCV. (8)

### **Paquivasos con atenuación coroidea interna**

Los vasos coroideos dilatados en la capa de Haller se denominan paquivasos. Los paquivasos se pueden visualizar mejor mediante imágenes Swept-source OCT (SS-OCT) en face, el cual se comentará más adelante en *Métodos diagnósticos*. La AVI también es útil en la detección de paquivasos. La OCT de corte transversal se puede utilizar para diagnosticarlos (Figura 2). Sin embargo, el diagnóstico de vasos coroideos anormalmente dilatados se complica por la gran variabilidad en la forma de éstos. No todo lo que aparece como manchas negras en

la coroides en la OCT transversal son paquivasos. Es importante destacar que los paquivasos se asocian típicamente con atenuación coroidea interna. La atenuación coroidea interna y la isquemia de la coriocapilar pueden posteriormente dar lugar a la aparición de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). También pueden provocar atrofia externa de la retina debido a cambios isquémicos. Por lo tanto, la atenuación coroidea interna puede estar directamente relacionada con la progresión de las enfermedades paquicoroideas. La reducción del flujo coriocapilar parece estar asociada con un aumento del grosor de la coroides y HCV. Por todo esto se postula que los paquivasos comprimen la coroides interna y causan dicha atenuación. Sin embargo, también es posible que los paquivasos sean secundarios a la atenuación coroidea interna.(8)



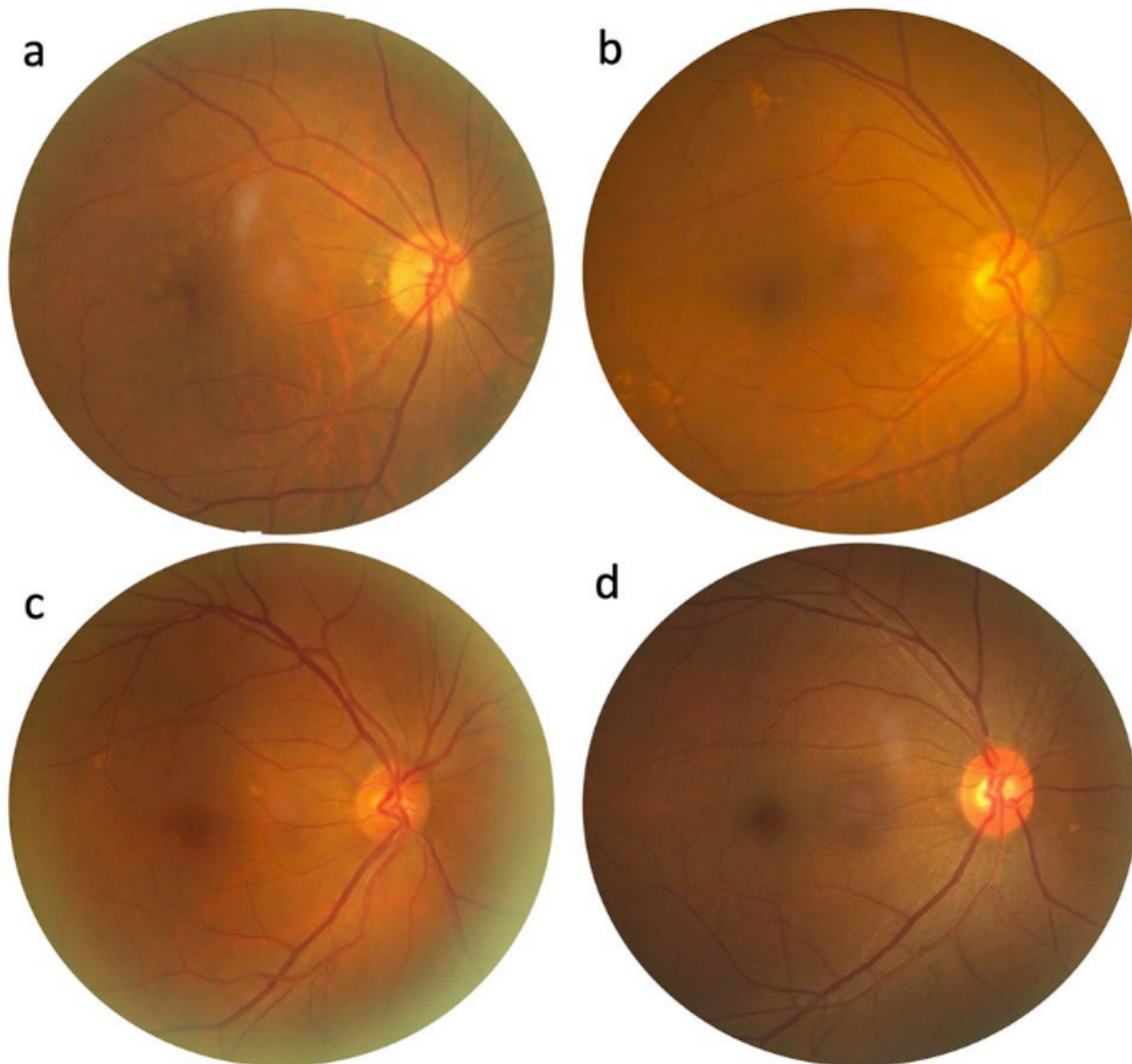
**Figura 2:** Paquivasos y atenuación coroidea interna en OCT transversal. Paquivasos con coroides gruesas (**a**, **c**) y delgadas (**b**). **a**, **b** Obsérvese que la atenuación coroidea interna se co-localiza con el paquivaso (asterisco, \*). Los paneles de la derecha (imágenes ampliadas) muestran que la coroides interno suprayacente a los paquivasos está atenuada (flechas). Los bordes de la coroides interna y externa se indican mediante líneas discontinuas. **b** Paquivasos con coroides delgadas. Un vaso coroideo (asterisco,\*) está dilatado, se extiende hacia la coroides interna y se co-localiza con el área de la atrofia coroidea interna. **c** Hay un aumento del volumen "luminal", manchas negras, en la coroides a lo largo de la exploración, lo que sugiere una dilatación difusa de las venas coroideas. Hay un artefacto de sombreado en la coroides central, que en parte oscurece los paquivasos.

Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Jul;64(4):323–37.

### **Paquidrusas (*Pachydrusen*): depósitos similares a drusas**

Las clasificaciones de drusas y depósitos drusenoides están ganando importancia. Las drusas blandas, especialmente con un borde no delimitado, se han aceptado durante mucho tiempo como un riesgo de desarrollar DMAE tardía en poblaciones caucásicas. Sin embargo, no está claro qué subtipos de drusas están en riesgo de DMAE tardía en asiáticos. Recientemente, se reconoció un nuevo tipo de depósitos extracelulares como depósitos en forma de drusas o *paquidrusas*. Estos supuestamente prevalecen en los ojos asiáticos con DMAE con una frecuencia relativamente alta. Las paquidrusas se clasifican tradicionalmente en drusas blandas según su tamaño y drusas de tipos distintos según su contorno. Es importante destacar que se encuentran en ojos con coroides gruesas. Los ojos con paquidrusas y drusas suaves parecen tener características diferentes cuando se considera su riesgo de desarrollar cambios exudativos. Por lo tanto, las paquidrusas deben diferenciarse de las típicas drusas blandas.

Tienen las siguientes características (Figura 3): (i) tamaño > 125  $\mu\text{m}$  (drusas grandes), (ii) contornos exteriores irregulares con bordes exteriores mejor definidos, (iii) distribución dispersa sobre el polo posterior, (iv) presentes en forma aislada o en grupos de solo unos pocos depósitos de color blanco-amarillento y (v) típicamente asociado con coroides gruesas (teselación reducida), especialmente cuando se localiza en la mácula. (8)



**Figura 3:** Paquidrusas. Fotografías en color del fondo de ojo que muestran un ojo con drusas suaves (**a**) y paquidrusas (**b – d**). Las paquidrusas tiene las siguientes características: (i) tamaño > 125  $\mu\text{m}$  (categorizado como drusas grandes), (ii) contorno exterior irregular con borde exterior claramente definido, (iii) una distribución dispersa sobre el polo posterior, (iv) presente en aislamiento (**c, d**) o en grupos de sólo unos pocos depósitos de color blanco amarillento (**b**) y (v) típicamente asociados con coroides gruesas (teselación reducida), especialmente cuando se localizan en la mácula. Existe una gran variabilidad en la ubicación y el número de pachydrusen. Algunos están ubicados en el área nasal de disco óptico (**d**)

Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. Jpn J Ophthalmol. 2020 Jul;64(4):323–37.

## 2.2. Epidemiología

La información sobre la prevalencia de los trastornos del espectro paquicoroideo es escasa y la falta de consenso sobre su definición dificulta la realización de estudios epidemiológicos que abarquen todo el espectro clínico. Sin embargo, se han descrito algunas diferencias epidemiológicas importantes entre la DMAE exudativa frente a la PCV o la CSC. Las estimaciones precisas de la prevalencia de la PCV, a partir de estudios basados en la población, han sido difíciles de obtener debido a la dificultad inherente de diagnosticarla con certeza. Como tal, la prevalencia de PCV se ha calculado basándose en estudios transversales hospitalarios o clínicos en el 22,3-61,6% de los asiáticos y el 8-13% de los caucásicos que presentaban presunta DMAE exudativa(9). En el estudio Hisayama, las características de la PCV se determinaron mediante el examen del fondo de ojo o basándose en los hallazgos de la AVI y la angiografía con fluoresceína (AF). Este estudio, que se realizó en 2663 residentes de Hisayama, Japón, de 50 años o más, demostró que la prevalencia de PCV era de alrededor del 30,3% entre los participantes del estudio con DMAE tardía, que era más alta que en los caucásicos de los países occidentales(10). El estudio también encontró que el género masculino y los hábitos de fumar eran factores de riesgo importantes para desarrollar PCV. El Beijing Eye Study fue el primer estudio poblacional que intentó estimar la prevalencia de PCV utilizando una combinación de criterios diagnósticos de OCT y clínicos (11). Entre 3468 sujetos  $\geq 50$  años, la PCV se diagnosticó en 18 ojos (tasa de prevalencia, 0,30-1,0%), de 17 sujetos con una edad media de  $74,5 \pm 7,5$  años y sin predominio de género. Los ojos con PCV se compararon con los ojos contralaterales no afectados, sin mostrar diferencias en el error de refracción, la longitud axial o la presión intraocular; sin embargo, el grosor coroideo subfoveal (SFCT) fue significativamente más grueso en los ojos afectados que en los ojos contralaterales sanos ( $275 \pm 90 \mu\text{m}$  frente a  $210 \pm 92 \mu\text{m}$ ;  $p = 0,02$ ) u ojos con DMAE exudativa. Esto puede implicar que la diferencia morfológica entre los trastornos puede ser la causa de las diferencias en la fisiopatología y puede explicar las diferencias en los resultados de la respuesta al tratamiento observada en PCV en comparación con la DMAE exudativa (11).



El Beijing Eye Study también proporciona información sobre CSC (12), una enfermedad común de la retina que se ha asociado con numerosos factores de riesgo. Hasta la fecha, la mayoría de los datos de prevalencia disponibles sobre CSC se han obtenido de estudios realizados en hospitales, que son limitados en términos de selección de pacientes, y solo unos pocos estudios han informado la prevalencia e incidencia de CSC y factores asociados. Kitzmann y col. (13) realizaron un estudio poblacional, retrospectivo, de cohortes y de casos y controles para examinar la incidencia de CSC en el condado de Olmsted, MN, EE. UU., De 1980 a 2002. Hallaron una tasa de incidencia media anual ajustada por edad por 100.000 de 9,9 (IC del 95%: 7,4; 12,4) para los hombres y 1,7 (IC del 95%: 0,7; 2,7) para las mujeres. De manera similar, el Beijing Eye Study reveló una prevalencia de CSC del 0,31% por sujeto en pacientes con una edad media de  $55,2 \pm 4,0$  años, con una proporción significativamente mayor de hombres afectados. Los ojos afectados por CSC también tenían coroides más gruesas que en un grupo de población de control ajustado por edad y género (12).

### 2.3. *Espectro paquicoroideo*

#### **Coriorretinopatía Serosa Central (CSC)**

CSC es la enfermedad arquetípica del espectro paquicoroideo. Inicialmente se pensó que la CSC era una retinopatía unilateral esporádica que afectaba a la mácula y que generalmente se presentaba en varones adultos jóvenes. Sin embargo, ahora se reconoce que CSC tiene un fenotipo variado. En la CSC, los cambios fisiopatológicos parecen afectar a la capa coriocapilar, la membrana de Bruch y el EPR. Los cambios en la CSC son generalmente focales o segmentarios y no difusos, pero pueden ser múltiples. La CSC ahora también se considera una enfermedad psicobiológica, que involucra asimétricamente ambos ojos. En la exploración, el diagnóstico de CSC puede realizarse por las características típicas del fondo de ojo, incluida la pérdida del reflejo foveal y bolsas elevadas de la neurorretina. La CSC da como resultado un desprendimiento seroso de la retina

neurosensorial (DNS), que generalmente ocurre en la mácula y a menudo se asocia con desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) de la retina (Figura 6.1).

El engrosamiento coroideo, una de las características comunes del espectro paquicoroideo, se ha informado en asociación con CSC. La paquicoroidea también puede resultar de una dilatación focal o difusa de grandes vasos coroideos. Estos vasos dilatados generalmente se ven dentro de las áreas de mayor permeabilidad coroidea en AVI. En algunos pacientes, particularmente en los ojos contralaterales de CSC activa, se observa una coroides extremadamente engrosada, dentro de la cual todas las capas vasculares son igualmente visibles sin agrandamientos de vasos específicos. En los casos crónicos, las paredes de los vasos grandes albergan una hiperreflectividad granular que sugiere posibles cambios en la estructura de la pared vascular.

Modalidades de tratamiento actuales para las CSC incluyen, principalmente en las formas crónicas, la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica (TFD). La TFD se recomienda generalmente en ojos CSC con fuga crónica y difusa del EPR, ya que la fotocoagulación láser parece ser menos efectiva en tales casos.

El uso de agentes anti-VEGF para tratar la CSC generalmente no está indicado y probablemente debería limitarse a aquellos con NVC asociada.

Se postula la existencia de una superposición entre CSC y otras entidades del espectro paquicoroideo como PCV y PNV. Por ejemplo, tanto los desprendimientos serosos como las anomalías del EPR pueden observarse en la CSC y la PCV, lo que puede dificultar la distinción entre ambas entidades. La PCV también puede compartir características en AVI similares con CSC, como la hiperpermeabilidad coroidea y puntos hiperfluorescentes puntiformes.(1)

### **Epiteliopatía del Pigmento Paquicoroideo (PPE)**

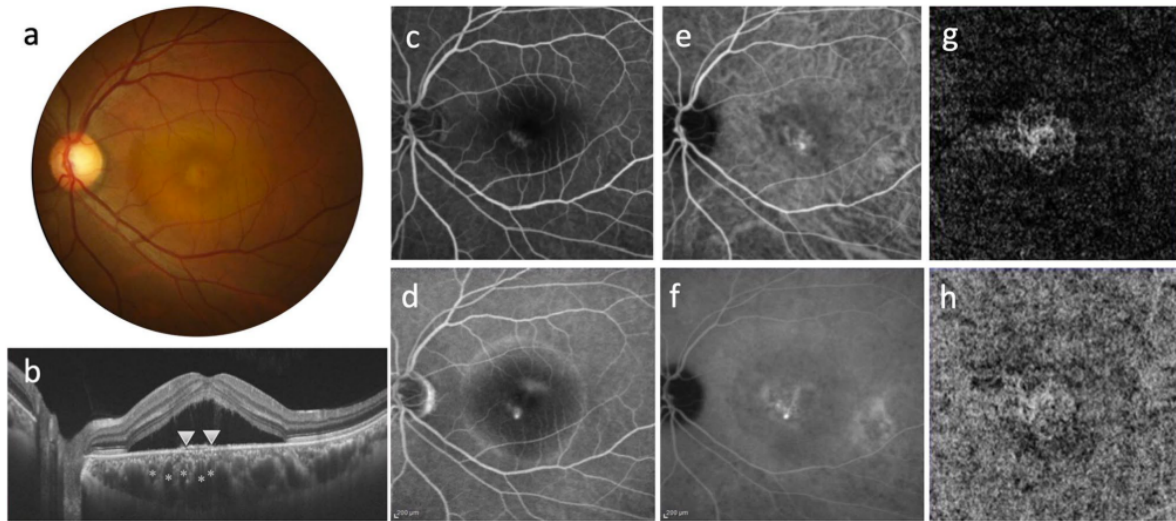
El término PPE fue introducido por primera vez por Warrow y col. para referirse a una condición caracterizada por cambios en el EPR que ocurrieron en el polo posterior sobre regiones de engrosamiento coroideo(14). Si bien estos cambios se habían observado en ojos sanos de pacientes con CSC unilateral, los autores observaron que un número significativo de pacientes que carecían de antecedentes

de DNS presentaban una epitelopatía pigmentaria similar en uno o ambos ojos. Estos pacientes a menudo fueron diagnosticados erróneamente de DMAE pigmentaria y, a veces, de distrofia o “epitelitis pigmentaria de la retina”. Sin embargo, el PPE suele ser asintomático. El aspecto clínico de la epitelopatía pigmentaria incluye moteado del EPR, áreas irregulares de elevación del EPR denominadas “lesiones drusenoides del EPR” y ausencia de drusas blandas, observadas en ojos con DMAE. La autofluorescencia de fondo muestra hipofluorescencia moteada, pero también revela características hiperautofluorescentes que se correlacionaron con focos de aparente engrosamiento o hiperplasia del EPR observados en OCT de corte transversal (Figura 6.1). Las coroides de pacientes con estos hallazgos exhibieron hiperpermeabilidad con AVI en la distribución de la epitelopatía pigmentaria, así como vasos dilatados patológicamente en la capa de Haller. También se observa una ubicación frecuentemente extrafoveal epitelopatía y la edad es relativamente joven de los pacientes, datos que ayudan a distinguir esta afección de la DMAE no neovascular.(6)

### **Neovasculopatía paquicoroidea (PNV)**

Aunque se ha descrito el desarrollo de neovascularización coroidea (NVC) secundaria en CSC, la incidencia no está bien establecida. Diferenciar la CSC crónica de la DMAE puede ser un desafío, ya que las dos afecciones pueden tener características muy similares en AF y AVI, como son la atrofia del EPR y la fuga difusa. Con los avances en las imágenes de la coroides, se han observado diferencias en las características coroideas entre los pacientes que presentan NVC tipo 1. Se describió un subgrupo de pacientes que presentaban NVC tipo 1 con hallazgos clínicos y de imagen más compatibles con CSC de larga duración que con DMAE neovascular(15). Entre las características clave que diferencian a este grupo de pacientes de la DMAE neovascular, se encuentran el aumento del grosor de la coroides, la ausencia o mínima cantidad de drusas blandas y la edad más joven. Algunos de estos ojos también tenían estructuras aneurismáticas (polipoideas) dentro de su red neovascular tipo 1.

Posteriormente, la aparición de NVC tipo 1 se describió en ojos con otras entidades paquicoroideas. Pang y Freund describieron el desarrollo de neovascularización de tipo 1 en tres ojos con cambios de fondo compatibles con la PPE, e introdujeron el término Neovascularopatía paquicoroidea (PNV) para describir esta afección(16). Los autores propusieron que la PNV reside dentro del espectro de la enfermedad paquicoroidea y se produce debido a un proceso impulsado por la paquicoroides que implica congestión e hiperpermeabilidad coroidea. Los rasgos característicos de la PNV (Figura 4) incluyen la presencia de neovascularización de tipo 1 que aparece en la OCT como una separación irregular poco profunda del EPR de la membrana de Bruch que aparece como un "signo de doble capa" que recubre los paquivasos. La presencia de material heterogéneamente hiperreflectante en el espacio sub-EPR sugiere además la presencia de neovascularización sub-EPR. Los DEP pequeños puntiagudos pueden desarrollar el margen de estas lesiones dentro de los cuales pueden identificarse lesiones aneurismáticas (polipoideas) con AVI u OCTA. Los ojos con PNV muestran características de fondo comunes al espectro de la enfermedad paquicoroideas, incluida la ausencia de drusas blandas y de una coroides engrosada en el área de la lesión neovascular tipo 1. Es importante destacar que las áreas de neovascularización tipo 1 están correlacionadas espacialmente con áreas que muestran características paquicoroideas.(6)



**Figura 4:** Neovascularopatía paquicoroidea. **a** Retinoscopia que muestra líquido subretiniano. Nótese la teselación reducida, que sugiere una coroides gruesa. No hay drusas u otros cambios degenerativos asociados con la neovascularización (**b**) OCT que muestra engrosamiento corioideo, paquivasos con atenuación corioidea interna (asteriscos,\*). El DEP plano e irregular del se indica mediante flechas y observamos el “signo de doble capa”. Fase temprana (**c**) y tardía (**d**) de la AF, que muestra una fuga tardía de un “patrón de chimenea”. La AVI muestra hipercianescencia en la fase temprana (**e**) y tardía (**f**). Hay áreas de HCV en la fase tardía AVI (**f**, temporal a la fóvea), indicativas de paquicoroides. Imágenes de OCT-A de la capa externa de la retina (**g**) y de la coriocapilar (**h**), que muestran claramente la membrana neovascular, siendo más útil para detectar la membrana neovascular en paquicoroides.

Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Jul;64(4):323–37.

### Vasculopatía Coroidea Polipoidea (PCV) / Neovascularización aneurismática tipo 1 (AT1)

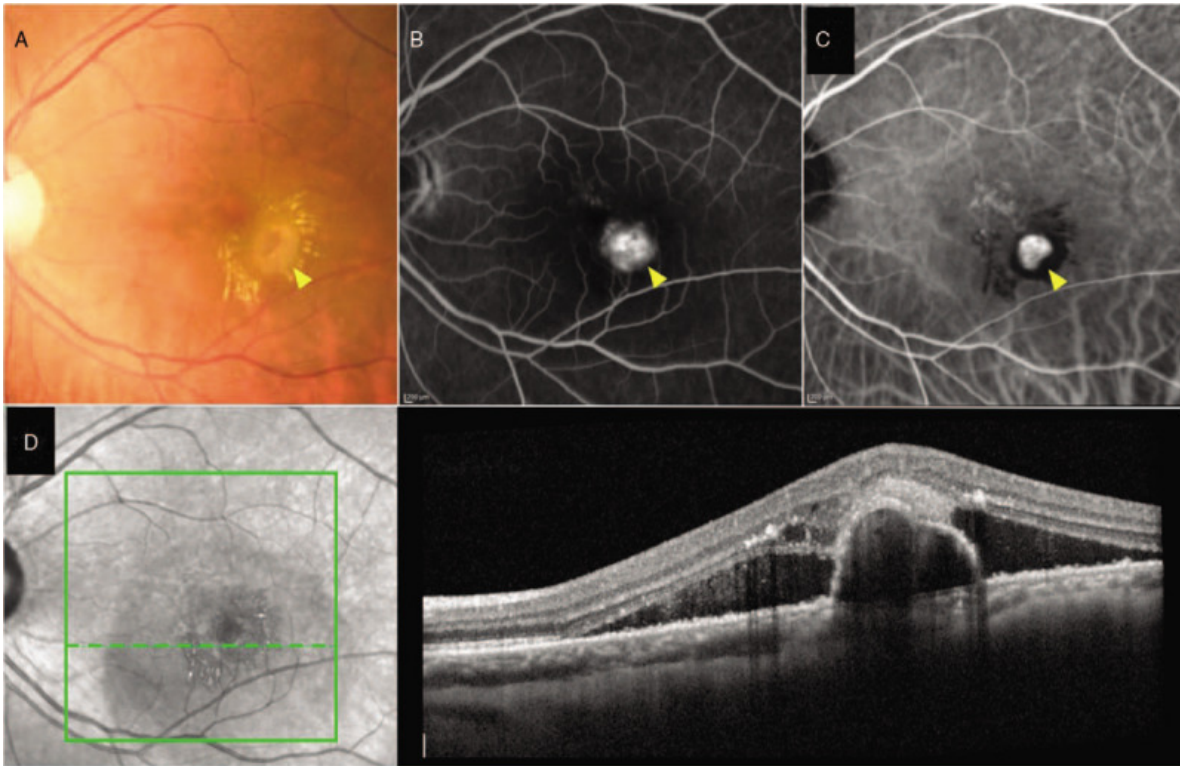
La vasculopatía coroidea polipoidea (PCV) fue inicialmente descrita por Yannuzzi en 1982(17), como una entidad diferente de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), consistente en lesiones vasculares polipoideas subretinianas asociadas con DEP bien serosos o hemorrágicos. En la funduscopia se observaron lesiones subretinianas anaranjadas como dilataciones polipoideas que surgen de la red vascular coroidea (Figura 5.1). La PCV previamente se describía con una ubicación peripapilar, pero también se han descrito lesiones

polipoideas derivadas de la circulación coroidea macular. Los resultados recientes de las imágenes multimodales han demostrado que la PCV es de hecho una variante de la NVC tipo 1, dados sus límites anatómicos similares (EPR como límite interno y la capa de colágeno interna de la membrana de Bruch como límite externo). El término original PCV se ha expandido gradualmente para abarcar la aparición de lesiones aneurismáticas (polipoideas) en diferentes contextos, creando así una posible confusión en torno a su terminología y taxonomía. En consecuencia, se ha expresado la preferencia por el término "neovascularización aneurismática de tipo 1 (AT1)" sobre el término PCV.

PCV / AT1 se caracteriza por una ramificación vascular anómala que resulta en dilataciones de vasos terminales con forma polipoidea. Estas lesiones se ubican, gracias a la visualización mediante OCT y OCT-A, entre el EPR y la membrana de Bruch. Se sabe que las lesiones de PCV / AT1 pueden desarrollarse en cualquier parte de la retina, como lo demuestra el estudio Singapore-Malay Eye, que reportó estas lesiones en el área extrafoveal (63%), subfoveal (29,7%), yuxtafoveal (15,9%) y regiones peripapilares (8%)(18). La pérdida de agudeza visual aguda en PCV/AT1 ocurre normalmente debido a la ruptura espontánea de las lesiones polipoideas, lo que conduce a una hemorragia submacular que causa un escotoma o incluso una pérdida visual grave debido a una hemorragia vítrea irruptiva. Las características clínicas más comunes de PCV / AT1 son la exudación submacular, el engrosamiento intrarretiniano, DEP serosos y/o fibrovascular, acumulación de líquido subretiniano e incluso cicatrización disciforme que puede confundirse con DMAE exudativa. La AVI a menudo muestra áreas parcheadas de hiperpermeabilidad coroidea en fase media y una placa discreta de hiperfluorescencia tardía correspondiente al tejido neovascular tipo 1. Las imágenes de OCT revelan engrosamiento corioideo y dilatación vascular corioidea directamente debajo del tejido neovascular en casos de PCV/AT1. La dilatación de los vasos corioideos puede estar asociada con la obliteración de la coriocapilar y la capa de Sattler, especialmente en áreas donde los vasos están dilatados al máximo. Por tanto, se pueden describir dos características distintivas principales de las lesiones de PCV/AT1 (Figura 5.2): (i) en el espacio sub-EPR, los pólipos están

adheridos a la superficie posterior del EPR; y (ii) los DEP con muescas atípicas que le pueden dar forma de M. Los investigadores consideran que la combinación de estas dos características es patognomónica de PCV / AT1 en OCT. En ausencia de AVI, estos hallazgos pueden ser valiosos para sospechar fuertemente el diagnóstico.

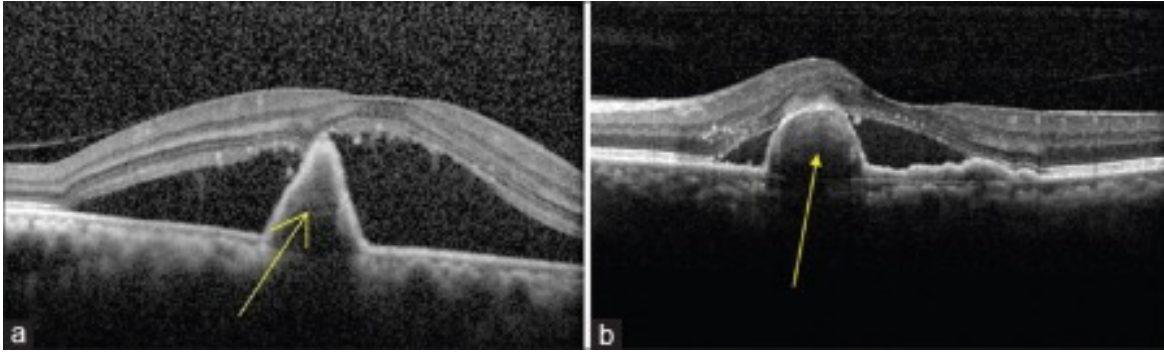
El curso natural de PCV / AT1 es variable, desde resolución espontánea hasta pérdida de agudeza visual progresiva. Asimismo, se ha observado que el 50% de los pacientes presentan regresión espontánea de pólipos sin ningún tratamiento. Los pólipos pueden ser una fuente de neovascularización ya que la regresión de los pólipos conduce a una menor recurrencia a largo plazo. Actualmente, existe poca literatura sobre los factores relacionados con la regresión natural de los pólipos. Los objetivos del tratamiento para PCV/AT1 son principalmente para preservar la visión y obtener el cierre de pólipos. La fotocoagulación focal con láser fue uno de los primeros tratamientos para PCV/AT1. Los paradigmas de tratamiento más comunes en la actualidad son una combinación de TFD y anti-VEGF, los cuales se comentarán más adelante en *Manejo terapéutico de las enfermedades paquicoroideas*. (1)



**Figura 5.1:** Vasculopatía coroidea polipoidea (PCV). Funduscopia donde se evidencia maculopatía serosa con exudado lipídico y DEP fibrovascular (punta de flecha) (A). FA muestra hiperfluorescencia punteada del DEP fibrovascular (punta de flecha) (B). El AVI revela una lesión polipoidea hipercianescente focal (punta de flecha) con halo hipofluorescente y red vascular ramificada adyacente (C). La OCT muestra DEP puntiagudo, con muescas y anillo hiperreflectivo debajo del DEP, junto con fluido subretiniano (FSR) e intrarretiniano (FIR) (D).

Chaikitmongkol V, Cheung CMG, Koizumi H, Govindahar V, Chhablani J, Lai TYY. Latest Developments in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Asia-Pacific J Ophthalmol* (Philadelphia, Pa). 2020;9(3):260–8.





**Figura 5.2:** Vasculopatía coroidea polipoidea (PCV). Imágenes de *Spectral Domain* OCT (SD-OCT) que muestran los rasgos característicos de la vasculopatía coroidea polipoidea: (i) DEPs puntiagudos (flecha amarilla); (b) DEP similar al pulgar, también llamado *pólipo similar al pulgar* (flecha amarilla) asociado a DNS a los laterales del pólipo

Anantharaman G, Sheth J, Bhende M, Narayanan R, Natarajan S, Rajendran A, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Jul;66(7):896–908.

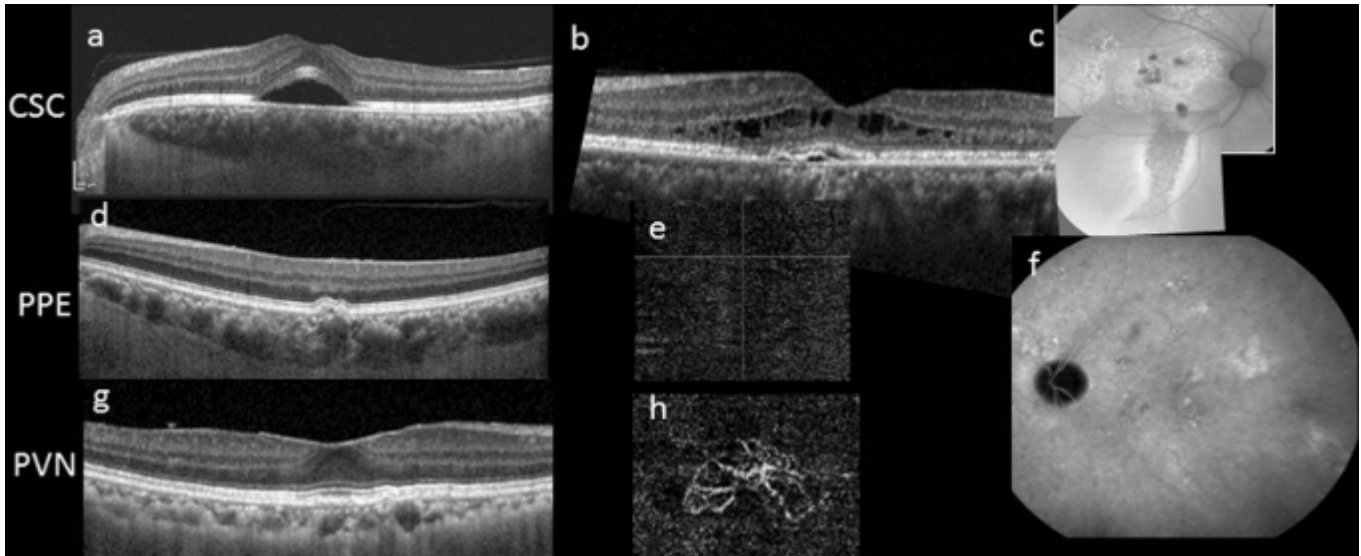
### **Excavación coroidea focal (FCE)**

El FCE es una anomalía estructural de etiología desconocida, compatible con una concavidad localizada en la coroides que se presenta sin estafiloma posterior, traumatismo o ectasia escleral (Figura 6.2). Las características paquicoroides en ojos con FCE incluyen hiperfluorescencia con atenuación coriocapilar observada con AVI. El examen del fondo de ojo puede parecer normal o mostrar cambios pigmentarios inespecíficos o manchas amarillentas blanquecinas indistintas en un área del fondo de teselación reducida. El FCE se ha dividido en dos patrones según los hallazgos de OCT: (i) FCE no conforme, donde los fotorreceptores están separados del EPR, y (ii) FCE conforme, donde no hay separación entre los dos. (19)

### **Síndrome Paquicoroideo Peripapilar (PPS)**

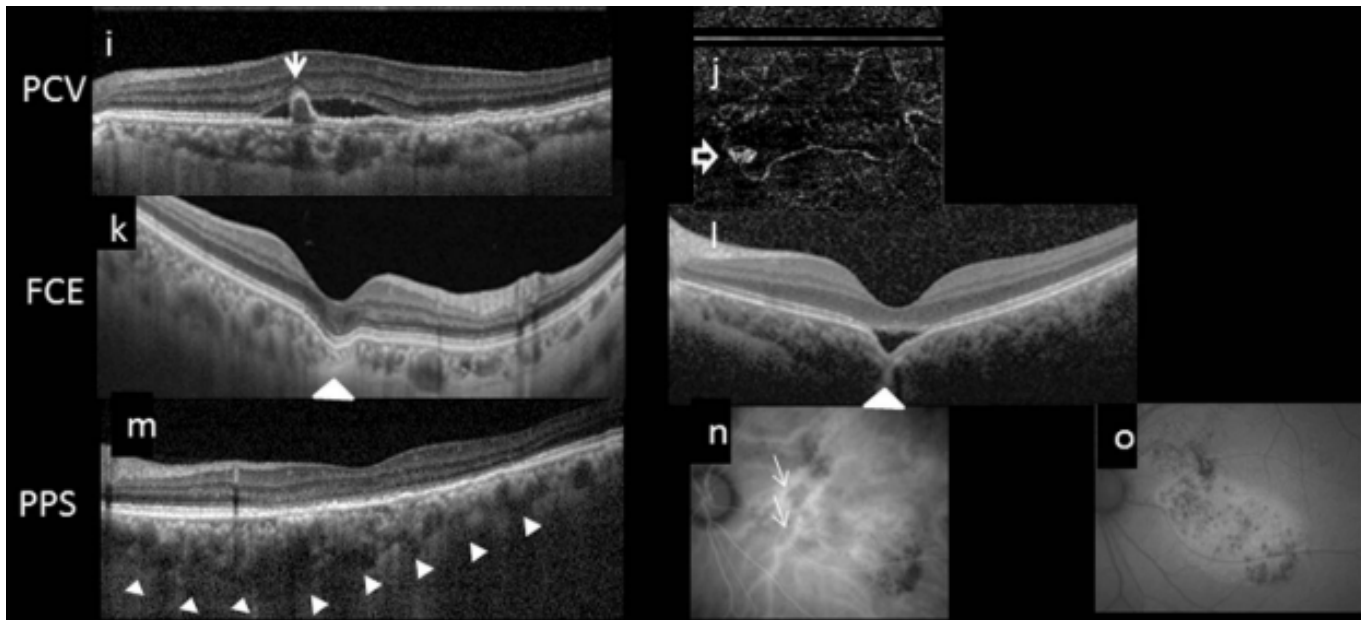
El síndrome paquicoroideo peripapilar (PPS) (Figura 6.2) fue descrito recientemente (20) como una variante distinta del espectro paquicoroideo en la que el grosor coroideo máximo se produce cerca del nervio óptico en lugar de subfoveal. Estos pacientes típicamente presentan fluido intrarretiniano (FIR) o subretiniano

(FSR) macular nasal y en ocasiones edema del nervio óptico. A menudo se presentan otras secuelas del fenotipo de la enfermedad paquicoroidea, incluida la epiteliopatía pigmentaria, los DEP serosos y las áreas de autofluorescencia que tienden a localizarse en la región peripapilar. En el mismo estudio en el que se describió esta identidad, se informaron que de 31 ojos de 16 pacientes, 77% tenían pliegues coroideos, 39% tenían longitudes axiales <23 mm y 80% tenían errores refractivos hipermétropes. Ninguno de los sujetos tenía enfermedad ocular inflamatoria y se consideró que la variedad de hallazgos era distinta del síndrome de efusión uveal.(20)



**Figura 6.1:** Características de las imágenes multimodales de la enfermedad paquicoroidea. Se ha descrito que varias manifestaciones clínicas residen dentro del espectro de la enfermedad paquicoroidea, incluida la coriorretinopatía serosa central (CSC) (a-c), la epiteliopatía del pigmento paquicoroide (PPE) (d-f), la neovascularopatía paquicoroidea (PNV). En la CSC aguda (a), se observa comúnmente un desprendimiento neurosensorial (DNS) solitario. Por el contrario, en la CSC crónica (b), el DNS tiende a ser más superficial y más amplio. En este caso, también se puede observar un desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) superficial, FSR superficial e FIR quístico. En la CSC crónica (c), se pueden ver múltiples áreas que muestran una mezcla de hiperautofluorescencia e ipoautofluorescencia en el polo posterior con tracto gravitacional. Se cree que el PPE (d-e) es una forma frustrada de CSC. En la elevación irregular del EPR, se pueden observar en d las características de la enfermedad paquicoroidea suprayacente sin líquido subretiniano. OCTA confirmó ausencia de neovascularización (e) y se mostró alteración de autofluorescencia granular (f) más leve que en c, sin tracto gravitacional. Los hallazgos de OCT de corte transversal en PNV pueden ser similares a los de CSC crónica y PPE, caracterizado por elevación irregular del EPR con o sin FSR (g). OCTA puede detectar fácilmente la presencia de neovascularización (h).

Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. Eye (Lond). 2019 Jan;33(1):14–33.



**Figura 6.2:** Características de las imágenes multimodales de la enfermedad paquicoroidea. Vasculopatía coroidea polipoidea (PCV) / neovascularización aneurismática tipo 1 (AT1) (i, j), excavación coroidea focal (FCE) (k, l) y síndrome paquicoroideo peripapilar (PPS) (m – o). Las características de PCV / AT1 se superponen significativamente con PVN, con la característica adicional de los aneurismas (i). Las características comunes en la OCT incluyen elevación irregular del EPR que recubre los cambios de la enfermedad paquicoroidea y DEP de picos estrechos (flecha) con o sin DNS. En la OCTA correspondiente (j), se puede ver un aneurisma (flecha hueca) que surge de una red vascular ramificada. FCE se caracteriza por un área localizada de excavación coroidea en OCT (k). En el tipo conforme (k), los fotorreceptores no están separadas del EPR subyacente, mientras que en el tipo no conforme (l) se puede observar un espacio hiporreflectivo entre los fotorreceptores y el EPR. Se puede ver un tejido coroideo hiperreflectante inusual (punta de flecha) que une el espacio entre el fondo de la excavación y el límite coroideo externo. El vaso coroideo dilatado y la coroides engrosada pueden verse a ambos lados de la excavación. En PPS, la coroides es más gruesa en el lado nasal de la fóvea en comparación con el lado temporal en la OCT transversal (m). Se ven vasos coroideos más dilatados (flechas blancas) en el lado nasal en comparación con el lado temporal de la fóvea en AVI (n). La autofluorescencia del fondo de ojo ilustra la autofluorescencia moteada temporal al disco y que se extiende hacia abajo (o)

Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019 Jan;33(1):14–33.

## 2.4. Métodos diagnósticos

La imagen multimodal ha permitido avanzar en la investigación de este espectro de enfermedades paquicoroideas. La AVI nos puede proporcionar la visibilidad de las estructuras vasculares coroideas, incluida la dilatación de los vasos coroideos, así como hiperpermeabilidad coroidea vascular (HCV) y la SS-OCT proporciona información sobre la estructura anatómica de la coroides, así como el grosor y la dilatación de los vasos coroideos. (8) Varios avances en las imágenes multimodales de la retina han mejorado nuestra comprensión de la vasculatura coroidea. En primer lugar, después del uso de la angiografía de fluoresceína (AF), la angiografía con verde de indocianina (AVI) se utilizaba para el diagnóstico de enfermedades de la retina en 1969, y posteriormente, se adoptó como procedimiento estándar de investigación oftalmológica en la década de 1980, dado que proporcionaba una mejor imagen de la vasculatura coroidea.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha supuesto un cambio en la comprensión de la retina, el EPR y la estructura coroidea. Recientemente, se ha desarrollado la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y la OCT con fuente de barrido (SS-OCT), que permite una mejor resolución y una penetración retiniana más profunda, asimismo, la angiografía OCT (OCT-A) con su delimitación de las estructuras vasculares, ha permitido una visualización funcional más detallada de la coroides tanto en la salud como en la enfermedad.(1)

### Angiografía de fluoresceína (AF)

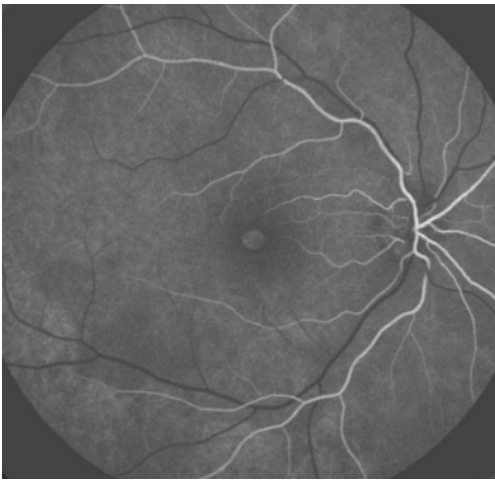
La angiografía con fluoresceína (AF) es una imagen multimodal que se utiliza para estudiar la circulación de la retina y la coroides.

La circulación retiniana pasa por varias fases del tránsito del colorante:

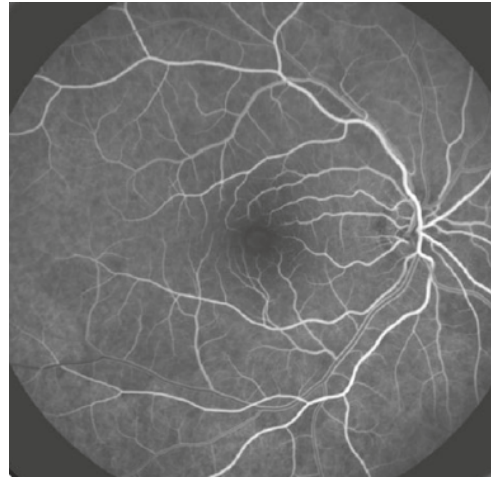
- I. *Fase arterial*: sigue a la fase coroidea de forma parcheada (Figura 7.1).
- II. *Fase arteriovenosa*: llenado completo de arterias y capilares y flujo laminar en las venas (Figura 7.2); El pico de fluorescencia se ve más tarde tanto en la arteria como en la vena (Figura 7.3).

III. Fase de recirculación: cuando la fluorescencia gradualmente disminuye, aproximadamente 30 seg después de la inyección (Figura 7.4).

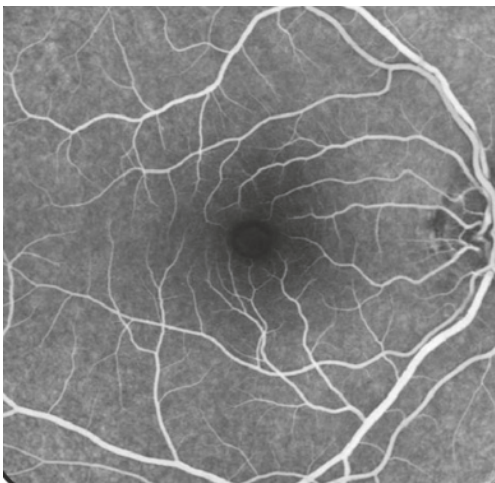
La dirección del flujo es de la arteria a la vena: arteria retiniana, arteriolas precapilares, capilares, vénulas poscapilares y finalmente las venas retinianas. En la fase tardía (aproximadamente 10 min después de la inyección), la mayoría de los vasos están desprovistos de colorante, pero los vasos coroideos grandes aparecen como una silueta sobre la coroides relativamente más brillante y la esclera teñida (Figura 7.5).(21)



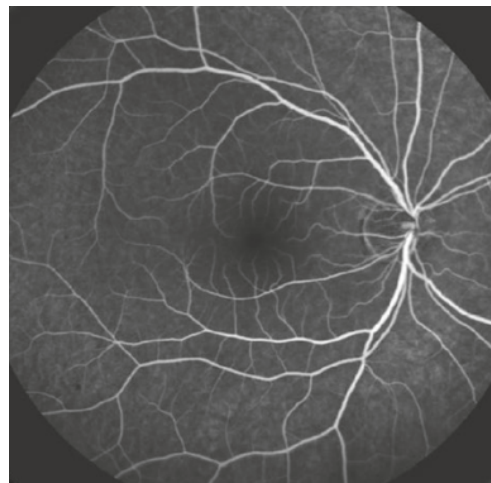
**Figura 7.1:** Angiografía con fluoresceína: coroides parcheada y fase arterial temprana



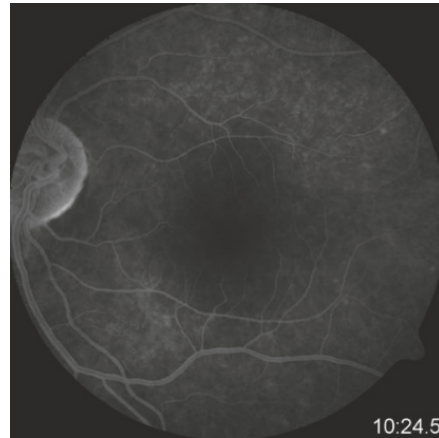
**Figura 7.2:** Angiografía con fluoresceína: flujo laminar en fase venosa temprana



**Figura 7.3:** Angiografía con fluoresceína: fase venosa máxima



**Figura 7.4:** Angiografía con fluoresceína: fase de recirculación



**Figura 7.5:** Angiografía con fluoresceína: fase tardía

Imágenes de Tsang SH, Sharma T. Fluorescein Angiography. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:7–10.

En las enfermedades paquicoroideas la AF suele revelar características no patognómicas que incluyen alteraciones del EPR, defectos de ventanas, puntos de fuga y fugas de una fuente indeterminada. En las CSC la AF muestra clásicamente una mancha hiperfluorescente (punto de fuga), similar al resto de patologías del espectro paquicoroideo, en la PCV se observa también puntos de fuga a través del pólipo, así como en la PNV de la neovascularización. (6)

### **Angiografía con Verde de Indocianina (AVI)**

Dos factores principales caracterizan a la molécula del verde de indocianina (VI): (i) emite fluorescencia ante luz infrarroja que puede detectarse a través del EPR y permite de esta manera analizar las estructuras coroideas; (ii) además, al estar unido hasta en un 98% a proteínas, tiene un comportamiento macromolecular caracterizado por un lento influjo de la coroides a través de las grandes fenestraciones de la coriocapilar y una persistencia prolongada dentro del estroma coroideo, estableciendo una fluorescencia de fondo fisiológico que se distingue sustancialmente de la pequeña molécula de fluoresceína (de la AF), la cual se elimina rápidamente de la coroides. El VI normalmente se difunde lentamente desde la coriocapilar fenestrada para teñir el estroma coroideo a los 12 minutos posteriores a la inyección.(22) Para entender su funcionamiento, primero, como propone Quentel, “el examen de una angiografía AVI es como leer un libro cuyas páginas serían transparentes”(23). Siendo esta transparencia la transmisión del 90% de la luz fluorescente a través del EPR. En segundo lugar, la luz de excitación o emisión de verde es absorbida débilmente por la hemoglobina, dando como resultado una

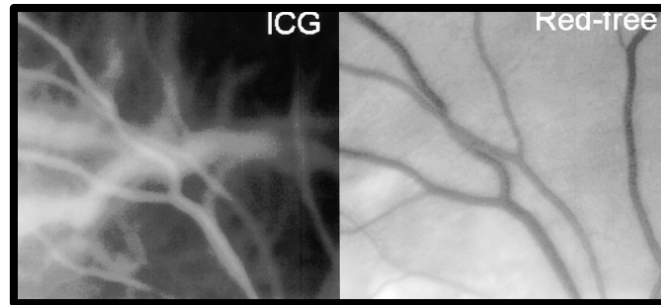
"transparencia" de los vasos para la excitación y emisión de fluorescencia, lo que lleva a una "adición" de la emisión de fluorescencia que surge de diferentes capas vasculares. Es por ello por lo que se observa una mayor intensidad de fluorescencia en el cruce vascular (Fig. 8). La difusión óptica de fotones infrarrojos conduce a una pérdida de información espacial debido a cierta pérdida de coherencia óptica de la luz dispersa. Para un campo de observación del mismo tamaño, una imagen AVI parece más borrosa que una imagen de luz visible.(24)

La AVI también contribuye a la comprensión de los mecanismos implicados en las enfermedades inflamatorias. En las enfermedades inflamatorias coriorretinianas se observan puntos hiper o más frecuentemente hipofluorescentes, y corresponden a la afectación coroidea del proceso inflamatorio.

La impregnación del espacio coroideo puede verse afectada (hipofluorescencia) ya sea por una disminución de la extrusión fisiológica (fuga) del VI de la coriocapilaris o por el deterioro del llenado del tejido coroideo por las moléculas de VI debido a la presencia de lesiones ocupantes de espacio. Por otro lado, la impregnación del espacio coroideo puede potenciarse (hiperfluorescencia) por un aumento de la fuga de la coriocapilar o de los grandes vasos coroideos.(24)

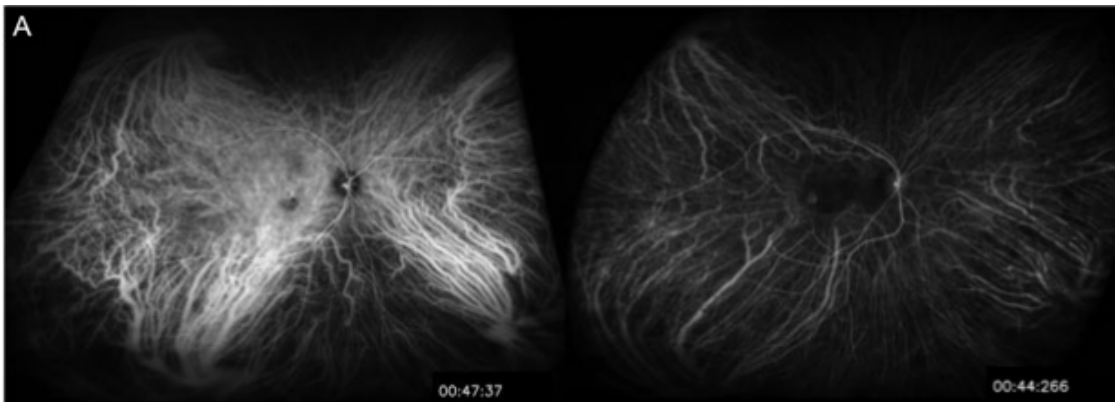
La AVI es una herramienta de imagen clásica utilizada para estudiar la morfología de los vasos coroideos en ojos con CSC como un indicador del espectro paquicoroideo. Numerosos estudios han sugerido la existencia de hiperpermeabilidad vascular coroidea y vasos de Haller dilatados en AVI en ojos con CSC. Más recientemente, las imágenes AVI pueden obtenerse con sistemas de cámara de campo ultra ancho (AVI UWF). AVI UWF revela una distribución generalizada de vasos Haller dilatados (Figura 9), lo que provoca un aumento de la densidad vascular junto con congestiones venosas alrededor de las ampollas del vórtice ("vortex"), en los ojos de CSC. Esto permite la capacidad de detectar hiperpermeabilidad y densidad vascular coroidea al mismo tiempo que evaluar el área de las ampollas del vórtice, AVI UWF puede servir como un buen método para detectar las características vasculares coroideas de las enfermedades del espectro paquicoroideo (25).





**Figura 8:** Fotografías AVI e infrarrojo que muestran el efecto del bloqueo fisiológico del EPR que oculta la vascularización coroidea. La "adición" de intensidad de fluorescencia en el cruce vascular es visible en la fotografía del AVI.

Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(1):15–27.



**Figura 9:** Imágenes de angiografía con verde de indocianina de campo ultra amplio (UWF AVI) de ojo paquicoroideo (izquierda) y no paquicoroideo (derecha). Las imágenes AVI de la mejor calidad se obtuvieron entre 40 s y 2 min después de la inyección de tinte para facilitar la visualización óptima de la morfología coroidea de grandes vasos.

Kim IK, Lee K, Park JH, Baek J, Lee WK. Classification of pachychoroid disease on ultrawide-field indocyanine green angiography using auto-machine learning platform. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jul;

El AVI es por tanto de gran utilidad en las CSC para detectar la dilatación focal o difusa de grandes vasos coroideos, los cuales suelen verse dentro de las áreas de mayor permeabilidad coroidea. De manera similar, esta dilatación coroidea con hiperpermeabilidad se ha observado en algunas de las patologías del espectro como la PNV. En el caso de PCV, AVI a menudo muestra áreas parcheadas de fase media de hiperpermeabilidad coroidea y una placa discreta de hiperfluorescencia tardía correspondiente al tejido neovascular tipo 1.(6)

## Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva y de alta resolución que obtiene imágenes de la retina y el nervio óptico que recrean la morfología tisular, semejantes a un corte histológico de la retina in vivo y en tiempo real, así como la cuantificación de forma exacta de los espesores de la retina, la mácula y la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) de manera inocua para el paciente. Los sistemas iniciales *Time Domain* (TD-OCT) utilizan un láser de longitud de onda de 800 nm, y logran realizar cortes de la retina en dos dimensiones con una resolución de hasta 10-18  $\mu\text{m}$ ; posteriormente, los sistemas denominados de dominio espectral, *Fourier Domain* o *Spectral Domain* (SD-OCT), incorporan un láser de 840 nm y usan un espectrofotómetro de alta velocidad en lugar de un fotorreceptor para la detección de frecuencias, que permite registrar señales débiles con más eficacia, captar datos con mayor rapidez y resolución, y representar imágenes tridimensionales con resoluciones de un rango entre 6 y 2  $\mu\text{m}$ . (26)

Actualmente, los nuevos sistemas *Swept Source OCT* (SS-OCT o de barrido), de mayor resolución y velocidad de exploración, utilizan fuentes de luz de mayor longitud de onda (1050 nm) que consiguen superar la gran reflectividad del epitelio pigmentario y la vascularización coroidea, optimizando la penetración tisular, que se detecta mediante un fotómetro. Uno de estos dispositivos es el *Deep Range Image* (DRI) Triton, SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón) (Figura 12), que posee una velocidad de 100.000 cortes por segundo, aproximadamente el doble que los sistemas SD-OCT, con una resolución axial y transversal de 8 y 20  $\mu\text{m}$  respectivamente, y utilizan un láser con una longitud de onda de 1050 nm (en contraste con 840 nm en los sistemas de dominio espectral), logrando una mayor resolución y gran penetración tisular, que le permite visualizar de forma clara y fácil, en un mismo corte, desde la superficie vítrea (cuya consistencia fluida motiva interferencias en otros sistemas de OCT) hasta las capas más profundas de la retina, la coroides y la esclerótica. Además, posee un sistema de medida automática del grosor de las diferentes capas, obteniendo mapas de espesor retiniano y coroideo (26–29).



**Figura 10:** *Dispositivo Swept Source OCT DRI OCT Triton (Eye Care, TOPCON). Imágen obtenida de DRI OCT Triton Handbook - Second Edition.*

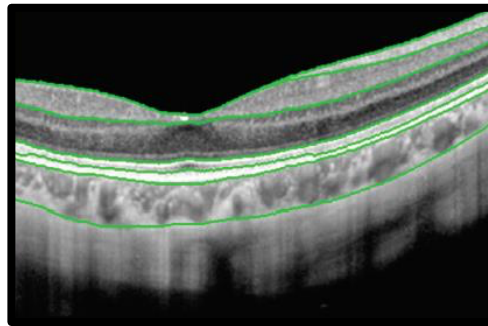
La morfología de las capas retinianas mostradas en la OCT representa las propiedades ópticas de los tejidos, y no a los tejidos en sí, puesto que diferentes tejidos pueden estar representados por el mismo color. Los datos analizados son comparados con datos pertenecientes a una base de datos normalizada, de forma análoga a como lo hace los SD-OCT, y se representan según un código cromático. Así, las imágenes se presentan en escala de colores o de tonos grises (al igual que la SD-OCT), donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad, implicando una reflectividad alta un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, lípidos, fibrosis, infiltrados, pigmento) y una reflectividad baja poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz (edema, acúmulo de fluidos, cavidades).(28,29)

El estudio macular se realiza mediante diferentes protocolos de escaneo, que realizan hasta un total de 37 cortes en el área macular, obteniendo nueve regiones de espesor macular, en la que el área central tiene 1 mm de diámetro y centrado en la fóvea, el anillo interno tiene 3 mm de diámetro y está dividido a su vez en zona temporal, superior, nasal e inferior. El anillo externo tiene 6 mm de diámetro y también se subdivide igualmente en cuatro. (29)

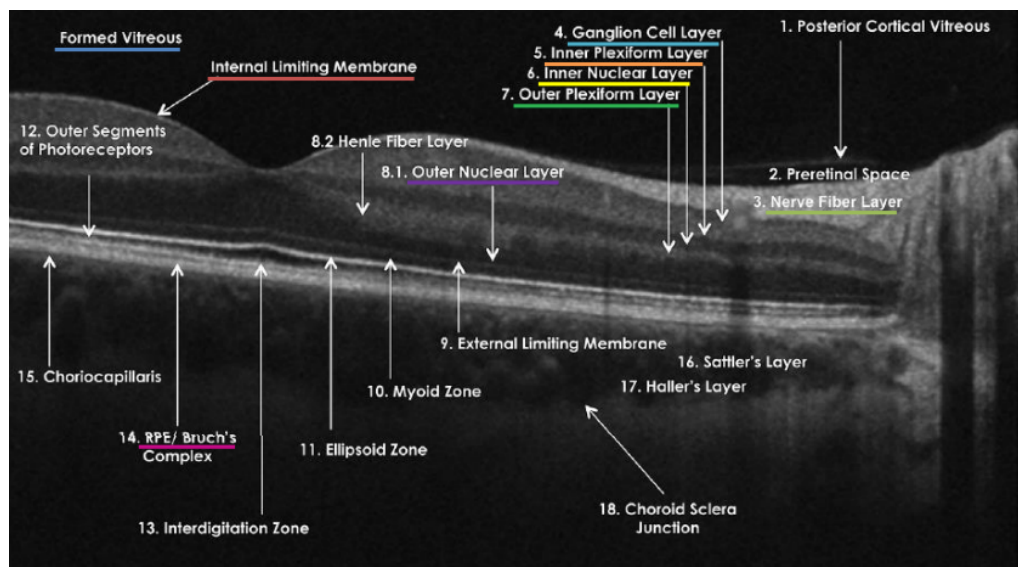
El sistema de OCT Triton lleva integrado el Topcon Advanced Boundary Software®, que realiza un estudio de segmentación, siendo capaz de determinar la distancia entre las líneas que definen los límites de la retina y el plexo coroideo, y de definir

siete líneas en el espesor de la retina, utilizando las diferentes refringencias (Figura 11.1 y 11.2).

- I. ILM: Membrana limitante interna.
- II. RNFL/GCL: Límite entre la capa de células ganglionares y de CFNR.
- III. IPL/INL: Límite entre la capa plexiforme interna y la capa nuclear interna.
- IV. IS/OS: Límite entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.
- V. RPE: Límite del epitelio pigmentario de la retina.
- VI. BM: Membrana de Bruch.
- VII. Límite externo de la coroides.



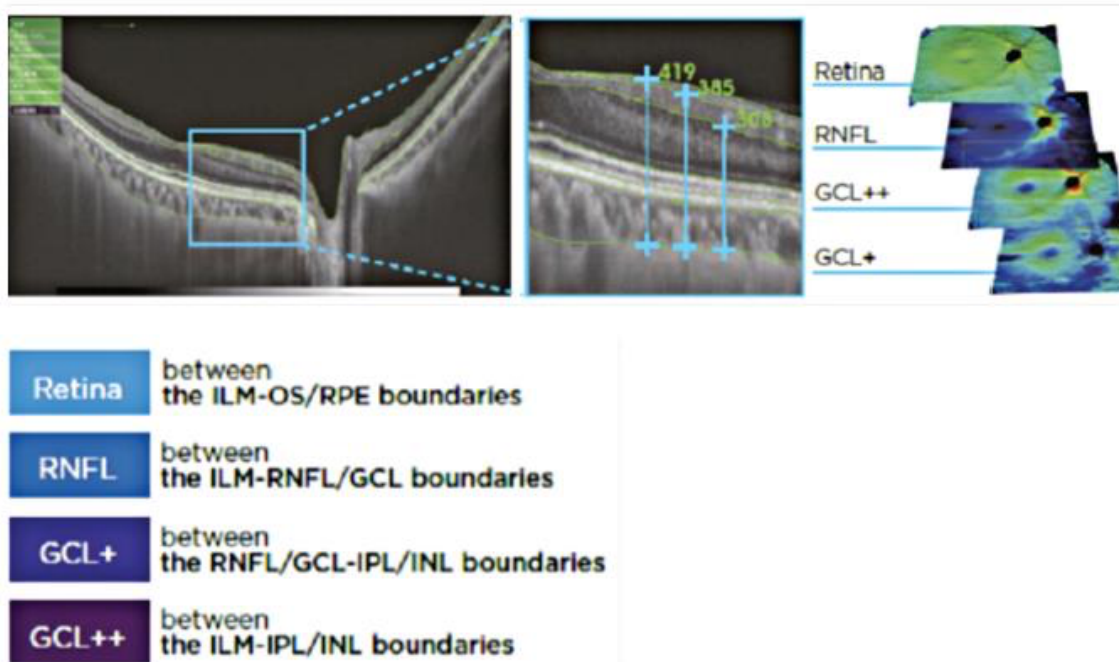
**Figura 11.1:** Imagen que muestra la segmentación de las capas de la retina por OCT, apreciándose las siete líneas de la retina tomada con el OCT DRI-Triton y segmentada con el Topcon Advanced Boundary Software®.



**Figura 11.2:** Capas de la retina – Obtenida de International Nomenclature for OCT Meeting Consensus Normal OCT Terminology

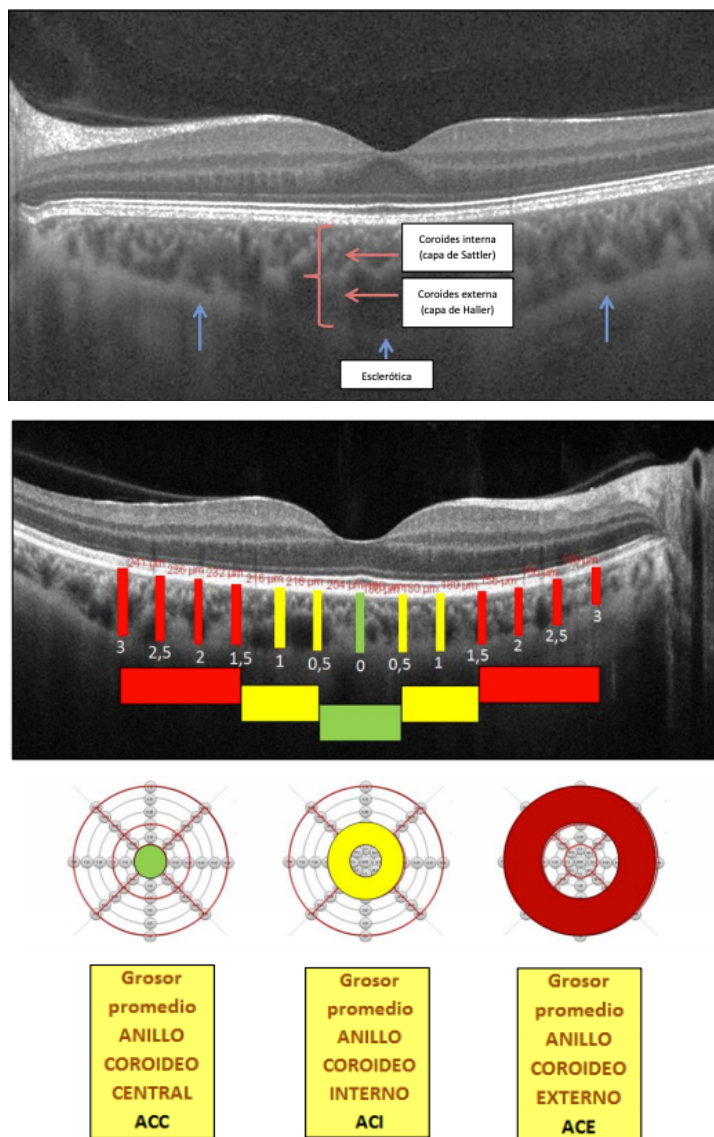
A partir de las siete líneas definidas, el software delimita las capas de las cuales extrae el espesor, tanto para la rejilla del área macular como para los sectores del área peripapilar (Figura 12.1):(29)

- I. Espesor de la retina: desde ILM hasta el límite entre el epitelio pigmentario y la capa de fotorreceptores (límite OS/RPE).
- II. Espesor de la CFNR: desde la ILM hasta el límite interno de la capa de células ganglionares (línea RNFL/GCL).
- III. Espesor GCL+: Desde el límite interno de la capa de células ganglionares (línea RNFL/GCL) hasta el límite externo de la IPL (la línea IPL/INL). Por lo tanto, esta capa abarca tanto la de células ganglionares como la IPL.
- IV. Espesor GCL++: Desde la ILM hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la CFNR como la capa de células ganglionares.
- V. Espesor de la coroides: desde el límite externo del EPR hasta la parte interna de la esclera (Figura 12.2).



**Figura 12.1:** Capas de la retina delimitadas mediante el software de segmentación de SS-OCT®.

Tomada de: DRI OCT Triton Handbook - Second Edition.



**Figura 12.2:** Análisis de la estructura de la coroides mediante el software de segmentación de SS-OCT®. Imágenes tomadas de: Estudio de la retina y coroides mediante tomografía de coherencia óptica, retinografía y autofluorescencia en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno. Tesis Doctoral Francisco López Martínez, Valencia 2017. Universidad CEU Cardenal Herrera

## Microperimetría

El término microperímetro, también conocido como perimetría de fondo, correlaciona la morfología retiniana con su función. A pesar de su denominación, el tamaño del estímulo y el área de extensión del campo de visión medido puede ser similar al medido por el campo visual estándar.

Una de las principales ventajas de la microperimetría frente al campo visual o perimetría convencional es la posibilidad de la localización y estabilidad de la fijación retiniana en paciente con fijación excéntrica o extrafoveal secundaria al compromiso macular, eliminando así los errores causados por pérdidas de fijación. Del mismo modo, permite la localización y cuantificación del umbral retiniano en lesiones retinianas pequeñas y discretas (como en la neovascularización coroidea, drusas, exudados, áreas de edema retiniano)(30). También supera la limitación de la perimetría convencional en pacientes con baja AV, en los que es insensible a los escotomas muy pequeños ( $<5^\circ$ ), no permitiendo una identificación precisa del tamaño, forma y profundidad de los mismos.

Con la microperimetría se puede ver en tiempo real la retina bajo examen con luz infrarroja y proyectar un estímulo de luz definido sobre un punto individual seleccionado por el examinador, obteniendo la respuesta funcional del área seleccionada, al estar dicha luz relacionada únicamente con los puntos anatómicos previamente seleccionados y ser independiente de la fijación y de cualquier otro movimiento ocular(30,31).

Hay diferentes aplicaciones de la microperimetría:

- Evolución de las enfermedades paquicoroideas tras su tratamiento: sirve para poder evaluar la funcionalidad de la retina y ver los parámetros evolutivos tras realizar un tratamiento.
- Cualquier *maculopatía* que precise evaluación funcional detallada, como las corioretinopatías, maculopatía miópica, distrofias retinianas, retinopatías tóxicas destacando la toxicidad por antipalúdicos de síntesis, etc.
- *Degeneración macular asociada a la edad avanzada (DMAE atrófica y neovascular)*: detección de la localización y estabilidad de la fijación (foveal y extrafoveal).

- *Edema macular diabético (EMD)*: evaluación del impacto funcional de los diferentes grados de edema macular.
- *Trastornos de la interfase vítreo-retiniana*.
- Pacientes con *baja visión o glaucoma*: cuantificación de la localización y estabilidad de la fijación, planificación del programa de rehabilitación visual y evaluación de los resultados.

Tipos de microperímetro:

**Optos OCT SLO** (SLO; Rodenstock, Ottobrunn, Alemania) o láser de barrido: fue la primera técnica utilizada para obtener un mapa de sensibilidad retiniana en relación con la funduscopía en pacientes con cualquier grado de AV o fijación.

**OCT/SLO** (OPKO, Miami, FL, EEUU): este dispositivo combina un SD-OCT con sistema de SLO con un microperímetro.

**MP1** (MP1; Nidek Technologies Inc., Padua, Italia): dispone de una cámara fundoscópica infrarroja con 45° de campo de visión, de resolución 768x576 píxeles a 25 Hz. Permite realizar una microperimetría estática (la más utilizada) o una microperimetría cinética.

**Macular Integrity Assessment (MAIA, CenterVue, Padua, Italia)**: este nuevo microperímetro de tercera generación, utiliza como fuente de luz un diodo infrarrojo super-luminiscente de longitud de onda 830 nm, con un máximo nivel de iluminación predeterminado por la fuente del láser obteniendo una imagen del fondo de ojo en blanco y negro con una resolución de 1024x1024 píxeles a 36° (Figura 13).



**Figura 13:** Imagen de Microperímetro MAIA. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

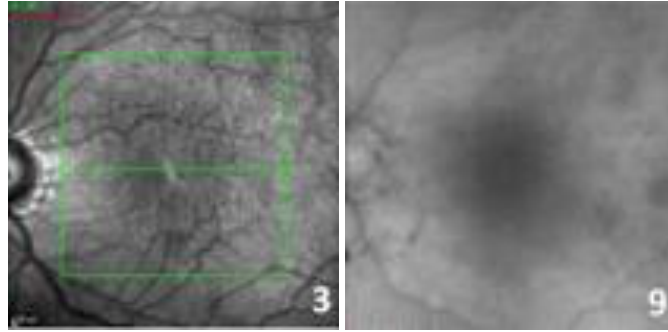


Durante la realización del examen, el paciente debe fijar un estímulo central o estímulo de fijación, el cual consiste en un círculo rojo con un diámetro de 1°. Mientras el sujeto mantiene la mirada en este estímulo de fijación, van a ir proyectándose en distintas posiciones (superior, inferior, nasal y temporal) los estímulos de medida. El patrón de proyección de estos puntos viene predeterminado por el instrumento en una estrategia estándar formada por 37 puntos distribuidos en tres círculos concéntricos de 12 puntos cada uno además del punto central, con un tiempo de proyección de 200 ms.

Existen dos tipos de examen en función de la estrategia mediante la cual se van a ir definiendo las luminancias de los estímulos: el *Fast Exam* o examen rápido, que consiste en la presentación del estímulo de máxima intensidad en las distintas posiciones del patrón para detectar aquellas regiones de la retina que responden a la luz y aquellas que no, con una duración menor al examen completo y sirve para detectar el deterioro de la retina en aquellos casos en los que existe un daño profundo o la colaboración del sujeto impide la realización de un examen completo fiable; y el *Expert Exam* o examen completo, que está basado en una estrategia en forma de escalera (4-2), presentando en primer lugar los estímulos de mayor luminancia para asegurarse de que el sujeto los puede detectar de forma que, cuando la respuesta del sujeto indica que el punto no es detectado, el instrumento aumenta la intensidad del estímulo, mientras que cuando se detecta, el instrumento reduce la intensidad.

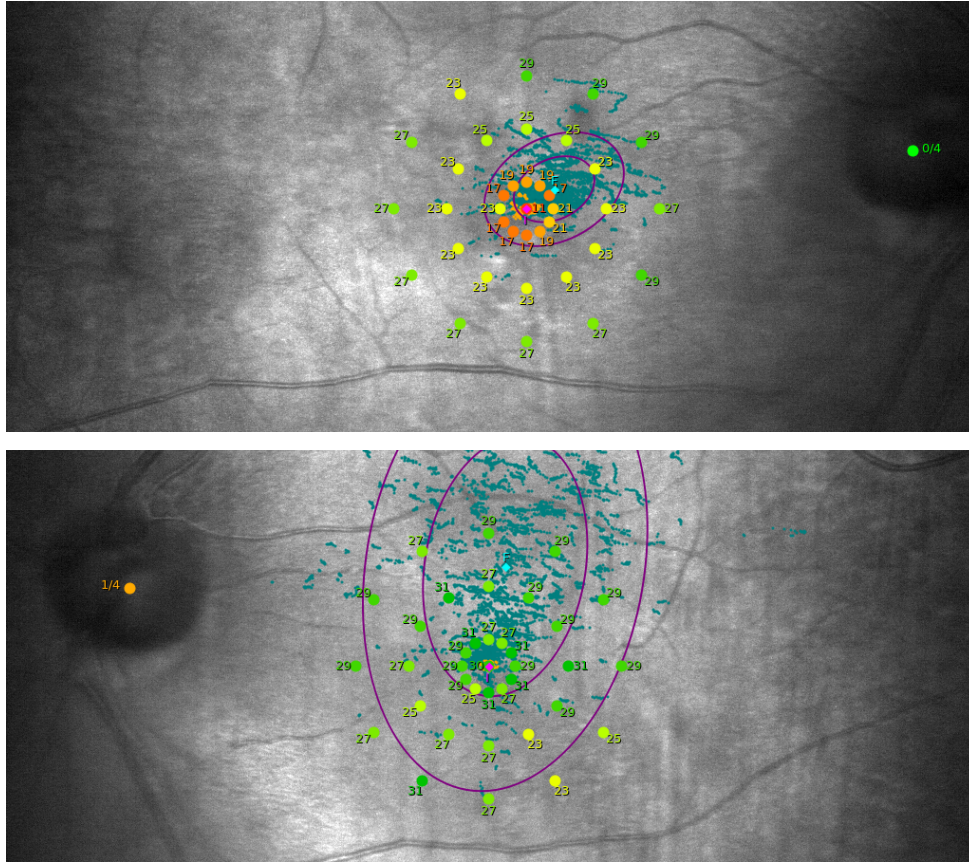
El microperímetro MAIA analiza la función retiniana mediante la combinación de tres técnicas diferentes: la imagen de la retina, análisis de la sensibilidad y el análisis de la fijación. (32)

- I. **Imagen de la Retina:** incorpora un sistema de SLO, tecnología confocal de alta resolución para la visualización del fondo de ojo y localización de posibles anomalías (Figura 14), al presentar los estímulos al paciente en su retina y no en su campo visual.

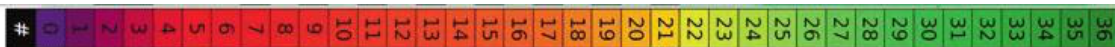


**Figura 14:** Imagen retiniana obtenida mediante el sistema SLO. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

- II. **Examen Sensibilidad:** se basa en la medida del umbral incremental de luminancia, es decir, la mínima cantidad de luz necesaria para que el ojo pueda detectar un estímulo luminoso sobre un fondo. El examen estándar cubre un área de  $10^\circ$  de diámetro con 37 puntos de medición, proyectando estímulos luminosos creados con un LED blanco directamente sobre la superficie de la retina. Con el fin de medir la sensibilidad retiniana mínima de un área específica, el estímulo se proyecta en el mismo punto en varias ocasiones con diferentes intensidades de luz siguiendo una "estrategia de proyección" (Figura 15). En la perimetría, la luminancia del estímulo se mide en asb, unidad absoluta equivalente a  $0,3183 \text{ cd/m}^2$ , que se representa mediante una escala de decibelios, una escala relativa que depende de la máxima intensidad que el microperímetro es capaz de emitir, no estando por tanto estandarizada. Es una escala logarítmica invertida, de 0 a 360 dB (400 a 4 asb respectivamente) donde 0 dB es el estímulo más luminoso que puede producirse y que se representa mediante un código de colores donde "verde" representa valores normales, "amarillo" aquellos sospechosos, "rojo" valores anormales y "negro" escotomas (Figura 16).(32)



**Figura 15:** Ejemplo de microperimetría del mismo paciente donde se muestra la sensibilidad macular en un paciente afecto de CSC en OD (imagen superior), en el que se aprecia una pérdida de sensibilidad retiniana a nivel foveal; mientras el OI (imagen inferior) tiene una buena sensibilidad retiniana.



**Figura 16:** Escala de dB MAIA. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

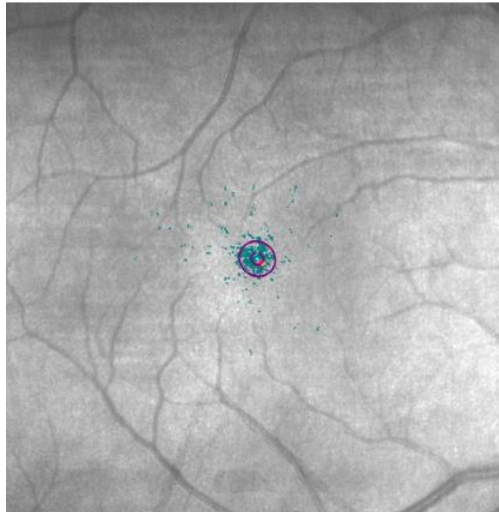
- III. **Examen de Fijación:** La fijación consiste en tratar de focalizar visualmente un punto seleccionado y alinear ópticamente un área funcional de la retina con el mismo. El área utilizada para fijación es la fóvea en sujetos sanos, mientras que en pacientes con patología que afecta a la retina central, debido al deterioro de la fijación y desarrollo de la denominada "visión excéntrica", se utilizan regiones extrafoveales. El área retiniana donde se centra la fijación

se denomina puntos preferentes retinianos (*Preferred Retinal Locus* - PRL). El examen de fijación del MAIA nos proporciona información sobre la posición de los PRL del paciente, realizando un análisis de la fijación antes y durante la realización del examen perimétrico. Al comienzo del examen, el instrumento invierte los primeros 10 segundos en calcular la localización del PRL del paciente, obteniendo 250 puntos de localización mientras el paciente presta atención, únicamente, al estímulo de fijación central, cuya localización se denomina High-PRL o PRL inicial, y es utilizado como referencia para el alineamiento durante la prueba. Al final del examen perimétrico, se realiza una segunda estimación de la localización del PRL, esta vez incluyendo todas las coordenadas X e Y de los puntos de fijación registrados durante la realización del examen perimétrico, y que recibe el nombre de Low-PRL o PRL final. La posición de este PRL es donde se centra la *Bivariate Contour Ellipse Area* (BCEA), es decir, es el baricentro de las coordenadas X e Y (Figura 17). El PRL High se obtiene mientras el sujeto mantiene su máxima atención exclusivamente en la observación del estímulo central, en el caso del PRL Low el sujeto se encuentra realizando el examen perimétrico, por lo que su atención sobre el punto de fijación central se verá distraída por las respuestas del examen.(30,32) Así, además de corregir las pérdidas de fijación mediante *EyeTracking*, se realiza un rastreo de los movimientos oculares de 25 veces/segundo proporcionando las coordenadas espaciales de los movimientos de fijación producidos durante el examen que se vuelcan sobre la imagen obtenida por SLO, representando cada movimiento con un punto y configurando la nube de puntos de fijación del paciente el PRL. Podemos realizar dos tipos de análisis de la fijación: en primer lugar, el análisis de la estabilidad de fijación a partir de los índices P1 y P2, que representan el porcentaje de puntos de fijación respecto al total que se encuentran dentro de un círculo de 1° y 2° de radio respectivamente y en función de cuyos valores clasificará la estabilidad de fijación en estable, si P1 >75%, relativamente inestable si P1 <75% y P2 es >75% (Figura 17), o inestable si P2 es <75%; y en segundo lugar el análisis del área de una elipse

que contiene todos los puntos de fijación, la BCEA, que se calcula teniendo en cuenta dos desviaciones estándar (DS) conteniendo el 63% (BCEA63 o elipse menor) y el 95% (BCEA95 o elipse mayor) de los puntos de fijación (Figura 21). (31)

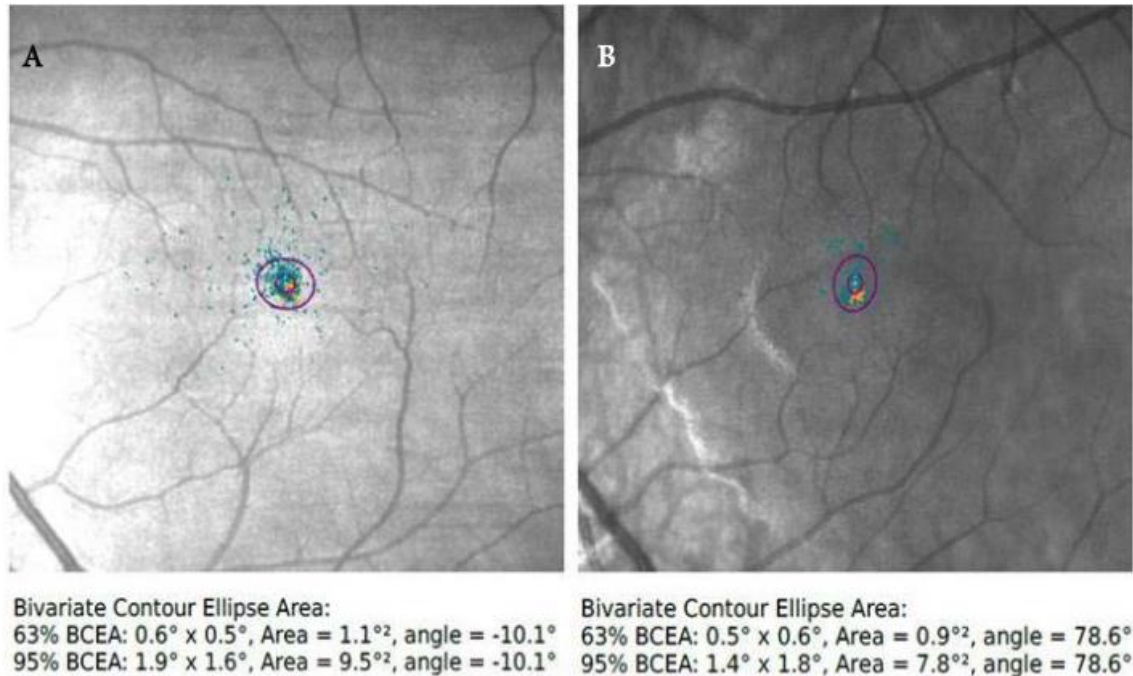


**Figura 17:** Representación de la Estabilidad de Fijación y clasificación clínica en función de estos valores. En este caso, el valor de los índices P1 y P2 es proporcionado. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.



**Figura 18:** Representación del BCEA, en el que las elipses representan la BCEA95 y BCEA63. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

Por otro lado, también obtenemos información sobre los ejes mayor y menor de BCEA63 y BCEA95, que son utilizados para cuantificar la dispersión de puntos de fijación en dos direcciones principales, perpendiculares entre sí, la horizontal y la vertical y nos proporciona un ángulo para ambas elipses que nos indica la dirección a la que están orientadas (Figura 19).



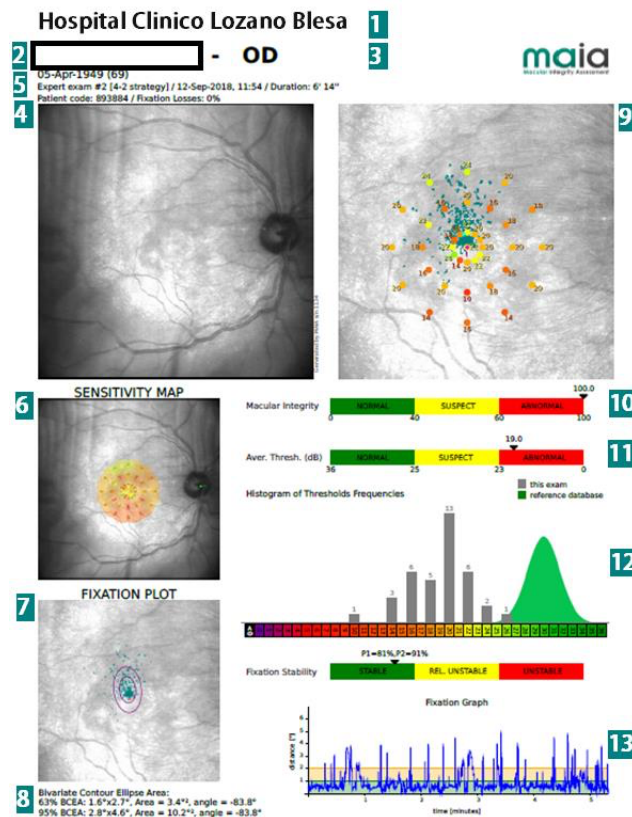
**Figura 19:** Representación de los BCEA de dos sujetos diferentes, con los valores del eje mayor y menor, el área total y el ángulo para BCEA63 y BCEA95. En la imagen de la izquierda (A) se observa una orientación predominantemente horizontal de la elipse, mientras que la imagen de la derecha (B) muestra una orientación predominantemente vertical. Tomado de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

Otras variable a medir es el **Análisis de la Integridad Macular** (*Macular Integrity*) que, a partir de los resultados de sensibilidad, obtiene un **Índice de Integridad Macular** mediante un valor numérico que nos permite determinar la probabilidad de que los resultados del paciente sean secundarios al deterioro de la sensibilidad normal asociada a la edad si la pérdida es inferior al 40%, sospechosos si la pérdida se encuentra entre el 40 y 60%, o como patológicos (aquellos debidos a la DMAE y otras patologías de la retina central) cuya pérdida es mayor al 60% al comparar con los valores normales ajustados por edad del paciente (Figura 20). No se correlaciona con la severidad de la enfermedad y no existe una relación directa con el valor umbral promedio (dB), pudiendo ser este normal con una integridad macular alterada. (30–32)



**Figura 20:** Representación del Análisis de la Integridad Macular, que se encuentra dentro de los valores normales. Tomada de: MAIA Microperimetry Handbook - First Edition.

El análisis global de los resultados se puede obtener en formato PDF, donde se reflejan todos los datos de la microperimetría (Figura 21).



**Figura 21:** Variables análisis MAIA- 1) Identificación del Hospital, 2) Información del paciente, 3) Ojo examinado, 4) Imagen SLO del fondo de ojo, 5) Información de la prueba, 6) Interposición del mapa de la sensibilidad retiniana sobre la imagen del fondo SLO, 7) Nube de punto de fijación sobre imagen de fondo SLO e identificación del PRL, 8) Índices Bivariate Contour Ellipse Area (BCEA) 9) Valores de sensibilidad retiniana (dB) y PRL sobre la imagen de fondo de SLO, 10) Índice de Integridad Macular, 11) Escala colores de Promedio Umbral, 12) Histogramas de valores umbrales (gris) comparados con la distribución normal (verde), 13) Gráfica de Fijación describiendo la amplitud de los movimientos oculares vs tiempo.

## 2.5. Manejo terapéutico de las enfermedades paquicoroideas

El arsenal terapéutico de las enfermedades paquicoroideas no incluye novedades. Se pueden observar los casos asintomáticos. En esta categoría se incluyen la mayoría de los casos de CSC, FCE y PPE. El líquido subretiniano se reabsorbe espontáneamente en la mayoría de los casos de CSC aguda. En los casos en los que se precisa de actuación terapéutica, se suele tratar con terapia fotodinámica con verteporfina, con el uso de agentes anti-VEGF o una combinación de ambas. (33)

### **Terapia Fotodinámica (TFD)**

La terapia fotodinámica con verteporfina es un tratamiento vasooclusivo selectivo que se dirige a las anomalías vasculares coroideas. La verteporfina produce una reacción fotoquímica cuando se activa por la luz correspondiente a su espectro de absorción. Se produce así una buena penetración a través de la melanina, la sangre y el tejido fibrótico, lo que permite un tratamiento eficaz de las lesiones pigmentadas o hemorrágicas localizadas dentro de la coroides. Inicialmente fue desarrollado para tratar la DMAE con neovascularizaciones utilizando el protocolo TFD estándar (verteporfina 6 mg/m<sup>2</sup>, fluencia láser de 50 J/cm<sup>2</sup>). La TFD ha evolucionado posteriormente como una modalidad de tratamiento importante para una variedad de otras afecciones coriorretinianas que incluyen hemangioma coroideo, coriorretinopatía serosa central, vasculopatía coroidea polipoidea y neovascularización coroidea peripapilar. Se han diseñado varios protocolos de TFD con "seguridad mejorada" para optimizar los resultados del tratamiento, por lo general utilizando dosis reducidas de verteporfina (3 mg/m<sup>2</sup>) o fluencia reducida (25 J/cm<sup>2</sup>). (34)

La TFD es un procedimiento de dos pasos que implica la infusión intravenosa de verteporfina seguida de la aplicación de luz láser roja de 689 nm a la lesión objetivo. El siguiente protocolo de TFD "estándar" se desarrolló para tratar la DMAE neovascular con NVC subfoveal. La verteporfina se administra mediante perfusión



intravenosa durante 10 min a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Se permite una breve espera de 5 min para la localización selectiva de verteporfina en la lesión diana y la eliminación del fármaco del tejido normal circundante. A continuación, la verteporfina se activa mediante la exposición a luz láser de baja energía (no térmica). Los siguientes parámetros láser se utilizan para el protocolo estándar TFD: fluencia 50 J / cm<sup>2</sup>, irradiancia 600 mW / cm<sup>2</sup>, duración 83 s. El sistema de suministro de láser TFD produce un punto de luz circular. El diámetro del punto láser se puede variar de acuerdo con el tamaño de la lesión diana (determinada por angiografía). El tamaño máximo del punto de láser generado por la mayoría de los sistemas de suministro de láser TFD es de alrededor de 7000 μm.(35)

Los eventos adversos más frecuentes son alteraciones visuales (10-15%), reacciones de fotosensibilidad (3%) y dolor de espalda durante la infusión de verteporfina (2%). La extravasación de verteporfina es la complicación más grave, ya que puede provocar una necrosis cutánea grave si no se trata adecuadamente. Después de la terapia, se debe advertir a todos los pacientes que eviten la exposición a la luz solar durante 48 h debido a la fotosensibilidad de la piel. (35) Pacientes con enfermedad hepática grave no puede recibir TFD debido a que los problemas hepáticos graves conducen a una disminución del metabolismo de la verteporfina en diácido. Como la conversión de verteporfina es importante para inducir su efecto, la TFD está contraindicada en pacientes con porfiria debido a la ausencia de varias enzimas en esta población de pacientes.(36)

Se han desarrollado varios protocolos para mejorar la eficacia y el perfil de seguridad de la terapia con TFD con verteporfina. Estas variaciones del protocolo se basan en la naturaleza dependiente de la respuesta a la dosis de la reacción fotoquímica. Los protocolos de TFD de "seguridad mejorada" más utilizados utilizan verteporfina de dosis reducida (normalmente verteporfina 3 mg/m<sup>2</sup>) o de fluencia reducida (normalmente fluencia láser de 25 J/cm<sup>2</sup>). Existe evidencia limitada para determinar los parámetros óptimos de la terapia de TFD con verteporfina para diferentes afecciones coriorretinianas.(35)

### ***Tratamiento intravítreo con agentes antiangiogénicos (anti-VEGF)***

El uso de agentes anti-VEGF es controvertido en algunas patologías del espectro paquicoroideo como es la CSC. Se postula que la isquemia coroidea acompaña a la CSC, con un posterior aumento en el nivel de VEGF, por lo que la administración de agentes anti-VEGF es beneficiosa, así como en los casos de FCE, PNV y PCV, con una mejor agudeza visual y resolución del líquido subretiniano e intrarretiniano. Sin embargo, se ha visto que la densidad de los vasos en la membrana neovascular no cambia sustancialmente después del tratamiento, lo que apoya la teoría de que la arteriogénesis es el principal mecanismo patogénico en la NVC relacionada con la paquicoroides.

La actividad de PNV no solo está modulada por el desarrollo de la membrana neovascular y el aumento implícito de los niveles de VEGF, sino también por las alteraciones estructurales coroideas. Esta es la razón de una respuesta más débil y una respuesta modesta a la terapia intravítrea en comparación con la NVC no relacionada con la paquicoroides. La TFD es segura y tiene un mejor resultado visual cuando se usa en ojos con PNV refractarios a anti-VEGF. Dado que la PCV tiende a tener un alto riesgo de pérdida brusca de agudeza visual debido a la probable ruptura aguda del pólipo causando una hemorragia submacular o vítrea, se justifica comenzar temprano la terapia anti-VEGF. Sin embargo, los ojos de PCV con paquicoroides tienen una respuesta más débil a la terapia intravítrea que aquellos con grosor coroideo normal. (33)

En cuanto al agente anti-VEGF más eficaz, no parece haber mucha diferencia entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en cuanto a la mejora de la agudeza visual, el número de inyecciones y la disminución del grosor de la retina. Aflibercept tiene un efecto vasoconstrictor sobre los vasos coroideos y reduce la hiperpermeabilidad coroidea, pero puede provocar atrofia externa de la retina. La **terapia combinada** (TFD y agentes anti-VEGF) es más eficaz para controlar las membranas neovasculares que la monoterapia. Este efecto se debe tanto a la disminución de la exudación por el agente anti-VEGF intravítreo como a la trombosis inducida por la TFD en los neovasos(37).

### -3-

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La terapia fotodinámica (TFD) es una técnica terapéutica que implica el uso de un agente fotosensibilizante que se activa frente a una longitud de onda específica y produce un remodelado coriocapilar que reduce la exudación coroidea. (34). En oftalmología, la TFD es un tratamiento que se dirige a las anomalías vasculares coroides e induce la oclusión selectiva de los vasos de la coroides. Se utilizó originalmente para tratar la neovascularización subretiniana, que puede ocurrir como una manifestación clínica tardía de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Tras la aprobación de la TFD para el tratamiento de la DMAE neovascular, se introdujo gradualmente para el tratamiento de otras enfermedades coriorretinianas, como la coriorretinopatía serosa central (CSC), la vasculopatía coroidea polipoidea (PCV) y hemangioma coroideo. (38)

En alguna de estas patologías corioretinianas, como la CSC, la TFD se utiliza de primera elección, sin embargo, hay otras como la PCV o la DMAE neovascular, que precisan de tratamientos coadyuvantes con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. (37,39) La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) detecta cambios morfológicos en la retina neurosensorial en una gran variedad de enfermedades retinianas y coroides. Sin embargo, los últimos modelos de OCT, como la swept-source-OCT o de fuente de barrido (SS-OCT) proporciona una mejor visualización, una penetración más profunda bajo el epitelio pigmentario de la retina (EPR), ha permitido aumentar nuestro conocimiento de las estructuras coroides y además realiza una segmentación automatizada de la capa coroidea. (40)

La microperimetría, que rastrea el movimiento ocular en tiempo real y presenta los estímulos que compensan el movimiento de los ojos, permite una evaluación precisa de las sensibilidades retinianas en ubicaciones específicas de la retina. La Evaluación de Integridad Macular (MAIA) es el microperímetro que utilizaremos y que ha demostrado tener un coeficiente robusto de repetibilidad, confiabilidad y concordancia entre sesiones. (30)

Algunos estudios han observado al cabo de las semanas, que las áreas tratadas con TFD experimentan una reducción del grosor coroideo en los parámetros estructurales analizados mediante OCT así como una mejoría en la sensibilidad retiniana analizada mediante microperimetría. (40–42)

En este trabajo de investigación se pretende observar prospectivamente los datos, tanto estructurales (mediante SS-OCT) como funcionales (mediante microperimetría y agudeza visual) de los pacientes con enfermedades paquicoroideas tratados en la práctica clínica habitual con TFD en un periodo de 3 meses de duración, para observar y comparar los resultados con la bibliografía contrastada, así como estudiar si existe correlación entre ambos parámetros.

-4-

## HIPÓTESIS

Si la TFD produce un remodelamiento de la coroides y mejoría de los pacientes con enfermedades paquicoroideas, esto puede implicar una reducción en el grosor coroideo objetivable mediante SS-OCT y una mejoría en los parámetros funcionales tanto de AV como de microperimetría y podría suponer una correlación negativa entre ambos parámetros.

-5-

## OBJETIVOS

Objetivo Principal: Observar y describir los cambios en la agudeza visual, los hallazgos en la microperimetría y la SS-OCT en ojos tratados con TFD en pacientes con enfermedades paquicoroideas.

Objetivo secundario:

Analizar las diferencias entre ojos casos y controles de pacientes con enfermedades paquicoroideas.

Analizar si existe correlación entre los resultados de parámetros anatómicos (grosor retiniano y coroideo medido por SS-OCT) y funcionales (sensibilidad retiniana medida por microperimetría y MAVC) tras terapia fotodinámica.

## -6-

# MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Muestra y Diseño del estudio

Realizamos un estudio descriptivo prospectivo tipo longitudinal unicéntrico con una serie de 11 pacientes con enfermedades paquicoroideas tratados con Terapia Fotodinámica de media fluencia ( $25\text{J}/\text{cm}^2$ ) y dosis completa ( $6\text{mg}/\text{m}^2$ ) de duración estándar (83 segundos) tras el diagnóstico mediante AF e AVI. Se evaluaron 22 ojos (de los cuales 11 eran casos y 11 controles) antes, un mes y tres meses después de la TFD con SS-OCT, midiendo el grosor de la retina (membrana Limitante Interna-EPR) y el grosor de la coroides (EPR-capa externa coroidea) además de la sensibilidad retiniana, medida por MAIA y mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Los pacientes incluidos en el estudio se reclutaron dentro de la práctica clínica habitual y pertenecían a la población real con enfermedad paquicoroidea de nuestra área de salud. Se propuso la participación voluntaria en el estudio a pacientes afectados que precisaban de TFD y estaban en seguimiento por su patología en las Consultas Externas o en los Centros Médicos de Especialidades de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, habiendo sido diagnosticados mediante un estudio del fondo de ojo, OCT, AF e AVI.

El estudio fue realizado plenamente en el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde Octubre de 2020 hasta Junio de 2021.

### 6.2. Protocolo de estudio

Como se ha mencionado anteriormente, para el diagnóstico fue preciso la realización de AF e AVI a todos los pacientes antes de pautar la TFD. A todos los

participantes en el estudio se les realizó visitas sucesivas el día de la TFD, al mes y a los 3 meses donde se realizaba una evaluación oftalmológica de la AV (Mejor Agudeza Visual Corregida - MAVC- expresada en escala decimal con optotipo ETDRS).

Además, se evaluaron en las 3 visitas sucesivas los espesores de la retina mediante un sistema de barrido o SS-OCT, el DRI Triton SS-OCT (Topcon Eye Care Company, Tokio, Japón), con una resolución axial y transversal de 8 y 20  $\mu\text{m}$  respectivamente, con una velocidad de 100.000 cortes por segundo. Para la segmentación de las capas del área macular utilizamos un protocolo macular (3D Mácula H) y el programa informático IMAGEnet 6 Version 1.22.1.14101© 2014 (Topcon Corporation, Tokyo, Japón) que realiza las mediciones sobre una rejilla de 100 celdas situada en la mácula, teniendo cada celda 600x600  $\mu\text{m}$ , recogiendo el espesor macular en cada uno de los 9 cuadrantes de la rejilla del ETDRS. En cada ojo, el investigador confirmó la adecuada posición de la rejilla y, en caso de que la localización automática no estuviese correctamente centrada en la fóvea, se realizó una reposición manual con la función 'Grid, Reposition' sobre la imagen retiniana de referencia. Así mismo, tomamos dos espesores: espesor total de la retina (desde ILM hasta el límite entre el epitelio pigmentario (ILM/EPR)) y el espesor coroideo (desde el EPR a la capa externa coroidea).

Finalmente, todos los pacientes fueron evaluados con un microperímetro de tercera generación (MAIA, Macular Integrity Assessment Device). Este aparato utiliza estímulo Goldman III, proyectando estímulos luminosos directamente sobre la superficie de la retina con un tamaño de 26 minutos de arco y que se presentan al paciente en diferentes localizaciones, atenuado en rangos de 0 a 36 dB. Presenta además una iluminación de fondo es de 1,27  $\text{cd}/\text{m}^2$  (4 asb) y máxima luminancia de 318,47  $\text{cd}/\text{m}^2$  (1000 asb).

Se realizó una evaluación completa (expert) con estrategia de umbral completo 4-2, de 5'5 minutos de duración, cubriendo un área de 10° de diámetro incluyendo 37 puntos de medición y obteniendo así una imagen compuesta por 3 radios de 12

puntos cada uno y un punto central foveal, todos ellos centrados en el PRL y con un radio de 1°, 3° y 5° respectivamente.

Con la finalidad de correlacionar los parámetros de sensibilidad proporcionados con el MAIA con los datos de espesores retinianos del OCT, se dividieron los puntos de sensibilidad del MAIA en sectores similares a los proporcionados por la rejilla del ETDRS. Como hemos descrito, el MAIA proporciona 37 puntos de sensibilidad localizados uno en el centro, 12 en tres radios de 1°, 3° y 5°. Considerando un ojo emétrope, 1° equivale aproximadamente a un radio de 0,3 mm; 3° a un círculo de radio de 0,9 mm y 5° a un círculo con radio de 1,5 mm. Según las medidas proporcionadas por la rejilla de ETDRS, el punto central y los puntos de sensibilidad de 1° (diámetros de 0,6 mm) corresponderían al anillo central del ETDRS, y los puntos de sensibilidad localizados a 3° y 5° (diámetros de 1,8 y 3 mm respectivamente) al círculo de 3 mm de la rejilla del ETDRS. Así, la media de los umbrales de sensibilidad retiniana calculados para el MAIA central y anillo interno quedaron dispuestos en el anillo central del ETDRS y los umbrales de los radios de 3° y 5° correspondieron a los cuadrantes interno superior, nasal, inferior y temporal del anillo parafoveal del ETDRS (media de 6 puntos de sensibilidad por cuadrante). Al final de la prueba, se obtuvieron los siguientes resultados: Pérdidas de Fijación, Sensibilidad Retiniana, Índice de Integridad Macular, Promedio Umbral total, Estabilidad de Fijación (p1 y p2) y BCEA63 y BCEA 95. La localización de la fijación se comprobó de forma manual y, en caso de no encontrarse correctamente centrada en la fovea, el ojo se excluyó del estudio. La imagen fundoscópica utilizada para registrar la posición de los estímulos se exportó, extrayendo la información perimétrica en un fichero que posteriormente se importó al SS-OCT para su posterior análisis y comparación.

Una vez recogidos los datos, los resultados fueron exportados y transformados para ser incluidos en una base de datos Excel. Todas las variables fueron evaluadas dentro de la misma visita, y el explorador fue siempre la misma persona.



### 6.3. Variables

Las variables principales a evaluar son el cambio tras TFD de la MAVC, sensibilidad retiniana y el grosor de retina y coroides estudiada mediante microperimetría y SS-OCT (DRI-Triton OCT). Estos valores se recogieron antes, al mes y a los tres meses de la TFD. Además, se incluyeron las siguientes variables secundarias: Edad, Sexo, tipo de enfermedad paquicoroidea, resolución del DNS tras la TFD; así como variables tomográficas: Espesor retiniano y coroideo total (SS-OCT DRI-Triton), parámetros relacionados con sensibilidad retiniana mediante Microperimetría MAIA: Estabilidad de Fijación (FS), Índice de Integridad Macular (Macular Integrity Index), Promedio Umbral total (Total Average Threshold) y BCEA63 y BCEA95, así como las pérdidas de fijación.

Variables
Sexo (femenino/masculino)
Edad (Años)
MAVC (escala decimal)
Tipo de enfermedad paquicoroidea (CSC/PPE/PNV/PCV )
Espesor áreas maculares en las 9 áreas ETDRS ( $\mu\text{m}$ ) Retina – SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/Central
Espesor áreas maculares en las 9 áreas ETDRS ( $\mu\text{m}$ ) Coroides – SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/SFCT
Sensibilidad retiniana (dB) en los 1°, 3° y 5° del MAIA – SE/TE/IE/NE/SI/TI/II/NI/CS/CT/CI/CN/C global/C
Índice de Integridad Macular (%)
Promedio Umbral total (dB)
Estabilidad de Fijación (%)
BCEA 63% (°)
BCEA 95% (°)
Pérdidas de fijación (%)

**Tabla 1:** Variables clínicas y oftalmológicas recogidas en el estudio. Las medidas están divididas en 9 cuadrantes ETDRS (abreviados SE: Superior Externo, TE: Temporal Externo, IE: Inferior Externo, NE: Nasal Externo, SI: Superior Interno, TI: Temporal Interno, II: Inferior Interno, NI: Nasal Interno y C: Central). En coroides SFCT: Grosor coroideo subfoveal. En microperimetría tenemos SE, TE, IE, NE (los externo comprenden de 3° a 5°), SI, TI, II, NI (los internos comprenden de 1° a 3°) y añadimos CS: Central Superior, CT: Central Temporal, CI: Central Inferior, CN: Central nasal y C: Central = fovea (los centrales comprenden el 1°), C global: que comprende la media total del 1° (CS, CT, CI, CN y C).

#### 6.4. Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Se incluyó a pacientes diagnosticados de una enfermedad del espectro paquicoroideo que precisaba de tratamiento con Terapia Fotodinámica.

En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron a aquellos pacientes con:

- Ambliopía o AV inferior a 20/200 en la escala de Snellen
- Antecedentes de patología oculares que no se encontraran dentro del espectro paquicoroideo (DMAE, miopía patológica, agujero macular, membrana epirretiniana y cicatriz macular)
- Glaucoma con afectación perimétrica o atrofia papilar.
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente por patología ocular.
- Imposibilidad de realizar OCT/Microperimetría (dificultad para la segmentación de las capas, opacidad de medios o falta de fijación durante la exploración/falta de colaboración del paciente).

### 6.5. Aspectos éticos

Todos los pacientes incluidos dieron su aprobación tras firmar un consentimiento informado, donde se les explico en qué consistía el estudio en el que participaban, el cual no alteraba la práctica clínica habitual. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Este proyecto de investigación respeta los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y cumple la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/2007 de investigación biomédica. Todos los datos personales fueron codificados numéricamente, sin incluir datos identificativos, siendo el investigador principal el único con acceso a la identidad del paciente, y siendo todos los participantes informados adecuadamente de los datos que se van a recoger, los fines para los que se van a utilizar los datos, las personas que van a tener acceso a ellos, las medidas de seguridad que se van a adoptar y los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación, portabilidad y limitación. No se realizaron pruebas invasivas o con posibles consecuencias negativas en el paciente, minimizándose al máximo los daños previsto, sin ser precisa la realización de una póliza de seguros. No se aprecian implicaciones asistenciales destacables derivadas del estudio al no interferir con las tareas asistenciales del centro, ni aumenta la lista de espera.

Por otra parte, no se ha recibido ninguna dotación económica procedente de entidades públicas o privadas, ni los sujetos a estudio fueron recompensados económicamente por el hecho de participar en este proyecto ya que no tiene fines lucrativos.

-7-

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio, inicialmente todas las variables fueron recogidas en bases de datos del programa Excel 2016 y posteriormente la información se importó al programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU) para la realización del análisis estadístico. En los resultados, los datos se expresan en forma de media y mediana, y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en número de casos y porcentaje para las variables cualitativas. Previo al estudio de las variables cuantitativas, se realizó el test de Kolmogorov- Smirnov, comprobando que las variables a estudio no presentaban una distribución de valores ajustada a la normalidad, por lo que se usaron test no paramétricos para el análisis de las mismas.

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra conforme a variables demográficas y características clínicas. Posteriormente se analizaron las diferencias entre el grupo de ojos caso (con enfermedad paquicoroidea) y el grupo de ojos control (ojo adelfo sano) en cuanto al resultado de las pruebas funcionales y estructurales oftalmológicas del protocolo exploratorio. Para determinar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de casos con relación a dichas variables, se empleó el análisis de la U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos antes, al mes y a los tres meses de la terapia fotodinámica de ambos grupos por separado, al tratarse de muestras relacionadas se realizaron sendas pruebas de Wilcoxon.

Por otro lado, para valorar la mejoría de la MAVC en el grupo de casos tratados con TFD se realizaron dos comprobaciones, la primera que comparará la

MAVC entre el grupo control y el grupo de casos a los 3 meses mediante la prueba de Mann-Whitney, y para la segunda comprobación únicamente en el grupo de casos, con vistas a comprobar si ha habido mejorías o no tras la terapia, mediante la prueba de Wilcoxon. En última instancia, para la correlación de los resultados anatómicos y funcionales, se realizó un análisis bivalente mediante el test de correlación de Spearman. Para todos los análisis, se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## -8-

# RESULTADOS

El espectro paquicoroideo fue diagnosticado por AF e AVI en un total de once pacientes, de los cuales, ocho pacientes con coriorretinopatía serosa central (n = 8, 72,8%), uno con neovascularopatía paquicoroidea (n=1, 9,1%) y dos con vascularopatía coroidea polipoidea (n=2, 18,1%). El tiempo medio de diagnóstico de la enfermedad fue de 8.1 meses ( $\pm$  2.3 meses). Respecto al sexo de los pacientes, había cinco mujeres (45,5%) y seis hombres (54,5%), con una edad media de 60 años y mediana 61 años ( $\pm$  13,74; rango 34-80). De los once pacientes se obtuvo el ojo caso (el cual se trataba con TFD) y el ojo control (el ojo adelfo), habiendo un total de 11 controles y 11 casos. Ninguno de los 11 pacientes presento algún tipo de efecto adverso tras la terapia en ninguno de los tiempos analizados en el estudio.

## 8.1. Comprobar si hay diferencias entre Casos y Controles en la Microperimetría (pre, 1 mes y 3 mes)

Se van a exponer tres tablas: la primera para las medidas “preTFD”, la segunda para las medidas “1 mes” y la tercera para las medidas “3 mes” de Microperimetría. Se van a exponer las medias y medianas, las desviaciones típicas y los rangos intercuartílicos, así como el intervalo de confianza para la media (al 95%). También se van a realizar pruebas de Mann-Whitney; dado que se trata de muestras independientes y las variables no siguen la distribución Normal (y las muestras son pequeñas).

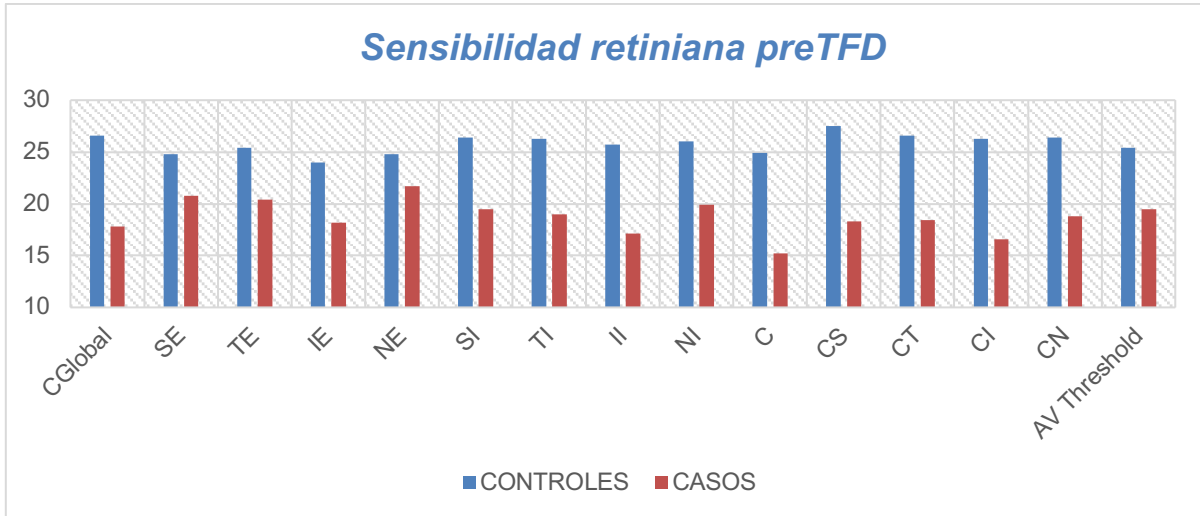
A continuación, se exponen los resultados de la comparación Caso-Control en la medida pre-tratamiento de la Microperimetría:

<i>Microperimetría (Pre)</i>	<i>Control</i>	<i>Caso</i>	<i>P</i>
CGlobal	26,6 (2,6) [24,8; 28,3] 26,3 (3,9)	17,8 (5,7) [13,9; 21,6] 18,6 (8,1)	<0,001

SE	24,8 (3,4) [22,5; 27,1] 25,0 (4,4)	20,8 (4,2) [18,0; 23,7] 22,3 (6,6)	0,033
TE	25,4 (2,6) [23,7; 27,2] 25,3 (2,7)	20,4 (5,3) [16,9; 23,9] 21,0 (8,4)	0,014
IE	24,0 (4,6) [21,0; 27,1] 25,0 (2,7)	18,2 (6,8) [13,6; 22,8] 16,3 (8,4)	0,016
NE	24,8 (3,6) [22,4; 27,2] 25,6 (2,7)	21,7 (3,7) [19,2; 24,2] 23,6 (5,3)	0,018
SI	26,4 (2,9) [24,5; 28,4] 26,3 (3,3)	19,5 (5,0) [16,2; 22,8] 18,3 (8,0)	0,002
TI	26,3 (3,0) [24,3; 28,4] 26,6 (4,0)	19,0 (6,4) [14,7; 23,3] 19,6 (7,0)	0,001
II	25,7 (2,6) [24,0; 27,4] 26,0 (3,0)	17,1 (7,2) [12,2; 21,9] 20,3 (9,3)	<0,001
NI	26,0 (2,9) [24,1; 28,0] 26,6 (3,6)	19,9 (3,9) [17,2; 22,5] 20,6 (7,0)	0,001
C	24,9 (3,3) [22,7; 27,1] 25,0 (3,0)	15,2 (6,2) [11,0; 19,4] 17,0 (9,0)	<0,001
CS	27,5 (2,4) [25,9; 29,1] 26,6 (3,6)	18,3 (5,9) [14,3; 22,2] 19,3 (10,3)	<0,001
CT	26,6 (3,3) [24,4; 28,8] 26,6 (4,6)	18,4 (7,1) [13,6; 23,2] 19,3 (7,0)	0,001
CI	26,3 (2,8) [24,4; 28,2] 26,3 (4,3)	16,6 (7,3) [11,7; 21,5] 17,6 (7,6)	<0,001
CN	26,4 (2,7) [24,5; 28,2] 26,6 (4,0)	18,8 (4,3) [15,9; 21,6] 19,6 (7,7)	<0,001
Macular Int.	70,0 (24,6) [53,5; 86,6] 60,9 (43,6)	98,9 (1,7) [97,7; 100,0] 100,0 (2,8)	0,002
AV Threshold	25,4 (3,1) [23,4; 27,5] 25,5 (3,6)	19,5 (4,6) [16,4; 22,5] 19,3 (6,3)	0,001
P1	82,8 (27,5) [64,4; 101,3] 92,0 (11,0)	69,7 (32,7) [47,8; 91,7] 89,0 (60,0)	0,469
P2	91,5 (24,4) [75,1; 107,8] 99,0 (2,0)	85,1 (23,4) [69,4; 100,8] 97,0 (22,0)	0,458
BCEA 63 area	5,2 (13,7) [-4,0; 14,5] 1,1 (1,6)	4,9 (6,3) [0,7; 9,1] 1,5 (7,0)	0,401
BCEA 63 angle	16,4 (58,4) [-22,9; 55,7] 15,1 (102,2)	-34,0 (46,5) [-65,2; -2,8] -48,5 (95,0)	0,076
BCEA 95 area	15,6 (41,2) [-12,0; 43,3] 3,4 (4,7)	14,7 (18,9) [2,1; 27,4] 4,5 (21,0)	0,401
BCEA 95 angle	16,4 (58,4) [-22,9; 55,7] 15,1 (102,2)	-34,0 (46,5) [-65,2; -2,8] -48,5 (95,0)	0,076
Fixation losses	12,3 (14,9) [2,3; 22,3] 0,0 (25,0)	2,3 (7,5) [-2,8; 7,3] 0,0 (0,0)	0,151
Media (Desv.Típica) [I.C. media al 95%] Mediana (Rango intercuartílico) Prueba de Mann-Whitney			

**Tabla 1.** Comparación en la medida preTFD de la Microperimetría entre Casos y Controles

Se comprueba que hay una diferencia importante y significativa en 16 de las 23 medidas de la Microperimetría correspondientes a antes de la TFD. Precisamente en las variables en las que no hay diferencias significativas se observa que hay mucha variabilidad.



A continuación, se exponen los resultados de la comparación Caso-Control en la medida de la Microperimetría tras 1 mes de tratamiento:

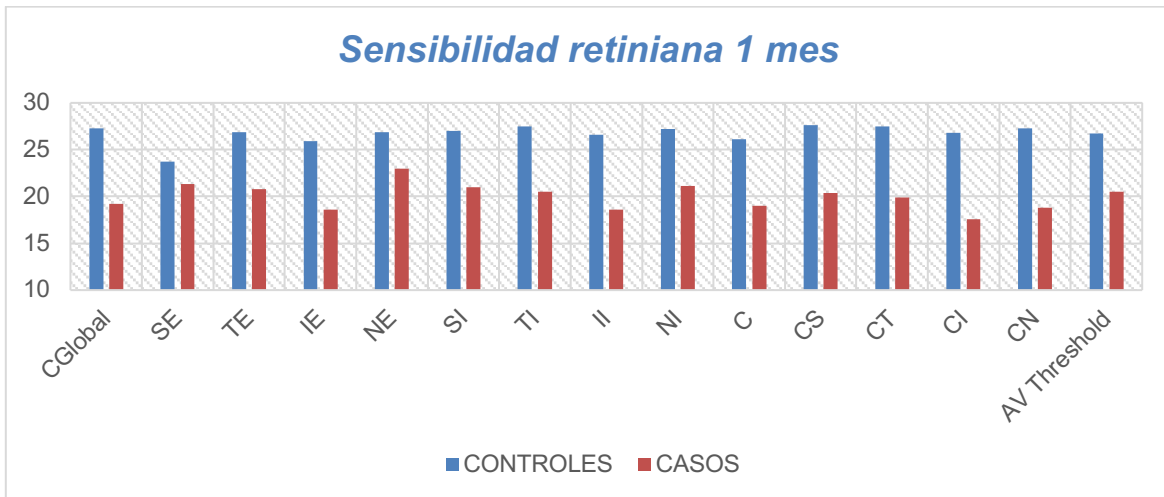
Microperimetría (1 mes)	Control	Caso	P
CGlobal	27,3 (2,2) [25,8; 28,8] 26,8 (3,4)	19,2 (4,2) [16,3; 22,0] 19,3 (5,7)	<0,001
SE	23,7 (5,7) [19,9; 27,5] 25,3 (4,3)	21,3 (5,0) [18,0; 24,7] 22,3 (8,7)	0,193
TE	26,9 (1,8) [25,7; 28,2] 26,6 (2,6)	20,8 (5,0) [17,4; 24,2] 21,6 (9,0)	<0,001
IE	25,9 (2,1) [24,5; 27,3] 25,6 (3,6)	18,6 (6,4) [14,3; 22,9] 21,6 (7,3)	<0,001
NE	26,9 (2,3) [25,3; 28,4] 26,6 (3,4)	23,0 (2,6) [21,3; 24,8] 23,0 (5,4)	0,003
SI	27,0 (2,6) [25,2; 28,7] 27,3 (2,6)	21,0 (3,7) [18,5; 23,5] 21,6 (7,7)	<0,001
TI	27,5 (2,1) [26,1; 28,9] 27,0 (3,7)	20,5 (5,2) [17,0; 24,0] 22,6 (6,0)	<0,001
II	26,6 (2,5) [24,9; 28,2] 26,0 (3,3)	18,6 (4,2) [15,8; 21,5] 19,6 (6,4)	<0,001
NI	27,2 (2,7) [25,4; 29,0] 27,0 (3,3)	21,1 (3,5) [18,7; 23,4] 22,0 (3,7)	<0,001
C	26,1 (2,6) [24,3; 27,9] 26,0 (5,0)	19,0 (2,4) [17,4; 20,6] 18,0 (5,0)	<0,001
CS	27,6 (2,3) [26,0; 29,2] 27,3 (3,0)	20,4 (3,8) [17,8; 23,0] 21,3 (6,7)	<0,001
CT	27,5 (2,3) [26,0; 29,1] 27,3 (4,0)	19,9 (6,3) [15,7; 24,1] 22,0 (6,0)	<0,001
CI	26,8 (2,6) [25,0; 28,6] 25,6 (3,0)	17,6 (5,2) [14,1; 21,1] 19,0 (6,4)	<0,001
CN	27,3 (2,6) [25,5; 29,0] 26,6 (3,6)	18,8 (5,6) [15,0; 22,5] 19,6 (7,3)	<0,001
Macular Int.	65,3 (31,9) [43,9; 86,8] 83,0 (52,6)	98,7 (3,8) [96,2; 101,2] 100,0 (0,3)	<0,001
AV Threshold	26,7 (2,1) [25,3; 28,1] 26,2 (3,5)	20,5 (4,2) [17,7; 23,3] 22,2 (6,4)	<0,001
P1	78,6 (25,9) [61,3; 96,0] 88,0 (29,0)	68,1 (31,2) [47,2; 89,0] 81,0 (54,0)	0,401



P2	93,0 (11,4) [85,3; 100,7] 97,0 (12,0)	87,6 (18,6) [75,2; 100,1] 95,0 (18,0)	0,562
BCEA 63 area	2,7 (2,9) [0,8; 4,7] 1,7 (6,3)	4,7 (5,7) [0,9; 8,5] 1,6 (6,7)	0,519
BCEA 63 angle	-6,9 (58,5) [-46,2; 32,4] -0,2 (128,4)	-11,4 (64,9) [-55,0; 32,2] 3,1 (116,2)	0,974
BCEA 95 area	8,2 (8,6) [2,4; 14,0] 5,1 (18,9)	14,1 (17,0) [2,7; 25,5] 4,9 (20,0)	0,519
BCEA 95 angle	-6,9 (58,5) [-46,2; 32,4] -0,2 (128,4)	-11,4 (64,9) [-55,0; 32,2] 3,1 (116,2)	0,974
Fixation losses	4,1 (9,2) [-2,1; 10,3] 0,0 (0,0)	2,3 (7,5) [-2,8; 7,3] 0,0 (0,0)	0,748
Media (Desv. Típica) [I.C. media al 95%] Mediana (Rango intercuartílico) <span style="float: right;">Prueba de Mann-Whitney</span>			

**Tabla 2.** Comparación en la medida 1 mes de la Microperimetría entre Casos y Controles

Se comprueba que hay una diferencia importante y significativa en 15 de las 23 medidas correspondientes al 1 mes de la Microperimetría. Salvo en el caso de la medida SE, en las variables en las que no hay diferencias significativas se observa que hay mucha variabilidad.



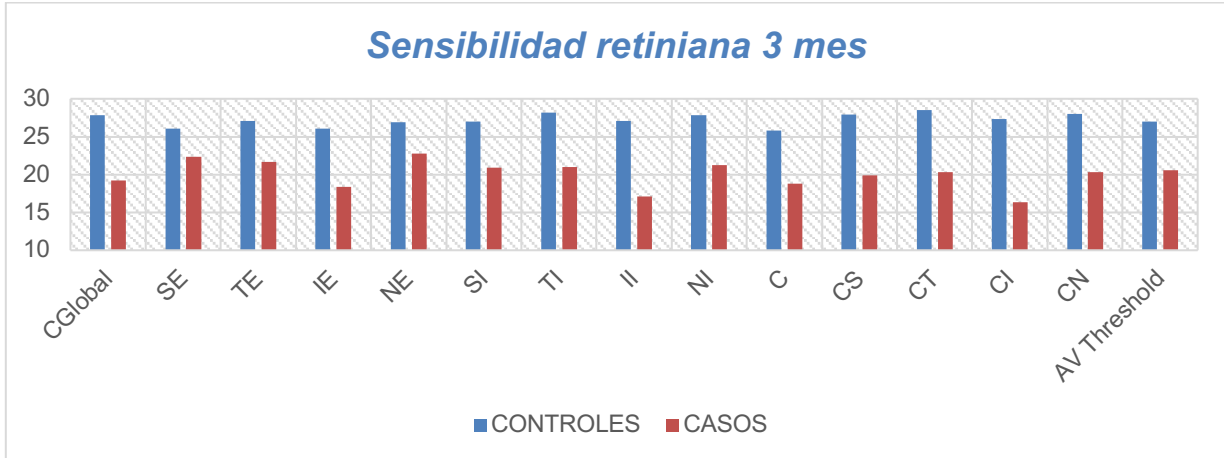
A continuación, se exponen los resultados de la comparación de la Microperimetría Caso-Control en la medidas a los 3 meses:

Microperimetría (3 meses)	Control	Caso	P
CGlobal	27,8 (1,8) [26,6; 29,0] 27,5 (2,4)	19,2 (3,7) [16,7; 21,7] 20,7 (6,5)	<0,001
SE	26,1 (2,0) [24,8; 27,5] 27,0 (2,7)	22,3 (3,7) [19,8; 24,8] 23,0 (6,7)	<0,001
TE	27,1 (1,8) [25,9; 28,3] 27,0 (2,0)	21,7 (4,1) [19,0; 24,5] 22,6 (7,7)	<0,001
IE	26,1 (1,2) [25,3; 26,9] 26,0 (2,3)	18,4 (6,7) [13,9; 22,9] 21,3 (8,6)	<0,001
NE	26,9 (2,2) [25,4; 28,4] 26,6 (3,0)	22,8 (2,9) [20,9; 24,8] 23,6 (3,3)	<0,001
SI	27,0 (2,1) [25,6; 28,4] 26,6 (3,7)	20,9 (4,1) [18,2; 23,7] 21,6 (8,3)	<0,001
TI	28,2 (1,9) [26,9; 29,5] 28,3 (2,6)	21,0 (3,9) [18,4; 23,6] 22,6 (6,3)	<0,001
II	27,1 (1,4) [26,1; 28,0] 27,0 (2,7)	17,1 (6,6) [12,7; 21,6] 19,6 (8,6)	<0,001
NI	27,8 (1,9) [26,6; 29,1] 28,0 (2,7)	21,2 (3,7) [18,7; 23,7] 22,0 (6,3)	<0,001
C	25,8 (2,8) [23,9; 27,7] 25,0 (5,0)	18,8 (4,1) [16,1; 21,6] 19,0 (4,0)	<0,001
CS	27,9 (2,0) [26,5; 29,2] 27,3 (3,0)	19,9 (4,4) [16,9; 22,8] 21,3 (9,0)	<0,001
CT	28,5 (2,3) [27,0; 30,1] 28,3 (3,0)	20,3 (4,3) [17,4; 23,2] 22,0 (7,0)	<0,001
CI	27,3 (1,9) [26,0; 28,5] 27,0 (2,0)	16,3 (6,3) [12,1; 20,5] 15,3 (7,4)	<0,001
CN	28,0 (1,8) [26,8; 29,2] 28,3 (3,0)	20,3 (4,3) [17,4; 23,2] 21,3 (8,3)	<0,001
Macular Int.	66,3 (27,0) [48,1; 84,4] 75,2 (45,1)	98,0 (4,2) [95,2; 100,9] 99,9 (1,5)	<0,001
AV Threshold	27,0 (1,6) [25,9; 28,1] 26,2 (2,7)	20,6 (3,6) [18,2; 23,0] 22,2 (6,1)	<0,001
P1	82,7 (23,7) [66,8; 98,6] 93,0 (13,0)	70,3 (30,0) [50,1; 90,4] 82,0 (33,0)	0,151
P2	95,5 (8,5) [89,7; 101,2] 99,0 (4,0)	85,8 (24,1) [69,6; 102,0] 97,0 (23,0)	0,332
BCEA 63 area	2,2 (2,8) [0,4; 4,1] 1,0 (1,2)	4,7 (6,6) [0,3; 9,2] 2,1 (5,8)	0,217
BCEA 63 angle	-41,5 (51,2) [-75,9; -7,1] -59,2 (67,7)	2,9 (63,0) [-39,4; 45,2] 5,6 (95,8)	0,101
BCEA 95 area	6,7 (8,4) [1,0; 12,3] 2,9 (3,4)	14,2 (19,9) [0,9; 27,6] 6,4 (17,6)	0,217
BCEA 95 angle	-41,5 (51,2) [-75,9; -7,1] -59,2 (67,7)	2,9 (63,0) [-39,4; 45,2] 5,6 (95,8)	0,101
Fixation losses	4,5 (15,1) [-5,6; 14,7] 0,0 (0,0)	1,5 (5,1) [-1,9; 5,0] 0,0 (0,0)	0,948
Media (Desv. Típica) [I.C. media al 95%] Mediana (Rango intercuartílico) Prueba de Mann-Whitney			

**Tabla 3.** Comparación en la medida 3 mes de la Microperimetría entre Casos y Controles

Se comprueba que hay una diferencia importante y significativa en 16 de las 23 medidas de sensibilidad retiniana a los 3 meses entre casos y controles.

Precisamente en las variables en las que no hay diferencias significativas se observa que hay mucha variabilidad.



### 8.2. Comprobar si hay diferencias entre Casos y Controles en OCT Retina y Coroides (pre, 1 mes y 3 mes)

Se van a exponer tres tablas: la primera para las medidas “preTFD”, la segunda para las medidas “1 mes” y la tercera para las medidas “3 mes” de OCT Retina y Coroides. Se van a exponer las medias y medianas, las desviaciones típicas y los rangos intercuartílicos, así como el intervalo de confianza para la media (al 95%). También se van a realizar pruebas de Mann-Whitney.

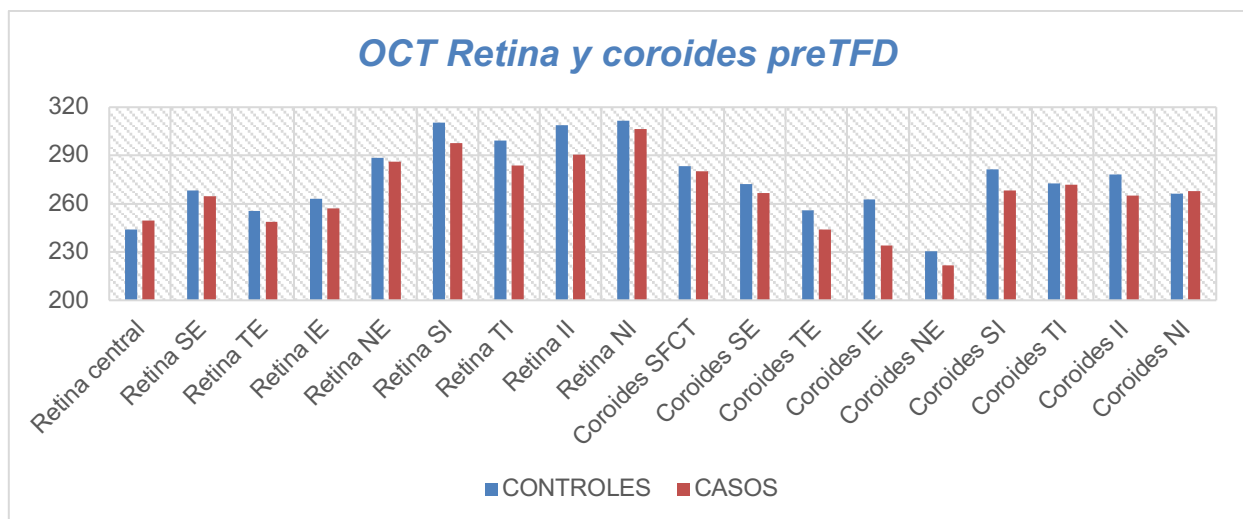
A continuación, se exponen los resultados de la comparación Caso-Control en la medida pre-tratamiento de la OCT Retina y Coroides:

OCT (Pre)	Control	Caso	P
Retina central	243,8 (23,5) [228,0; 259,6] 232,0 (44,0)	249,5 (102,1) [180,9; 318,0] 210,0 (166,0)	0,365
Retina SE	268,1 (23,9) [252,0; 284,2] 269,0 (35,0)	264,5 (32,0) [243,1; 286,0] 269,0 (42,0)	0,699
Retina TE	255,7 (20,8) [241,8; 269,7] 262,0 (33,0)	248,8 (51,0) [214,5; 283,1] 252,0 (63,0)	0,797
Retina IE	263,1 (12,9) [254,4; 271,8] 260,0 (26,0)	257,3 (36,8) [232,6; 282,0] 260,0 (29,0)	0,699
Retina NE	288,4 (19,6) [275,2; 301,5] 281,0 (35,0)	286,2 (24,7) [269,6; 302,7] 295,0 (35,0)	1,000
Retina SI	310,5 (28,4) [291,3; 329,6] 308,0 (45,0)	297,6 (68,2) [251,8; 343,4] 289,0 (74,0)	0,193

Retina TI	299,4 (24,7) [282,8; 315,9] 309,0 (37,0)	283,6 (79,4) [230,3; 337,0] 285,0 (85,0)	0,332
Retina II	309,0 (24,8) [292,3; 325,7] 309,0 (38,0)	290,5 (35,0) [266,9; 314,0] 276,0 (45,0)	0,088
Retina NI	311,8 (22,9) [296,4; 327,2] 299,0 (41,0)	306,5 (52,1) [271,5; 341,5] 302,0 (70,0)	0,562
Coroides SFCT	283,5 (39,7) [256,9; 310,2] 288,0 (70,0)	280,1 (63,1) [237,7; 322,5] 291,0 (128,0)	0,949
Coroides SE	272,3 (47,2) [240,5; 304,0] 287,0 (49,0)	266,5 (68,9) [220,3; 312,8] 252,0 (117,0)	0,748
Coroides TE	255,8 (54,7) [219,1; 292,5] 249,0 (111,0)	243,8 (63,8) [201,0; 286,7] 253,0 (111,0)	0,847
Coroides IE	262,5 (51,6) [227,8; 297,1] 259,0 (80,0)	233,9 (84,1) [177,4; 290,4] 243,0 (140,0)	0,332
Coroides NE	230,5 (59,9) [190,3; 270,8] 239,0 (95,0)	221,7 (72,9) [172,8; 270,7] 211,0 (158,0)	0,847
Coroides SI	281,5 (42,2) [253,1; 309,8] 279,0 (40,0)	268,3 (54,7) [231,5; 305,0] 251,0 (66,0)	0,519
Coroides TI	272,8 (42,1) [244,6; 301,1] 274,0 (55,0)	271,9 (66,8) [227,0; 316,8] 274,0 (147,0)	0,949
Coroides II	278,2 (38,6) [252,2; 304,1] 288,0 (28,0)	265,1 (76,8) [213,5; 316,7] 284,0 (127,0)	0,562
Coroides NI	266,4 (42,4) [237,9; 294,8] 275,0 (84,0)	267,7 (62,6) [225,6; 309,8] 267,0 (113,0)	0,898
Media (Desv.Típica) [I.C. media al 95%]			
Mediana (Rango intercuartílico)		Prueba de Mann-Whitney	

**Tabla 4.** Comparación en la medida preTFD de la OCT entre Casos y Controles

Se comprueba que las diferencias son pequeñas (la mayoría no superan los 10 puntos) y eso explica el que tampoco resulten estadísticamente significativas. También se observa, en algunas de las variables, que hay mucha variabilidad.

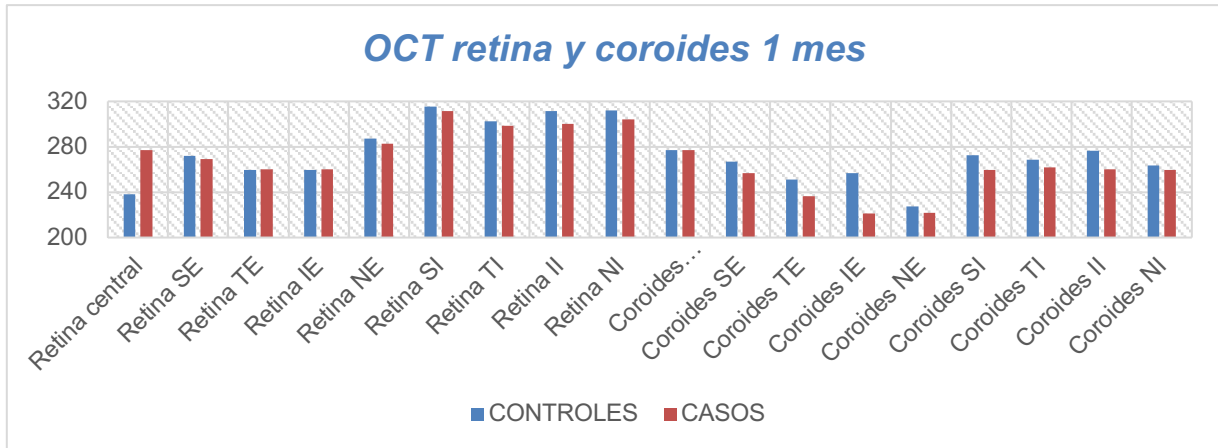


A continuación, se exponen los resultados de la comparación Caso-Control en la medida de la OCT Retina y Coroides tras 1 mes de tratamiento:

OCT (1 mes)	Control	Caso	P
Retina central	238,3 (24,0) [222,2; 254,4] 226,0 (42,0)	277,2 (97,7) [211,8; 343,0] 242,0 (182,0)	0,748
Retina SE	272,2 (17,2) [260,7; 283,7] 272,0 (29,0)	269,2 (35,0) [245,7; 292,7] 268,0 (28,0)	0,519
Retina TE	259,5 (14,5) [249,8; 269,3] 262,0 (28,0)	260,1 (36,7) [235,4; 284,8] 257,0 (35,0)	0,562
Retina IE	259,5 (15,1) [249,4; 269,7] 260,0 (22,0)	253,6 (26,2) [236,0; 271,3] 257,0 (20,0)	0,606
Retina NE	287,3 (21,6) [272,8; 301,8] 286,0 (36,0)	282,5 (25,4) [265,5; 299,6] 278,0 (36,0)	0,606
Retina SI	315,2 (20,6) [301,3; 329,0] 308,0 (41,0)	311,6 (48,9) [278,8; 344,5] 293,0 (94,0)	0,300
Retina TI	302,6 (18,9) [290,0; 315,3] 313,0 (32,0)	298,7 (50,7) [264,7; 332,8] 290,0 (97,0)	0,401
Retina II	311,3 (20,8) [297,3; 325,2] 313,0 (38,0)	300,3 (36,0) [276,1; 324,5] 281,0 (55,0)	0,217
Retina NI	312,3 (21,7) [297,7; 326,8] 302,0 (40,0)	304,3 (64,2) [261,2; 347,4] 280,0 (80,0)	0,332
Coroides SFCT	277,2 (35,4) [253,4; 301,0] 289,0 (59,0)	277,0 (59,2) [237,2; 316,8] 292,0 (102,0)	0,797
Coroides SE	267,1 (46,9) [235,6; 298,6] 277,0 (73,0)	256,9 (63,2) [214,5; 299,4] 249,0 (100,0)	0,748
Coroides TE	250,9 (52,3) [215,8; 286,0] 250,0 (112,0)	236,5 (61,6) [195,1; 277,8] 246,0 (127,0)	0,606
Coroides IE	256,9 (54,7) [220,2; 293,6] 244,0 (85,0)	221,4 (71,6) [173,3; 269,4] 227,0 (104,0)	0,270
Coroides NE	227,2 (60,5) [186,5; 267,8] 234,0 (110,0)	221,5 (70,5) [174,2; 268,9] 216,0 (126,0)	0,699
Coroides SI	272,3 (37,8) [246,9; 297,7] 272,0 (35,0)	259,5 (75,6) [208,8; 310,3] 239,0 (115,0)	0,217
Coroides TI	268,6 (41,1) [241,0; 296,2] 271,0 (76,0)	262,1 (61,3) [220,9; 303,2] 289,0 (116,0)	0,898
Coroides II	276,3 (44,7) [246,2; 306,3] 282,0 (54,0)	260,3 (54,3) [223,8; 296,7] 269,0 (69,0)	0,606
Coroides NI	263,4 (42,3) [234,9; 291,8] 284,0 (83,0)	259,5 (52,4) [224,2; 294,7] 262,0 (78,0)	0,797
Media (Desv.Típica) [I.C. media al 95%] Mediana (Rango intercuartílico) Prueba de Mann-Whitney			

**Tabla 5.** Comparación en la medida de la OCT en el 1 mes entre Casos y Controles

Se comprueba que, salvo en la Retina central y la Retina TE, el valor del grupo Control es ligeramente superior al del grupo Caso; aunque, con diferencias pequeñas. También se comprueba que, en todas las medidas, hay poca variabilidad en las medidas en ambos grupos experimentales. Por último, se observa que no hay diferencias significativas en todas las medidas OCT “1 mes”.



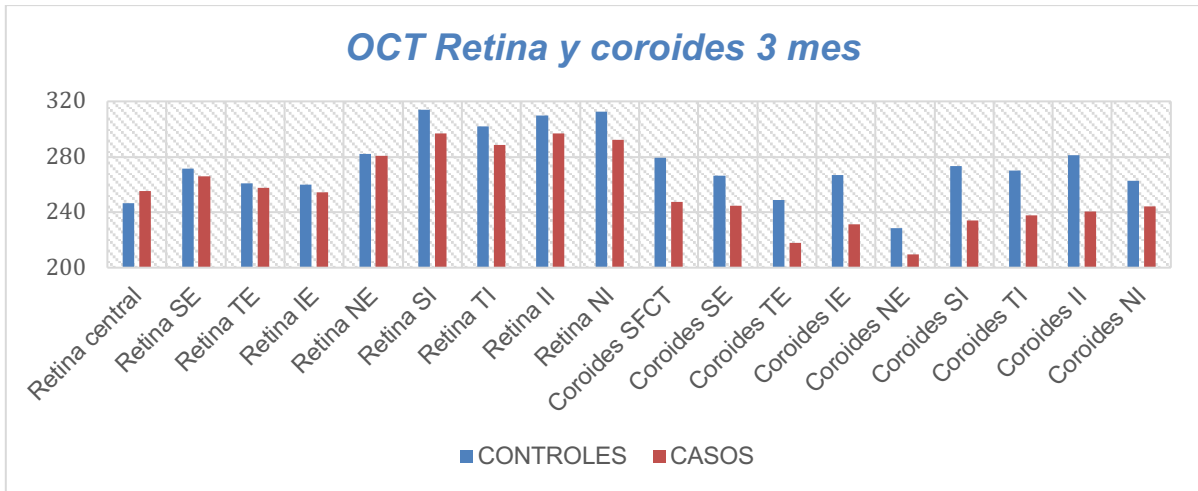
A continuación, se exponen los resultados de la comparación Caso-Control en la medidas de la OCT Retina y Coroides a los 3 meses:

OCT (3 meses)	Control	Caso	P
Retina central	246,3 (23,8) [230,3; 262,2] 237,0 (49,0)	255,3 (69,8) [208,4; 302,2] 241,0 (84,0)	0,974
Retina SE	271,4 (20,0) [257,9; 284,8] 274,0 (35,0)	266,1 (31,1) [245,2; 287,0] 256,0 (26,0)	0,606
Retina TE	260,7 (19,3) [247,8; 273,7] 264,0 (28,0)	257,6 (38,5) [231,8; 283,5] 247,0 (52,0)	0,438
Retina IE	260,0 (16,7) [248,8; 271,2] 260,0 (23,0)	254,3 (34,2) [231,3; 277,3] 256,0 (39,0)	0,699
Retina NE	282,2 (24,2) [266,0; 298,4] 278,0 (45,0)	280,9 (24,1) [264,7; 297,1] 279,0 (42,0)	0,974
Retina SI	314,0 (21,7) [299,4; 328,6] 308,0 (38,0)	296,7 (38,7) [270,7; 322,7] 286,0 (30,0)	0,088
Retina TI	302,0 (19,7) [288,8; 315,2] 304,0 (33,0)	288,5 (45,9) [257,7; 319,4] 274,0 (41,0)	0,088
Retina II	310,0 (21,0) [295,9; 324,1] 311,0 (28,0)	296,9 (44,9) [266,8; 327,0] 292,0 (54,0)	0,101
Retina NI	312,6 (21,9) [297,9; 327,3] 305,0 (42,0)	292,4 (46,1) [261,4; 323,3] 277,0 (53,0)	0,056
Coroides SFCT	279,2 (41,8) [251,1; 307,3] 287,0 (86,0)	247,4 (65,6) [203,3; 291,5] 217,0 (97,0)	0,116
Coroides SE	266,5 (45,8) [235,7; 297,2] 290,0 (69,0)	244,9 (74,1) [195,1; 294,7] 241,0 (85,0)	0,562
Coroides TE	248,9 (54,3) [212,4; 285,4] 236,0 (100,0)	217,8 (67,7) [172,3; 263,3] 229,0 (129,0)	0,171
Coroides IE	266,7 (65,4) [222,8; 310,7] 247,0 (84,0)	231,5 (84,1) [175,0; 287,9] 249,0 (160,0)	0,300
Coroides NE	228,5 (65,0) [184,9; 272,2] 232,0 (107,0)	209,8 (57,0) [171,5; 248,1] 195,0 (105,0)	0,478
Coroides SI	273,2 (46,6) [241,9; 304,5] 278,0 (48,0)	234,1 (62,2) [192,3; 275,9] 215,0 (54,0)	0,088
Coroides TI	269,9 (46,5) [238,7; 301,1] 274,0 (58,0)	237,7 (59,8) [197,6; 277,9] 226,0 (121,0)	0,171

Coroides II	281,0 (44,9) [250,9; 311,1] 283,0 (57,0)	240,5 (63,3) [197,9; 283,0] 238,0 (107,0)	0,171
Coroides NI	262,7 (46,5) [231,5; 294,0] 278,0 (90,0)	244,2 (56,4) [206,3; 282,0] 230,0 (96,0)	0,478
Media (Desv.Típica) [I.C. media al 95%]			
Mediana (Rango intercuartílico)		Prueba de Mann-Whitney	

**Tabla 6.** Comparación en la medida de la OCT en el 3 mes entre Casos y Controles

Se comprueba que las diferencias en las medidas de la Retina son pequeñas (la mayoría no superan los 10 puntos) y que en las Coroides son un poco más elevadas (con valores entre 10 y 40 puntos). También se observa, en algunas de las variables, que hay mucha variabilidad; y eso podría explicar el que las diferencias no resulten estadísticamente significativas.



**8.3. Comprobar si hay diferencias de AV entre Casos y Controles tanto en la medida “pre” como a “1 mes”. Comprobar si los Casos mejoran significativamente**

Se va a exponer una tabla en la que, por un lado, se van a comparar las medidas “pre”, “1 mes” y “3 mes” entre el grupo Control y el grupo Caso y, por otra parte, sólo en el grupo Caso, se van a comparar esas tres medidas, con vistas a comprobar si ha habido mejora o no con el tratamiento aplicado. Se van a exponer las respectivas medidas descriptivas y, para las primeras comprobaciones, se van a realizar sendas

pruebas de Mann-Whitney y, para las segunda comprobación, la prueba de Wilcoxon.

A continuación, se exponen los resultados de la comparación Caso-Control en las medidas pre, 1 mes y 3 mes, así como la comparación pre-1 mes y pre-3 mes en el grupo Caso:

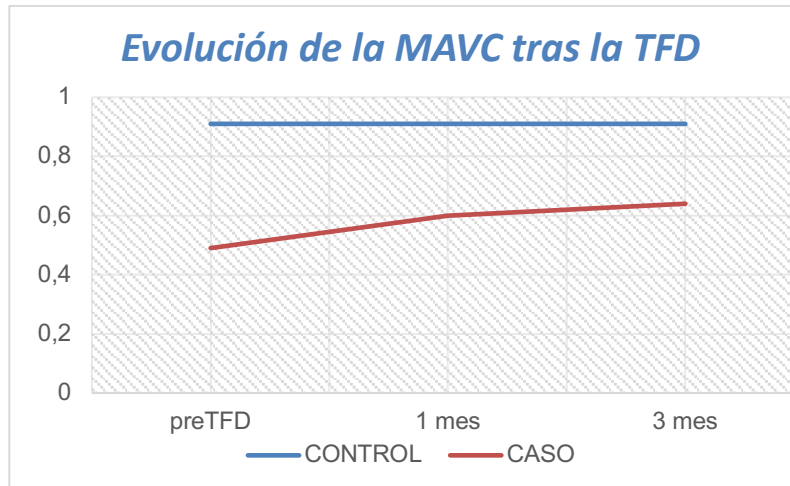
MAVC	Control	Caso	P <sup>2</sup>
Pre	0,91 (0,13) [0,82; 1,00] 1,00 (0,20)	0,49 (0,21) [0,35; 0,63] 0,40 (0,23)	<0,001
1 mes	0,91 (0,13) [0,82; 1,00] 1,00 (0,20)	0,60 (0,20) [0,46; 0,73] 0,50 (0,40)	0,001
3 mes	0,91 (0,13) [0,82; 1,00] 1,00 (0,20)	0,64 (0,19) [0,52; 0,77] 0,63 (0,30)	0,002
P <sup>2</sup>		0,007 (pre-1mes) 0,005 (pre-3mes)	
Media (Desv.Típica) [I.C. media al 95%] Mediana (Rango intercuartílico) <sup>1</sup> Prueba de Mann-Whitney. <sup>2</sup> Prueba de Wilcoxon			

**Tabla 7.** Comparación de MAVC preTFD, 1 mes y 3 mes entre Casos y Controles

Si se observan, en primer lugar, las comparaciones tanto de la media “pre” como a “1 mes” entre el grupo Control y el grupo Caso, se observa que, en ambas mediciones, en el grupo Caso se obtienen unos valores inferiores; significativamente inferiores, en ambos momentos. Respecto a la comparación de la medida “pre” con la de “1 mes”, en el grupo Caso, se observa que tanto la media como la mediana aumentan (0,11 y 0,10, respectivamente) tras el tratamiento. Y esa mejora es estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ).

Si se observa por otro lado, en primer lugar, la comparación de la media a los “3 meses” entre el grupo Control y el grupo Caso, se observa que, en el grupo Caso se obtiene un valor inferior; siendo, incluso, significativamente inferior ( $p=0,002$ ). Respecto a la comparación de la medida “pre” con la de “3 meses”, en el grupo Caso, se observa que tanto la media como la mediana aumentan (0,15 y 0,23, respectivamente) tras el tratamiento. Y esa mejora es estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ).





#### 8.4. Comparación de las medidas de Microperimetría (pre - 1 mes y pre - 3 mes)

A continuación, en las diferentes tablas, se van a comparar las medidas pre-1 mes, pre 3 meses de Microperimetría. Se van a exponer los estadísticos descriptivos de cada una de las variables en las dos medidas y se van a realizar sendas pruebas de Wilcoxon; dado que se trata de muestras relacionadas y, en la mayoría de los casos, las variables no siguen la distribución normal y la muestra es muy pequeña.

A continuación, se exponen, en ocho tablas, los resultados obtenidos en la comparación pre -1 mes:

	<i>C Global</i>		<i>SE</i>		<i>TE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	17,76	19,19	20,85	21,33	20,39	20,81
Mediana	18,62	19,31	22,30	22,30	21,00	21,60
Desviación típica	5,74	4,25	4,18	4,96	5,27	5,01
IC. media (95%)	13,9; 21,6	16,3; 22,1	18,0; 23,7	18,0; 24,7	16,9; 23,9	17,4; 24,2
P	0,169		0,285		0,721	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>IE</i>		<i>NE</i>		<i>SI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	18,23	18,57	21,72	23,03	19,48	20,99

Mediana	16,30	21,60	23,60	23,00	18,30	21,60
Desviación típica	6,84	6,37	3,72	2,61	4,95	3,73
IC. media (95%)	13,6; 22,8	14,3; 22,9	19,2; 24,2	21,3; 24,8	16,2; 22,8	18,5; 23,5
P	0,929		0,476		0,286	
Prueba de Wilcoxon						

	TI		II		NI	
	Pre	1 mes	Pre	1 mes	Pre	1 mes
Media	19,01	20,54	17,05	18,63	19,85	21,09
Mediana	19,60	22,60	20,30	19,60	20,60	22,00
Desviación típica	6,36	5,22	7,23	4,21	3,88	3,51
IC. media (95%)	14,7; 23,3	17,0; 24,1	12,2; 21,9	15,8; 21,5	17,3; 22,5	18,7; 23,5
P	0,109		0,386		0,415	
Prueba de Wilcoxon						

	C		CS		CT	
	Pre	1 mes	Pre	1 mes	Pre	1 mes
Media	15,18	19,00	18,29	20,43	18,43	19,90
Mediana	17,00	18,00	19,30	21,30	19,30	22,00
Desviación típica	6,21	2,41	5,87	3,85	7,15	6,32
IC. media (95%)	11,0; 19,4	17,4; 20,6	14,4; 22,2	17,8; 23,0	13,6; 23,2	15,7; 24,2
P	0,017		0,182		0,119	
Prueba de Wilcoxon						

	CI		CN		Macular	
	Pre	1 mes	Pre	1 mes	Pre	1 mes
Media	16,61	17,63	18,77	18,77	98,86	98,68
Mediana	17,60	19,00	19,60	19,60	100,00	100,00
Desviación típica	7,29	5,19	4,28	5,58	1,66	3,76
IC. media (95%)	11,7; 21,5	14,1; 21,1	15,9; 21,7	15,0; 22,5	97,8; 100,0	96,2; 101,2
P	0,176		0,878		0,686	
Prueba de Wilcoxon						

	AV Threshold		P1		P2	
	Pre	1 mes	Pre	1 mes	Pre	1 mes
Media	19,45	20,50	69,73	68,09	85,09	87,64
Mediana	19,30	22,20	89,00	81,00	97,00	95,00
Desviación típica	4,60	4,20	32,71	31,16	23,41	18,58
IC. media (95%)	16,4; 22,5	17,7; 23,3	47,8; 91,7	47,2; 89,0	69,4; 100,8	75,2; 100,1
P	0,476		0,507		0,624	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>BCEA63 area</i>		<i>BCEA63 angle</i>		<i>BCEA95 area</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	4,90	4,71	-33,98	-11,41	14,72	14,13
Mediana	1,50	1,60	-48,50	3,10	4,50	4,90
Desviación típica	6,29	5,66	46,45	64,93	18,85	16,98
IC. media (95%)	0,7; 9,1	0,9; 8,5	-65,1; -2,8	-55,0; 32,2	2,1; 27,4	2,7; 25,5
P	0,929		0,657		0,929	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>BCEA 95 angle</i>		<i>Fixation losses</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>Pre</i>
Media	-33,98	-11,41	2,27	2,27
Mediana	-48,50	3,10	0,00	0,00
Desviación típica	46,45	64,93	7,54	7,54
IC. media (95%)	-65,2; -2,8	-55,0; 32,2	-2,8; 7,3	-2,8; 7,3
P	0,657		1,000	
Prueba de Wilcoxon				

**Tabla 8.** Comparación de los valores de la Microperimetría de antes de la TFD y el 1 mes

Se observa que, salvo en seis de las medidas, se produce un incremento en los valores medios desde el valor “pre” hacia el valor a “1 mes”. En las medidas CN y Fixation losses no hay cambio en los valores medios; mientras que, en las medidas “Macular”, “P1”, “BCEA 63 area” y “BCEA 95 area”, se produce un ligero descenso en el valor de la media. También se observa, en algunas variables, una evidente diferencia entre la media y la mediana; provocado por la existencia de valores atípicos: “P1”, “P2”, “BCEA 63” y “BCEA 95” (tanto en “área” como en “angle”).

Respecto a la variabilidad, se comprueba que hay tres variables que presentan poca variabilidad (NE, NI y, sobre todo, Integridad Macular); cuatro variables que presentan muchísima variabilidad (las cuatro relativas a BCEA) y, en el resto de variables hay bastante variabilidad. Por último, se comprueba que sólo en la medida “C=Sensibilidad retiniana foveal” se han obtenido diferencias estadísticamente significativas.

A continuación, se exponen, en ocho tablas, los resultados obtenidos al comparar las medidas pre-3 meses:

	<i>C Global</i>		<i>SE</i>		<i>TE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	17,76	19,19	20,85	22,30	20,39	21,74
Mediana	18,62	20,69	22,30	23,00	21,00	22,60
Desviación típica	5,74	3,75	4,18	3,71	5,27	4,06
IC. media (95%)	13,9; 21,6	16,7; 21,7	18,0; 23,7	19,8; 24,8	16,9; 23,9	19,0; 24,5
P	0,328		0,103		0,130	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>IE</i>		<i>NE</i>		<i>SI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	18,23	18,40	21,72	22,85	19,48	20,94
Mediana	16,30	21,30	23,60	23,60	18,30	21,60
Desviación típica	6,84	6,72	3,72	2,93	4,95	4,10
IC. media (95%)	13,6; 22,8	13,9; 22,9	19,2; 24,2	20,9; 24,8	16,2; 22,8	18,2; 23,7
P	0,656		0,333		0,286	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>TI</i>		<i>II</i>		<i>NI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	19,01	21,00	17,05	17,13	19,85	21,18
Mediana	19,60	22,60	20,30	19,60	20,60	22,00
Desviación típica	6,36	3,85	7,23	6,60	3,88	3,70
IC. media (95%)	14,7; 23,3	18,4; 23,6	12,2; 21,9	12,7; 21,6	17,3; 22,5	18,7; 23,7
P	0,182		0,594		0,285	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>C</i>		<i>CS</i>		<i>CT</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	15,18	18,82	18,29	19,86	18,43	20,29
Mediana	17,00	19,00	19,30	21,30	19,30	22,00
Desviación típica	6,21	4,12	5,87	4,40	7,15	4,29
IC. media (95%)	11,0; 19,4	16,1; 21,6	14,4; 22,2	16,9; 22,8	13,6; 23,2	17,4; 23,2
P	0,105		0,373		0,423	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>CI</i>		<i>CN</i>		<i>Macular</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	16,61	16,31	18,77	20,30	98,86	98,03
Mediana	17,60	15,30	19,60	21,30	100,00	99,90
Desviación típica	7,29	6,29	4,28	4,31	1,66	4,23
IC. media (95%)	11,7; 21,5	12,1; 20,5	15,9; 21,7	17,4; 23,2	97,8; 100,0	95,2; 100,9

P	0,919	0,230	0,889
Prueba de Wilcoxon			

	AV Threshold		P1		P2	
	Pre	3 meses	Pre	3 meses	Pre	3 meses
Media	19,45	20,61	69,73	70,27	85,09	85,82
Mediana	19,30	22,20	89,00	82,00	97,00	97,00
Desviación típica	4,60	3,58	32,71	29,99	23,41	24,09
IC. media (95%)	16,4; 22,5	18,2; 23,0	47,8; 91,7	50,1; 90,4	69,4; 100,8	69,6; 102,0
P	0,197		0,721		0,767	
Prueba de Wilcoxon						

	BCEA63 area		BCEA63 angle		BCEA95 area	
	Pre	3 meses	Pre	3 meses	Pre	3 meses
Media	4,90	4,75	-33,98	2,90	14,72	14,23
Mediana	1,50	2,10	-48,50	5,60	4,50	6,40
Desviación típica	6,29	6,63	46,45	62,98	18,85	19,87
IC. media (95%)	0,7; 9,1	0,3; 9,2	-65,1; -2,8	-39,4; 45,2	2,1; 27,4	0,9; 27,6
P	0,929		0,248		0,929	
Prueba de Wilcoxon						

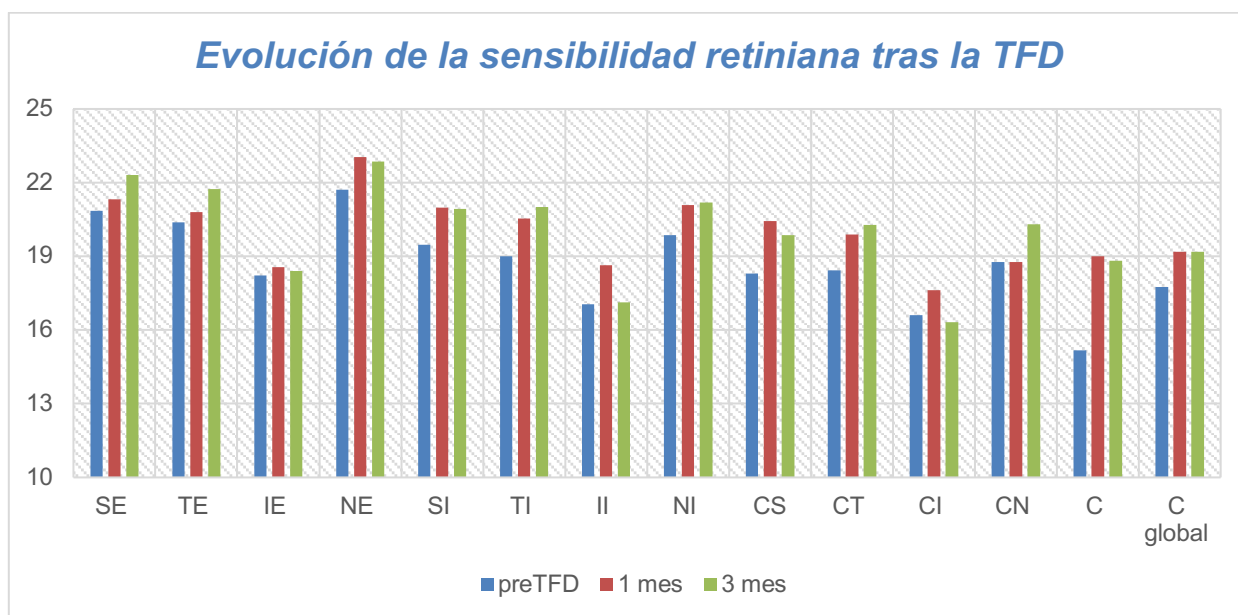
	BCEA 95 angle		Fixation losses	
	Pre	3 meses	Pre	3 meses
Media	-33,98	2,90	2,27	1,55
Mediana	-48,50	5,60	0,00	0,00
Desviación típica	46,45	62,98	7,54	5,13
IC. media (95%)	-65,2; -2,8	-39,4; 45,2	-2,8; 7,3	-1,9; 5,0
P	0,248		0,655	
Prueba de Wilcoxon				

**Tabla 9.** Comparación de los valores de la Microperimetría de antes de la TFD y el 3 mes

Se observa que los valores en general son parecidos a los anteriores comparados con el 1 mes. Salvo en cinco de las medidas, se produce un incremento en los valores medios desde el preTFD hacia el valor a los 3 meses. Es en las medidas “CI”, “Integridad Macular”, “BCEA 63 area”, “BCEA 95 area” y “Fixation losses” en las que se produce un ligero descenso en el valor de la media (no así, en la mediana; en dos de ellas las medianas crecen, en una no cambia y en las otras dos, la mediana también disminuye).

También se observa que al igual que antes, en algunas variables, hay una evidente diferencia entre la media y la mediana; provocado por la existencia de valores atípicos: “P1”, “P2”, “BCEA 63” y “BCEA 95” (tanto en “área” como en “angle”). Asimismo respecto a la variabilidad, se comprueba que hay tres variables que presentan poca variabilidad (NE, NI y, sobre todo, Integridad Macular); cuatro variables que presentan muchísima variabilidad (las cuatro relativas a BCEA) y, en el resto de las variables hay bastante variabilidad.

Por último, se comprueba que en ninguna de las medidas se han obtenido diferencias estadísticamente significativas.



### 8.5. Comparación de las medidas de Microperimetría (1 mes - 3 meses)

A continuación, en las diferentes tablas, se van a comparar las medidas 1 mes - 3 meses de Microperimetría; con cálculos similares a los realizados en el punto anterior. A continuación, se exponen, en ocho tablas, los resultados obtenidos:

	C Global		SE		TE	
	1 mes	3 meses	1 mes	3 meses	1 mes	3 meses
Media	19,19	19,19	21,33	22,30	20,81	21,74

Mediana	19,31	20,69	22,30	23,00	21,60	22,60
Desviación típica	4,25	3,75	4,96	3,71	5,01	4,06
IC. media (95%)	16,3; 22,1	16,7; 21,7	18,0; 24,7	19,8; 24,8	17,4; 24,2	19,0; 24,5
P	0,859		0,506		0,444	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>IE</i>		<i>NE</i>		<i>SI</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	18,57	18,40	23,03	22,85	20,99	20,94
Mediana	21,60	21,30	23,00	23,60	21,60	21,60
Desviación típica	6,37	6,72	2,61	2,93	3,73	4,10
IC. media (95%)	14,3; 22,9	13,9; 22,9	21,3; 24,8	20,9; 24,8	18,5; 23,5	18,2; 23,7
P	0,906		0,789		0,504	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>TI</i>		<i>II</i>		<i>NI</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	20,54	21,00	18,63	17,13	21,09	21,18
Mediana	22,60	22,60	19,60	19,60	22,00	22,00
Desviación típica	5,22	3,85	4,21	6,60	3,51	3,70
IC. media (95%)	17,0; 24,1	18,4; 23,6	15,8; 21,5	12,7; 21,6	18,7; 23,5	18,7; 23,7
P	0,755		0,423		0,444	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>C</i>		<i>CS</i>		<i>CT</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	19,00	18,82	20,43	19,86	19,90	20,29
Mediana	18,00	19,00	21,30	21,30	22,00	22,00
Desviación típica	2,41	4,12	3,85	4,40	6,32	4,29
IC. media (95%)	17,4; 20,6	16,1; 21,6	17,8; 23,0	16,9; 22,8	15,7; 24,2	17,4; 23,2
P	0,809		0,442		0,533	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>CI</i>		<i>CN</i>		<i>Macular</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	17,63	16,31	18,77	20,30	98,68	98,03
Mediana	19,00	15,30	19,60	21,30	100,00	99,90
Desviación típica	5,19	6,29	5,58	4,31	3,76	4,23
IC. media (95%)	14,1; 21,1	12,1; 20,5	15,0; 22,5	17,4; 23,2	96,2; 101,2	95,2; 100,9
P	0,154		0,799		0,352	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>AV Threshold</i>		<i>P1</i>		<i>P2</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	20,50	20,61	68,09	70,27	87,64	85,82
Mediana	22,20	22,20	81,00	82,00	95,00	97,00
Desviación típica	4,20	3,58	31,16	29,99	18,58	24,09
IC. media (95%)	17,7; 23,3	18,2; 23,0	47,2; 89,0	50,1; 90,4	75,2; 100,1	69,6; 102,0
P	0,894		0,959		0,610	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>BCEA63 area</i>		<i>BCEA63 angle</i>		<i>BCEA95 area</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	4,71	4,75	-11,41	2,90	14,13	14,23
Mediana	1,60	2,10	3,10	5,60	4,90	6,40
Desviación típica	5,66	6,63	64,93	62,98	16,98	19,87
IC. media (95%)	0,9; 8,5	0,3; 9,2	-55,0; 32,2	-39,4; 45,2	2,7; 25,5	0,9; 27,6
P	0,859		0,477		0,790	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>BCEA 95 angle</i>		<i>Fixation losses</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	-11,41	2,90	2,27	1,55
Mediana	3,10	5,60	0,00	0,00
Desviación típica	64,93	62,98	7,54	5,13
IC. media (95%)	-55,0; 32,2	-39,4; 45,2	-2,8; 7,3	-1,9; 5,0
P	0,477		0,317	
Prueba de Wilcoxon				

**Tabla 10.** Comparación de los valores de la Microperimetría del 1 mes y el 3 mes

Se observa que hay mucha variedad en los cambios en los valores medios de ambas mediciones. Hay ocho medidas en las que apenas hay diferencia en las medias (C Global=macular central, SI, NI, C, Integridad Macular, AV Threshold, y las dos áreas: BCEA 63 y BCEA 95). Hay otras ocho medidas en las que hay un ligero aumento en el valor medio (SE, TE, TI, CT, CN, P1 y los dos ángulos: BCEA 63 y BCEA 95). Por último, hay siete medidas en las que hay un ligero descenso en el valor medio (IE, NE, II, CS, CI, P2 y Fixation losses). Respecto a la variabilidad, el comentario sería similar al del punto anterior; al comprobarse que hay tres variables que presentan poca variabilidad (NE, NI y, sobre todo, Macular); cuatro variables que presentan muchísima variabilidad (las cuatro relativas a BCEA) y, en el resto de variables hay bastante variabilidad.



Por último, se comprueba que, tampoco en este cambio de 1 mes a 3 meses, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas.

### 8.6. Comparación de las medidas OCT (pre - 1 mes, pre - 3 mes)

A continuación, en las diferentes tablas, se van a comparar las medidas OCT pre - 1 mes y pre - 3 mes. Se van a exponer los estadísticos descriptivos de cada una de las variables en las dos medidas y se van a realizar sendas pruebas de Wilcoxon; dado que se trata de muestras relacionadas y, en la mayoría de los casos, las variables no siguen la distribución Normal (y la muestra es muy pequeña). A continuación, se exponen, en seis tablas, los resultados obtenidos:

	<i>Retina central</i>		<i>Retina SE</i>		<i>Retina TE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	249,5	277,4	264,6	269,2	248,8	260,1
Mediana	210,0	242,0	269,0	268,0	252,0	257,0
Desviación típica	102,1	97,7	32,0	35,0	51,0	36,7
IC. media (95%)	180,9; 318,1	211,8; 343,0	243,1; 286,0	245,7; 292,7	214,5; 283,1	235,4; 284,8
P	0,109		0,756		0,964	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Retina IE</i>		<i>Retina NE</i>		<i>Retina SI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	257,3	253,6	286,2	282,5	297,6	311,6
Mediana	260,0	257,0	295,0	278,0	289,0	293,0
Desviación típica	36,8	26,2	24,7	25,4	68,2	48,9
IC. media (95%)	232,6; 282,0	236,0; 271,3	269,6; 302,7	265,5; 299,6	251,8; 343,4	278,8; 344,5
P	0,929		0,373		0,373	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Retina TI</i>		<i>Retina II</i>		<i>Retina NI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	283,6	298,7	290,5	300,3	306,5	304,3
Mediana	285,0	290,0	276,0	281,0	302,0	280,0
Desviación típica	79,4	50,7	35,0	36,0	52,1	64,2
IC. media (95%)	230,3; 337,0	264,7; 332,8	266,9; 314,0	276,1; 324,5	271,5; 341,5	261,2; 347,4
P	0,790		0,508		0,754	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides SFCT</i>		<i>Coroides SE</i>		<i>Coroides TE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	280,1	277,0	266,5	256,9	243,8	236,5
Mediana	291,0	292,0	252,0	249,0	253,0	246,0
Desviación típica	63,1	59,2	68,9	63,2	63,8	61,6
IC. media (95%)	237,7; 322,5	237,2; 316,8	220,3; 312,8	214,5; 299,4	201,0; 286,7	195,1; 277,8
P	0,722		0,054		0,197	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides IE</i>		<i>Coroides NE</i>		<i>Coroides SI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	233,9	221,4	221,7	221,5	268,3	259,5
Mediana	243,0	227,0	211,0	216,0	251,0	239,0
Desviación típica	84,1	71,6	72,9	70,5	54,7	75,6
IC. media (95%)	177,4; 290,4	173,3; 269,4	172,8; 270,7	174,2; 268,9	231,5; 305,0	208,8; 310,3
P	0,283		0,656		0,445	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides TI</i>		<i>Coroides II</i>		<i>Coroides NI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>	<i>Pre</i>	<i>1 mes</i>
Media	271,9	262,1	265,1	260,3	267,7	259,5
Mediana	274,0	289,0	284,0	269,0	267,0	262,0
Desviación típica	66,8	61,3	76,8	54,3	62,6	52,4
IC. media (95%)	227,0; 316,8	220,9; 303,2	213,5; 316,7	223,8; 296,7	225,6; 309,8	224,2; 294,7
P	0,286		0,859		0,197	
Prueba de Wilcoxon						

**Tabla 11.** Comparación de los valores de la OCT de preTFD y el 1 mes

Se observa que:

1. En seis de las medidas, se produce un incremento en los valores medios desde el valor “pre” hacia el valor a “1 mes”: Retina central (con una diferencia de 27,9 puntos), Retina SE (4,6), Retina TE (11,3), Retina SI (14,0), Retina TI (15,1) y Retina II (9,8).
2. En el resto de las medidas, se producen decrementos más o menos importantes (el mayor es el de Coroides IE, con 12,5; y el menor, el de Coroides NE, con 0,2).

3. En algunas variables, hay una evidente diferencia entre la media y la mediana en las dos mediciones: Retina central (más de 30 puntos), Retina II (más de 14 puntos), Coroides SFCT (más de 10 puntos) y Coroides SI. Mientras que en otras variables la diferencia sólo se da en uno de los momentos: Retina SI, Retina NI, Coroides SE, Coroides TI y Coroides II. Estas diferencias se dan, fundamentalmente, por la existencia de algún valor atípico.
4. Respecto a la variabilidad, se comprueba que hay cuatro variables que presentan poca variabilidad (Retina II, Retina SE, Retina IE y, sobre todo, Retina NE); mientras que el resto de variables hay bastante variabilidad (con coeficientes de variabilidad que oscilan entre el 20% y un máximo del 41%, en Retina central “preTFD”).
5. Por último, se comprueba que en ningún caso se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre las medidas “pre” y “1 mes” (en el caso de Coroides SE se roza la significatividad; pero, no llega a ella).

A continuación, se expone la comparación pre – 3 mes, con los resultados obtenidos:

	<i>Retina central</i>		<i>Retina SI</i>		<i>Retina TI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	249,5	255,3	297,6	296,7	283,6	288,5
Mediana	210,0	241,0	289,0	286,0	285,0	274,0
Desviación típica	102,1	69,8	68,2	38,7	79,4	45,9
IC. media (95%)	180,9; 318,1	208,4; 302,2	251,8; 343,4	270,7; 322,7	230,3; 337,0	257,7; 319,4
P	0,799		0,386		0,721	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Retina II</i>		<i>Retina NI</i>		<i>Retina SE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	290,5	296,9	306,5	292,4	264,5	266,1
Mediana	276,0	292,0	302,0	277,0	269,0	256,0
Desviación típica	35,0	44,9	52,1	46,1	32,0	31,1
IC. media (95%)	266,9; 314,0	266,8; 327,0	271,5; 341,5	261,4; 323,3	243,1; 286,0	245,2; 287,0
P	0,965		0,120		0,533	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Retina TE</i>		<i>Retina IE</i>		<i>Retina NE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>

Media	248,8	257,6	257,3	254,3	286,2	280,9
Mediana	252,0	247,0	260,0	256,0	295,0	279,0
Desviación típica	51,0	38,5	36,8	34,2	24,7	24,1
IC. media (95%)	214,5; 283,1	231,8; 283,5	232,6; 282,0	231,3; 277,3	269,6; 302,7	264,7; 297,1
P	0,878		0,722		0,181	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides SFCT</i>		<i>Coroides SI</i>		<i>Coroides TI</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	280,1	247,4	268,3	234,1	271,9	237,7
Mediana	291,0	217,0	251,0	215,0	274,0	226,0
Desviación típica	63,1	65,6	54,7	62,2	66,8	59,8
IC. media (95%)	237,7; 322,5	203,3; 291,5	231,5; 305,0	192,3; 275,9	227,0; 316,8	197,6; 277,9
P	0,041		0,022		0,016	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides II</i>		<i>Coroides NI</i>		<i>Coroides SE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	265,1	240,5	267,7	244,2	266,5	244,9
Mediana	284,0	238,0	267,0	230,0	252,0	241,0
Desviación típica	76,8	63,3	62,6	56,4	68,9	74,1
IC. media (95%)	213,5; 316,7	197,9; 283,0	225,6; 309,8	206,3; 282,0	220,3; 312,8	195,1; 294,7
P	0,075		0,037		0,050	
Prueba de Wilcoxon						

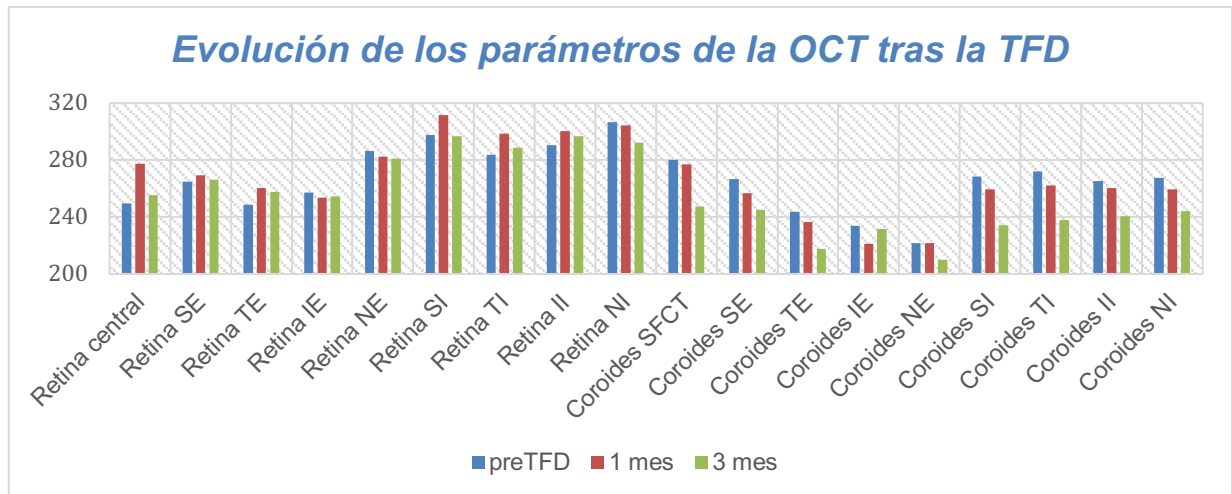
	<i>Coroides TE</i>		<i>Coroides IE</i>		<i>Coroides NE</i>	
	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>	<i>Pre</i>	<i>3 meses</i>
Media	243,8	217,8	233,9	231,5	221,7	209,8
Mediana	253,0	229,0	243,0	249,0	211,0	195,0
Desviación típica	63,8	67,7	84,1	84,1	72,9	57,0
IC. media (95%)	201,0; 286,7	172,3; 263,3	177,4; 290,4	175,0; 287,9	172,8; 270,7	171,5; 248,1
P	0,021		0,504		0,155	
Prueba de Wilcoxon						

**Tabla 12.** Comparación de los valores de la OCT de preTFD y el 3 mes

Se observa que:

1. En cinco de las medidas, todas en los sectores de la Retina, se produce un incremento en los valores medios desde el valor “pre” hacia el valor a “3 meses”: Retina central (con una diferencia de 5,8 puntos), Retina TI (4,9), Retina II (6,4), Retina SE (1,6) y Retina TE (8,8).

2. En el resto de las medidas, se producen decrementos más o menos importantes (el mayor es el de Coroides SI y Coroides TI, ambos con 34,2; y el menor, el de Retina SI, con 0,9).
3. En algunas variables, hay una evidente diferencia entre la media y la mediana, sobre todo en la primera medición: Retina central (más de 30 puntos), Retina II (más de 14 puntos), Coroides SFCT (más de 10 puntos) y Coroides SI (más de 17 puntos). Estas diferencias se dan, fundamentalmente, por la existencia de algún valor atípico.
4. Respecto a la variabilidad, se comprueba que las variables de las Retinas (salvo la Retina Central) presentan, la mayoría, poca variabilidad (sobre todo, Retina NE); mientras que en las variables de los sectores de la Coroides y la Retina central hay bastante variabilidad.
5. Por último, se comprueba que en seis de las medidas de las Coroides se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre las medidas “pre” y “3 meses”.



#### 9.4. Comparación de las medidas OCT (1 mes - 3 meses)

A continuación, en las diferentes tablas, se van a comparar las medidas 1 mes - 3 meses de OCT; con cálculos similares a los realizados en el punto anterior.

A continuación, se exponen, en seis tablas, los resultados obtenidos:

	<i>Retina central</i>		<i>Retina SI</i>		<i>Retina TI</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	277,4	255,3	311,6	296,7	298,7	288,5
Mediana	242,0	241,0	293,0	286,0	290,0	274,0
Desviación típica	97,7	69,8	48,9	38,7	50,7	45,9
IC. media (95%)	211,8; 343,0	208,4; 302,2	278,8; 344,5	270,7; 322,7	264,7; 332,8	257,7; 319,4
P	0,534		0,018		0,449	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Retina II</i>		<i>Retina NI</i>		<i>Retina SE</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	300,3	296,9	304,3	292,4	269,2	266,1
Mediana	281,0	292,0	280,0	277,0	268,0	256,0
Desviación típica	36,0	44,9	64,2	46,1	35,0	31,1
IC. media (95%)	276,1; 324,5	266,8; 327,0	261,2; 347,4	261,4; 323,3	245,7; 292,7	245,2; 287,0
P	0,646		0,575		0,508	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Retina TE</i>		<i>Retina IE</i>		<i>Retina NE</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	260,1	257,6	253,6	254,3	282,5	280,9
Mediana	257,0	247,0	257,0	256,0	278,0	279,0
Desviación típica	36,7	38,5	26,2	34,2	25,4	24,1
IC. media (95%)	235,4; 284,8	231,8; 283,5	236,0; 271,3	231,3; 277,3	265,5; 299,6	264,7; 297,1
P	0,594		0,624		0,953	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides SFCT</i>		<i>Coroides SI</i>		<i>Coroides TI</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	277,0	247,4	259,5	234,1	262,1	237,7
Mediana	292,0	217,0	239,0	215,0	289,0	226,0
Desviación típica	59,2	65,6	75,6	62,2	61,3	59,8
IC. media (95%)	237,2; 316,8	203,3; 291,5	208,8; 310,3	192,3; 275,9	220,9; 303,2	197,6; 277,9
P	0,155		0,068		0,091	
Prueba de Wilcoxon						

	<i>Coroides II</i>		<i>Coroides NI</i>		<i>Coroides SE</i>	
	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>	<i>1 mes</i>	<i>3 meses</i>
Media	260,3	240,5	259,5	244,2	256,9	244,9
Mediana	269,0	238,0	262,0	230,0	249,0	241,0
Desviación típica	54,3	63,3	52,4	56,4	63,2	74,1
IC. media (95%)	223,8; 296,7	197,9; 283,0	224,2; 294,7	206,3; 282,0	214,5; 299,4	195,1; 294,7

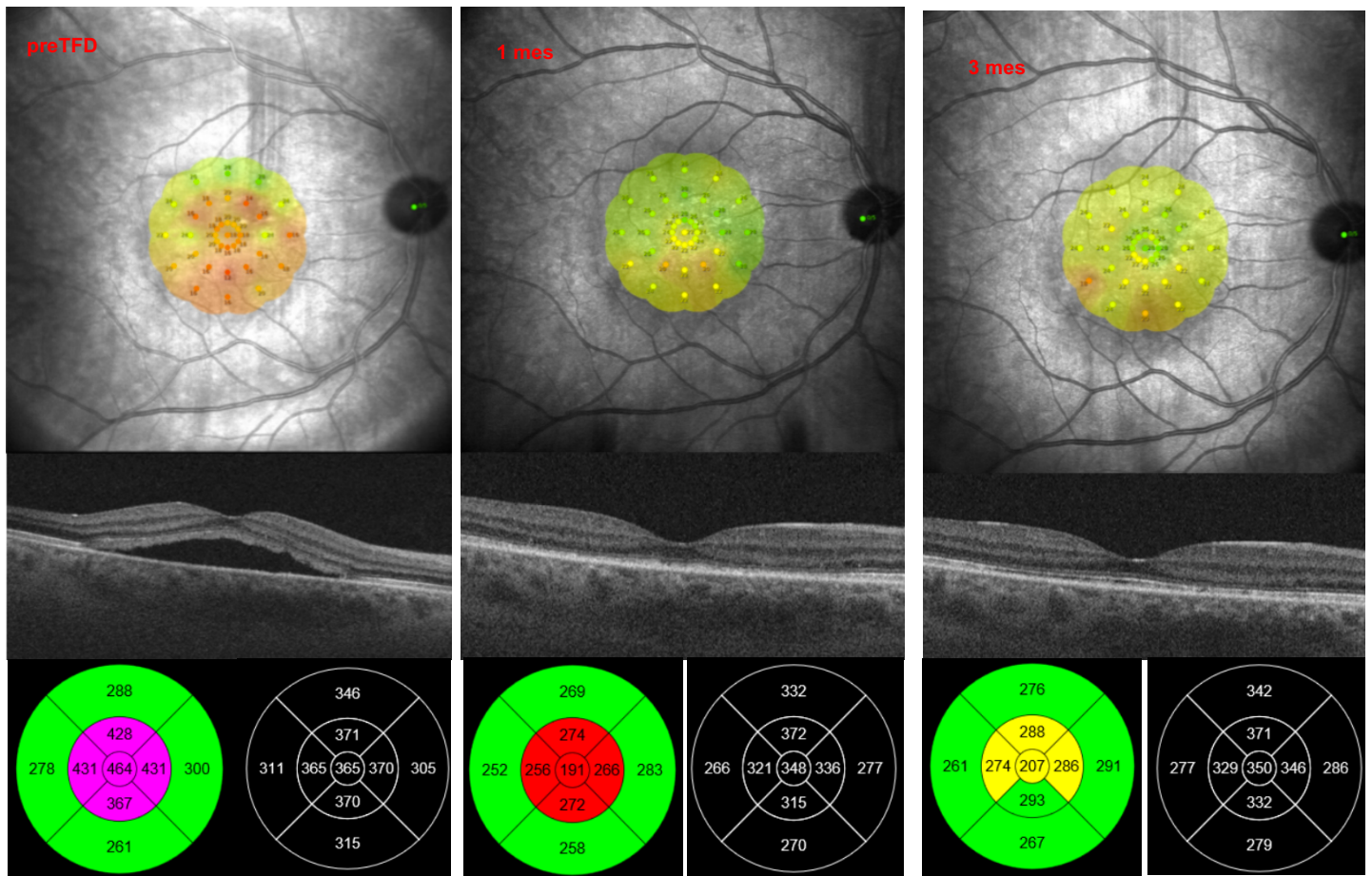
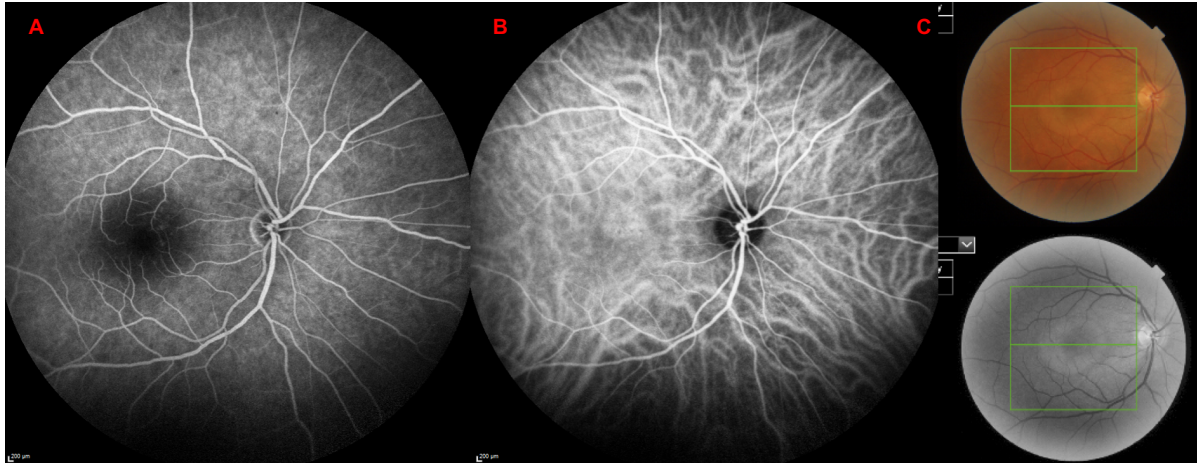
P	0,154	0,100	0,213
Prueba de Wilcoxon			

	Coroides TE		Coroides IE		Coroides NE	
	1 mes	3 meses	1 mes	3 meses	1 mes	3 meses
Media	236,5	217,8	221,4	231,5	221,5	209,8
Mediana	246,0	229,0	227,0	249,0	216,0	195,0
Desviación típica	61,6	67,7	71,6	84,1	70,5	57,0
IC. media (95%)	195,1; 277,8	172,3; 263,3	173,3; 269,4	175,0; 287,9	174,2; 268,9	171,5; 248,1
P	0,328		0,965		0,423	
Prueba de Wilcoxon						

**Tabla 13.** Comparación de los valores de la OCT de 1 mes y el 3 mes

Se observa que:

1. Sólo en dos de las medidas se produce un incremento en los valores medios desde el valor “1 mes” hacia el valor a “3 meses”: Retina IE (con una ligera diferencia: 0,7 puntos) y Coroides IE (con una diferencia de 10,1 puntos).
2. En el resto de las medidas, se producen decrementos más o menos importantes (el mayor es el de Coroides SFCT, con 29,6; y el menor, el de Retina NE, con 1,6).
3. En algunas variables, hay una evidente diferencia entre la media y la mediana en las dos mediciones (Retina central, Retina SI, Retina NI, Coroides SFCT, Coroides SI, Coroides TI y Coroides TE); mientras que, en otras variables, la diferencia sólo se da en uno de los momentos: Retina II, Coroides NI, Coroides IE y Coroides NE. Estas diferencias se dan, fundamentalmente, por la existencia de algún valor atípico.
4. Respecto a la variabilidad, se comprueba que, salvo en la Retina central, todas las variables de la Retina presentan poca variabilidad; mientras que las variables de las medidas Coroides presentan bastante variabilidad.
5. Por último, se comprueba que sólo en un caso (la Retina SI) se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre las medidas “1 mes” y “3 meses”



**Figura 22.** Hallazgo en paciente hombre de 43 años con Coroidopatía Serosa Central (CSC) tratado por terapia fotodinámica de media fluencia (TFD). 1,2: Imágenes de AF y AVI, respectivamente, del ojo derecho con CSC, observándose una hiperpermeabilidad coroidea a nivel foveal en AVI y una sutil fuga en la AF al mismo nivel. 3: funduscopy con DNS, visto también en infrarrojo. A continuación, vemos en las imágenes de abajo la evolución a nivel de microperimetría, OCT estructural y grosor retiniano (círculo de color) y corioideo (círculo negro), siendo de izquierda a derecha la evolución de antes de la TFD, al mes y a los 3 meses de ésta. La MAVC base era de 0,63 que mejoró a 1 al mes y se mantuvo al 3 mes. La sensibilidad retiniana media pasó de 19,30 dB, a 24,50 dB al mes y 23,90 dB al 3 mes. Los grosores de retina medios de 360,8 μm a 257,8 μm al mes y 271,4 μm al 3 mes; los grosores corioideos medios de 346,4 μm a 315,2 μm al mes y 323,5 μm al 3 mes.



### 8.8. Correlaciones entre los valores de Microperimetría y los valores de OCT tanto en Retina como en Coroides (pre, 1 mes y 3 meses)

A continuación, se van a exponer 2 tablas. En la primera, se muestran las correlaciones de Spearman entre los valores de Microperimetría y los valores de la OCT Retina y, en la segunda, las correlaciones entre los valores de Microperimetría y los valores de la OCT Coroides. Posteriormente, se mostrarán los resultados a los 3 meses en 2 tablas que mostrarán también las correlaciones de Spearman. En cada celda se ofrece el valor de la correlación así como el p\_valor de la prueba de significación estadística de dicha correlación. A continuación, se exponen los resultados obtenidos:

<i>Microperimetría - OCT Retina</i>	<i>Valores "Pre"</i>	<i>Valores a 1 mes</i>	<i>Diferencias (Pre-1 mes)</i>
Microper. C.Global - Retina central	-0,127 (0,709)	-0,282 (0,401)	-0,524 (0,098)
Microper. SE - Retina SI	-0,222 (0,512)	-0,251 (0,457)	-0,242 (0,473)
Microper. TE - Retina TI	0,027 (0,937)	-0,014 (0,968)	-0,555 (0,077)
Microper. IE - Retina II	-0,097 (0,779)	0,205 (0,545)	-0,800 ( <b>0,003</b> )
Microper. NE - Retina NI	-0,119 (0,727)	-0,285 (0,395)	-0,823 ( <b>0,002</b> )
Correlación de Spearman (sig.)			

**Tabla 13.** Correlación de los valores de la Microperimetría (3º-5º centrales) con los de la OCT Retina (anillos centrales EDTRS) en los tiempos antes de la TFD y el 1 mes

Se observa, que mientras que las correlaciones entre valores iniciales y al mes son bajas o muy bajas; sin embargo, las correlaciones de las diferencias tienen valores medios-altos (salvo la relación SE - SI, que es un poco baja). Si observamos la última columna, se comprueba que todas las correlaciones son negativas; indicando que cuando crecen los valores de una de las diferencias de la pareja, las diferencias de la otra medida de la pareja decrecen. También se observa que en dos de los casos, las relaciones son estadísticamente significativas (y teniendo en cuenta que sólo hay 11 casos, las significaciones de 0,098 y 0,077 casi se podrían considerar también una señal de significación).

<i>Microperimetría - OCT Coroides</i>	<i>Valores "Pre"</i>	<i>Valores a 1 mes</i>	<i>Diferencias (Pre-1 mes)</i>
Microper. C.Global - Coroides SFCT	-0,245 (0,467)	0,145 (0,670)	-0,487 (0,128)
Microper. SE - Coroides SI	-0,361 (0,276)	0,273 (0,416)	0,291 (0,385)
Microper. TE - Coroides TI	-0,027 (0,937)	-0,096 (0,779)	-0,518 (0,102)
Microper. IE - Coroides II	0,309 (0,355)	0,059 (0,863)	-0,482 (0,133)
Microper. NE - Coroides NI	-0,156 (0,647)	0,290 (0,388)	0,009 (0,979)
Correlación de Spearman (sig.)			

**Tabla 14.** Correlación de los valores de la Microperimetría (3º-5º centrales) con los de la OCT Coroides (anillos centrales EDTRS) en los tiempos antes de la TFD y el 1 mes

Se observa que, en general, se obtienen valores de correlación inferiores a los de las medidas de la Retina; tanto en las correlaciones de las medidas inicial y final, como en las de las diferencias.

Si observamos la última columna, se comprueba que hay variedad en las correlaciones. La mayoría son negativas y de intensidad media; hay un caso de correlación prácticamente nula (NE - NI) y, por último, una correlación de bajo valor y con signo positivo (que indica que el cambio en SE se corresponde con un cambio en el mismo sentido en SI). También se observa que en ningún caso ha habido relaciones estadísticamente significativas (aunque, las significaciones próximas a 0,100; cuando hay muy pocos casos, se demuestran significativas cuando se incrementa ligeramente el tamaño muestral). A continuación, los resultados obtenidos respecto a los 3 meses:

<i>Microperimetría - OCT Retina</i>	<i>Valores a 3 meses</i>	<i>Diferencias (Pre-3 meses)</i>	<i>Diferencias (1 mes-3 meses)</i>
Microper. C.Global - Retina central	-0,427 (0,190)	-0,355 (0,285)	0,418 (0,201)
Microper. SE - Retina SI	-0,388 (0,238)	0,059 (0,863)	0,257 (0,445)
Microper. TE - Retina TI	-0,424 (0,194)	0,445 (0,170)	-0,082 (0,810)
Microper. IE - Retina II	-0,518 (0,102)	-0,043 (0,899)	0,119 (0,728)
Microper. NE - Retina NI	-0,336 (0,312)	-0,109 (0,750)	0,255 (0,450)
Correlación de Spearman (sig.)			

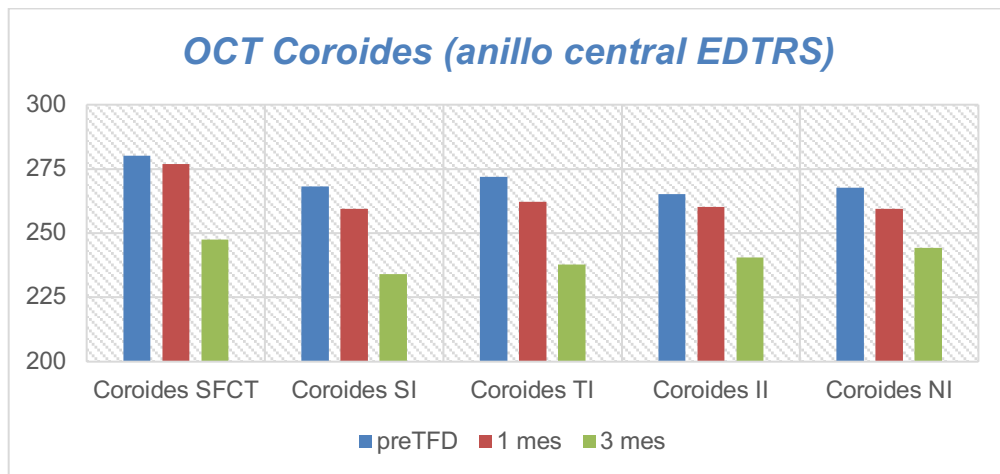
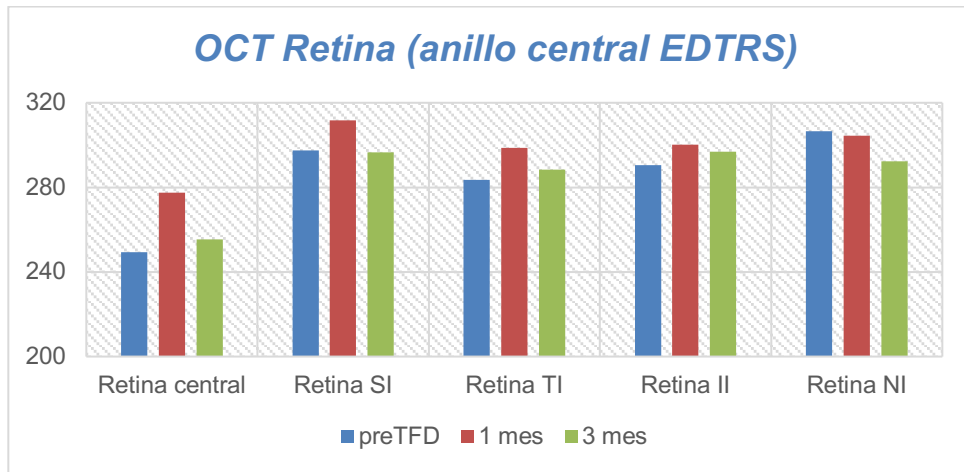
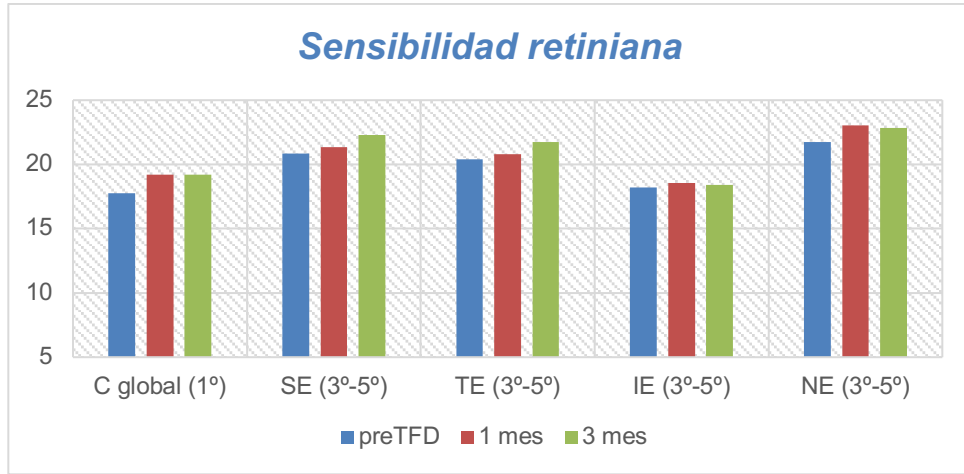
**Tabla 15.** Correlación de los valores de la Microperimetría (3º-5º centrales) con los de la OCT Retina (anillos centrales EDTRS) en los tiempos antes de la TFD y el 3 mes

Se observa, por una parte, que las correlaciones de las medidas a los 3 meses son todas negativas (indicando que cuando crecen los valores de Microperimetría, disminuyen los valores de la Retina) y con valores medios (entre 0,30 y 0,52). Por otra parte, se comprueba que, tanto en las diferencias “Pre-1 mes” como en las de “1 mes-3 meses”, las correlaciones alternan los valores negativos y positivos y cuantías que llevan a considerar que son relaciones bajas (la mayoría) o medias (la máxima es de 0,445). Por último, se observa que, en caso alguno, las relaciones son estadísticamente significativas (la significación más baja es de 0,102).

<i>Microperimetría - OCT Coroide</i>	<i>Valores a 3 meses</i>	<i>Diferencias (Pre-3 meses)</i>	<i>Diferencias (1 mes-3 meses)</i>
Microper. C.Global - Coroide SFCT	-0,100 (0,770)	0,318 (0,340)	0,159 (0,640)
Microper. SE - Coroide SI	0,211 (0,532)	0,237 (0,483)	0,532 (0,092)
Microper. TE - Coroide TI	-0,279 (0,407)	0,336 (0,312)	-0,027 (0,936)
Microper. IE - Coroide II	0,236 (0,484)	0,011 (0,973)	0,129 (0,706)
Microper. NE - Coroide NI	-0,409 (0,212)	0,500 (0,117)	0,187 (0,582)
Correlación de Spearman (sig.)			

**Tabla 16.** Correlación de los valores de la Microperimetría (3°-5° centrales) con los de la OCT Coroides (anillos centrales EDTRS) en los tiempos antes de la TFD y el 3 mes

Se observa, por una parte, que las correlaciones de las medidas a los 3 meses alternan los valores positivos y negativos y con valores más bien bajos (entre 0,10 y 0,41). Por otra parte, se comprueba que, tanto en las diferencias “Pre-1 mes” como en las de “1 mes-3 meses”, las correlaciones, salvo una (muy próxima a cero), presentan valores positivos y cuantías que llevan a considerar que son relaciones bajas (la mínima es 0,011) o medias (la máxima es de 0,532). Por último, se observa que, en caso alguno, las relaciones son estadísticamente significativas (la significación más baja es de 0,092).



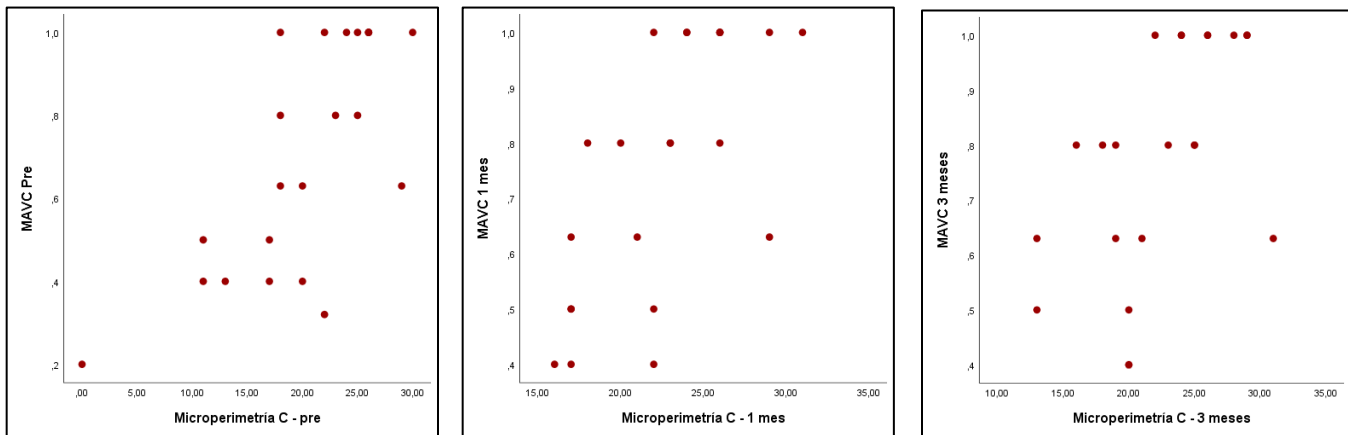
### 8.9. Comprobar si hay correlación entre la AV y la medida de Microperimetría a nivel foveal

A continuación, se va a exponer una tabla en la que se muestran las correlaciones de Spearman entre la Agudeza visual y la medida de Microperimetría a nivel foveal en cada una de las tres medidas realizadas.

Medida	Correlación MAVC - Microp. C
Pre	0,697 (<0,001)
1 mes	0,713 (<0,001)
3 meses	0,588 (0,004)

**Tabla 17.** Correlación de los valores de la Microperimetría a nivel foveal con los de la MAVC en los tiempos antes de la TFD, el 1 y 3 mes

Se observa que hay bastante correlación positiva (a mayor Microperimetría a nivel foveal, mayor MAVC) entre las dos variables en los tres momentos. Las tres correlaciones son estadísticamente significativas.



**Tabla 17.** Gráficos de las correlaciones de los valores de la Microperimetría a nivel foveal con los de la MAVC en los tiempos antes de la TFD, el 1 y 3 mes. En todos ellos se observa una correlación positiva.

## -9-

# DISCUSIÓN

A continuación, se discutirán los resultados obtenidos con la bibliografía contrastada, dividiendo en los siguientes apartados a analizar: agudeza visual y paquicoroides, OCT y cambios estructurales en enfermedades paquicoroideas, y por último, microperimetría y paquicoroides, todas ellas contrastadas con los resultados obtenidos tras la TFD. Por último, discutiremos las siguientes correlaciones: cambios estructurales coroides en OCT y microperimetría, y AV y microperimetría.

### 9.1. *Respuesta en la agudeza visual tras la terapia*

La agudeza visual es un parámetro con el que hemos valorado la mejoría funcional del paciente tras el tratamiento con TFD, concretamente con la MAVC. En nuestros resultados se mostró que los pacientes que padecían enfermedades paquicoroideas presentaban una AV en el ojo afectado menor a la de los ojos adelfos (grupo control), tanto antes como después de la terapia (preTFD  $p < 0.001$ , 1 mes  $p = 0,001$ , 3 mes  $p = 0,002$ ). Sin embargo, valorando la AV del grupo de casos tratados, la MAVC media también fue significativamente mejor al 1 y 3 meses que al inicio. Datos que concuerdan con otros estudios como el de Iwase y cols(42). Estos hallazgos indicaron que la TFD de media fluencia fue eficaz para mejorar la MAVC, pasando al mes de la TFD de 0,49 a 0,60 (0,11,  $p = 0,007$ ) de media, y a los 3 meses a 0,64 (0,15,  $p = 0,005$ ) de media. Esto puede hacernos concluir que el tratamiento con TFD permite mejorar la AV de nuestros pacientes, aunque la recuperación visual sigue siendo inferior a la del ojo control en todos los tiempos observados. En este sentido, en el estudio retrospectivo de Maruko y cols.(40) donde se estudió a 27 pacientes con PCV los cambios morfológicos y funcionales después de ser sometidos a terapia fotodinámica con o sin antiVEGF, observaron como los niveles medios de MAVC en el grupo de tratados solo con TFD al inicio

del estudio y al 1, 3 y 6 meses del tratamiento fueron 0,29 ;0,37 ; 0,37 y 0,42 respectivamente. Observando como los niveles medios de MAVC en el grupo de ranibizumab más TFD en los mismos puntos temporales eran de 0,28; 0,38 ; 0,49 y 0,51 respectivamente. Resultados similares a los nuestros, de una mejoría de AV después de TFD a los 3 meses de 0,08 y es este estudio con coadyuvante con antiVEGF de 0,21, lo que concluía que cuando que cuando trataban PCV, el tratamiento coadyuvante con antiVEGF ofrecía mejores resultados de AV. En nuestro caso, la mayoría de nuestros casos eran CSC y mejoraban sustancialmente la AV con la monoterapia con TFD. Y los dos pacientes que tenían PCV mejoraron su AV de 0,32 a 0,4 al primer mes que se mantuvo estable al 3 mes en uno, y de 0,4 a 0,5 que también permaneció así el 3 mes en el segundo paciente, ambos dos precisaron de terapia con antiVEGF posteriormente. En el estudio de Iwase y cols.(42) donde analizaban los efectos producidos por la TFD (dosis y fluencia completa, medio tiempo) a largo y medio plazo en 22 pacientes con CSC, observaron una mejoría de MAVC de una media inicial de  $0,18 \pm 0,19$  a una mejoría significativa de  $0,65 \pm 0,14$  a los 12 meses teniendo AV de  $0,49 \pm 0,15$  a los 24 meses después de la TFD de medio tiempo, sin encontrar mejorías significativas entre estos dos periodos de tiempo, lo que concluían que los principales cambios favorables en la MAVC tras la terapia se observan a corto plazo.

#### 9.4. *Microperimetría: situación en las enfermedades paquicoroideas y su respuesta a la terapia.*

En cuanto a los datos obtenidos en la microperimetría, cabe destacar una disminución base de la sensibilidad retiniana en aquellos ojos que padecen una enfermedad del espectro paquicoroideo antes de realizar cualquier terapia, en comparación con los ojos adelfos (grupo control), los cuales tienen una sensibilidad retiniana conservada. Concretamente, en todos los cuadrantes analizados que engloban los 1º, 3º y 5º (SE, TE, IE, NE, SI, TI, II, NI, CS, CT, CI, CN, C y C global) se obtiene una disminución estadísticamente significativa de la sensibilidad retiniana en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ) antes de la terapia, la cual

se observa también en las comparaciones entre ambos grupos al 1 y 3 mes ( $p < 0,05$ ).

Al evaluar cómo evolucionan los datos de la microperimetría en los ojos con la enfermedad tras la terapia, se observa en los resultados que hay un aumento de los valores (dB) de la sensibilidad retiniana en todos los sectores ( $1^\circ$ ,  $3^\circ$  y  $5^\circ$ ) analizados al 1 mes de la TFD, siendo estadísticamente significativo a nivel foveal (área C = área  $1^\circ$ ) ( $p = 0,017$ ) y se comprueba que permanece estable a los 3 meses en todos los sectores, sin embargo no hay significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral pequeño, pero clínicamente observamos que la mejoría experimentada tras la TFD se mantiene.

El promedio umbral total (*Average Threshold*) (dB) que evalúa el valor medio general de el análisis de la microperimetría, se incrementó de la misma manera, preTFD con 19,45 a 20,50 al mes, y a 20,61 a los 3 meses ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a los puntos de fijación (P1 y P2), los cuales se describió anteriormente en 3 clasificaciones: si  $P1 > 75\%$  es estable, si  $P1 < 75\%$  y  $P2 > 75\%$  es relativamente estable y si  $P2 < 75\%$  es inestable; en nuestros pacientes se ha observado la estabilidad en los 22 ojos analizados, y se ha visto los siguientes resultados: antes de la TFD un 68,2% ( $n = 15$ ) era estable, un 18,2% ( $n = 4$ ) era relativamente estable y un 13,6% ( $n = 3$ ) era inestable. Al mes, un 63,7% ( $n = 14$ ) era estable, un 22,7% ( $n = 5$ ) era relativamente estable y un 13,6% ( $n = 3$ ) era inestable. A los 3 meses, un 72,8% ( $n = 16$ ) era estable, un 13,6% ( $n = 3$ ) era relativamente estable y un 13,6% ( $n = 3$ ) era inestable. El estado de FS no fue significativamente diferente después de 3 meses de TFD en comparación con el valor inicial tanto en el 63% como en el 95% de los puntos según BCEA.

Gulkas y cols.(43) realizaron un estudio prospectivo, similar al nuestro, de 22 pacientes con CSC sometidos a TFD (mitad de dosis) donde analizaron los cambios en la microperimetría así como en la capacidad de fijación tras la terapia, y se observó que la media de sensibilidad retiniana (dB) dentro de los  $10^\circ$  mejoró significativamente de  $22,30 \pm 2,56$  al inicio del estudio a  $24,16 \pm 2,58$  al mes ( $p < 0,01$ ),  $24,58 \pm 1,91$  a los 3 meses ( $p < 0,01$ ) y  $24,61 \pm 2,86$  a los 6 meses ( $p$



<0.01), así como observaron que la capacidad de fijación (P1 y P2) permanecía conservada tras la terapia a los meses posteriores.

Iwase y cols.(42) en su estudio de CSC ya mencionado, analizaron también por MAIA las sensibilidades retinianas medias en los 2º y 10º centrales, La sensibilidad retiniana media en la línea de base fue 19,28 dB en los 2º centrales y 20,97 dB en los 10º centrales y ambas mejoraron significativamente a los 12 meses a 25,62 dB y a 25,69 dB, respectivamente, y a 26,32 dB para 2º y 26,66 dB para 10º a los 24 meses ( $p < 0,001$ ) después de la TFD de medio tiempo. De nuestra muestra, un paciente con PCV a nivel foveal presentó una mejoría de la sensibilidad retiniana media (Average Thresold) de 23,50 dB a 23,90 dB al 1 mes y a 24,40 dB al 3 mes, en comparación con un paciente con CSC que tras resolver el FSR mejoró de 19,30 dB antes de la TFD a 24,50 dB al mes, manteniéndose estable al 3 mes con 23,90 dB. Hecho que posiblemente explica que la PCV tenga mayor dificultad en la mejoría de la sensibilidad retiniana por no resolución de la actividad del pólipo y la no reabsorción del fluido.

Asimismo, van Dijk y cols. (38), en su estudio prospectivo donde trataban pacientes con CSC con TFD (mitad de dosis) y analizaban posteriormente los síntomas visuales a corto plazo (1 semana), también obtuvieron mejorías en la sensibilidad retiniana en la primera semana después de la TFD, la sensibilidad retiniana media en el área que cubre los 10º centrales fue de 21,5 dB antes de la TFD y 22,8 dB una semana después de la media dosis de TFD ( $P = 0,446$ ).

Todos estos datos de diferentes estudios concuerdan con los nuestros, donde hemos observado también una mejoría en la sensibilidad retiniana, a corto plazo y además, no se han apreciado cambios en la capacidad de fijación tras la terapia. Cabe destacar también que en nuestro estudio y en otros mencionados, se ha visto que el incremento de la sensibilidad retiniana probablemente ocurre de manera favorable a corto plazo (hasta los 3 meses) principalmente(38,43,44), pero también se ha visto que puede durar y mejorar hasta los 24 meses aunque los incrementos ya son menores(42,44). Sin embargo, varios de estos estudios no obtuvieron

resultados significativos respecto a estos hallazgos, lo que hace preciso la ampliación de investigación con mayor número de muestra en este aspecto.

### 9.3. *OCT: alteraciones anatómicas a partir de la TFD en las enfermedades paquicoroideas.*

A la hora de analizar los cambios estructurales mediante SS-OCT, en nuestros resultados comparativos entre grupo control y caso obtuvimos que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos tanto a nivel del grosor retiniano como del corioideo, en ninguno de los tres tiempos del estudio. Tanto el grupo control como el de los casos presentaban un grosor corioideo a nivel SFCT de poco más de 280  $\mu\text{m}$  antes de la TFD. Sin embargo, si que se puede observar que los valores obtenidos al 3 mes de la TFD del grosor de la coroides disminuyen en comparación con el grupo control ( $p>0,05$ ). Por lo tanto, cabe mencionar que, aunque el ojo adelfo no esté presentado una enfermedad paquicoroidea activa, si que está predispuesto a tenerla dado que de base ya presenta los parámetros de una coroides engrosada con las características de paquicoroides.

Cuando analizamos la respuesta estructural que tienen las capas coroides a la TFD, observamos que al primer mes se producen decrementos importantes en el grosor de la coroides, aunque de manera no significativa; dato que al tercer mes se evidencia de nuevo y de manera estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) en la mayoría de los sectores analizados. Un dato importante es el grosor corioideo subfoveal (SFCT) que se mantiene estable al primer mes de la TFD (pasa de los valores basales de 237,7  $\mu\text{m}$  a 237,2  $\mu\text{m}$  ( $p>0,05$ ) y se reduce al tercer mes a 203,3  $\mu\text{m}$  ( $p<0,05$ ).

En cuanto a las capas de la retina (MLI-EPR), obtenemos unos resultados muy variables que no nos dan ninguna aplicación clínica, no nos permite obtener conclusiones de los mismos. No hay cambios significativos en estos valores entre momentos en el tiempo y tampoco observamos un perfil de mejoría o empeoramiento tras la TFD. Se puede mencionar que se observa un posible incremento a nivel del grosor retiniano tras la TFD, que contrastando con otros

estudios (38,40) que han observado también un incremento parecido, podría estar relacionado con un aumento del FSR provocado por una reacción inflamatoria o un aumento en la permeabilidad vascular después de la hipoperfusión coroidal a corto plazo inducida por TFD(38), y que además, comparándolo con un tratamiento utilizando la terapia combinada, se observa que este suceso no ocurre, dado que posiblemente el antiVEGF inhibe el aumento temporal del grosor de la retina en algunos casos y mantiene el adelgazamiento de la retina(40).

Maruko y cols.(45) en un estudio retrospectivo del 2011 en el que analizaban 13 pacientes con CSC durante 1 año después de ser tratados con media dosis de TFD, obtuvieron que el SFCT medio disminuyó significativamente de 397  $\mu\text{m}$  al inicio del estudio a 323  $\mu\text{m}$  al mes, 312  $\mu\text{m}$  a los 3 meses, 317  $\mu\text{m}$  a los 6 meses y 321  $\mu\text{m}$  al año ( $P < 0,01$ , para cada comparación con la línea de base). Asimismo vieron que, el SFCT aumentó significativamente 2 días después de la TFD a 441  $\mu\text{m}$  ( $P < 0,01$ ) en comparación con el valor inicial.

En el otro estudio retrospectivo ya mencionado de Maruko y cols. (40), donde analizaban la respuesta a las diferentes terapias (TFD monoterapia y combinada con antiVEGF) en 27 pacientes con PCV vieron que el grosor medio de la retina, incluido el DEP, aumentó de 401  $\mu\text{m}$  antes del tratamiento a 506  $\mu\text{m}$  2 días después de la TFD ( $p < 0,001$ ) y disminuyó a 365  $\mu\text{m}$  una semana después del tratamiento. ( $p=0,03$ ) encontrando 265  $\mu\text{m}$  a los 6 meses después del tratamiento ( $p < 0,001$ ). El grosor coroideo medio aumentó de 269  $\mu\text{m}$  antes del tratamiento a 336  $\mu\text{m}$  2 días después del tratamiento con TFD ( $p < 0,001$  en comparación con el valor inicial) y disminuyó a 262  $\mu\text{m}$  una semana después del tratamiento ( $p=0,24$ ) y 229  $\mu\text{m}$  a los 6 meses ( $p < 0,001$ ). Aunque el grosor de la coroides mostró una tendencia similar con ambas terapias, el grosor de la retina en el grupo de antiVEGF más TFD permaneció más delgado que en el grupo de TFD hasta 6 meses después del tratamiento.

Por otro lado, Iwase y cols.(42) obtuvieron también una disminución del grosor coroideo medio de 400  $\mu\text{m}$  a 299 a los 12 meses y 305  $\mu\text{m}$  a 24 meses después de

la TFD de medio tiempo; y en cuanto al grosor medio de la retina a los 12 meses y a los 24 meses después de la TFD de medio tiempo fueron 167  $\mu\text{m}$  y 166  $\mu\text{m}$ .

Todos estos datos contrastados con los nuestros, nos confirman que la TFD tiene una influencia en el cambio estructural de la coroides, provocando una disminución, en nuestro caso, que ya se evidencia a corto plazo 1 mes y se hace significativo a los 3 meses. Los cambios inducidos dentro de la coroides causados por la TFD parece que normalizan la permeabilidad coroidea en la medida en que es menos probable que ocurra un aumento anormal de la presión hidrostática y en consecuencia una recidiva.

#### 9.4. *Correlaciones: agudeza visual junto con la estructura de la coroides, correlacionada con la sensibilidad retiniana.*

En este apartado se va a discutir los resultados obtenidos a partir de dos correlaciones que se han analizado en el estudio: por un lado la MAVC con la sensibilidad retiniana a nivel foveal (área C = 1° central) y por otro, el grosor coroideo y retiniano central interno (círculo de 3 mm de la rejilla del ETDRS) con la sensibilidad retiniana correspondiente al área de los 3 y 5° centrales del MAIA.

En primer lugar, se ha confirmado estadísticamente una correlación positiva entre la MAVC y la sensibilidad retiniana a nivel foveal ( $p < 0,05$  en todos los tiempos), lo que quiere decir que en consecuencia del aumento de los valores de la sensibilidad a nivel foveal tras la terapia, se obtuvo una mejoría de la MAVC a corto plazo.

Por otro lado, se analizó la correlación entre los valores de la microperimetría y los valores de OCT tanto en el grosor de la retina como de la coroides. Se ha observado una correlación negativa general de los valores en los distintos tiempos a nivel retiniano, tanto antes como al mes y tres meses de la TFD ( $p > 0,05$ ). Asimismo, al primer mes de la TFD se observa una correlación negativa de las diferencias con los valores base en todos los sectores analizados, siendo estadísticamente significativo cuando se analizaban los sectores de la

microperimetría correspondientes al área IE de los 3° a 5° centrales con el área II (3 mm) del OCT retiniano (-0,800  $p=0,003$ ), así como el área NE de los 3° a 5° con el área NI del OCT retiniano (-0,823  $p=0,002$ ). En las correlaciones de las diferencias de los valores temporales y centrales consideramos que la significación estadística es cercana a la significación ( $p= 0,077$  y  $0,098$ ), lo que puede hacernos pensar que si aumentáramos el tamaño muestral, podrían confirmarse estas correlaciones significativas. Sin embargo, esta correlación no la encontramos en las diferencias al tercer mes con la situación base, que salen tanto en sentido negativo como en positivo, encontrando así datos inconcluyentes.

En cuanto a los valores de la coroides, se obtienen valores de las correlaciones inferiores a los de la retina. Además de presentar correlaciones tanto positivas como negativas en los distintos sectores tanto antes, como al mes y tercer mes de la TFD, siendo ninguna de ellas estadísticamente significativas. Respecto a las correlaciones de las diferencias al primer mes, se obtienen unos valores generalmente negativos (el valor SE-SI positivo y NE – NI prácticamente nulo) con una  $p=0,100$  aproximadamente, que al ser cercano al 0.05, si tuviésemos una muestra mayor, podríamos pensar que quizá podrían mejora la significación de nuestros resultados. En las diferencias de las correlaciones al 3 mes con la situación base y entre el 1 mes y el 3 mes, las correlaciones son bajas y positivas en casi todos los sectores. Sin embargo, no hemos encontrado bibliografía que correlacione microperimetría con grosor coroideo.

Reibaldi y cols. (46) en su estudio prospectivo longitudinal de 42 pacientes con CSC donde comparaban diferentes terapias de TFD y analizaban los resultados antes, a los 3 y 12 meses de la terapia, obtuvieron una correlación positiva significativa entre la sensibilidad retiniana en los 12° centrales con la MAVC en ambos grupos a los 3 meses y a los 12 meses. A diferencia de nuestro estudio a la hora de correlacionar con la estructura anatómica, no encontraron correlación entre la sensibilidad retiniana y espesor foveal central en cualquier grupo a los 3 meses y a los 12 meses posiblemente por la presencia de DNS persistente, sin embargo, en el nuestro se observó que a pesar de posibles DNS, en otros sectores no correspondientes a la fóvea si que aparecían correlaciones negativas significativas.

Sin embargo, en el estudio de Iwase y cols. (42) ya mencionado en los apartados anteriores, no obtuvieron correlación significativa entre el espesor de la retina y la sensibilidad retiniana después de la TFD de media fluencia y de medio tiempo. Por lo que vemos que los resultados no son homogéneos en la literatura.

### 9.5. Limitaciones del estudio

Este estudio tuvo varias limitaciones, incluyendo un tamaño de muestra pequeño y un seguimiento a corto plazo. Se necesitan estudios adicionales para investigar la relación entre el alcance y la gravedad de la hiperpermeabilidad observada durante la AVI y la cantidad de engrosamiento coroideo, así como aumentar el tamaño muestral para contrastar las correlaciones entre la sensibilidad retiniana y las capas tanto retinianas como coroideas. Otra de las limitaciones ha sido la poca disposición de bibliografía en la que se estudie el espectro paquicoroideo en su conjunto, dado que la mayoría de estudios se centran en una de las entidades en concreto y resulta más difícil la comparación, además que no hemos encontrado otros estudios que analicen los parámetros de OCT y microperimetría por sectores como en el nuestro.

**-10-**

## **CONCLUSIONES**

### **PRIMERA**

El tratamiento con TFD DE MEDIA FLUENCIA MEJORA la MAVC MEDIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES PAQUICOROIDEAS a corto plazo.

### **SEGUNDA**

La sensibilidad retiniana MEDIA medida por MAIA mejora significativamente a NIVEL FOVEAL al MES de la TFD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES PAQUICOROIDEAS.

### **TERCERA**

LA TFD DE MEDIA FLUENCIA PRODUCE UNA DISMINUCIÓN DEL GROSOR COROIDEO MEDIDO POR SS-OCT TRAS 3 meses DE SU APLICACIÓN.

### **CUARTA:**

La MAVC presenta una CORRELACIÓN POSITIVA CON LA SENSIBILIDAD RETINIANA A NIVEL FOVEAL TRAS UN MES DEL TRATAMIENTO CON TFD DE MEDIA FLUENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES PAQUICOROIDEAS.

# -11-

## BIBLIOGRAFÍA

La bibliografía actualizada utilizada y fruto de nuestra búsqueda bibliográfica exhaustiva es la siguiente:

1. Borooh S, Sim PY, Phatak S, Moraes G, Wu CY, Cheung CMG, et al. Pachychoroid spectrum disease. *Acta Ophthalmol.* 2020 Nov;
2. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res.* 2018 Nov;67:30–55.
3. Bartol-Puyal F de A, Isanta C, Calvo P, Ruiz-Moreno Ó, Pablo L. Relationship between vascular densities of choriocapillaris and the whole choroid using OCTA. *Int Ophthalmol.* 2020 Nov;40(11):3135–43.
4. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye [Internet].* 2019;33(1):14–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-018-0158-4>
5. Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P, et al. Choroidal biomarkers. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Dec;66(12):1716–26.
6. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond).* 2019 Jan;33(1):14–33.
7. Yamashiro K, Hosoda Y, Miyake M, Ooto S, Tsujikawa A. Characteristics of Pachychoroid Diseases and Age-Related Macular Degeneration: Multimodal Imaging and Genetic Backgrounds. *J Clin Med.* 2020 Jun;9(7).
8. Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Jul;64(4):323–37.
9. Wong CW, Yanagi Y, Lee W-K, Ogura Y, Yeo I, Wong TY, et al. Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res [Internet].* 2016;53:107–39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946216300118>
10. Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, Oshima Y, Hashimoto S, Yoshitomi T, et al. Prevalence and Risk Factors for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Semin Ophthalmol [Internet].* 2018 Aug 18;33(6):813–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/08820538.2018.1506483>
11. Li Y, You QS, Wei W Bin, Xu J, Chen CX, Wang YX, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy in adult chinese: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2014



- Nov;121(11):2290–1.
12. Li Y, You QS, Wei W Bin, Xu J, Chen CX, Wang YX, et al. Prevalence and associations of central serous chorioretinopathy in elderly Chinese. The Beijing Eye Study 2011. *Acta Ophthalmol.* 2016 Jun;94(4):386–90.
  13. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology.* 2008 Jan;115(1):169–73.
  14. Warrow DJ, Hoang Q V, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2013 Sep;33(8):1659–72.
  15. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2012 Oct;32(9):1829–37.
  16. Pang CE, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy may masquerade as acute retinal pigment epitheliitis. Vol. 55, *Investigative ophthalmology & visual science.* United States; 2014. p. 5252.
  17. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1999 Nov;117(11):1503–10.
  18. Laude A, Cackett PD, Vithana EN, Yeo IY, Wong D, Koh AH, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res.* 2010 Jan;29(1):19–29.
  19. Castro-Navarro V, Behar-Cohen F, Chang W, Jousseaume AM, Lai TYY, Navarro R, et al. Pachychoroid: current concepts on clinical features and pathogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Oct;
  20. Phasukkijwatana N, Freund KB, Dolz-Marco R, Al-Sheikh M, Keane PA, Egan CA, et al. PERIPAPILLARY PACHYCHOROID SYNDROME. *Retina.* 2018 Sep;38(9):1652–67.
  21. Tsang SH, Sharma T. Fluorescein Angiography. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:7–10.
  22. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995 Jun;6(3):25–32.
  23. Cohen SY, Dubois L, Quentel G, Gaudric A. Is indocyanine green angiography still relevant? Vol. 31, *Retina (Philadelphia, Pa.).* United States; 2011. p. 209–21.
  24. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(1):15–27.
  25. Kim IK, Lee K, Park JH, Baek J, Lee WK. Classification of pachychoroid disease on ultrawide-field indocyanine green angiography using auto-machine learning platform. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jul;
  26. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(5):387–429.

27. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. EN FACE IMAGING OF PACHYCHOROID SPECTRUM DISORDERS WITH SWEEPED-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2016 Mar;36(3):499–516.
28. Weill Y, Brosh K, Levi Vineberg T, Arieli Y, Caspi A, Potter MJ, et al. Enhanced depth imaging in swept-source optical coherence tomography: Improving visibility of choroid and sclera, a masked study. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Nov;30(6):1295–300.
29. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. Cham (CH); 2019. p. 59–85.
30. Charng J, Sanfilippo PG, Attia MS, Dolliver M, Arunachalam S, Chew AL, et al. Interpreting maia microperimetry using age-and retinal loci-specific reference thresholds. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(7):1–10.
31. Molina-Martín A, Pérez-Cambrodí RJ, Piñero DP. Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(5):620–8.
32. Rohrschneider K, Bültmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Sep;27(5):536–48.
33. Moraru AD, Costin D, Moraru RL, Costuleanu M, Brănișteanu DC. Current diagnosis and management strategies in pachychoroid spectrum of diseases (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Oct;20(4):3528–35.
34. Newman DK. Photodynamic therapy: Current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye [Internet]*. 2016;30(2):202–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2015.251>
35. Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye (Lond) [Internet]*. 2016/01/08. 2016 Feb;30(2):202–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742867>
36. van Dijk EHC, van Rijssen TJ, Subhi Y, Boon CJF. Photodynamic Therapy for Chorioretinal Diseases: A Practical Approach. *Ophthalmol Ther [Internet]*. 2020;9(2):329–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00250-0>
37. Kiss CG, Simader C, Michels S, Schmidt-Erfurth U. Combination of verteporfin photodynamic therapy and ranibizumab: Effects on retinal anatomy, choroidal perfusion and visual function in the protect study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(12):1620–7.
38. van Dijk EHC, Dijkman G, Theelen T, Hoyng CB, Boon CJF. Short-Term Findings on Optical Coherence Tomography and Microperimetry in Chronic Central Serous Chorioretinopathy Patients Treated With Half-Dose Photodynamic Therapy. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12(4):266–71.
39. Sato T, Kishi S, Matsumoto H, Mukai R. Combined Photodynamic Therapy With Verteporfin and Intravitreal Bevacizumab for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol [Internet]*. 2010;149(6):947-954.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.12.038>

40. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Saito M, Sekiryu T. Subfoveal retinal and choroidal thickness after verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2011;151(4):594-603.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.10.030>
41. Nowak-Sliwinska P, van den Bergh H, Sickenberg M, Koh AHC. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2013;37:182–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.09.003>
42. Iwase T, Yokouchi H, Kitahashi M, Kubota-Taniai M, Baba T, Yamamoto S. Long-Term Effects of Half-Time Photodynamic Therapy on Retinal Sensitivity in Eyes with Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
43. Gulkas S, Sahin O. Microperimetric changes and fixation stability status after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(5):1053–60.
44. Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, Uva MG, Russo A, Zagari M, et al. Functional retinal changes measured by microperimetry in standard-fluence vs low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jun;151(6):953-960.e2.
45. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Furuta M, Sekiryu T. One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011 Oct;31(9):1921–7.