

Patricia Ramiro Millán

Características clínicas asociadas  
a la adhesión y tracción  
vitreomacular evaluadas mediante  
tomografía de coherencia óptica  
de dominio espectral

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Ferreras Amez, Antonio  
Calvo Pérez, Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  
ASOCIADAS A LA ADHESIÓN Y  
TRACCIÓN VITREOMACULAR  
EVALUADAS MEDIANTE  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA  
ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL**

Autor

Patricia Ramiro Millán

Director/es

Ferreras Amez, Antonio

Calvo Pérez, Pilar

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

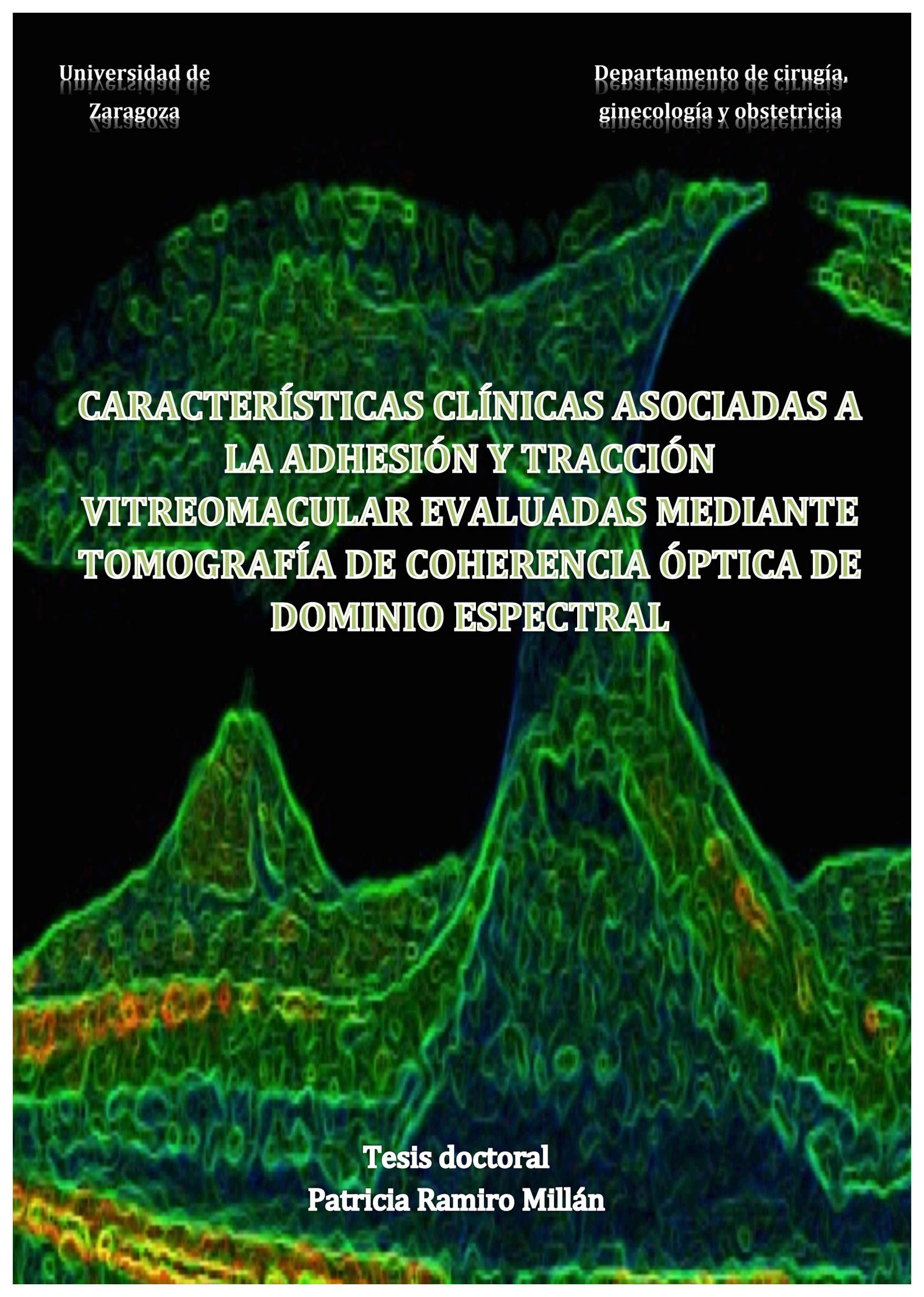
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016



**Universidad de  
Zaragoza**

**Departamento de cirugía,  
ginecología y obstetricia**

The background of the cover is a spectral-domain OCT (SD-OCT) image of the retina. The image shows a cross-section of the retina with various layers visible. There are prominent features of vitreomacular traction (VMT) and epiretinal membrane (ERM). The vitreous body is seen as a dark, curved structure at the top, with a distinct point of traction on the macula. The ERM is a thin, fibrous layer that has formed on the surface of the retina, causing distortion and traction. The overall color scheme is green and blue, typical of OCT imaging.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A  
LA ADHESIÓN Y TRACCIÓN  
VITREOMACULAR EVALUADAS MEDIANTE  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE  
DOMINIO ESPECTRAL**

**Tesis doctoral  
Patricia Ramiro Millán**



1 5 4 2

**Tesis Doctoral**

**PATRICIA RAMIRO MILLÁN**

**Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA



**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA  
ADHESIÓN Y TRACCIÓN VÍTREO-MACULAR  
EVALUADAS POR TOMOGRAFÍA OPTICA DE  
COHERENCIA DE DOMINIO ESPECTRAL”**

TESIS DOCTORAL, 2016

Trabajo de investigación para optar al grado de doctor en medicina y cirugía



D. ANTONIO FERRERAS ÁMEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet y profesor asociado de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “**Características clínicas asociadas a la adhesión y tracción vítreo-macular evaluadas por tomografía óptica de coherencia de dominio espectral**” que presenta PATRICIA RAMIRO MILLÁN, Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza,

Fdo. Prof. Antonio Ferreras

D<sup>a</sup> PILAR CALVO PÉREZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet y profesor asociado de la Universidad de Zaragoza

Certifica:

Que el trabajo de investigación titulado “**Características clínicas asociadas a la adhesión y tracción vítreo-macular evaluadas por tomografía óptica de coherencia de dominio espectral**” que presenta PATRICIA RAMIRO MILLÁN, Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi dirección, no existiendo impedimento alguno para su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza,

Fdo. Dra. Pilar Calvo Pérez

## AGRADECIMIENTOS

Mucha ha sido la gente que me ha ayudado en este trabajo, y sin todos ellos, esto no hubiera sido posible.

Lo primero y más importante, gracias a Javi por regalarme lo mejor que tengo.

Gracias a Mateo por seguir sonriéndome a pesar del tiempo de juego que le he robado.

Gracias a mis padres, en especial, a mi madre, por darme aliento y empujones en esta labor, casi interminable.

Gracias a mi familia, tanto la de Madrid como la de aquí, por estar de forma incondicional.

Gracias a Pilar por tener ese ímpetu investigador y tantas ganas de hacer cosas, resulta sencillo trabajar con gente así.

Gracias a Antonio por facilitarme este trabajo, por sus consejos, por sus revisiones, por su paciencia y por su positividad.

Gracias, en general, a mis compañeros de trabajo por hacer que mi profesión resulte, aún, más bonita.

Gracias a Bea, Herminia y a Mirian por ayudarme en la ardua labor de la recogida de datos.



## INDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>7</b>
<b>ÍNDICE.....</b>	<b>9</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>13</b>
<b>1.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.- HIPÓTESIS.....</b>	<b>23</b>
<b>3.-OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>4.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>27</b>
4.1 LA MÁCULA.....	28
4.2 ESTRUCTURA DE LA RETINA.....	33
4.3 ANATOMÍA DEL VITREO Y DE LA INTERFASE VITREO MACULAR.....	38
4.3.1 Composición del vítreo.....	38
4.3.2 Relaciones y adherencias del vítreo.....	41
4.3.3 Fisiopatología del vítreo .....	44
4.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL.....	47
4.4.1 Bases Físicas.....	47
4.4.2 OCT Cirrus.....	53
4.4.3 OCT Spectralis.....	56
4.4.4 Swept Source OCT.....	73
4.5 CLASIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS DE LA INTERFASE VITREORRETINIANA.....	77
4.5.1 Introducción.....	77
4.5.2 Desprendimiento de vítreo posterior anómalo.....	78
4.5.3 Síndrome de Adhesión vitreomacular.....	81
4.5.4 Síndrome de Tracción vítreo macular.....	82
4.5.5 Agujero Macular de espesor completo.....	87
4.5.5 a Epidemiología y factores de riesgo.....	88
4.5.5.b Patogénesis.....	89
4.5.5.c Diagnóstico.....	93
4.5.5.d Nueva Clasificación del AM basada en OCT.....	99
<b>5.-MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>103</b>
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	104
5.1.1 Diseño del estudio.....	104
5.1.2 Selección de la muestra.....	106

5.2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	107
5.3 RECOGIDA DE DATOS.....	110
5.3.1 Datos demográficos y anamnesis.....	110
5.3.2 Historia clínica y la exploración oftalmológica.....	111
5.3.3 Resultados de la exploración macular con OCT.....	111
5.3.4 Valoración de la imagen infrarroja de Fondo de ojo.....	117
5.3.5 Clasificación en grupos diagnósticos.....	117
5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	118
5.4.1 Estadística descriptiva.....	118
5.4.2 Estadística analítica.....	118
<b>6. -RESULTADOS.....</b>	<b>119</b>
6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	120
6.1.1 Características de la muestra a estudio.....	120
6.1.2 Estadística descriptiva por grupos.....	122
6.1.3 Espesores maculares medidos con OCT Spectralis.....	127
6.2 ESTADISTICA ANALITICA.....	133
6.2.1 Comparación de espesores maculares entre los diferentes grupos de estudio medidos con OCT Spectralis.....	133
6.2.2 Prevalencia de patología concomitante retiniana en la muestra a estudio.....	142
6.2.3 Análisis de prevalencia de patología concomitante retiniana por grupos de estudio.....	143
6.2.4 Prevalencia de alteraciones de la interfase vitreomacular en la población a estudio.....	146
6.2.5 Correlación entre la edad y la extensión de AVM y TVM.....	147
6.2.5.a. Línea de regresión entre la edad y la extensión de AVM.....	148
6.2.5.b. Línea de regresión entre la edad y la extensión de TVM.....	149
<b>7.- DISCUSION.....</b>	<b>151</b>
7.1 RELEVANCIA DE LA EVALUACIÓN DE LA INTERFASE VITREORRETINIANA MEDIANTE OCT .....	152

7.2 CONSIDERACIONES SOBRE EL DISEÑO Y LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	157
7.3 COMENTARIOS RESPECTO A LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	161
7.4 COMENTARIOS SOBRE LOS DATOS DE LOS ESPESORES MACULARES.....	165
7.5 CONSIDERACIONES SOBRE PATOLOGÍA CONCOMITANTE RETINIANA.....	168
7.6 CONSIDERACIONES SOBRE LA CORRELACIÓN ENTRE EDAD Y EXTENSIÓN Y AVM Y TVM.....	172
7.7 VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	175
<b>8.-CONCLUSIONES.....</b>	<b>177</b>
<b>9.-BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>181</b>



## **ABREVIATURAS**

**AGF:** Angiografía Fluoresceínica

**AM:** Agujero macular

**AV:** Agudeza visual

**AVM:** Adherencia vitreomacular

**BDES:** Beaver Dam Eye Study

**CAT:** Cube average thikness

**CCG:** Capa de células ganglionares

**CFNR:** Capa de fibras nerviosas de la retina

**CNE:** Capa nuclear externa

**COV:** Coeficiente de variación

**CPI:** Capa plexiforme interna

**CPE:** Capa plexiforme externa

**cSLO:** Confocal scanning laser Ophtalmoscope

**CSC:** Coriorretinopatía serosa central

**CST:** Central subfield thikness

**CV:** Cube volume

**D:** Dioptrías

**DMAE:** Degeneración macular asociada a la edad

**DVP:** Desprendimiento de vítreo posterior

**EMD:** Edema macular diabético

**EMC:** Espesor macular central

**EPR:** Epitelio pigmentario de la retina

**MB:** Membrana de Bruch

**MLI:** Membrana limitante interna

**FONDO DE OJO:** FO

**GPAA:** Glaucoma primario de ángulo abierto

**HD-OCT:** Tomógrafo de coherencia óptica de alta definición

**IIM:** inferior inner macula

**IOM:** inferior outer macula

**IVM:** interfase vitreomacular

**IVR:** interfase vitreorretiniana

**IVST:** International Vitreomacular Study Group

**MER:** Membrana Epirretiniana

**NIM:** nasal inner macula

**NO:** Nervio óptico

**NOM:** nasal outer macula

**OCT:** Tomografía de coherencia óptica

**OJO DERECHO:** OD

**OJO IZQUIERDO:** OI

**SAVM:** Síndrome de adherencia vitreomacular

**SD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

**SIM:** superior inner macula

**SOM:** superior outer macula

**TD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo

**TIM:** temporal inner macula

**TOM:** temporal outer macula

**TVM:** Tracción vitreomacular

**TVR:** Tracción vitreorretiniana

**VEGF:** Factor vascular de crecimiento endotelial

# 1. JUSTIFICACIÓN

## **1.JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

El gel vítreo, durante mucho tiempo, no ha sido considerado relevante en la fisiología ocular; sin embargo, en las últimas décadas, y avalado por diferentes estudios, se ha demostrado su importancia en diversos trastornos oculares.

Hay que destacar el importante papel que desempeña el vítreo, desde su participación en la oculogénesis, hasta su implicación en el desarrollo de ciertas patologías oculares relacionadas con la edad. Para poder comprender de qué manera participa en el desarrollo de estas patologías, es importante conocer tanto su composición, como sus relaciones con las estructuras oculares que le rodean, y los cambios que sufre a lo largo de la vida.

La interfase vitreorretiniana (IVR) es una región anatómica sometida a un equilibrio entre tracciones vitreorretinianas anteroposteriores o tangenciales. La tolerancia o no de la retina para soportar estas tensiones va a determinar la aparición de diferentes patologías maculares.

Numerosos investigadores han encontrado un aumento de la prevalencia de desprendimiento incompleto del vítreo asociado a diferentes patologías, como AM (AM) idiopático,<sup>1</sup> síndrome tracción vítreomacular<sup>2</sup> (STVM), degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa,<sup>3</sup> edema macular diabético,<sup>4</sup> neovascularización asociada a retinopatía diabética proliferativa,<sup>5</sup> oclusión venosa de la retina<sup>6</sup> y maculopatía miópica traccional.<sup>7</sup>

Pocos estudios han investigado específicamente la epidemiología de la tracción vitreomacular (TVM), debido a que se solapa con muchas otras enfermedades oculares y anomalías maculares.

Sin embargo, se ha estimado que la prevalencia de la es TVM de 22,5/100.000 en la población general, mientras que la incidencia es de 0,6/100.000 por año.<sup>8</sup> La prevalencia estimada para la TVM asociada a AM es de 140-149/100.000 y la incidencia de 7,8-8,8/100.000 por año.<sup>7,9,10</sup>

El AM idiopático ocurre predominantemente en individuos mayores de 65 años.<sup>10</sup> Aproximadamente dos tercios de los pacientes son mujeres y cerca del 80% son unilaterales.<sup>11-13</sup>

Se han sugerido numerosos factores que podrían aumentar el riesgo de desarrollar un AM idiopático, como un elevado porcentaje de fibrinógeno plasmático. En las mujeres, el uso de terapia hormonal sustitutiva se ha asociado a una disminución del riesgo de desarrollar un AM idiopático. En individuos que presentan una miopía severa, -11 a -32 dioptrías (D), se ha evidenciado que la prevalencia de AM idiopáticos es hasta un 6%.<sup>14</sup>

Sorprendentemente, el riesgo de desarrollar un AM idiopático en el ojo contralateral sin desprendimiento del vítreo posterior (DVP) se ha estimado en un 7-12% a los 5 años y un 17% a los 10 años.<sup>12,15,16</sup>

El estudio de la IVR ha sido más fácil desde la introducción de la tomografía óptica de coherencia (OCT) en la práctica clínica. Los OCTs de dominio espectral (SD-OCT) permiten una buena visualización del vítreo posterior y su relación con las capas más internas de la retina.

Sin embargo, y llegados a este punto, es conveniente citar a Sebag (1987), gracias al cual conocemos la estructura biológica del vítreo.<sup>17</sup> Este autor escribió: “Explorar el vítreo es un intento de visualizar una estructura diseñada para ser virtualmente invisible” (2002).<sup>18</sup> Esta afirmación nos lleva a pensar en la dificultad que plantea el examen del vítreo y en él se debe incluir, el de la hialoides posterior y

sus relaciones con la superficie de la retina. Así, de forma complementaria a la exploración oftalmoscópica, han surgido distintas técnicas para la valoración de esta región del globo ocular.

Las técnicas de exploración que han demostrado gran utilidad para este fin son, por orden de aparición histórica: la biomicroscopía, la ecografía y, por supuesto, el gold standard diagnóstico, la OCT.<sup>19</sup>

La OCT es una técnica de imagen no invasiva que utiliza un instrumento óptico de precisión informatizado capaz de generar imágenes de cortes transversales (tomografías), que se asemejan a los cortes histológicos in vivo. Es de gran utilidad para el estudio de la mácula y de la IVR. Permite obtener de una forma no invasiva imágenes tomográficas de la retina con una resolución axial menor de 10 micras.<sup>20</sup>

Con respecto al estudio de la hialoides posterior, la OCT puede encontrar algún tipo de limitaciones según el escenario en el que se encuentre, ya que en los casos en los que la hialoides posterior se encuentra adherida la OCT no puede diferenciarla de la membrana limitante interna (MLI) y de la capa de fibras nerviosas de la retina. También puede resultar equívocos aquellos casos en los que la hialoides posterior se encuentra completamente desprendida y colapsada anteriormente, en los que su margen en la profundidad de exploración no permite encontrarla.<sup>21</sup>

La vía común para resolver los problemas relacionados con la adhesión vitreomacular (AVM) o la TVM habitualmente ha ido dirigida a producir un desprendimiento de vítreo posterior (DVP), que eliminaría el efecto mecánico de la tracción del vítreo sobre la retina. Hasta ahora, la primera línea de tratamiento para eliminar la TVM era quirúrgica, fundamentalmente orientada a resolver el AM. No obstante, en los últimos años, se han desarrollado alternativas farmacológicas que

pueden emplearse tanto en monoterapia como coadyuvantes a la vitrectomía para inducir el DVP y la licuefacción del mismo.

Dada la importancia que representa el gel vítreo en ciertas enfermedades oculares, cobra auge la “manipulación” del vítreo sin cirugía. Han sido muchos agentes los estudiados para este fin, pero parece ser que sólo la plasmina y la microplasmina son los que presentan las características más apropiadas para provocar una licuefacción vítrea y para inducir un DVP.<sup>22,23</sup>

El tema de estudio objeto de la presente tesis doctoral adquiere relevancia por varios motivos: en primer lugar, porque desde que en 1988 Gass y Johnson propusieron lo que, más tarde llegaría a ser la ampliamente aceptada clasificación biomicroscópica del AM, han sido muchos los estudios que han propuesto clasificaciones de la interfase vitreomacular (IVM) basadas en los hallazgos tomográficos.<sup>24,25</sup> Sin embargo, no se ha hallado un consenso en su definición y clasificación, lo que dificulta la práctica clínica y la evaluación de terapias potenciales para estas patologías.<sup>26-29</sup>

De acuerdo a la clasificación anteriormente mencionada, los primeros signos del desarrollo de un AM no podían ser vistos en la era pre SD-OCT, por lo que, en la actualidad, donde contamos con sofisticados tomógrafos de alta resolución que nos aportan valiosa información en etapas tempranas de la enfermedad, se abre una nueva puerta para el estudio de las características anatómo-clínicas de la patología vitreomacular. De esta forma, podemos definir nuevos conceptos en el desarrollo de las AVM, TVM y AM que nos ayuden a completar la clasificación anatómo-tomográfica de esta patología.<sup>24,25</sup>

Gracias a Duker et al.<sup>30</sup> podemos hablar de un nuevo punto de partida en el contexto de la patología que afecta la IVR; ya que, de manera concisa y simplificada, han publicado una nueva clasificación con el objeto de estandarizar los términos y así poder monitorizar la evolución de la misma y crear un algoritmo diagnóstico que facilite el tratamiento de estos pacientes.

En segundo lugar, el riesgo de desarrollar alteraciones y pérdida de agudeza visual (AV) como consecuencia de una TVM y AM varía entre los individuos afectados, pudiéndonos encontrar un amplio espectro de situaciones clínicas. Por ello, se deben usar estrategias de tratamiento personalizadas para reducir la pérdida visual de forma eficiente. Es por tanto necesario un diagnóstico precoz que nos permita visualizar cualquier signo clínico que evidencie una posible progresión.

El hecho de estudiar la IVR y sus características clínicas nos ofrece la posibilidad de adelantarnos en el desarrollo de patologías maculares que provocan una gran disfunción visual y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Y, por último, se plantean múltiples cuestiones abiertas a la comunidad científica con respecto al proceso inicial y cambios morfológicos de la patología vitreoretiniana. Cabe preguntarnos si los cambios anatómicos iniciales comienzan en las capas internas o externas de la fovea y cuál es el factor que influye en esta relación topográfica. Si la tracción vítrea primaria es tangencial o anteroposterior, y cómo son las fuerzas que pueden afectar a los cambios estructurales tempranos. Podemos cuestionarnos, igualmente, si los cambios morfológicos incipientes necesitan seguir un patrón específico o simplemente es la estructura del DVP perifoveal lo que explica las diferencias observadas en la literatura.<sup>31</sup>

Con este trabajo de investigación se pretende obtener datos extrapolables a la población general, que den explicación a cuestiones abiertas existentes en la

literatura científica actual, en el contexto de la IVR, y así aportar información anatomo-tomográfica y clínica que sea de utilidad en el área que nos ocupa.

Con el objetivo de brindar información actualizada sobre este tema, como herramienta que permita una mejor atención a los pacientes con estas patologías, se realizó el presente trabajo.



## **2. HIPÓTESIS**

## **2.HIPÓTESIS**

Las patologías de la IVM, como la AVM, la TVM y el AM, se relacionan con la edad y con cambios en el espesor macular, que pueden medirse de forma cuantitativa con un OCT. Estas alteraciones de la interfase, a su vez, se relacionan con un aumento de frecuencia de aparición de membranas epirretinianas (MER), desprendimientos neurosensoriales (DNS) y quistes intrarretinianos.

## **3. OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

- 1) Evaluar la prevalencia de alteraciones de la IVR en la población a estudio.
- 2) Estudiar las características anatómicas evaluadas por OCT, relacionadas con las alteraciones de la IVM.
- 3) Evaluar la frecuencia de otras patologías y alteraciones asociadas a la TVM y el AM.
- 4) Comparar los espesores maculares entre individuos libres de alteraciones de la IVR y los sujetos con AVM, TVM y AM.
- 5) Determinar la relación entre la edad y la extensión de la AVM y la TVM.

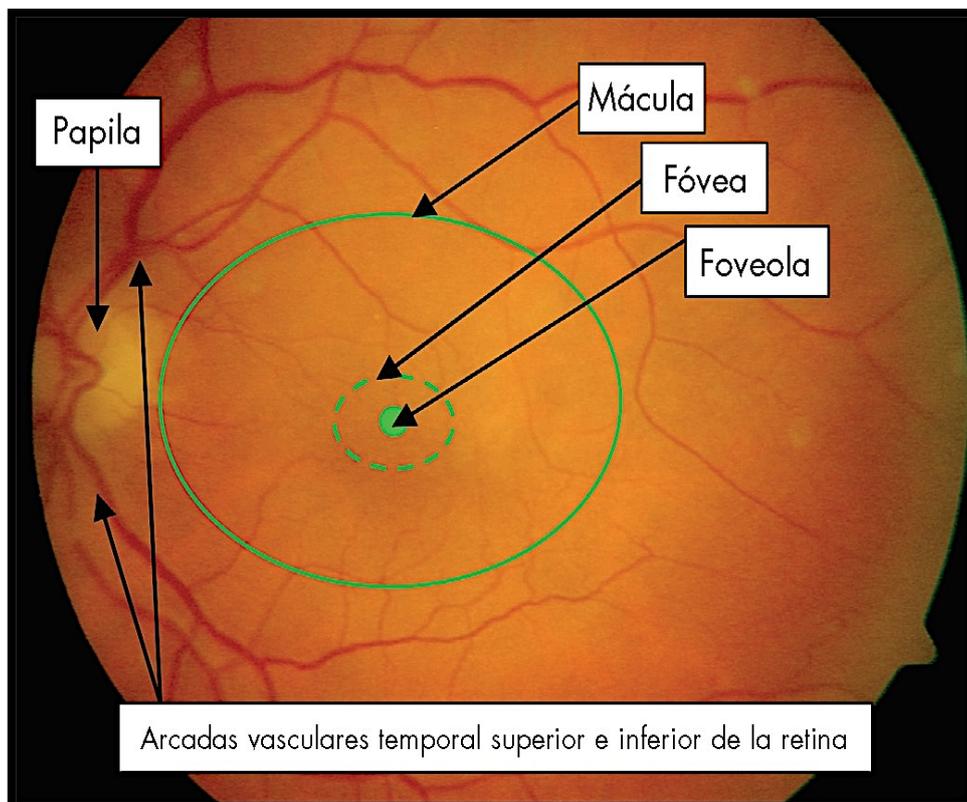
## **4.- INTRODUCCIÓN**

## **4. INTRODUCCIÓN**

### **4.1 La mácula**

La mácula es el punto focal del ojo tanto óptica, funcional y anatómicamente hablando. Se trata de un área altamente especializada que nos ofrece la mejor AV así como la diferenciación de las formas, los colores y la estereopsis. La mácula se define como el área retiniana contenida entre las arcadas vasculares.<sup>32</sup>

Forma una especie de elipse con un diámetro aproximado de 5,5 mm responsable de los 18° centrales del campo visual, con un radio igual a la distancia ente la fóvea y la papila, su parte externa está situada cerca de la inserción del músculo oblicuo inferior (figura 1).



**Figura 1: Área macular.** El círculo, de unos 5,5 mm corresponde a la mácula. La fóvea ocupa los 1,5 mm centrales, la parafóvea los 0,5 mm más externos y el resto es la llamada región perifoveal. (Fuente: *oftalmoseo.com*)

La mácula es un área central de la retina también llamada mancha amarilla o lútea. Su nombre alude a su color, debido al pigmento xantófilo que impregna las capas de la retina a partir de la capa nuclear externa (CNE) hacia dentro y fue descrita por primera vez por Francisco Buzz entre 1782 y 1784.<sup>33,34</sup>

Este pigmento impregna las capas de la retina desde la CNE hacia dentro y tiene capacidad de absorción de las longitudes de onda azules y contribuye a la protección de la mácula frente a los procesos de estrés oxidativo.

La mácula, a su vez, se subdivide en cuatro zonas: la foveola, fóvea, parafovea y perifovea.

La mácula clínica o fóvea anatómica es el área central de esta zona y tiene un diámetro aproximado de 1,5 mm en el borde y 400 micras en la base. La fóvea se forma hacia la duodécima semana de vida en la parte temporal del disco óptico tomando una conformación algo sobreelevada en los estadios iniciales por acúmulo de células ganglionares en ese punto. En el sexto mes esta zona empieza a adelgazarse para formar entre los once y quince meses de vida postnatal una depresión en el centro de la mácula llamada fosa foveal.

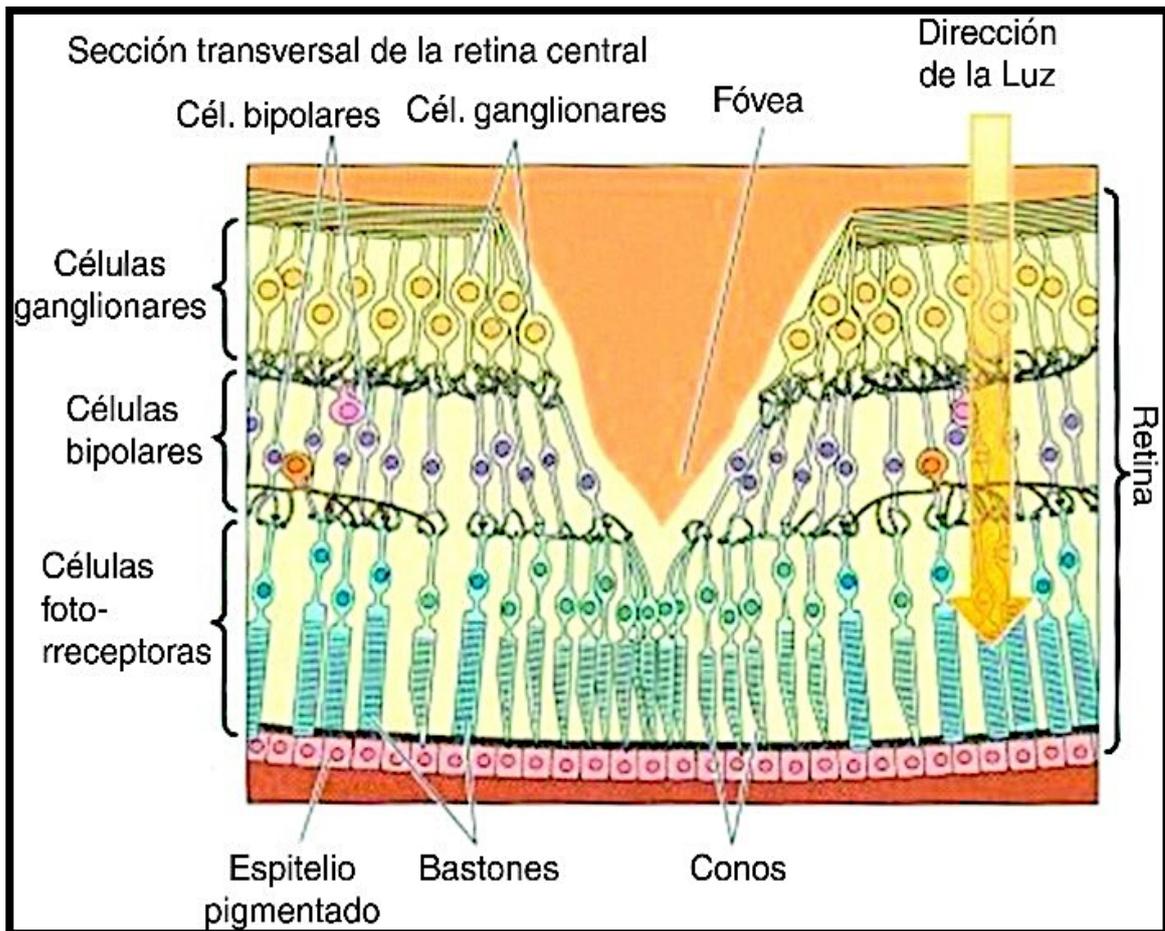
La mácula en esta zona tiene un color más oscuro que el fondo circundante porque las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) son aquí más altas y pigmentadas que en cualquier otro lugar. El grosor de la mácula clínica o fóvea anatómica, es aproximadamente la mitad de la retina posterior. Este grosor reducido se debe a la ausencia en esta zona de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), la capa de células ganglionares (CCG) y la capa plexiforme interna (CPI). La ausencia de estos elementos mejora la sensibilidad visual en esta región, especializada en la máxima AV al reducir al mínimo el grosor del tejido a través del cual debe pasar la luz para llegar a los conos.

El centro de la mácula se identifica mediante la localización del reflejo foveolar o siguiendo la terminación de los vasos retinianos de pequeño calibre que rodean la zona libre de capilares.

La mácula posee una concentración muy alta de conos, en concreto, la fovea contiene unos 120.000 conos por  $\text{mm}^2$ . A nivel foveal hay una relación uno a uno entre conos, células del EPR, células bipolares y células ganglionares.

En el centro de la fovea se aprecia una depresión denominada foveola, fosita foveal o fovea clínica, cuya extensión es de 0,2 mm y su grosor solamente de 0,13 mm. En esta zona la retina es extremadamente delgada y todo su grosor consiste en fotorreceptores, concretamente conos, altamente especializados y adaptados, orientados paralelamente entre sí y no contiene pigmento xantófilo ya que carece de las capas más internas de la retina. Es el área que posee mayor AV, ya que está altamente especializada. Se ha observado que en esta zona no hay conos sensibles al azul para minimizar el efecto de las aberraciones cromáticas. Es más, si apreciamos un corte histológico de esta zona, podemos apreciar unos conos más alargados que recuerdan a los bastones, y perfectamente alineados con la luz entrante (figura 2).<sup>35</sup>

Como ya se ha comentado, el poder de resolución de la fovea depende de la densidad de los fotorreceptores o del mosaico formado por los segmentos internos de los conos. Los segmentos internos de los fotorreceptores presentan un diseño triangular y tienen un diámetro de 1,6-2,2 micras en un espacio mínimo entre el centro y cada uno de ellos de unas 2,5 micras, incluso a 1,25-2,5 micras fuera de la fovea. A medida que nos alejamos de la fovea, la densidad de los conos disminuye y aumenta la de los bastones.



**Figura 2: Estructura de las capas de la retina a nivel fóvea.** (Fuente: Semergen. 2012)

La densidad final de los conos no se consigue hasta los 4-5 años de edad por migración de conos hacia el centro de la fóvea, ya que al nacimiento la densidad de conos es solamente el 20% de la del adulto.<sup>36</sup>

La región parafoveal se define como el área que se extiende más allá de 1,5 mm y la región perifoveal la que se extiende hasta 2,75 mm desde el centro de la fóvea. El final de esta zona marca el final de la retina central (figura 1).

El desplazamiento de las capas internas retinianas en el área llamada foveola, da lugar a la agregación de células bipolares y ganglionares alrededor del borde foveal haciendo a esta región la de más grosor de todo el fondo retiniano.<sup>37</sup>

Desde la retina periférica a la macula clínica, hay una serie de consideraciones, como es el aumento de núcleos de la CNE desde dos o tres hasta ocho o diez. La capa plexiforme externa (CPE) de la fovea tiene una configuración única, ya que los axones de los conos de la foveola la atraviesan casi en ángulo recto hasta los cuerpos de los fotorreceptores, siendo su trayectoria casi paralela a la superficie de la retina.

La MLI es una membrana basal filamentosa, formada por extensiones de los pies de las células de Müller, en contacto con la hialoides posterior. Se ha demostrado que esta capa está íntimamente unida a nivel foveal, siendo su unión más laxa en el resto de áreas del polo posterior.<sup>32</sup>

### **Vascularización de la mácula**

La mácula está irrigada por ramas distales de las arterias ciliares cortas y se corresponde con la zona de la coroides de mayor presión de perfusión y de flujo de sangre.

La fovea es avascular, carece de capilares retinianos en las 400 micras centrales, denominada “zona libre de capilares”, por ello los conos se nutren de la coriocapilar. La coriocapilar tiene un patrón vascular segmentado y se distribuye con una organización lobular por toda la retina excepto en el área macular, que lo hace en forma de patrón de panal de abeja.<sup>35</sup>

En el 10% de la población, una parte de la mácula no está irrigada por la arteria central de la retina, sino por una arteria cilio-retiniana. En la región submacular hay una mayor densidad capilar, con relación arteriola-vénula 3:1, por ello los conos foveales tienen un aporte sanguíneo abundante pero a su vez existe un aumento del riesgo de edema en esta área.

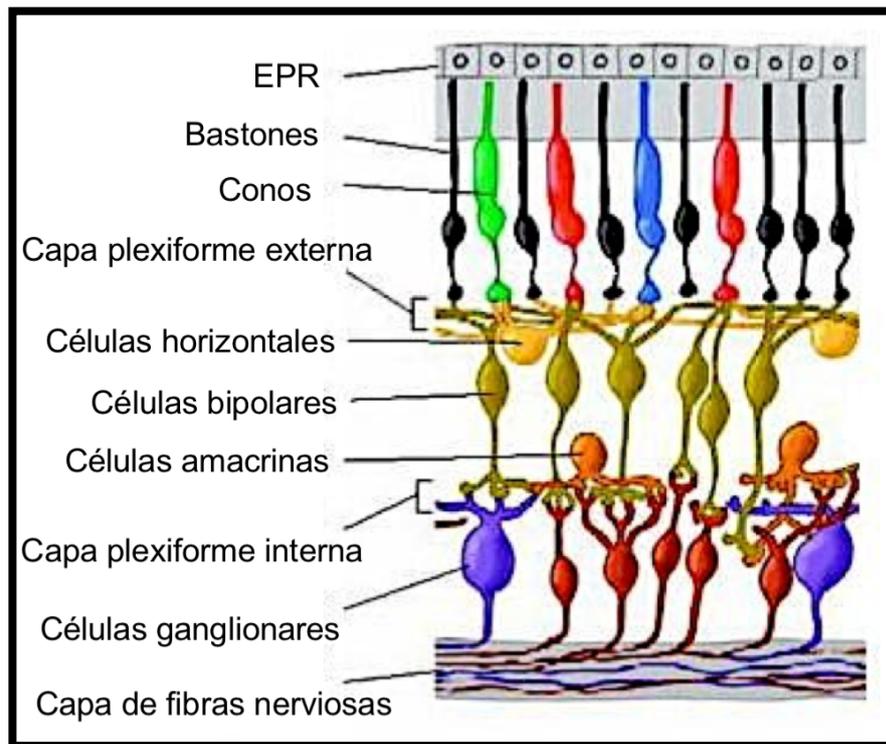
## **4.2 Estructura de la retina**

La retina, que puede considerarse parte del sistema nervioso central, tiene su origen embriológico en el tubo neural. En otras palabras, es una parte del encéfalo que consta de los mismos componentes de éste, aparte de las estructuras especializadas requeridas por los fotorreceptores.

La retina se divide clásicamente en 10 capas, de superficial o interna a profunda o externa.

Existen tres capas de neuronas retinianas. La CNE, que contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores, bastones y conos. La capa nuclear interna (CNI), que contiene los cuerpos celulares de las células horizontales, las células bipolares, las células amacrinas, y las células de Müller (neurogliocitos radiales). La CCG, contiene células amacrinas desplazadas y células ganglionares que proceden de la retina y llegan al encéfalo a través del nervio óptico (NO).

Estas tres capas están separadas por otras dos capas sinápticas o plexiformes que contienen la inmensa mayoría de dendritas y sinapsis. La CPE, que se sitúa entre la CNE y la CNI, y la capa plexiforme interna (CPI), que separa la CNI y la CCG (figura 3).



**Figura 3: Estructura de la retina.** (Fuente: *blogspot.com*)

Existen seis clases de células neuronales en la retina (figura 3). Los fotorreceptores, que localizados en la CNE pueden subdividirse en conos y bastones; las células bipolares, que trasladan las señales de los fotorreceptores desde la zona externa de la retina hasta la zona interna; las células horizontales y las células amacrinas, que son interneuronas que extienden la señal en sentido lateral en las zonas externa e interna de la retina, respectivamente. Las células ganglionares, que forman la señal que emerge de la retina. Las células interplexiformes, que comparten muchas propiedades con las células amacrinas pero se proyectan hacia la zona externa de la retina. Las células de Müller, que orientadas de forma radial, son las células gliales predominantes. Los tipos celulares y sus sinapsis químicas y eléctricas se pueden visualizar mediante microscopía confocal.<sup>36</sup>

A nivel de la barrera hematorretiniana (BHR) ocurre el intercambio nutritivo de la retina, ésta se sitúa en dos niveles: entre las uniones firmes de las células endoteliales de la pared de los vasos retinianos (BHR interna), y entre las uniones firmes de las células del EPR y de la BHR externa.

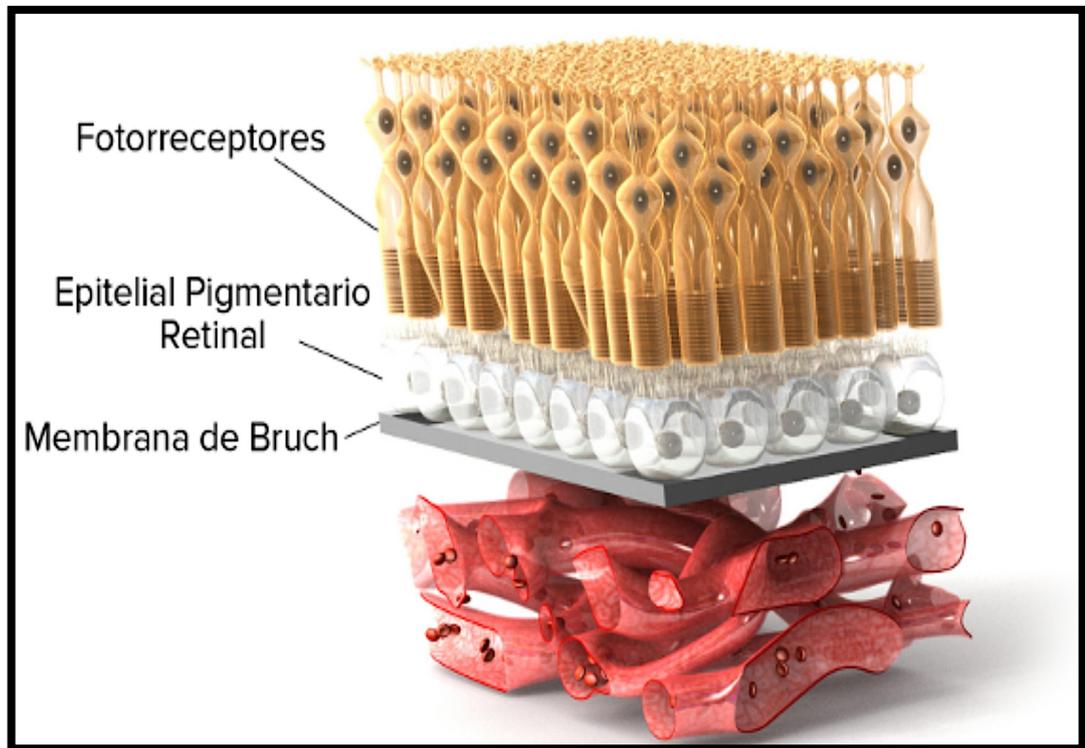
El transporte activo de electrolitos y moléculas se produce desde la retina hasta la coroides a través del EPR. Esto ayuda a mantener el volumen del espacio extracelular, que se ve gravemente alterado con el fracaso de alguna o de ambas BHRs; produciéndose, como consecuencia, el acúmulo de plasma (especialmente de proteínas y suero). Esta acumulación de plasma frecuentemente se sitúa a nivel del área macular entre la CPE y la CNI; denominándose edema macular cistoideo si afecta a los capilares extrafoveales o edema macular difuso si el acúmulo de plasma está más generalizado.

### **Epitelio pigmentario de la retina**

El EPR separa los segmentos externos de los fotorreceptores de la coroides, creando una barrera entre la circulación coroidea y la retina, pero permitiendo el intercambio de iones, agua y metabolitos. Además, aporta soporte trófico a los fotorreceptores, fagocita los restos de sus segmentos externos que se renuevan a diario, interviene como regulador de la inmunidad intraocular, capta los radicales oxidativos y absorbe los excesos de radiación gracias a la presencia de gránulos de melanina. Tanto la capa coriocapilar como los fotorreceptores dependen del EPR, de modo que si éste se destruye, ambas capas se atrofian.

El EPR en la región macular es más denso que en otras áreas. Bajo el EPR encontramos la membrana de Bruch (MB) que consiste en 5 capas. La capa más interna de esta membrana se encuentra adherida firmemente al EPR suprayacente,

mientras la capa más externa se continua con la membrana basal de la coriocapilar (figura 4).<sup>37</sup>



**Figura 4: Esquema de las capas externas de la retina.** (Fuente: scienceofamd.org)

### **Membrana de Bruch**

Es una compleja membrana basal que se dispone entre el EPR y la coroides. La microscopía electrónica demuestra que esta membrana consta de 5 capas, que desde la retina a la coroides son:

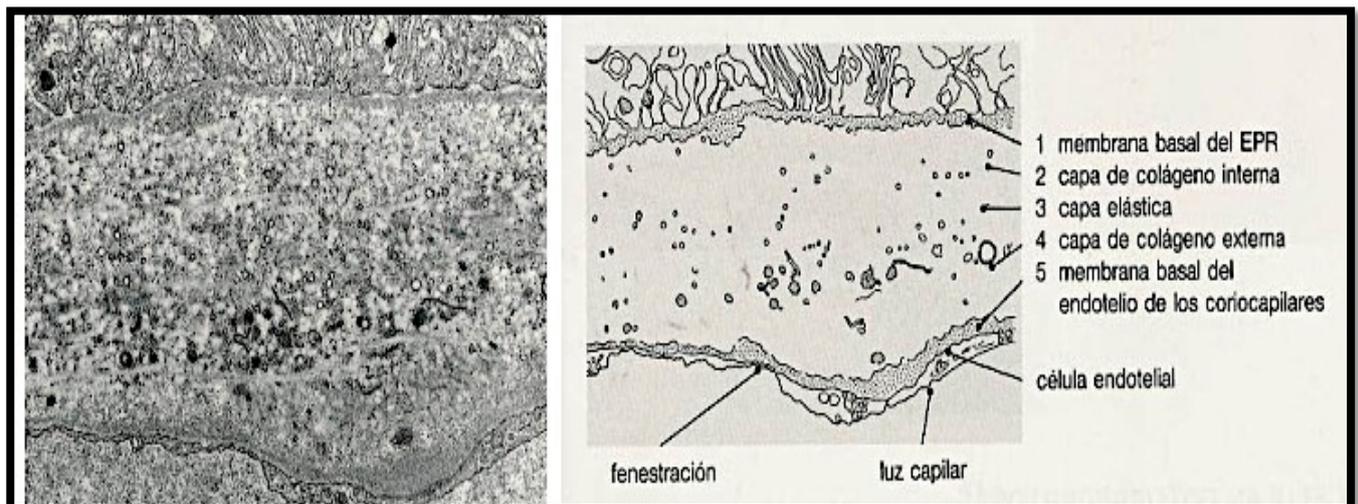
- 1.-Membrana basal del EPR.
- 2.-Capa interna de colágeno.
- 3.-Capa de elastina.

4.-Capa externa de colágeno.

5.-Membrana basal de los capilares coroideos, los coriocapilares.

La MB termina abruptamente en el NO, igual que el EPR. En ojos jóvenes, la superficie retiniana de la MB es lisa y asegura la alineación regular de las células del EPR. Por el contrario, la superficie coroidea es irregular y proyecta columnas en los espacios intercapilares. Con la edad, el grosor y la complejidad de estas diversas capas aumentan y las columnas intercapilares se extienden.

La microscopia electrónica demuestra que la MB está compuesta de cinco capas algo diferentes, entre las que se incluyen la membrana basal de las células epiteliales pigmentarias y la membrana basal de la coriocapilar. Adyacente a cada membrana basal hay una capa colágena más gruesa, y entre las dos capas colágenas, una capa fina de tejido elástico (figura 5).<sup>38</sup>



**Figura 5: Micrografía electrónica de transmisión que muestra las cinco capas de la MB.** (Fuente: scielo.org)

### **4.3 Anatomía del vítreo y de la interfase vítreomacular**

#### **4.3.1 Composición del vítreo**

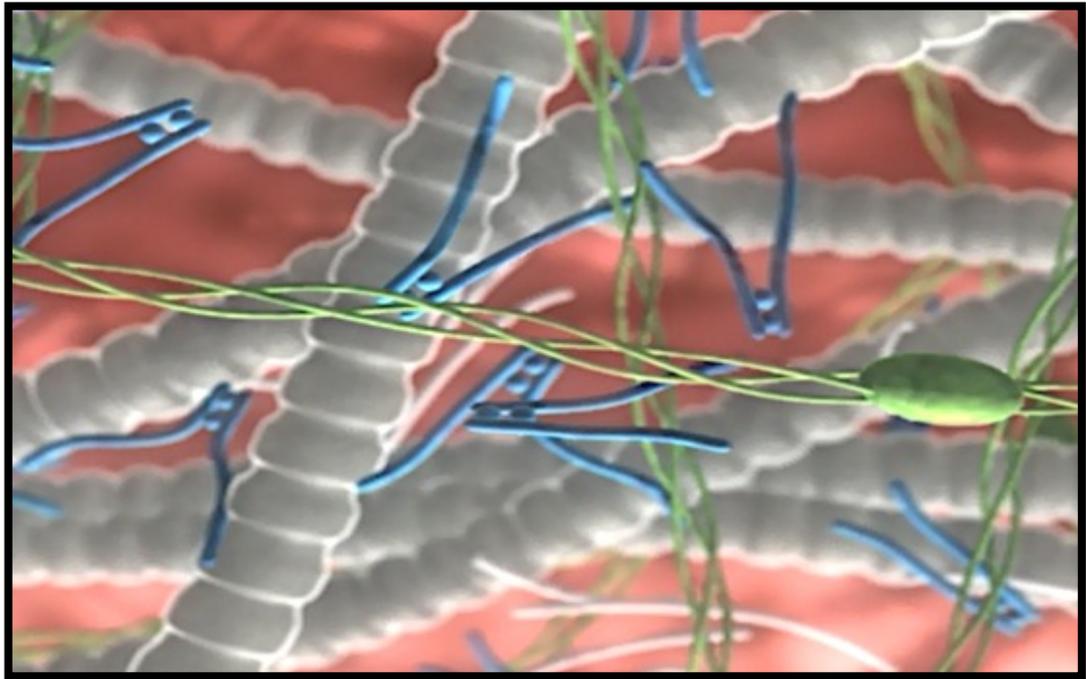
El vítreo es un gel ópticamente transparente que ocupa, aproximadamente el 80% del volumen del globo ocular, unos 4,4 ml. Está compuesto en un 99% por agua y tiene un escaso contenido celular. Contiene dos macromoléculas: colágeno y hialouronatos.<sup>39</sup> Los hialocitos de Balasz son las células de donde procede este ácido hialurónico. También forma parte de su escaso contenido celular los fibroblastos, células gliales, macrófagos, etc.

La estructura principal del vítreo está formada por una matriz de ácido hialurónico rodeado de fibrillas de colágeno agrupadas en paquetes interconexionados, formando una amplia red que proporciona la forma, resistencia y flexibilidad.

El colágeno es una proteína estructural muy importante del vítreo, habiéndose encontrado diferentes tipos: colágeno tipo II, V, XI y IX. La relación y proporción entre estos componentes es lo que confiere su estructura al vítreo.<sup>40</sup>

El principal glicosaminoglicano es el ácido hialurónico (90%) junto con el condroitín sulfato. El ácido hialurónico es un polisacárido formado por ácido D-glucurónico y por N-acetil-D glucosamina. La tasa de ácido hialurónico aumenta desde el embrión hasta los 13 años, permaneciendo estable después.

Las fibras de colágeno tipo II junto con el ácido hialurónico, son los principales constituyentes del gel vítreo. En la corteza vítrea, los filamentos de colágeno se disponen principalmente paralelos a los tejidos adyacentes (figura 6).



**Figura 6: Esquema representativo de la estructura principal del vítreo.** (Fuente: *Thrombo Genics*)

El vítreo cortical tiene un mayor contenido de ambos componentes, ácido hialurónico y fibras de colágeno; en comparación al vítreo central que es menos denso. Esta diferente densidad entre el vítreo central y periférico es pequeña hasta los 5 años de vida, pero se va haciendo más evidente al progresar la licuefacción del vítreo central con la edad. Como parte del proceso de envejecimiento, en la parte anterior del gel vítreo se produce antes la licuefacción que en su parte posterior.

Los cambios en la configuración de las moléculas de ácido hialurónico podrían ser responsables, en parte, de la licuefacción del vítreo con el envejecimiento.<sup>40</sup> No se debe pasar por alto que existe un mayor riesgo de licuefacción y DVP en miopes.<sup>41</sup>

Otra sustancia que podemos encontrar en alta concentración en el vítreo es el ácido ascórbico.<sup>42</sup> Estos niveles altos en el vítreo, se mantienen gracias al transporte sodio-dependiente de ácido ascórbico, que se produce en la capa pigmentada del epitelio ciliar.<sup>43</sup>

Dentro del vítreo, el movimiento de pequeñas moléculas, como el oxígeno, depende de varios mecanismos, como la difusión, presión hidrostática, presión osmótica, convección y transporte activo en los tejidos que lo rodean.<sup>44</sup> Existe una reacción dependiente del ácido ascórbico, por la cual el vítreo metaboliza el oxígeno molecular, regulando así la tensión del oxígeno intraocular. De esta forma, la retina vascularizada está altamente oxigenada, mientras que el oxígeno molecular que difunde al vítreo es consumido por el ácido ascórbico antes de alcanzar el cristalino y la malla trabecular, tejidos que son más sensibles al estrés oxidativo.<sup>45</sup>

Sin embargo, la licuefacción del vítreo, bien por la edad, bien por una vitrectomía, provoca que la concentración de ácido ascórbico sea menor y la tensión del oxígeno mayor.<sup>46</sup> De esta forma, podemos encontrar que el oxígeno procedente de los vasos retinianos puede ser distribuido a través del ojo mediante corrientes de líquido generadas por los movimientos del ojo y de la cabeza.

4.3.2 Relaciones y Adherencias del vítreo

Durante la embriogénesis y en el desarrollo se establecen importantes zonas de unión entre el vítreo y las estructuras que lo rodean. Existen áreas del vítreo más condensadas, llamadas membranas hialoideas anterior y posterior. En el vítreo central, las paredes del canal de Cloquet están formadas, igualmente, por condensaciones de fibrillas vítreas (figura 7).

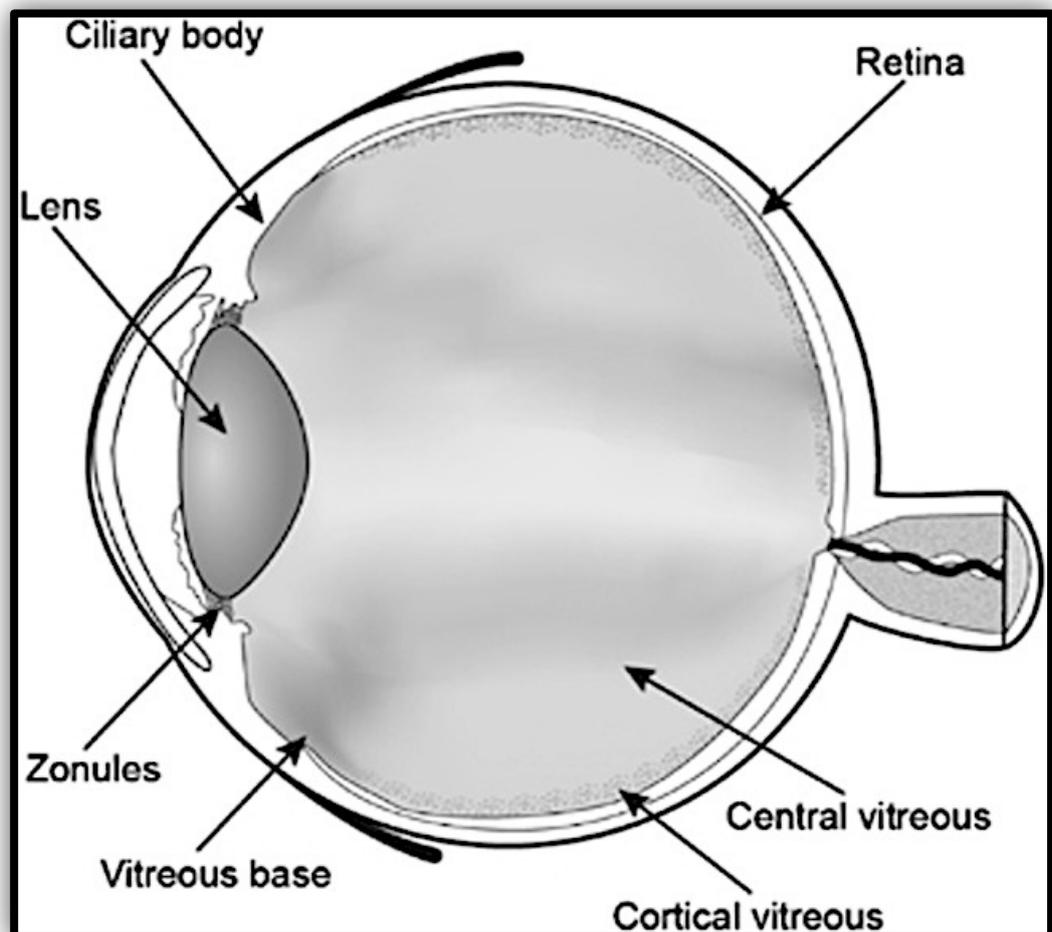
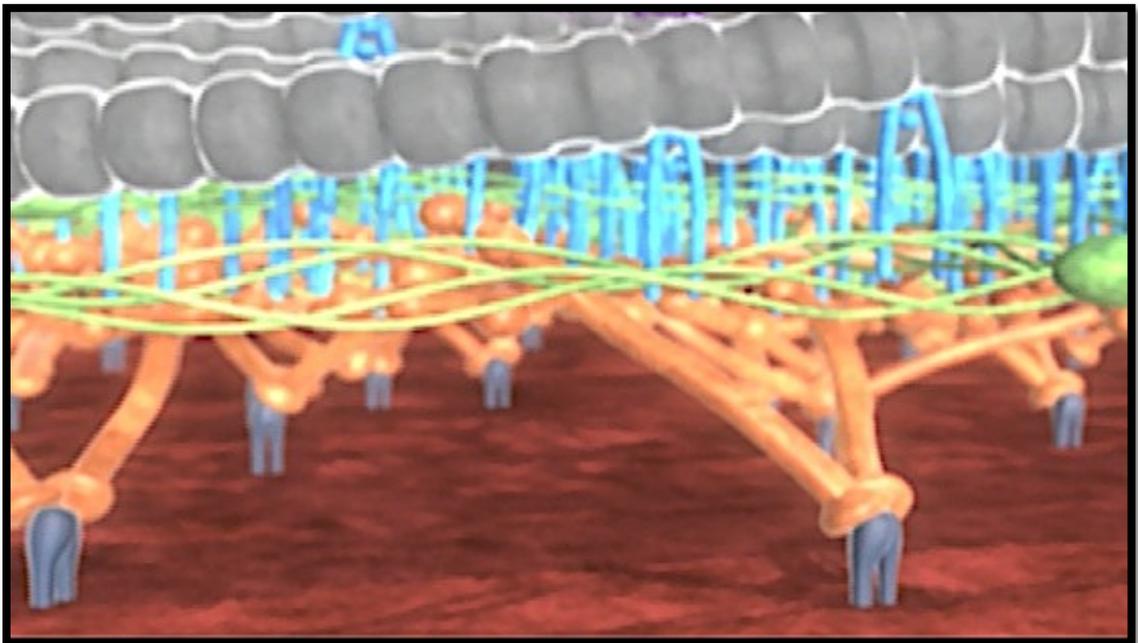


Figura 7: Esquema de la orientación de las fibras de colágeno en el vítreo. (Adaptación de Le

Goff y Bishop)

La cortical vítrea se une a la MLI. Esta membrana es una membrana basal secretada por las células de Müller, similar a otras membranas basales, que está compuesta principalmente por colágeno tipo IV y otras proteínas, como laminina, fibronectina y colágeno tipo XVIII.<sup>47,48</sup> Estudios histológicos demuestran que en la base del vítreo las fibras de colágeno discurren perpendicularmente a la MLI, pasando a través de ésta, donde se insertan. Por el contrario, en el polo posterior, las fibras de colágeno discurren de forma paralela y no se insertan en la MLI, realizándose la unión entre la cortical vítrea y la MLI por una especie de pegamento: *extracelular matrix glue*.

El principal glicosaminoglicano es el ácido hialurónico, junto con el condroitín sulfato. Las cargas negativas de las fracciones de disacáridos atraen a moléculas de agua que hidratan las fibras de colágeno, aportándole la presión necesaria para resistir las fuerzas de compresión.<sup>49,50</sup> El condroitín sulfato está implicado en la interconexión de las fibras de colágeno a través de una proteína llamada opticina (figura 8).<sup>51</sup>



**Figura 8: Disposición anatómica de las proteínas del vítreo sobre la MLI en la interfaz vitreoretiniana.** (Fuente: *Thrombo Genics*)

La membrana hialoidea anterior está formada por dos partes:

- La primera parte se adhiere a la zona anterior de la pars plana del cuerpo ciliar y termina unos 2 mm por delante de la ora serrata. Se mezcla con las fibras zonulares y recorre la cara posterior del cristalino hasta el ligamento hialoideo-capsular de Wieger, que es circular y muy sólido en las personas jóvenes, disminuyendo con su fuerza por la edad.
- La segunda parte es retrocristaliniana, a nivel de la foseta patelar, espacio comprendido entre la cara posterior del cristalino y la membrana hialoidea anterior, limitado en sus márgenes por el ligamento anular de Wieger.

La base del vítreo es una zona de adhesión anular entre el vítreo, la parte posterior de la pars plana del cuerpo ciliar y la retina más periférica. Es la zona donde el gel tiene una mayor densidad de fibras de colágeno, haciendo de ella la zona de unión más importante del vítreo. Ésta fuerte adherencia y las irregularidades del borde posterior de la base del vítreo son más importantes en la formación de desgarros retinianos.

La membrana hialoidea posterior se adhiere a la retina a través de la lámina limitante interna. Existen zonas de unión relativamente firmes entre el vítreo y otras estructuras:

- A nivel de la *papila óptica*, la unión entre su margen periférico y el vítreo cortical es muy firme en personas jóvenes. A ese nivel, se entremezclan las fibrillas vítreas y la membrana basal engrosada de las células de Müller.

- En el *área macular*, la adherencia vítrea ocupa un anillo de 3 a 4 mm de diámetro, no representando una unión muy sólida. A veces, esta adhesión se establece en el margen o en el centro de la fovea.
- En los *vasos retinianos*, a nivel de la periferia media, existen también adherencias firmes con el vítreo cortical. Se localizan en los cruces arteriovenosos.
- Existen *áreas degenerativas* del desarrollo, donde el vítreo cortical puede estar firmemente adherido a la retina. La adherencia vitreoretiniana en los márgenes de estas zonas degenerativas predisponen a la formación de desgarros y agujeros retinianos.
- *Cicatrices coriorretinianas*, incluidas las producidas por la fotocoagulación, también pueden representar zonas de fuerte adhesión entre el vítreo y la retina.

#### 4.3.3 Fisiopatología del vítreo

Las funciones principales del vítreo son: medio de soporte del cristalino y retina, aislante térmico, regulación de la tensión ocular y participación en el crecimiento dinámico del globo. No obstante, es importante tener en cuenta, como la degeneración del vítreo y otras alteraciones del mismo asociadas a la edad, pueden ser el primer escalón para determinadas patologías oculares. De este modo, necesitamos conocer tanto la composición como la fisiopatología del vítreo, para comprender las patologías relacionadas con el mismo.

Como se ha expuesto anteriormente, el ácido ascórbico juega un papel protagonista en la regulación del oxígeno en el vítreo. En situaciones de licuefacción del vítreo, DVP o ausencia del gel vítreo tras una vitrectomía, existe una menor concentración de ácido ascórbico intraocular y mayor concentración de oxígeno. Este exceso de oxígeno puede llevar a una situación de estrés oxidativo y con ello generar un daño tisular. Pero, por otro lado, el exceso de oxígeno puede favorecer las patologías retinianas donde predomina la isquemia.

Este nuevo concepto relaciona la licuefacción del vítreo con diversas patologías oculares donde el exceso de oxígeno parece tener un papel importante, ya sea en su patogénesis o en su prevención:

1. - **Esclerosis del cristalino**: algunos estudios han encontrado asociación entre la licuefacción del vítreo y el desarrollo de catarata nuclear lo que explicaría la aparición más precoz de catarata nuclear en ojos con miopía alta, donde la licuefacción del vítreo es más precoz.<sup>52,53</sup>

2. - **Glaucoma primario de ángulo abierto**: en su patogénesis tiene un importante papel el estrés oxidativo, produciendo un daño en las células de la malla trabecular e induciendo una apoptosis neuronal.<sup>54</sup> Esto explicaría por qué algunos factores de riesgo asociados al GPAA, como la edad y la miopía alta, se asocian, también a una mayor incidencia de licuefacción vítrea.

3. - **DMAE**: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un conocido mediador de la neovascularización coroidea. Por otro lado, se ha demostrado que el oxígeno es un potente agente antiVEGF. En situaciones de licuefacción del vítreo, la disminución en la concentración de ácido ascórbico conlleva un aumento de la concentración de oxígeno y, consecuentemente un aumento del efecto antiVEGF.<sup>55</sup>

Krebs y col. demostraron mediante un estudio retrospectivo que los ojos con DVP completo tenían una menor incidencia de DMAE exudativa que aquellos ojos con un DVP parcial, que mantenían las adherencias vitreoretinianas. Al mantenerse estas adherencias, la concentración de oxígeno en vítreo es baja y, por tanto, se mantienen concentraciones elevadas de VEGF, lo que conlleva a un ambiente pro-angiogénico.<sup>56</sup>

4. - **Patología isquémica retiniana:** tanto en la retinopatía diabética como en la trombosis venosa retiniana, juega un papel importante el VEGF como mediador de una posible neovascularización coroidea. Así como describíamos en la DMAE, el efecto antiVEGF del exceso de oxígeno secundario a la licuefacción vítrea o DVP, puede ser beneficioso en aquellas patologías retinianas que cursan con isquemia.

A su vez, la vitrectomía representa un DVP inducido quirúrgicamente, conllevando el aumento de las concentraciones de oxígeno con el efecto antiVEGF resultante, de ahí el efecto beneficioso de la vitrectomía en las retinopatías con componente isquémico.<sup>55</sup>

## **4.4 Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral**

### **4.4.1 Bases físicas**

Es una tecnología transpupilar no invasiva, de alta resolución y de no contacto que nos permite el examen de las estructuras retinianas “*in vivo*”. El funcionamiento de la OCT es similar al del ecógrafo, con la diferencia de que en aquél se utiliza luz en lugar de ondas acústicas. Esta tecnología aporta medidas cuantitativas del grosor retiniano macular, CFNR y papila. La OCT se ha convertido en una herramienta muy sensible en la evaluación de estas patologías, ya que los cambios vitreoretinianos que las caracterizan, son a menudo sutiles y difíciles de distinguir mediante biomicroscopía. La OCT proporciona imágenes transversales de la retina de alta resolución y una valiosa información no visible en la exploración oftalmoscópica y ha contribuido significativamente a hacer un diagnóstico diferencial preciso de todas estas entidades.

La técnica de OCT fue introducida en 1991 por Huang<sup>20</sup> y consiste en una tecnología que efectúa secciones de los tejidos a explorar. El aparato de segunda generación apareció en el año 2000 (OCT2) y el de tercera generación (OCT3) en el año 2002 también conocido como Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA) (figura 9). En cada generación se ha ido ganando en resolución, de manera que el OCT 3000 tiene una resolución axial de entre 8 y 10 micras. Desde el 2009 se han introducido en el mercado HD-OCT (tomógrafos de coherencia óptica de alta definición) de dominio espectral o fourier. La adquisición de los datos es 70 veces más rápida (25.000 frente a 400 barridos A por segundo) y con una mejor resolución (resolución axial de 5  $\mu\text{m}$  frente a 10  $\mu\text{m}$  en tejido) y con una longitud de onda de 830 nm, en comparación con la tecnología OCT de primera generación (1320 nm). La OCT es un instrumento óptico de gran precisión.<sup>57</sup>

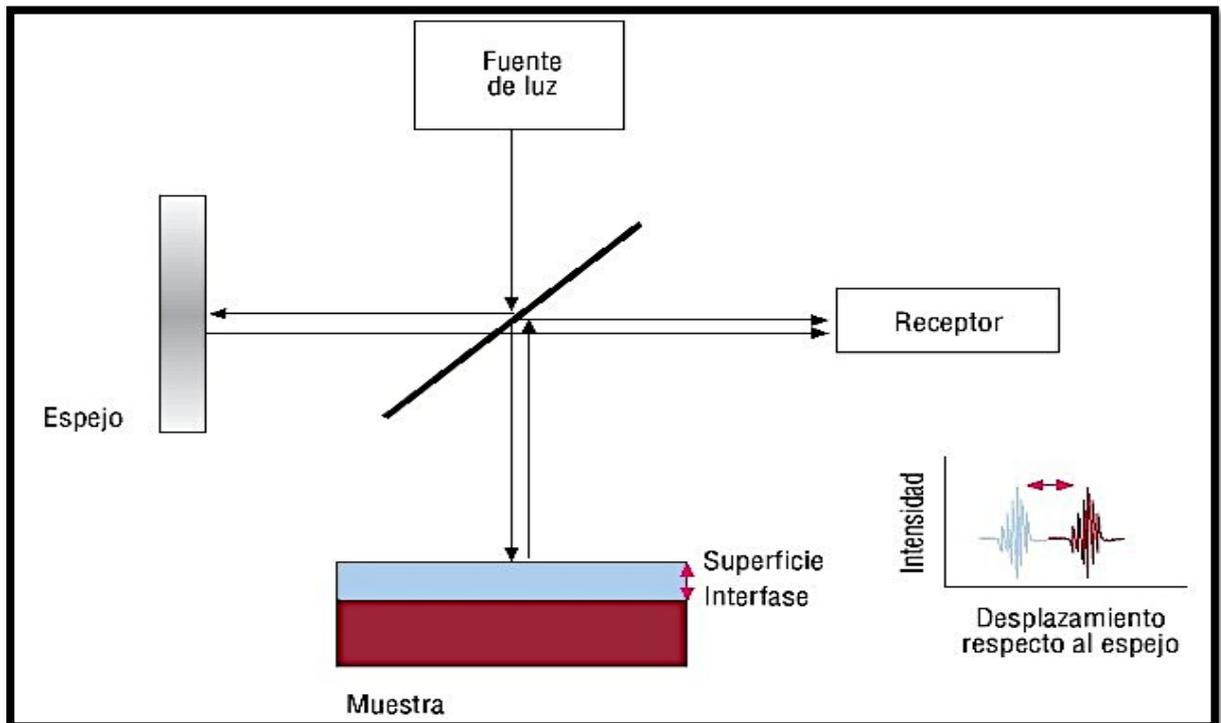


**Figura 9: OCT de dominio tiempo Stratus**

Las técnicas ópticas de imagen como la OCT se basan en la utilización de la luz, lo que permite obtener una resolución de las imágenes 10 veces superior a las ecográficas. La desventaja principal de este tipo de técnica es que la luz se refleja o es absorbida casi en su totalidad por la mayoría de los tejidos biológicos. Por lo tanto, la OCT se limita a los órganos accesibles ópticamente.

La OCT presenta un método ideal en oftalmología dado el fácil acceso de la luz en el ojo. Además, para su empleo no es imprescindible el contacto directo con el globo ocular, lo cual le proporciona una ventaja adicional. La OCT se basa en el interferómetro de Michelson y la interferometría está basada en un principio análogo al de la ultrasonografía, pero que sustituye las ondas acústicas por haces de luz. Hay que recordar que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido,

siendo esta diferencia la que permite medir estructuras y distancias en la escala de hasta 10 micras (en contraste con la escala de 100 micras característica del ultrasonido). En OCT, un rayo de luz es dirigido al tejido del cual se debe obtener la imagen y la estructura interna es medida de forma no invasiva, midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras (figura 10).



**Figura 10: Trazado de rayos del OCT relacionados con la reflectividad y la distancia entre las estructuras.**

Se consigue realizando medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas. La información final es mostrada como una imagen topográfica bidimensional. El principio de interferometría de baja coherencia en el que se basa es un método que puede ser empleado para medir distancias con alta precisión, midiendo la luz reflejada desde los tejidos. Una luz está compuesta por un campo eléctrico y

magnético que oscila o varía periódicamente en tiempo y espacio. La luz se propaga a una velocidad que varía en función del medio en que se encuentra. Cuando combinamos dos rayos de luz se observa el fenómeno de la interferencia: los campos de ambos se podrán adicionar constructiva o destructivamente en función de la fase relativa de sus oscilaciones (si se adicionan en fase o fuera de fase, respectivamente).

El interferómetro óptico suma dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz: el de referencia y el de señal. Los rayos se recombinan y el resultante llega al detector, que medirá su potencia. Si se varía la posición del espejo de referencia, podremos medir los ecos de luz que viene de las diferentes estructuras oculares en estudio (figura 11).

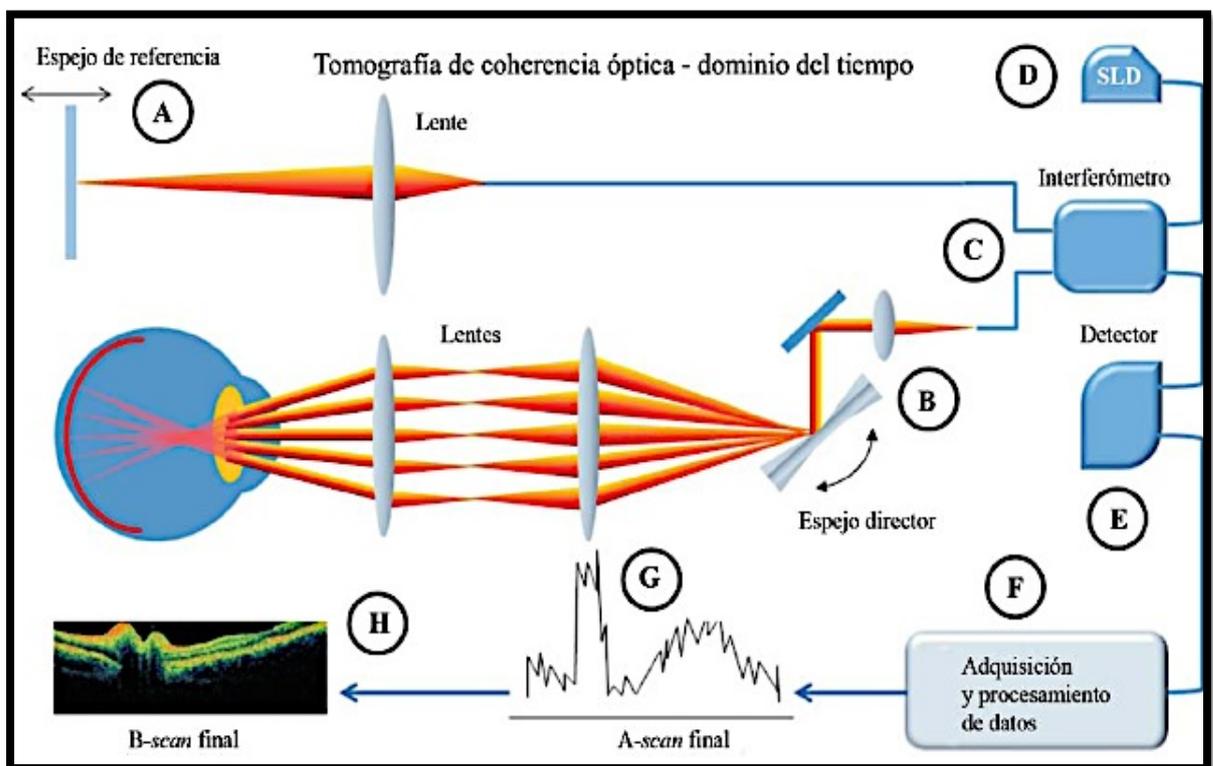


Figura 11: Sistema óptico en el que está basado el OCT dominio tiempo.

El interferómetro de Michelson está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector. El primero es un láser de diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 a 830 nm, según la generación del equipo). Este haz se divide en dos haces en el divisor, uno de los cuales irá dirigido al espejo de referencia, que se encuentra a una distancia conocida, y el otro a la retina. Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y, cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector. Como se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo que coincide con el reflejo que proviene del espejo de referencia. Se realiza una gráfica con las diferentes distancias recibidas por el fenómeno de interferencia y se obtiene una imagen en sentido axial (A-scan). El registro repetido de múltiples A-scan contiguos y su alineación apropiada permite construir una imagen bidimensional (la tomografía). Hasta la llegada de la OCT de dominio espectral, la velocidad de adquisición de la imagen venía limitada por la velocidad de movimiento del espejo interno. Los nuevos tomógrafos son más rápidos porque no utilizan componentes móviles; también se basan en la interferometría pero junto con un espectrómetro (es un detector capaz de realizar una transformación fourier de las imágenes).

Cada A-scan abarca una profundidad de 2 mm y se compone de 500 a 1024 puntos, según el equipo. En cada barrido se pueden hacer entre 100 y 512 A scan, aunque algunos protocolos para barrido rápido de la mácula o de la papila, se componen de un total de 768 A-scan, distribuidos en seis tomogramas radiales, es decir, 128 A-scan por cada tomograma radial. En este tipo de protocolos de barrido rápido, la resolución de cada tomograma radial se encuentra por debajo del máximo

posible, pero tienen la gran ventaja de permitir la obtención de los seis tomogramas radiales en un solo barrido, con la consecuente mejora en su centrado y la ventaja adicional de la rapidez en la realización de la prueba. Una imagen tomográfica individual está compuesta por un total de puntos que fluctúa entre 50.000 y 524.288, según el modelo del equipo utilizado, el protocolo y las características del barrido. La resolución transversal calculada es de aproximadamente 20 micras y está en relación no sólo con el número de A-scan por tomograma, sino también con la longitud de éstos; en consecuencia, un mayor número de A-scan distribuidos en una menor longitud generará la mayor resolución transversal posible.

Un dato a tener en cuenta es que la técnica está limitada por opacidades de los medios oculares, como la hemorragia de vítreo, catarata o turbidez vítrea. Pero no está afectado por aberraciones oculares o pupila poco dilatada. Cada medida longitudinal muestra el comportamiento de una porción de tejido frente a un haz de luz y se expresa en función de la reflectividad presente. Si es alta implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, exudados lipídicos, fibrosis), mientras que si es baja expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de luz (edema, cavidades quísticas). Las imágenes resultantes vienen expresadas en una falsa escala de color donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad.

#### 4.4.2 OCT de dominio espectral Cirrus

Actualmente, se han comercializado nuevos OCT de alta resolución, como el 3D OCT-1000 de Topcon, el RTVue-100 de Optovue, el Spectralis de Heidelberg Engineering o el Cirrus HD OCT Spectral Domain Technology de la casa Carl Zeiss Meditec (Dublin, CA, EEUU). Esta tecnología proporciona análisis cualitativos y cuantitativos mediante mapas de las capas de la retina en 3D. Posee alta definición y alta resolución proporcionando detalles anatómicos, así como medidas de espesor para el diagnóstico y seguimiento de la patología retiniana. Su uso también se ha recomendado para la enfermedad glaucomatosa, donde aporta mayor número de A-scan en menos tiempo (70 veces más rápido en la adquisición de las imágenes comparando el Cirrus HD-OCT con el Stratus OCT), mejorando la resolución y minimizando el efecto del movimiento ocular. En comparación con el Stratus OCT, el Cirrus HD-OCT ofrece mayor calidad de la señal y mayor reproducibilidad interobservador debido al sistema de adquisición de las imágenes, que recoloca de forma automática la posición de la papila en sucesivas exploraciones.<sup>58</sup>



**Figura 12: Imagen del Cirrus HD OCT.**

El ZEISS Cirrus HD-OCT Modelo 4000 (Cirrus HD-OCT o Cirrus; figura 12) permite examinar el polo posterior del ojo con una escala espacial extremadamente fina, sin necesidad de realizar una biopsia quirúrgica ni de entrar en contacto con el ojo. El Cirrus HD-OCT incorpora mejoras y perfecciona la tecnología de imágenes de la retina introducida primero con el Zeiss Stratus OCT.

El Cirrus HD-OCT emplea una tecnología de imagen avanzada de OCT y adquiere datos de OCT cerca de 70 veces más rápido (27.000 frente a 400 barridos A por segundo) y con una mejor resolución (resolución axial de 5  $\mu\text{m}$  frente a  $\sim 10 \mu\text{m}$  en tejido), en comparación con la tecnología OCT de primera generación (OCT de dominio del tiempo). Cirrus adquiere cubos completos de datos de imágenes de la retina formados por cientos de barridos lineales casi en el mismo tiempo en que Stratus adquiere una tomografía de seis líneas. Se puede ver estos cubos de datos en tres planos o en tres dimensiones, lo que brinda acceso a una gran cantidad de datos de imágenes de la retina en una tomografía.<sup>58</sup>

Cirrus es un instrumento basado en un fenómeno llamado interferometría de baja coherencia. La luz se envía por dos rutas ópticas; una es la ruta de muestra (en el ojo) y la otra es la ruta de referencia del interferómetro. La fuente de luz es un diodo de emisión de luz superluminiscente de 840 nm. El retorno de luz desde las rutas de muestra y de referencia se combina en el detector, que es un espectrómetro en SD-OCT. Este espectrómetro soluciona las señales de interferencia en la profundidad de cada barrido A mediante una transformación de Fourier. Esto es posible porque el espectrómetro soluciona las amplitudes relativas y las fases de los componentes espectrales dispersos de todas las profundidades de cada muestra de tejido de barrido A, sin variar la longitud de la ruta de referencia. Al eliminarse la necesidad de mover un brazo de referencia mecánico, es posible adquirir datos de imágenes de OCT unas 70

veces más rápido que con la tecnología de OCT de dominio del tiempo (figura 13). El notable aumento de la velocidad de barrido le permite al Cirrus SD-OCT adquirir conjuntos de datos en tres dimensiones o cubos completos de datos aproximadamente en el mismo tiempo (según el tipo de tomografía seleccionado) que el OCT de dominio del tiempo. A pesar de la mayor velocidad de barrido, la detección espectral de la señal de interferencia.<sup>59,60,61</sup>

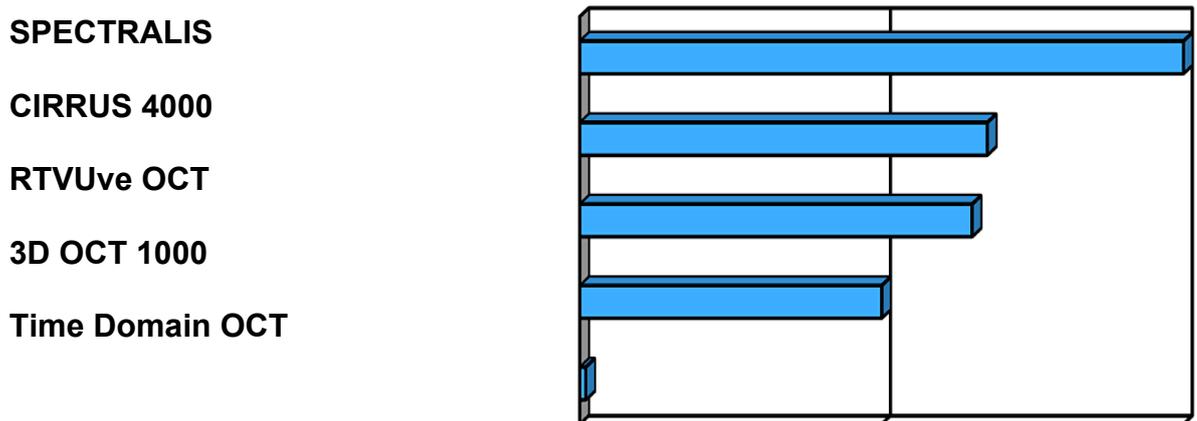


Figura 13: Velocidad de algunos tomógrafos del mercado (barridos A/segundo).

Indicaciones para el uso.

El Cirrus HD-OCT es un dispositivo tomográfico y biomicroscópico de obtención de imágenes de alta resolución sin contacto con el ojo. Es útil para la visualización en vivo y la obtención de imágenes de cortes transversales axiales y en tres dimensiones de las estructuras oculares anteriores y posteriores (córnea, ángulo irido-corneal, mácula, CFNR, NO, etc.)

#### 4.4.3 OCT de dominio espectral Spectralis

El OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania; figura14) es un oftalmoscopio láser de barrido confocal (cSLO por sus siglas en inglés) que añade a sus prestaciones un OCT-SD. Por tanto, este sistema de escaneo dual por láser confocal está formado por :

1. Oftalmoscopio de escaneo mediante láser infrarrojo de 815 nm con hasta 5 modos de imagen.
2. OCT de 870 nm.

El registro simultáneo de imágenes de cSLO y SD-OCT en un instrumento con una superposición topográfica exacta durante la adquisición de las mismas, permite la orientación precisa de las imágenes de SD-OCT transversales en lugares de interés anatómico y, además, las exploraciones en serie en la misma ubicación a lo largo del tiempo.



**Figura 14: Imagen del OCT Spectralis.**

### Oftalmoscopio confocal de barrido láser

La cSLO fue aplicada por von Ruckmann et al.<sup>62</sup> para el registro de la autofluorescencia. Se trata de un haz de láser enfocado de baja potencia que recorre el fondo ocular siguiendo un patrón de barrido. Esto permite obtener imágenes de grandes áreas de la retina y, al registrar una serie de varias imágenes individuales, reduce el ruido de fondo y proporciona una imagen y un contraste de alta calidad. La cSLO escanea continuamente la retina, que es inmediatamente digitalizada

Se han usado diferentes cSLO para obtener imágenes de autofluorescencia, y se conocen las diferencias que existen en el contraste y el brillo de las imágenes, así como en la gama de los valores de gris, importantes indicadores de la calidad de la imagen entre diferentes equipos de cSLO. La ventaja de los sistemas cSLO es que generan imágenes de muy alta calidad centradas directamente en la zona de interés. (figura 15).<sup>62</sup>

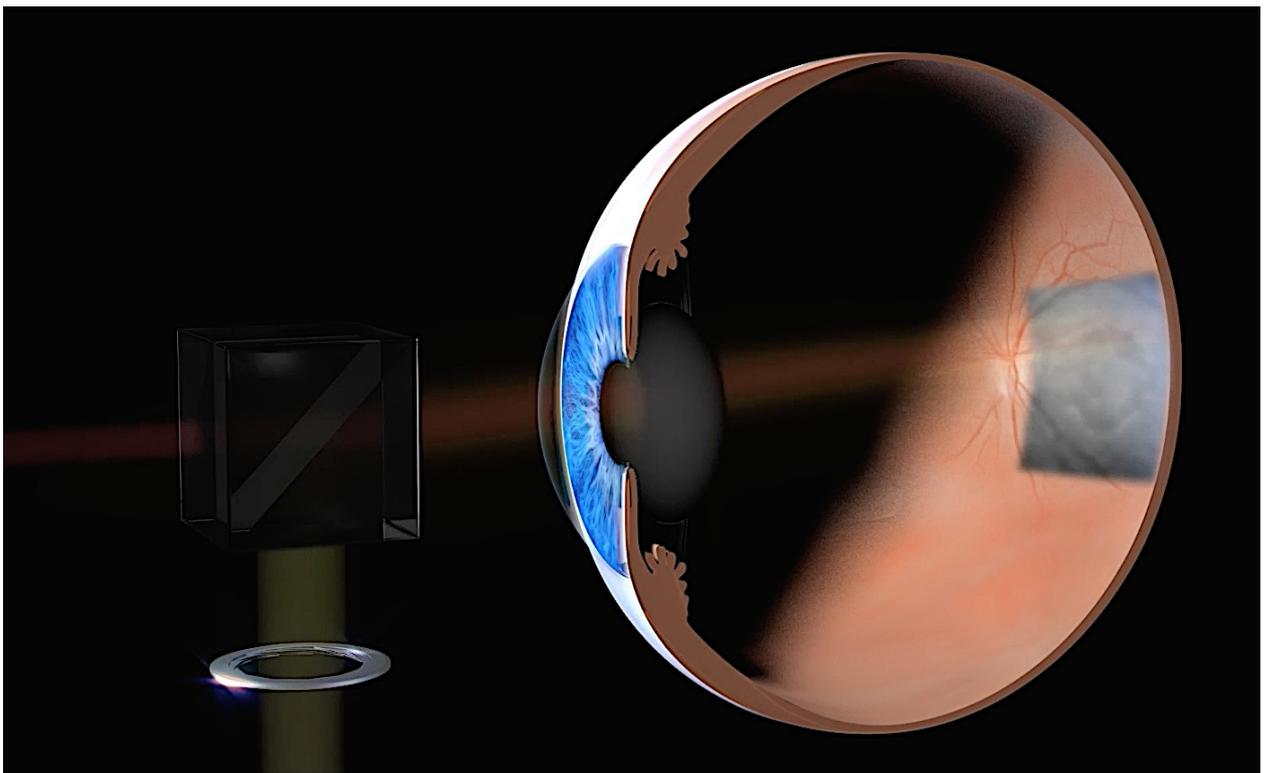
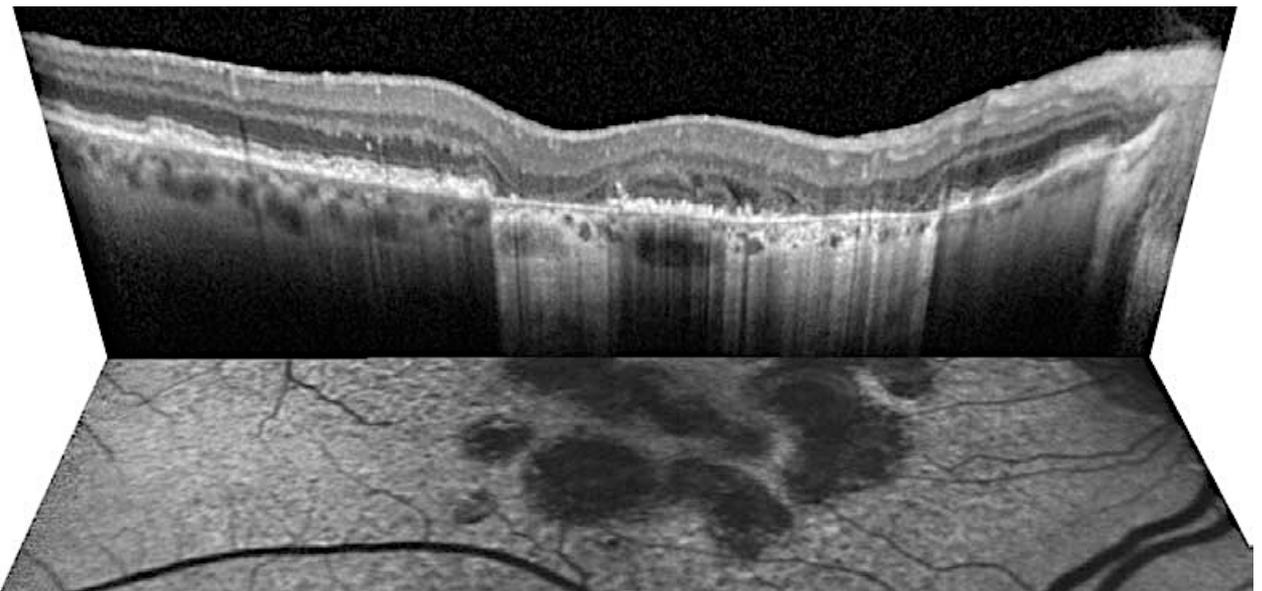


Figura 15: Imagen que muestra la tecnología de adquisición con cSLO.

### Tecnología SD-OCT

El OCT Spectralis adquiere, simultáneamente, medidas de múltiples longitudes de onda reflejadas en un espectro, de ahí, el nombre de dominio espectral . El sistema Spectralis es 100 veces más rápido que el TD-OCT y adquiere 40.000 A-Scan por segundo. El aumento de la velocidad y el número de exploraciones se traduce en mayor resolución y una mejor oportunidad de observar la enfermedad vitreomacular<sup>63</sup>. (Figura 16).



**Figura 16: La captura simultánea de imágenes de FAF y OCT proporciona una nueva perspectiva de la estructura y la actividad metabólica dentro de la retina.**

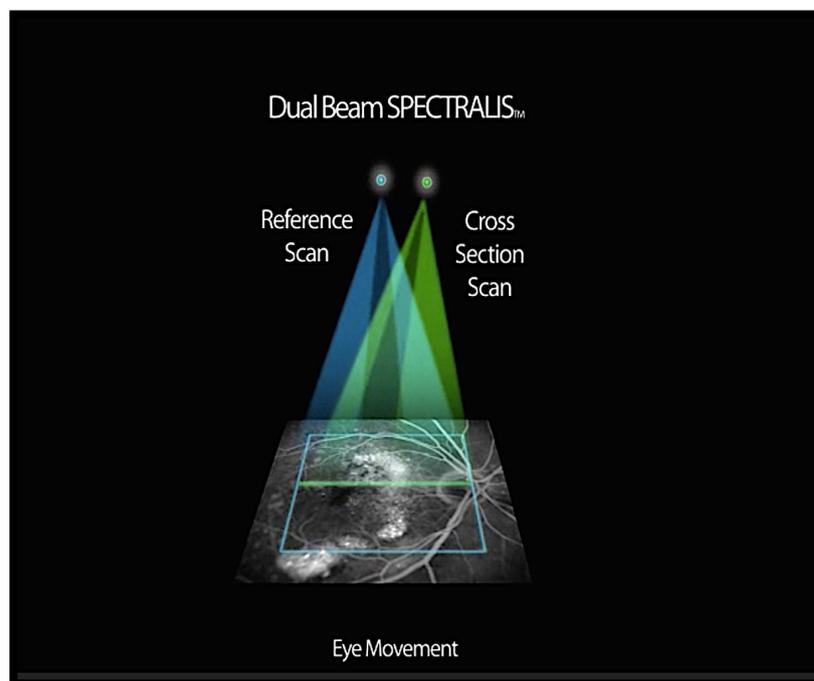
### TruTrack Active Eye Tracking

El sistema Spectralis es una generación más rápida en adquisición de imágenes de alta velocidad, ya que se combina con la tecnología TruTrack para seguir activamente el ojo durante la proyección de la imagen. El seguimiento del movimiento del ojo con la proyección de la imagen simultánea de doble haz , minimiza el artefacto del movimiento, permitiendo la reducción del ruido.

El resultado es la correlación de punto a punto entre el fondo de ojo (FO) y

exploraciones con OCT, obteniendo mayor detalle de imagen y claridad y más confianza en la evaluación de pequeños cambios.

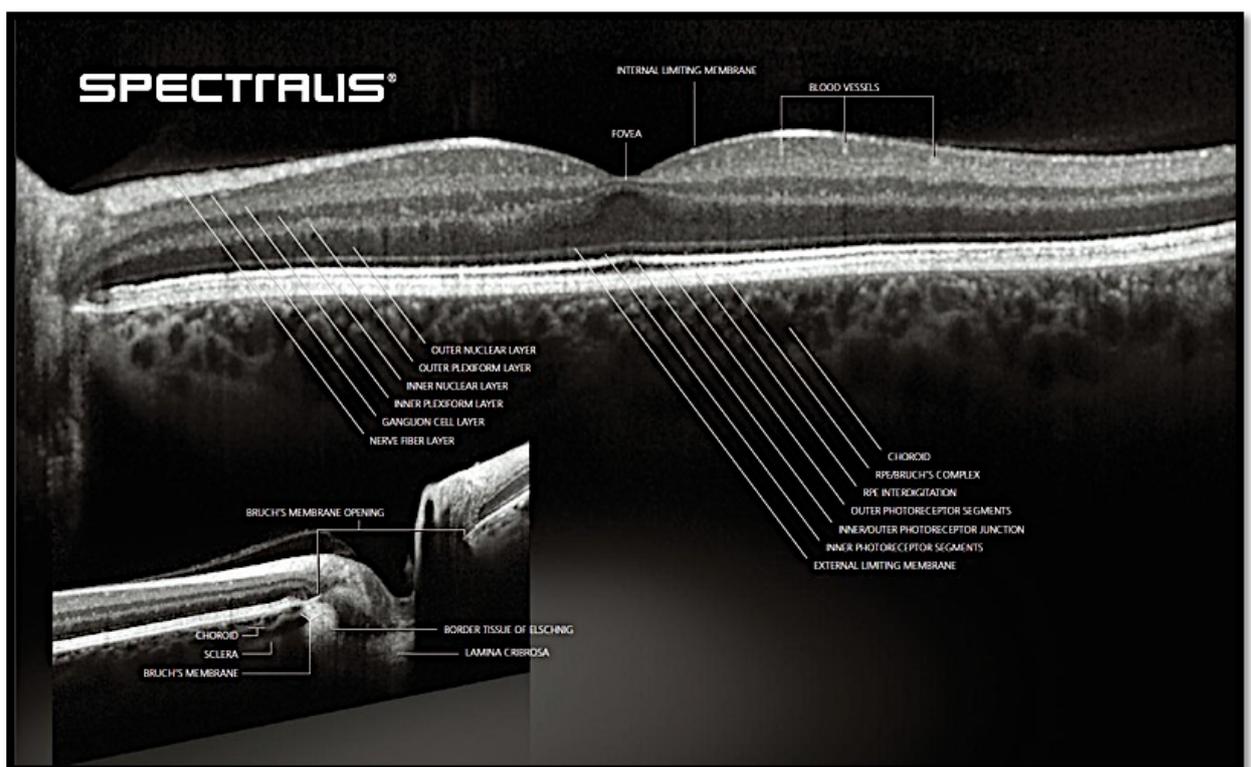
Este sistema nos aporta imágenes simultáneamente del ojo con dos haces de luz. Un haz captura una imagen de la retina y mapas de más de 1.000 puntos para realizar el seguimiento del movimiento del ojo. Haciendo referencia a la imagen asignada, el segundo rayo, se dirige a la ubicación deseada a pesar de parpadeos o movimientos oculares sacádicos. La tecnología TruTrack de doble haz, mitiga el artefacto del movimiento del ojo y asegura la correlación punto a punto entre el OCT y la imagen de FO sin el post-procesado de los datos. TruTrack minimiza la variabilidad del operador en las exploraciones de seguimiento con AutoRescan y agrega precisión en el análisis de los datos.



**Figura 17: Esquema que muestra el doble haz de luz en la adquisición de imágenes.**

## Noise Reduction

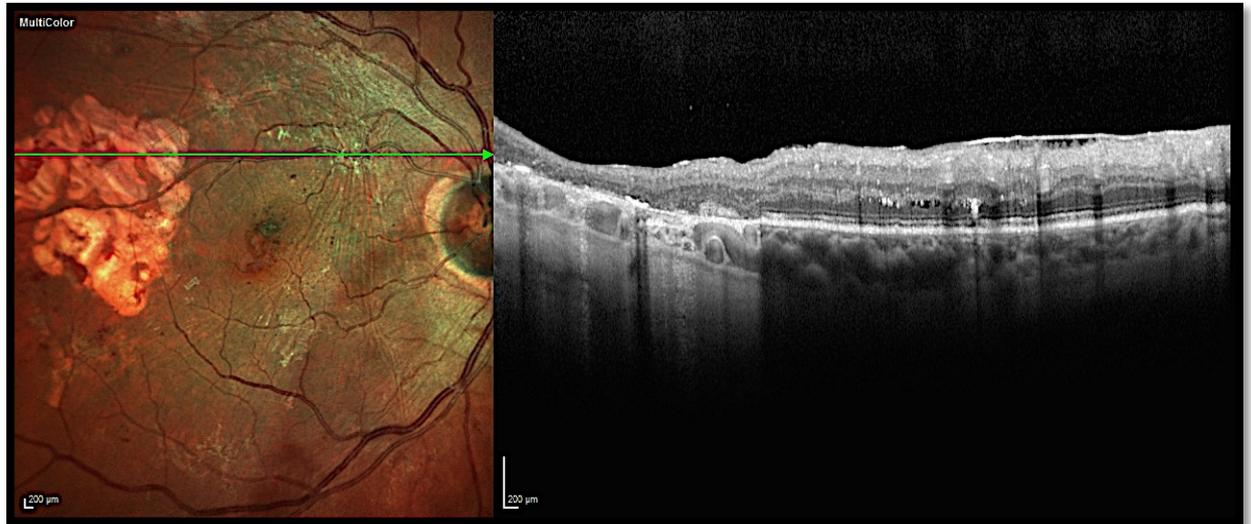
La reducción de ruido combina varias imágenes capturadas en el mismo lugar, filtrando el ruido de un punto al azar y conservando sólo los datos comunes a todo el conjunto de imágenes. Este proceso conserva los datos reflejados de las estructuras físicas mientras mitiga el ruido de la imagen, produciendo imágenes de calidad superiores con el más fino detalle (figura 18).



**Figura 18: Imagen que muestra todas las estructuras de la retina.** (Imagen tomada de la web de Heidelberg Engineering)

Con este sistema se capturan múltiples imágenes de sección transversal OCT en la misma posición exactamente. La superposición automática en directo de las imágenes (ART, automatic real time) permite diferenciar eficazmente las “interferencias” de las señales “verdaderas” provenientes del tejido. De este modo se

pueden suprimir de manera segura todos los ruidos digitales obteniéndose así imágenes diagnósticas muy nítidas con un contraste extraordinario (figura 19).



**Figura 19: Imagen que muestra simultáneamente a la derecha la retinografía y a la izquierda la tomografía, con correlación automática entre ambas.**

La posibilidad de reproducir valores de medición tiene especial importancia en el diagnóstico y el control de progresión de degeneraciones patológicas de la retina ,por lo que este OCT incorpora una función de alineación ocular automática (TruTrack Eye Tracking Activo), una herramienta de gran importancia a la hora de brindar eficacia y reproducibilidad de mediciones, ya que facilita la adquisición de imágenes y aumenta la calidad de éstas; reconociendo el movimiento ocular y reposicionando el escáner. De este modo, durante el movimiento ocular ,los datos adquiridos se descartan y la imagen real no tiene artefactos. En un estudio de comparación entre equipos OCT, el equipo Spectralis mostraba el coeficiente de variación más pequeño y una mínima variación detectable de tan sólo 1 micra (figura 20).<sup>64</sup>

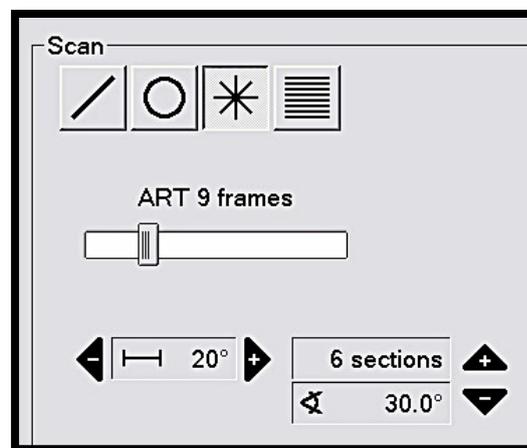
	<b>Mínima variación detectable</b>
<b>Spectralis</b>	1 $\mu\text{m}$
<b>OCT SLO</b>	5 $\mu\text{m}$
<b>Stratus</b>	7 $\mu\text{m}$
<b>RTuvue</b>	7 $\mu\text{m}$
<b>Copernicus</b>	9 $\mu\text{m}$
<b>Cirrus</b>	9 $\mu\text{m}$

**Figura 20: Tabla comparativa que muestra las diferencias del coeficiente de variación entre diferentes tomógrafos del mercado.<sup>64</sup>**

Spectralis permite la adquisición simultánea de la retinografía mediante láser (sin flash) y la tomografía, con correlación automática entre ambas, de forma que se puede observar la patología en la imagen infrarroja y seleccionar una localización para ver el B-Scan simultáneo en directo. El campo de observación del fondo es de 30°x30° (9 x 9 mm) con una imagen de fondo de alta resolución de 30.000 puntos por línea. El láser de longitud de onda infrarroja permite atravesar opacidades leves y medias y la observación directa de todo el proceso con una frecuencia de hasta 20 imágenes por segundo, permitiendo la reproducción de secuencias y visualización de cada fotograma. Nos ofrece un rango de enfoque de -30 a + 50 D y necesitamos un diámetro mínimo de pupila de 2 mm (figura 20).

### **Programa de retina**

El estudio macular se lleva a cabo mediante diferentes patrones de barrido; lineal, circular, estrella y volumen. La opción de un solo corte lineal puede centrarse en la mácula, o en cualquier posición e inclinación seleccionable con un campo de corte de 15° hasta 30°. El patrón estrella es configurable desde 4 hasta 48 cortes; el cual, gracias al Eye-Tracker, puede realizar exactamente sobre el mismo punto central. El protocolo volumen es configurable desde los 7 cortes hasta los 150, con un campo seleccionable desde 15°x15° hasta 30°x30°. Se lleva a cabo la medición automática del espesor de la retina y la generación de un mapa de espesores, con segmentación automática de las 10 capas de la retina (figura 21).



**Figura 21: Captura de la pantalla con los diferentes patrones de barrido: lineal, circular, estrella y volumen. Abajo a la derecha se muestran unas barras donde se puede modificar el campo de medición y la densidad de las secciones transversales en el caso de seleccionar un patrón de barrido de volumen.**

El estudio macular se realiza mediante el protocolo de escaneo “volumen”, que realiza hasta un total de 150 cortes en el área macular (figura 21).

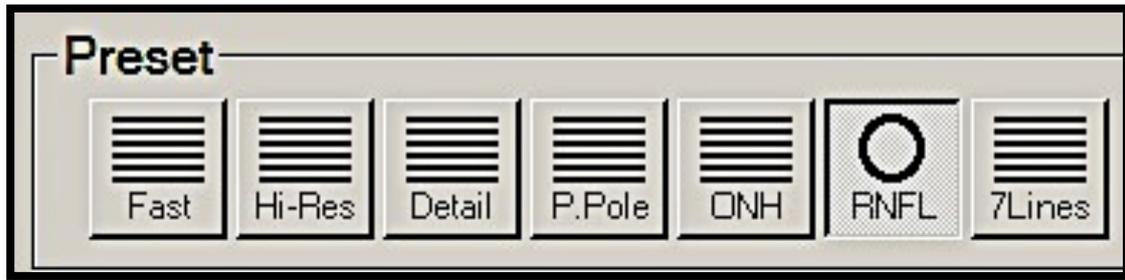


Figura 21: Captura de los botones que sirven para seleccionar los ajustes del barrido.

El protocolo *Fast* realiza 512 cortes B-Scans horizontales con 768 A-Scans por cada corte sobre un área de  $20^\circ \times 20^\circ$ , ofreciéndonos un mapa del valor promedio del espesor en los diferentes sectores concéntricos que conforman las nueve regiones del mapa macular Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS; figuras 22 y 26).<sup>65</sup>

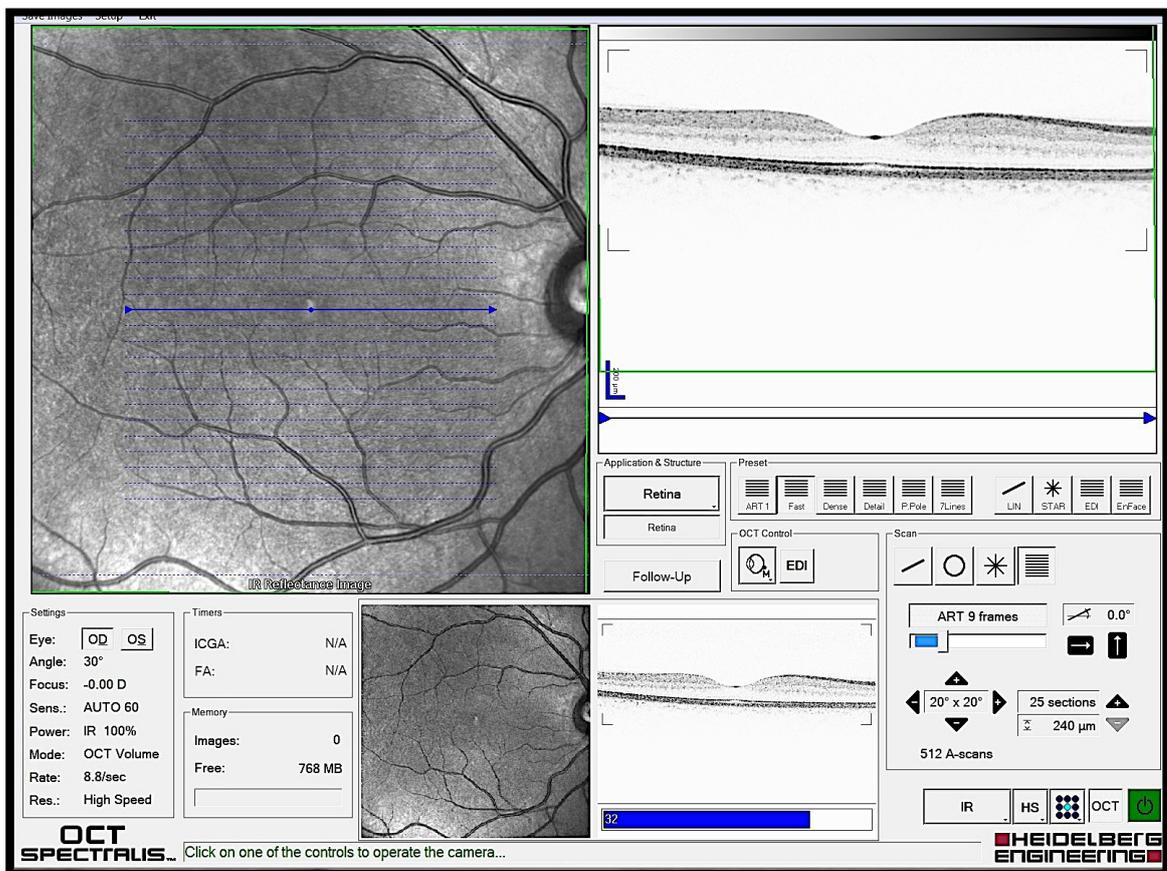
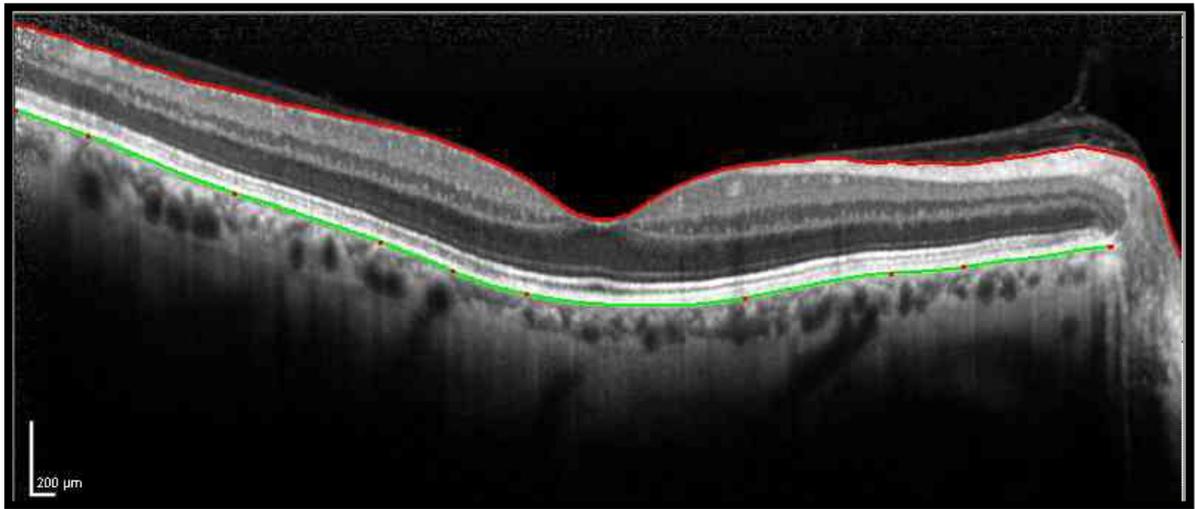


Figura 22 : Captura de pantalla de adquisición del OCT.

Los análisis de exploración macular incorporan un algoritmo para encontrar de forma automática los límites establecidos entre la MLI y el EPR, ambas referencias actuarán, de manera respectiva, como el límite interno y externo de la retina (figura 23).



**Figura 23: Imagen del OCT Spectralis del area macular con líneas de color, la roja corresponde a la membrana limitante interna y la verde al epitelio pigmentario de la retina (EPR). Como resta entre las mismas se calcula el espesor retiniano.**

El indicador de control de calidad (figura 24; intensidad de señal): Aparece a la derecha ,debajo de la imagen promedio de OCT en forma de barra de color azul. Oscila entre 0 y 40, siendo 40 la intensidad de señal máxima (calidad excelente). Cuando los valores sean inferiores a 5, el indicador aparecerá en rojo (por debajo del umbral aceptable); cuando sea igual o superior a 15, aparecerá en azul (aceptable).



**Figura 24: Barra que muestra la intensidad de la señal durante la adquisición del OCT.**

La pantalla de análisis “Mapa de espesor” nos va a mostrar (figura 25):

- 1.- Imagen detallada del fondo en infrarrojo con el cubo sobre ella o con un mapa de espesor coloreado.
- 2.- El mapa ETDRS con datos normalizados.
- 3.- Mapa 3D de espesor macular coloreado.

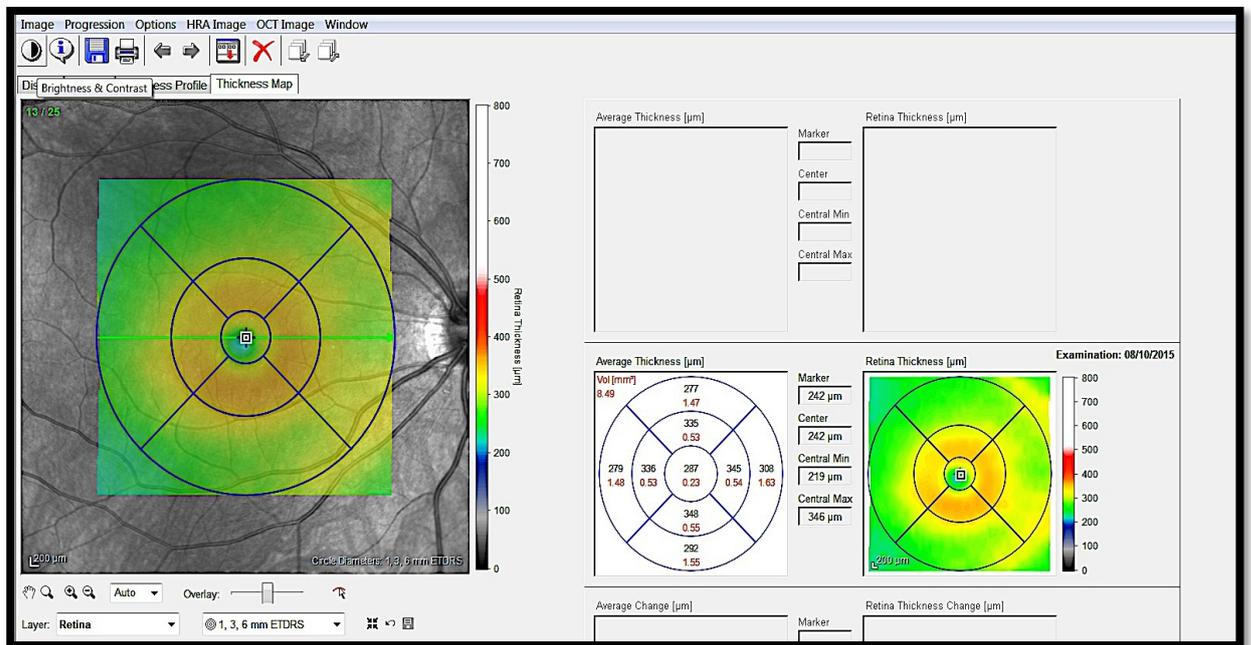
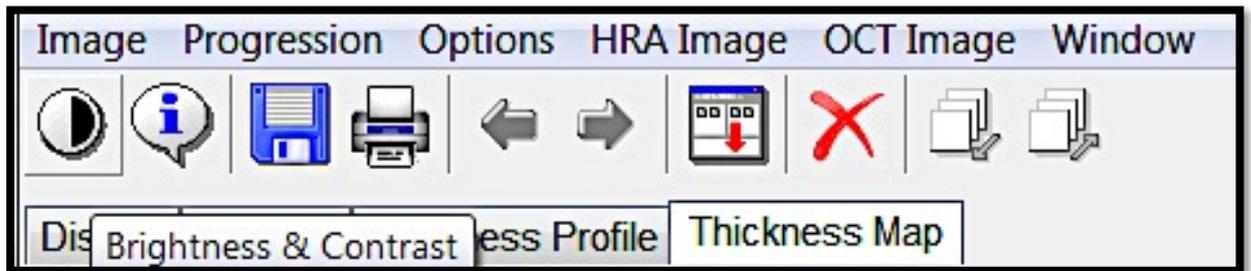
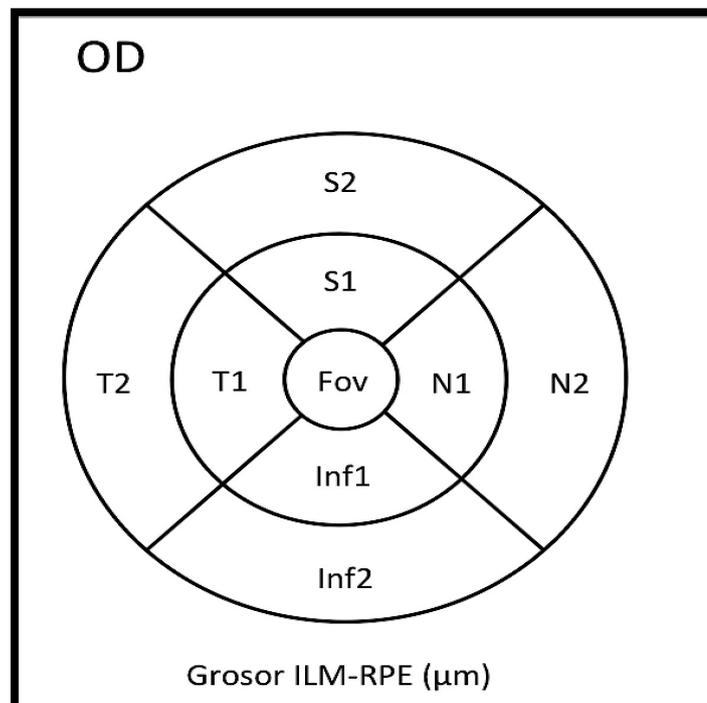


Figura 25: Se puede ver arriba a la derecha superposición de imagen del FO, en la parte central se aprecian los valores de espesor del círculo (valores medios, mínimos y máximos) y en el mapa de color blanco, se registran en el margen superior derecho, el volumen total de todos los segmentos en mm<sup>3</sup>, y dentro de cada segmento encontramos el espesor medio medido en μ m y en color rojo, el valor medio de volumen medido en mm<sup>3</sup>.

### Medidas de volumen y espesor macular

Los algoritmos que examinan capas buscan el límite interno (anterior) y externo (posterior) de la retina para todo el cubo de imágenes. El sistema extrae a lo largo del cálculo, 128 muestras de barridos A. Basándose en los límites de la retina en la imagen tomográfica del cubo extraído, el sistema calcula el grosor de la macula en cada punto a lo largo del cubo de cálculo de 6 mm x 6 mm . Este análisis genera un mapa de espesores maculares dividido en dos anillos concéntricos y dividido en 9 regiones, similares a aquellas descritas en el ETDRS (figura 26).

El área central tiene 1 mm de diámetro y se centra en la fóvea, el anillo interno tiene 2,22 mm de diámetro y está dividido a su vez en zona temporal, superior, nasal e inferior. El anillo externo tiene 3,45 mm de diámetro y también se subdivide en cuatro, junto con una escala colorimétrica de espesor.



**Figura 26:** Diagrama con las 9 regiones del mapa macular ETDRS. Los círculos concéntricos son de 1 mm, 3 mm y 6 mm de diámetro.

### Cálculo del espesor

Este OCT nos ofrece un análisis cuantitativo muy preciso y muy reproducible de los espesores y volúmenes maculares. Para ello, dispone de una base de datos de normalidad, correspondiente con la edad, que está integrada en el software del tomógrafo. Durante el análisis cuantitativo de los resultados de la prueba hay que valorar en el mapa, no solo el espesor macular (que analiza el espesor foveal central y el de los distintos sectores concéntricos) sino también el grosor macular medio y el volumen retiniano.<sup>65</sup>

El análisis de espesor macular permite comparar el grosor de la mácula del paciente con los datos asociados a la edad en la base de datos normativa del aparato. Los datos aparecen al realizar un análisis de mácula en pacientes de 18 años como mínimo. No se recopilaron datos de sujetos menores de 18 años.

Muchas de las publicaciones que aportan valores normativos de espesor y volumen macular para SD-OCT parten de estudios comparativos con valores de normalidad para TD-OCT<sup>66,67,68</sup> o de estudios comparativos entre diferentes dispositivos SD-OCT.<sup>65,69,70</sup> Estos estudios coinciden en que las medidas entre diferentes dispositivos de OCT no son intercambiables. Esto es debido a la discrepancia de los diferentes dispositivos al definir el límite externo de la retina, no así el límite interno, que en todos queda definido por la MLI.

En el Stratus se identifica el límite externo de la retina a nivel de la línea de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (IS/OS), mientras que los dispositivos SD-OCT definen el límite externo a nivel del EPR (EPR), aunque en diferentes niveles. Topcon 3D OCT y Optocol Copernicus lo tienen fijado en el extremo interno del EPR, Zeiss Cirrus en la mitad del EPR, Optovue RTVue-100 en el extremo externo del EPR, y Heidelberg Spectralis en el complejo membrana basal del EPR-

MB.<sup>71</sup> Los estudios que comparan TD y SD han demostrado que los datos normativos de espesor macular son mayores para SD que para TD ya que este último localiza el límite interno de la retina mucho más internamente.<sup>61,66,67,68</sup>

### Análisis de células Ganglionares

La mácula representa un 2% de la retina, pero contiene más del 30% de las células ganglionares de la misma, por lo que constituye un lugar perfecto para buscar la desaparición y muerte de las mismas.<sup>72</sup> Existe una gran controversia a la hora de delimitar el término “mácula”. Muchos clínicos lo utilizan para referirse al área anatómica existente entre las arcadas vasculares y otros, la consideran una región mucho más pequeña pigmentada (macula lútea). Es necesario acotar la región a explorar y, por tanto, consideraremos mácula a la región de 8 grados centrada en el fovea.

Las células ganglionares de la retina se distribuyen en 3 capas dentro de la misma. Los axones de las células ganglionares constituyen la CFNR, el cuerpo neuronal formaría la propia CCG y las dendritas de las células ganglionares formarían la plexiforme interna. Al conjunto de estas 3 capas se le conoce como complejo de células ganglionares (figura 27).

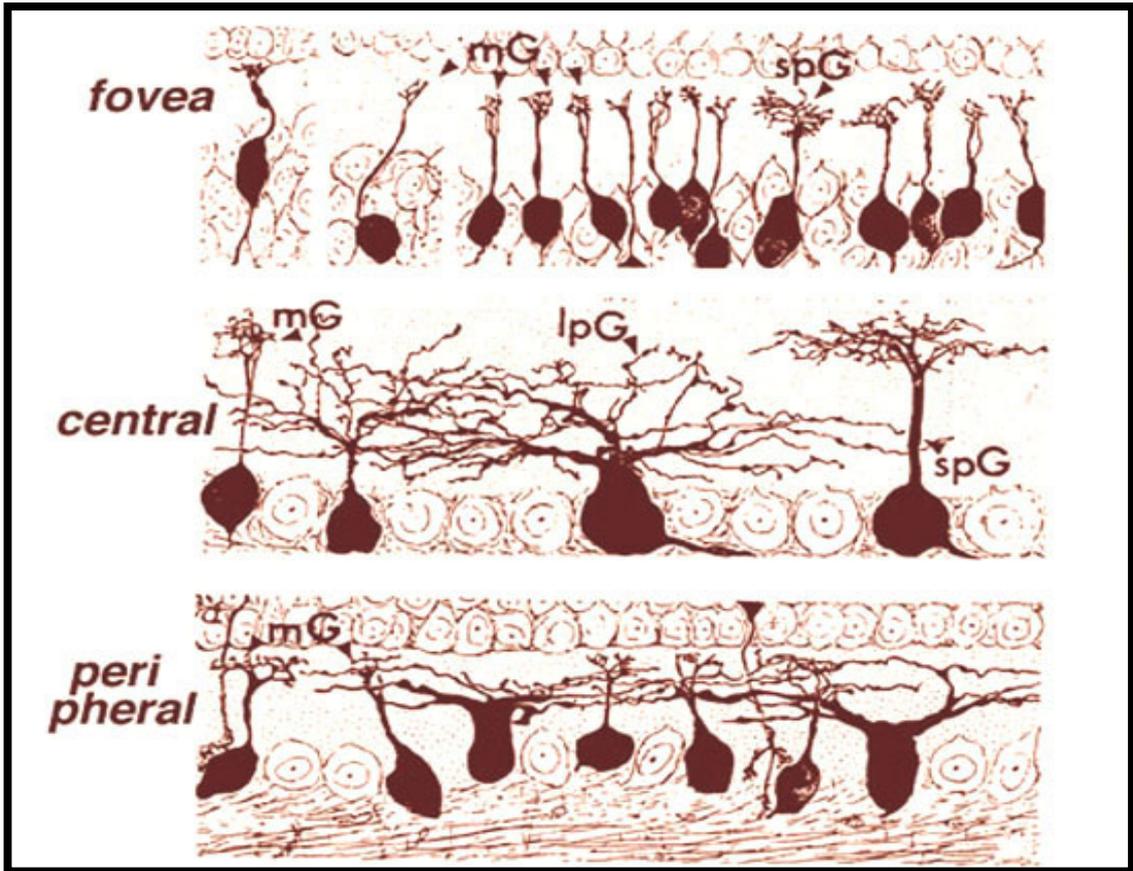
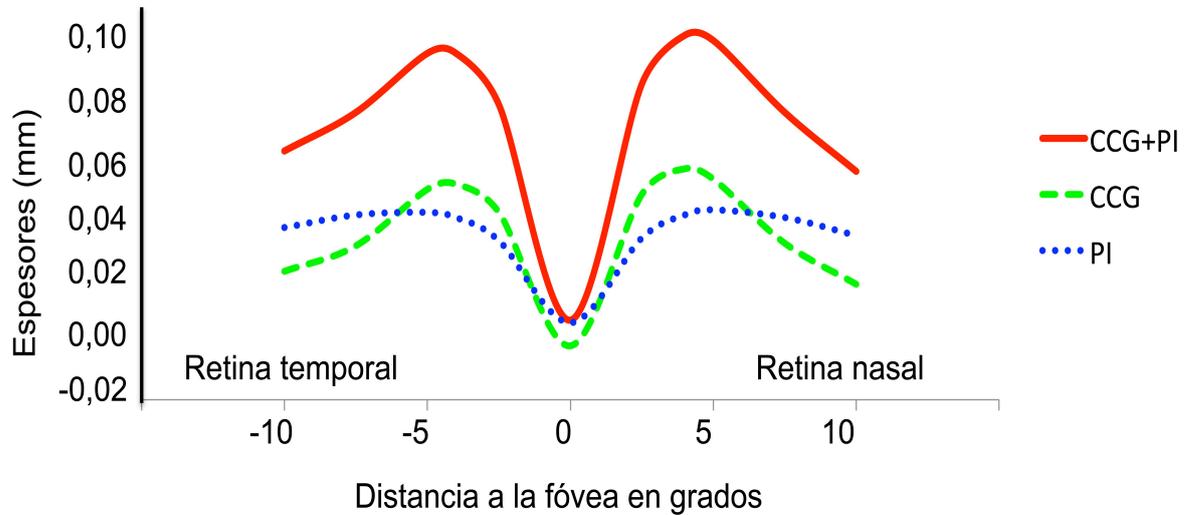


Figura 27: Sección vertical del complejo de células ganglionares de Golgi. (Fuente: Polyak.1941)

En individuos sanos, el espesor de la plexiforme interna fuera de la fovea es prácticamente constante. La capa de células ganglionares presenta un incremento parafoveal máximo a 4-5° (figura 28).<sup>73</sup> La contribución de la capa de células ganglionares al espesor del conjunto de células ganglionares y plexiforme interna es mayor en las zonas próximas a la fovea, mientras que a partir de los 6° esta tendencia se invierte.



**Figura 28: Distribución normal de los espesores de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna alrededor de la fóvea en sujetos sanos**

En sujetos normales, las capas más internas de la retina a nivel macular (CCG y CPI) tienen una baja variabilidad interindividual.<sup>74</sup> La segmentación aislada de estas capas es complicada, ya que es muy difícil obtener medidas precisas de los espesores de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna de forma independiente. Así, los programas de análisis para células ganglionares comercializados hasta ahora, segmentan ambas de forma conjunta y ofrecen valores de espesores para ambas o para todo el complejo de células ganglionares. En los ojos normales, la distribución de estas capas adquiere una forma de anillo elipsoidal alrededor de la fóvea<sup>72,74-76</sup>

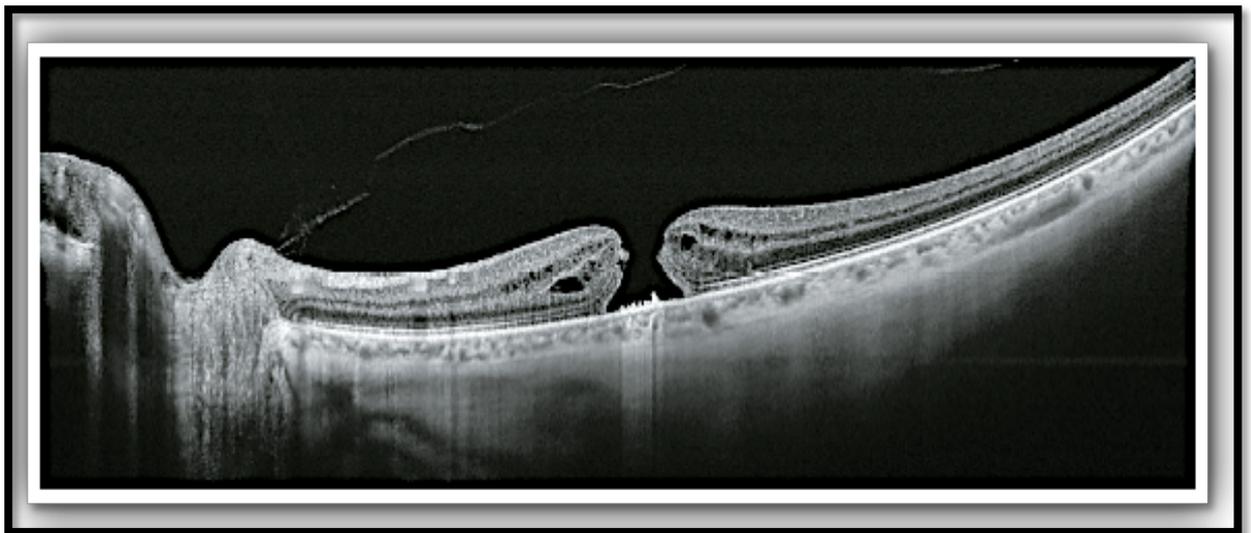
*Ventajas del uso de tecnología de dominio espectral*

*Ventajas:*

1. Eye Tracking. Cada B-scan está relacionado simultáneamente con una imagen de referencia.
2. Hasta 5 modos de imagen con múltiples perspectivas de la anatomía desde múltiples longitudes de onda.
3. Escaneo a 40 kHz. La alta velocidad ayuda a eliminar los artefactos por movimiento y mejora el confort del paciente.
4. TruTrack™. La alineación de la imagen compara la localización de referencia en el examen base y el seguimiento.
5. Reducción de Ruido. Produce imágenes de alto detalle y contraste.

### **Swept Source OCT**

El OCT Swept Source aporta, teóricamente, una significativa mejora en relación con el OCT convencional. Gracias a la luz de exploración de longitud de onda larga (1050 nm), la penetración en las capas más profundas del ojo se ha optimizado. Y además, también atraviesa mejor las opacidades de medios como las cataratas, hemorragias, vasos sanguíneos y la esclerótica (figura 29).<sup>77</sup>



**Figura 29: Imagen de SS-OCT a nivel foveal de un AM** (Imagen cortesía: Prof. J.M. Ruiz Moreno, Universidad Castilla la Mancha, Albacete, España)

Esta nueva tecnología facilita el estudio del daño a nivel de las diferentes estructuras de la retina (EPR, fotorreceptores, CCG, etc.) permitiendo conocer mejor la etiología y fisiopatología de diferentes enfermedades que afectan a la retina, la mácula, o la IVM (figura 30).

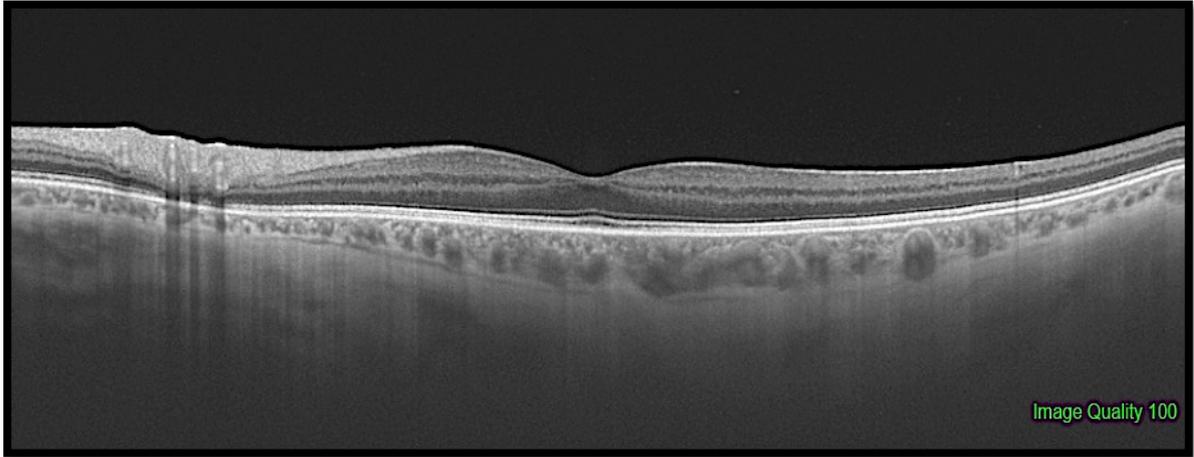


Figura 30: Imagen que muestra la alta resolución del OCT Swept Source.

Incorpora la velocidad de exploración más rápida del mundo, 100.000 exploraciones A-Scans /segundo que aporta más información, mayor eficiencia y gran calidad del diagnóstico (figura 31).

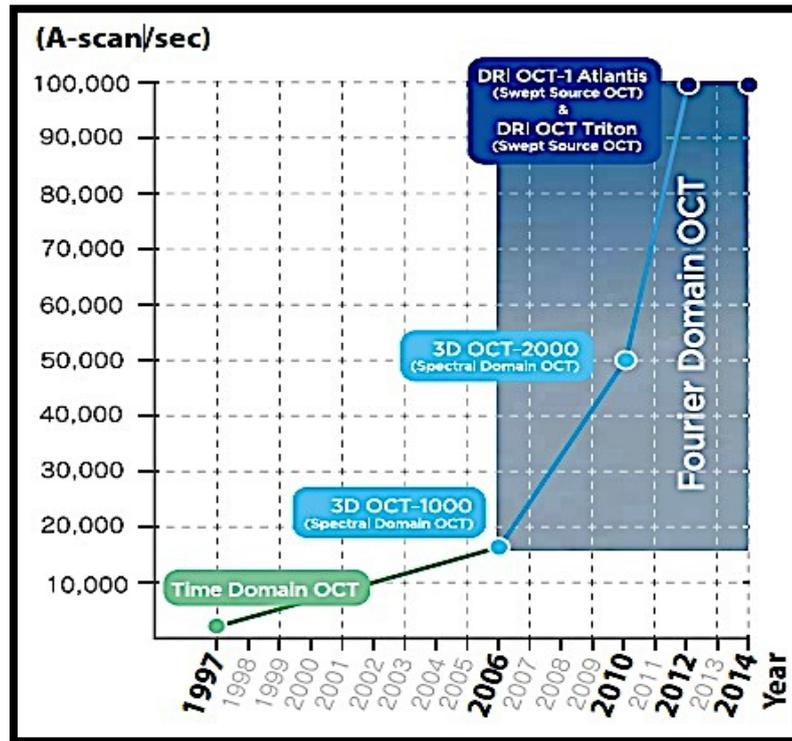


Figura 31: Grafica que muestra como se ha duplicado la velocidad de adquisición de A-Scans, obteniendo imágenes de más definición.

El swept-source OCT puede adquirir imágenes claras de las capas externas del ojo, como pueden ser la coroides y la esclera. Otra de sus ventajas es que puede visualizar tanto el vítreo como la coroides en una sola exploración, con una resolución uniforme y sin ruidos. Esto elimina la necesidad de escáneres combinados de coroides/vítreo que tanto tiempo conllevan.

Este OCT puede mejorar la visualización de estructuras periféricas de la retina y patologías profundas. La eficiencia temporal de esta tecnología crea una visión global del ojo con respecto a los OCTs convencionales. Este sistema evita los artefactos de movimiento en la adquisición de imágenes y aporta mayor repetibilidad (figura 32).

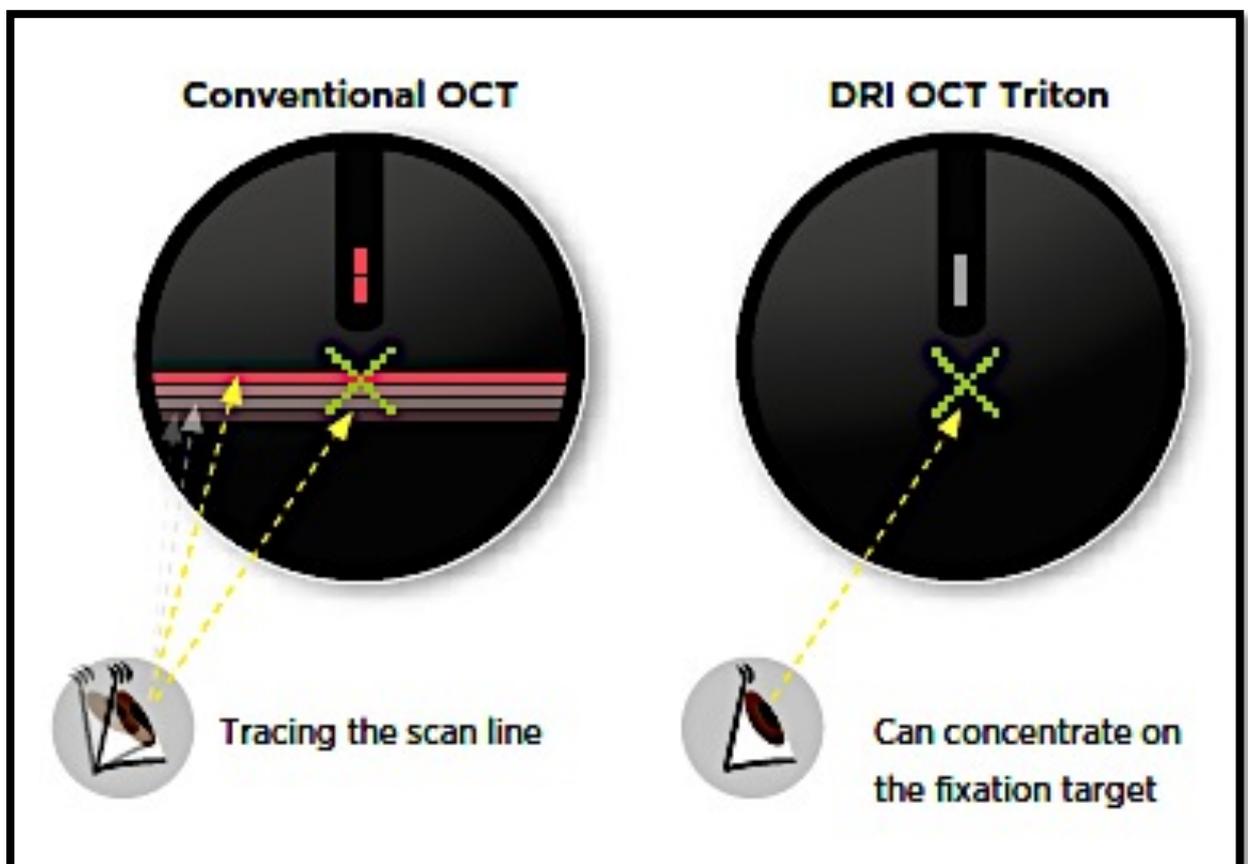
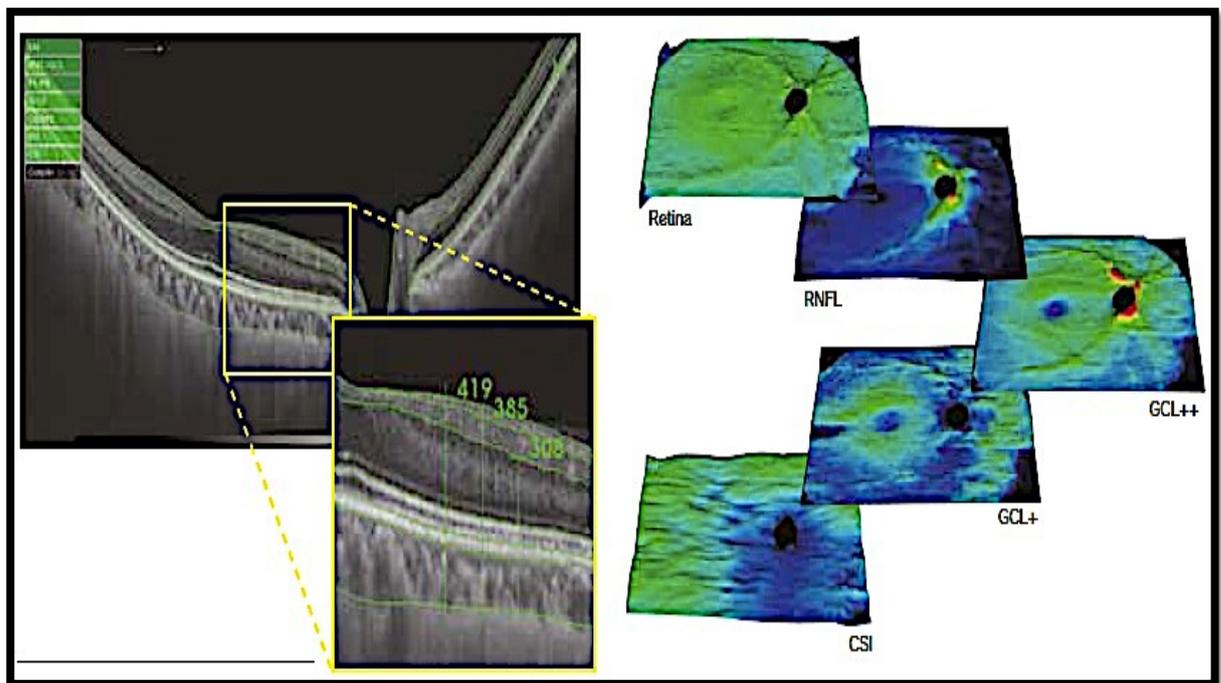


Figura 32: Figura que muestra un esquema del sistema de fijación del DRI OCT con respecto a los OCTs convencionales . Este sistema evita los artefactos de movimiento en la adquisición de imágenes y aporta mayor repetibilidad.

El DRI OCT Triton (Swept-source, Topcon) detecta automáticamente 7 interfases, incluida la interfaz coroides/esclerótica. La exploración bidimensional de 12 mm cubre el área macular y el disco óptico en una sola captura. Las exploraciones combinadas permiten un análisis macular y del disco en una sola visualización (figura 33).



**Figura 33: Muestra la perfecta segmentación y visualización de las diferentes capas de la retina.**

Consta de un sistema de seguimiento SMARTTrack, que es una herramienta muy útil para compensar los presentes movimientos involuntarios del ojo (micro sacádicos), permitiendo la captura automática de un escáner de seguimiento exactamente en la misma posición anatómica.

## **4.5 Clasificación de las patologías de la interfase vitreoretiniana**

### **4.5.1 Introducción**

A lo largo de la vida, se producen alteraciones substanciales del gel vítreo. En la 4ª década de la vida existe una disminución en el volumen sólido del gel e incremento del volumen líquido en el mismo; alrededor de los 80 años de edad más de la mitad del vítreo es líquido.<sup>78</sup> Además, como ya hemos mencionado anteriormente, la parte posterior de la base del vítreo se desarrolla tras el nacimiento y se extiende desde la ora serrata hacia el ecuador con la edad. La tracción sobre la base del vítreo puede causar desgarros retinianos a lo largo del margen posterior, siendo más probable cuando este es irregular, produciéndose de este modo más tracción en unas zonas que en otras.

Durante la juventud, existe una fuerte adhesión entre el córtex vítreo posterior y la MLI, sobre todo a nivel del polo posterior; más que las adherencias focales en la fovea, NO y a lo largo de los vasos retinianos, la adhesión vitreoretiniana en el polo posterior es más bien de manera continua que focal.

Con la edad existe un debilitamiento de la adhesión vitreoretiniana debido a alteraciones bioquímicas en la misma interfase. Existen estudios que identifican una disminución de estas moléculas (galactosa  $\beta$  81,3-N-Acetil glucosamina) y demuestran su ausencia en el vítreo adulto.<sup>79</sup>

El DVP resulta del debilitamiento de la unión entre el córtex vítreo y la MLI, junto con la licuefacción del gel vítreo. Este debilitamiento permite al líquido vítreo penetrar en el espacio retrohialoideo posiblemente a través del agujero prepapilar o una microrotura de la fina capa del vítreo cortical en el área perifoveolar. Los movimientos rotacionales del ojo permiten el desplazamiento del vítreo central al espacio pre-retiniano, causando un colapso del gel vítreo (sinéresis) y el consiguiente DVP.

La evolución anómala del DVP idiopático puede dar lugar a dos entidades clínicamente diferenciadas. La AVM es asintomática y no produce cambios visibles mediante OCT en la anatomía retiniana. En cambio, la TVM si presenta habitualmente sintomatología en el paciente, como metamorfopsias o disminución de la AV, además de alteraciones anatómicas de la retina en OCT. Así pues, la AVM suele ser un hallazgo casual en la consulta; sin embargo, la TVM es diagnosticada por los síntomas que causa.

Como ya se ha expuesto en páginas anteriores, el OCT es una herramienta fundamental en el diagnóstico y el seguimiento de la patología retiniana.<sup>80,81</sup> Con la introducción de nuevas herramientas terapéuticas, su obtención y correcta interpretación es de crucial importancia en la toma de decisiones terapéuticas de las enfermedades de la IVM.<sup>81</sup>

Con el fin de crear una nomenclatura actual y práctica de los trastornos vitreomaculares traccionales, el International Vitreomacular Traction Study Group ha desarrollado una clasificación basada en los hallazgos encontrados en el OCT del estado de la IVM.<sup>30</sup>

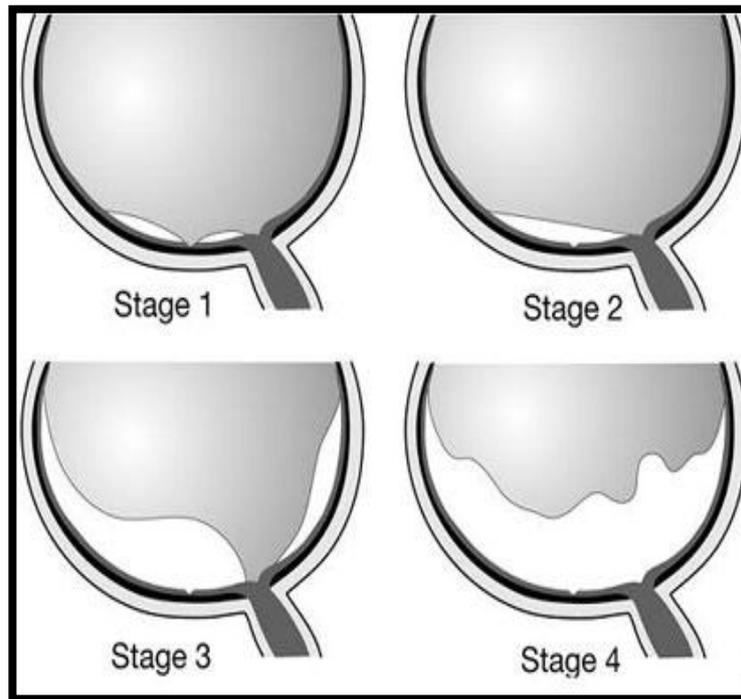
### 4.5.2 Desprendimiento de vítreo posterior anómalo

El DVP es la separación entre el córtex vítreo posterior y la MLI como consecuencia de dos cambios progresivos relacionados con la edad:

- Licuefacción del vítreo
- Debilitamiento de las adhesiones vitreoretinianas

El DVP en condiciones normales pasa por diferentes estadios. Comienza con el estadio I en el polo posterior, a nivel perifoveolar pero manteniéndose la adhesión vitreofoveolar.

Este primer estadio es generalmente asintomático. El estadio II consiste en un DVP macular. En el estadio III, el DVP es casi completo, con tan solo adhesión vitreopapilar. Finalmente en el estadio IV, el DVP es completo (figura 34).<sup>82</sup>

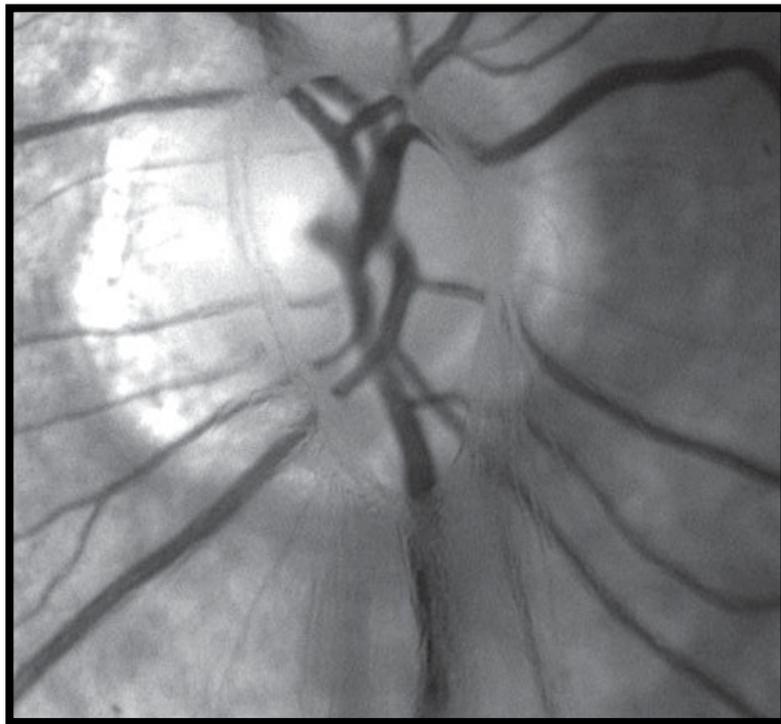


**Figura 34: Esquema de las etapas del desprendimiento del vítreo posterior. Etapa 1, DVP perifoveal con adhesión vitreofoveal residual. Etapa 2, DVP macular sin ninguna adhesión vitreofoveal. Etapa 3, DVP casi completo con solo una reducida adhesión vitreopapilar restante. Etapa 4 DVP completo.**

Las complicaciones relacionadas con los estadios precoces del DVP ocurren en el polo posterior y generalmente comienzan de manera insidiosa a través de tracciones estáticas y dinámicas, mientras que las complicaciones del DVP completo ocurren en la retina periférica y típicamente se presentan con síntomas y signos agudos.

El DVP patológico resulta cuando la licuefacción del gel vítreo excede del grado de debilitamiento vitreoretiniano y la tracción de fuerza en ese plano.

Existen diferentes motivos de este desequilibrio, como las alteraciones congénitas del metabolismo del colágeno (Sd. de Marfan, Ehlers-Danlos, etc.), que conllevan a una licuefacción extrema del gel vítreo a edades tempranas, manteniéndose las adhesiones, lo que genera una alta incidencia de alteraciones retinianas, vítreas y maculares (roturas retinianas y desprendimientos de retina, hemorragias retinianas, vitreosquisis, AM, edema macular, etc.).



**Figura 35: Anillo de Weiss** (Fuente: Atlas de retina de L.A Yannuzzi)

En el examen de FO, el DVP completo se caracteriza por un anillo de Weiss peripapilar móvil (figura 35).

Actualmente, para el diagnóstico de esta entidad clínica, se prefiere la OCT de dominio espectral para el diagnóstico y seguimiento del paciente con DVP, y especialmente en fases iniciales en las que el paciente consulta por metamorfopsias o escotoma, ya que las imágenes obtenidas son de una resolución mayor en comparación con la ecografía B-scan.<sup>83</sup>

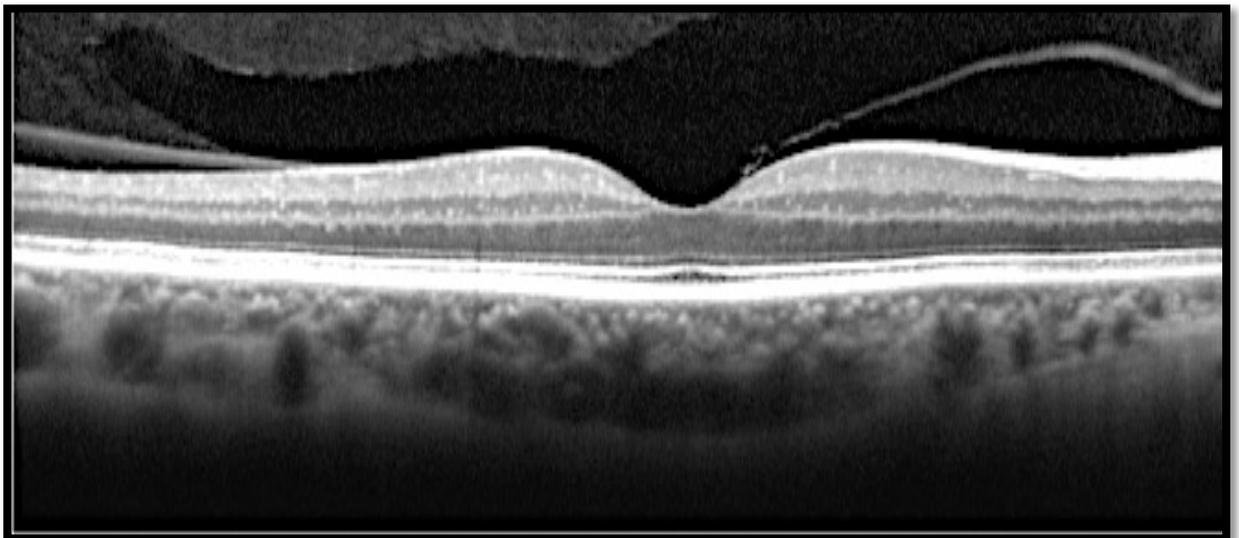
#### 4.5.3 Síndrome de adhesión vitreomacular

Como ya hemos comentado, el vítreo está unido a la superficie interna de la retina de forma fisiológica. Según la nueva clasificación de Duker et al.<sup>30</sup>, la AVM es un estadio temprano del DVP, en el cual la hialoides posterior permanece unida a la fóvea sin producir ninguna alteración anatómica secundaria.

Cuando el área que permanece unida se localiza en la región macular, hablamos de AVM (figura 36).

La AVM representa un estadio evolutivo del DVP, el equivalente al estadio I, y se caracteriza por ser asintomática. Los hallazgos característicos de OCT son:<sup>30,84-88</sup>

- Elevación de la cortical vítrea con adhesión del vítreo restante dentro de un radio de 3 mm de la fóvea.
- El ángulo formado por la cortical vítrea y la superficie de la retina es agudo.
- No ocasiona alteraciones morfológicas de la retina interna.



**Figura 36 : Se aprecia AVM focal sin alteración del perfil foveolar.**

### **Diagnóstico**

Según la extensión del área de adhesión se clasifican en:<sup>30</sup>

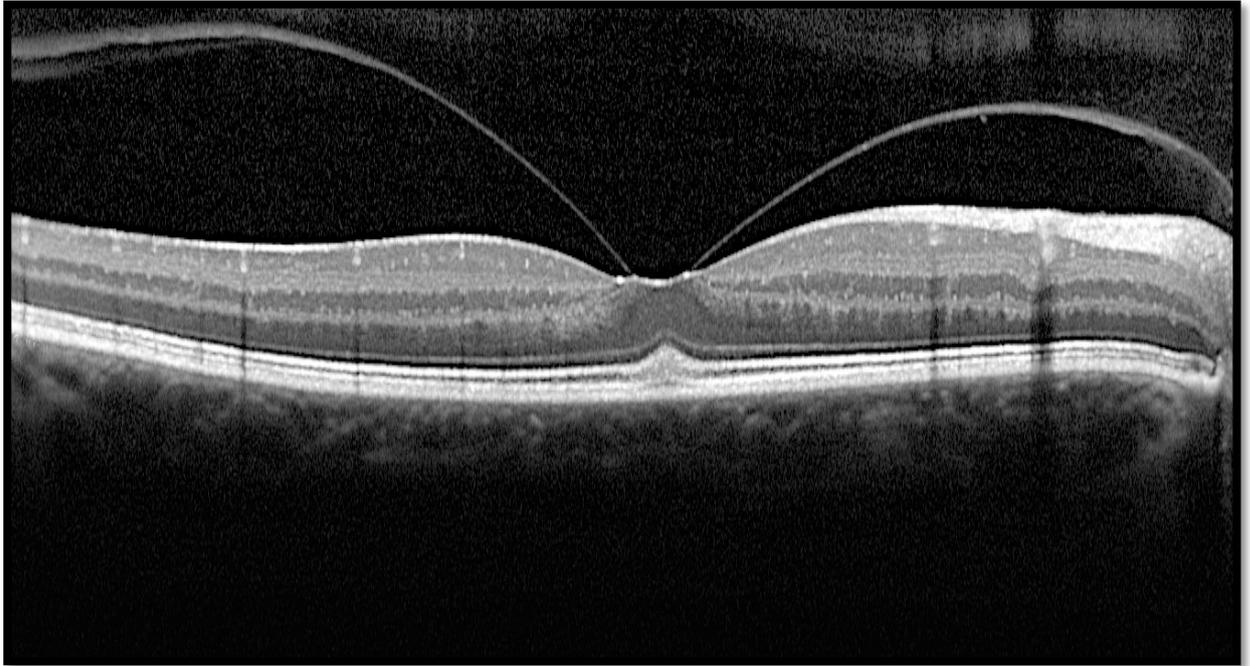
- **Focal:** adhesión < de 1.500 µm.
- **Difusa:** adhesión > de 1.500 µm.

Si la AVM se asocia a otras patologías retinianas, como DMAE, oclusión de vena retiniana o edema macular diabético, se definirá como AVM concurrente, y AVM aislada si no se asocia a patología retiniana.<sup>89,90</sup>

La AVM puede resolverse espontáneamente como parte del proceso normal de DVP. Sin embargo, es posible que evolucione a TVM.<sup>91,92</sup>

#### **4.5.4 Síndrome de tracción vitreomacular**

El síndrome de tracción vitreomacular (STVM) hace referencia a aquellas condiciones en las que un DVP incompleto con adherencias vítreas persistentes a la macula deriva en cambios en la superficie retiniana y distorsión macular. Algunas veces, la adherencia vítrea puede ser difícil o imposible de identificar directamente en la exploración clínica y sin embargo es evidente en la OCT. Las membranas en el STVM suelen ser menos reflectivas que la MER y se asocian con tracción foveal sustancial, cambios quísticos intrarretinianos, retinosquiasis y desprendimiento foveal franco, alteraciones que resultan en una disminución de AV y metamorfopsias (figura 37).<sup>93</sup>

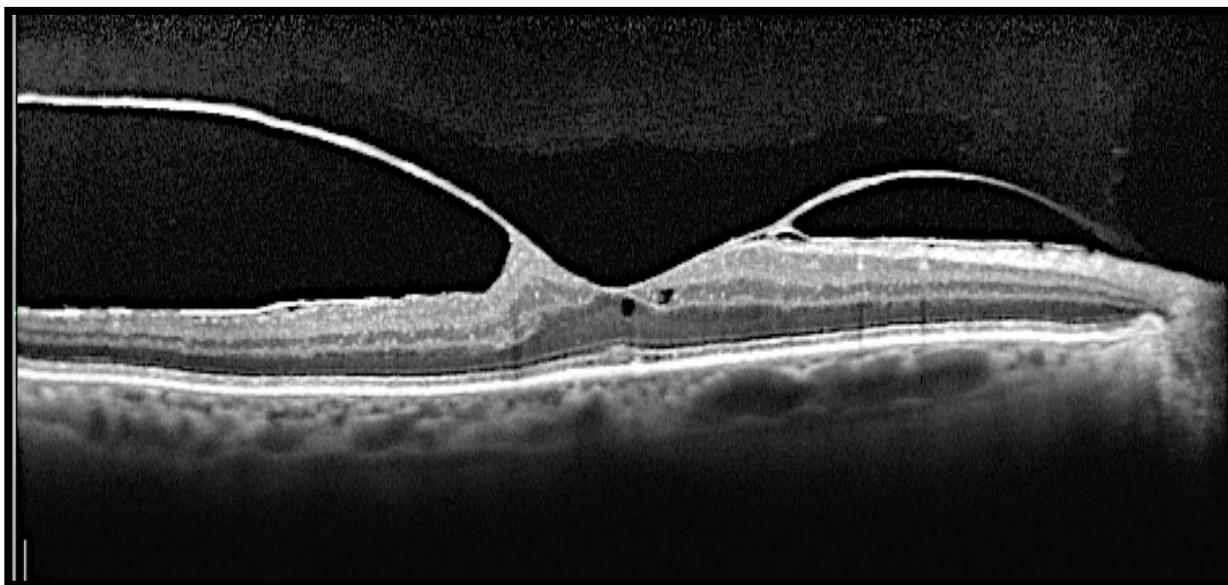


**Figura 37: TVM con enclavamiento de la hialoides posterior en la superficie foveal.**

Oftalmoscópicamente, este cuadro puede imitar a los síndromes producidos por otras patologías como la MER o el AM, sin embargo, difieren en las características clínicas, pronósticas y quirúrgicas específicas, por lo que es conveniente distinguirlos para su adecuado tratamiento y seguimiento. La OCT permite un diagnóstico diferencial preciso entre estas patologías, por lo que se ha convertido en una herramienta básica para su manejo.<sup>94</sup>

La OCT típicamente muestra un DVP incompleto en forma de V temporal y nasal a la fovea, pero permaneciendo adherido a la misma. Esta configuración es idéntica a la adherencia vítrea identificada en el AM idiopático. No está del todo claro por qué algunos de estos pacientes con estos hallazgos progresan a edema macular quístico, mientras que otros desarrollan un AM. Las variaciones en la localización, densidad y diámetro de la adherencia vitreoretiniana podrían explicar estas diferencias.<sup>95</sup>

Yamada y Kishi<sup>96</sup> describieron dos tipos de DVP parcial en el STVM, con consecuencias pronósticas diferentes en cuanto a la recuperación funcional tras la cirugía. En el DVP incompleto en V, el vítreo se halla desprendido temporal y nasalmente a la fovea, pero adherido a ella (figura 38), de manera que la tracción anteroposterior suele provocar un desprendimiento foveal con mínimos cambios retinianos; en otras ocasiones, el vítreo permanece adherido en la región perifoveal, de modo que no existe suficiente tracción para desprender la fovea, pero la tracción crónica sobre la misma, puede dar lugar a edema macular quístico prominente, siendo peor la recuperación visual tras la cirugía y pudiendo desarrollar agujeros maculares o atrofia retiniana en el postoperatorio.



**Figura 38: TVM incompleto en V con MER asociada.**

Al igual que en otras patologías de la IVR, la OCT es extremadamente útil para monitorizar la progresión de los pacientes con STVM. Mediante esta técnica, se ha podido documentar la resolución espontánea de la tracción con normalización del perfil foveal.<sup>97,98</sup> Por otro lado, la tracción persistente puede conducir a un edema y engrosamiento retiniano progresivo. La cuantificación de estos cambios con OCT

puede ser muy valiosa para determinar la necesidad y el momento de realizar una intervención quirúrgica.

Igual que con las MER, la OCT puede proporcionar información útil para el pronóstico visual tras la cirugía. Los ojos con una tracción masiva, distorsión de la arquitectura foveal, edema intrarretiniano y desprendimiento foveal tendrán un resultado relativamente más pobre en comparación con los ojos que no presentan estas características.

En casos sintomáticos, la vitreolisis enzimática<sup>30,91,99</sup> o la vitrectomía pueden estar indicadas. La progresión del cuadro puede ser agresiva, aunque, por otra parte, puede permanecer estable anatómica y funcionalmente durante años.<sup>79</sup>

### **Diagnóstico**

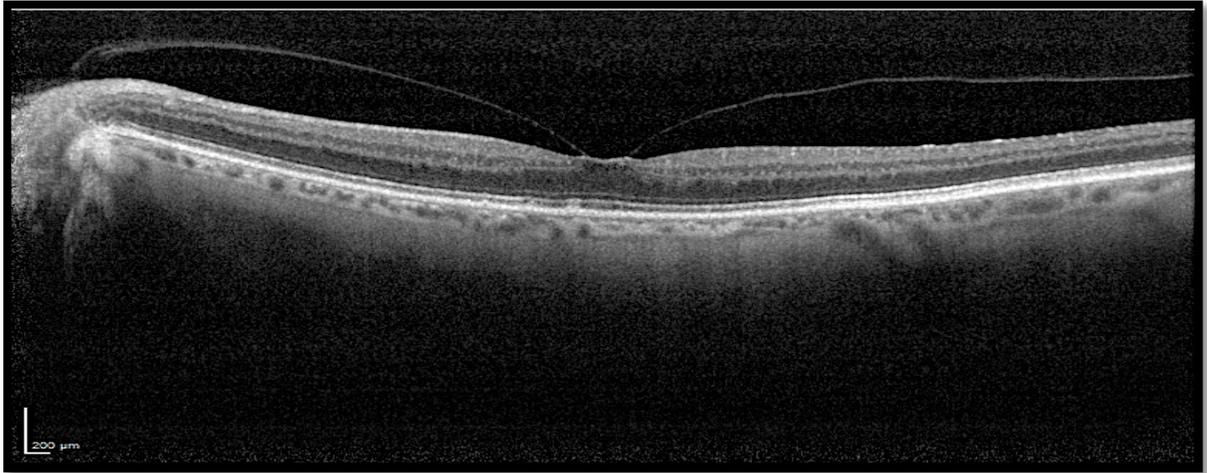
Para el diagnóstico de TVM es necesario la presencia de, al menos, uno de los siguientes hallazgos en la OCT:<sup>30</sup>

1. Desprendimiento del córtex perifoveolar de la superficie retiniana.
2. Adherencia macular del córtex vítreo dentro de un radio de 3 mm de la fovea.
3. Cambios anatómicos (como distorsión de la superficie foveal), cambios estructurales intrarretinianos, separación de la fovea del epitelio pigmentario o una combinación de los mismos en ausencia de AM completo.

El STVM es casi siempre sintomático: visión borrosa, metamorfopsias y dificultad en la realización de tareas cotidianas, como la lectura, son los síntomas comúnmente asociados a este síndrome.

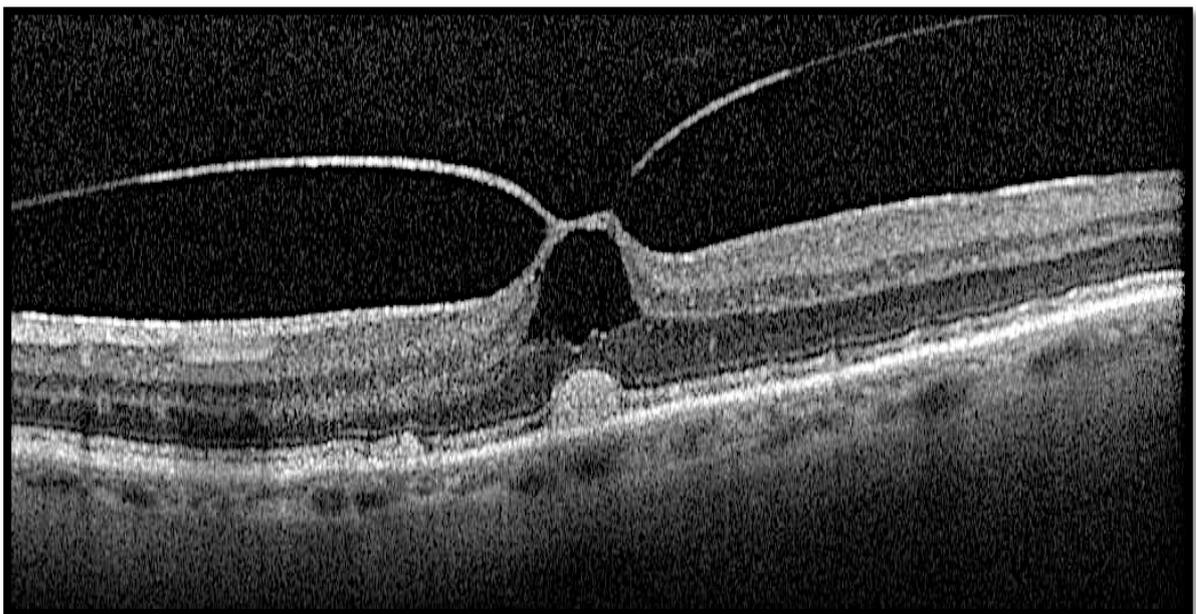
Según la extensión del área de tracción se clasifican en:<sup>30</sup>

- **Focal:** tracción < de 1.500  $\mu\text{m}$  (figura 39)
- **Difusa:** tracción > de 1.500  $\mu\text{m}$ .



**Figura 39: TVM Focal sin patología retiniana asociada.**

Si existe patología concurrente,<sup>30</sup> ya que se ha demostrado que diversas maculopatías pueden coexistir con la presencia de TVM (figura 40),<sup>31</sup> ésta puede alterar o encubrir la respuesta real al tratamiento.<sup>100,101</sup> Así, podemos hablar de TVM aislada o concurrente.



**Figura 40: TVM Focal con edema macular quístico y desestructuración de las capas internas de la retina y fibrosis subfoveal**

#### 4.5.5 Agujero Macular de espesor completo

El AM de espesor completo (AM) se define como un defecto anatómico en la fovea que produce una interrupción de todas las capas de la retina, desde la MLI hasta el epitelio pigmentario. El AM, conocido por los anglosajones como *full thickness macular hole*, es reconocido desde hace mucho tiempo, como causa de pérdida de AV central, metamorfopsias o escotoma central (figura 41).<sup>102-104</sup>



Figura 41: AM de espesor completo. (Fuente: página web Heidelberg Engineering)

Los AM son conocidos desde el siglo XIX. Knapp describió el primer caso tras traumatismo contuso en 1869<sup>105</sup> y dio una descripción oftalmoscópica detallada. Sin embargo, el gran interés se ha desarrollado gracias a los avances en las técnicas de imagen vítreo-macular y el éxito de la técnica quirúrgica vitreoretiniana, que han estimulado un creciente interés en la fisiopatología y la historia natural de los AMs. El nuevo conocimiento sobre su patogenia y clasificación, y los nuevos conceptos sobre tracción que nos ha brindado el uso de la OCT de nueva generación, han abierto nuevas puertas en su diagnóstico precoz, pronóstico y tratamiento.<sup>7,26,28</sup>

Desde que Kelly y Wendel publicaron la utilidad de la vitrectomía como tratamiento reparador de los agujeros maculares,<sup>106</sup> la técnica quirúrgica ha ido evolucionando, mejorando así los resultados anatómicos y funcionales.

### ***a) Epidemiología y Factores de Riesgo***

Los AMs se han asociado a múltiples causas como traumatismos, tratamientos láser,<sup>107</sup> enfermedades vasculares retinianas,<sup>108,109</sup> como complicación secundaria de los desprendimientos de retina y otras causas.<sup>110</sup> No obstante, la mayoría de los casos se presentan como una afección idiopática relacionada con la edad, no guardando relación con ningún otro suceso o trastorno ocular.

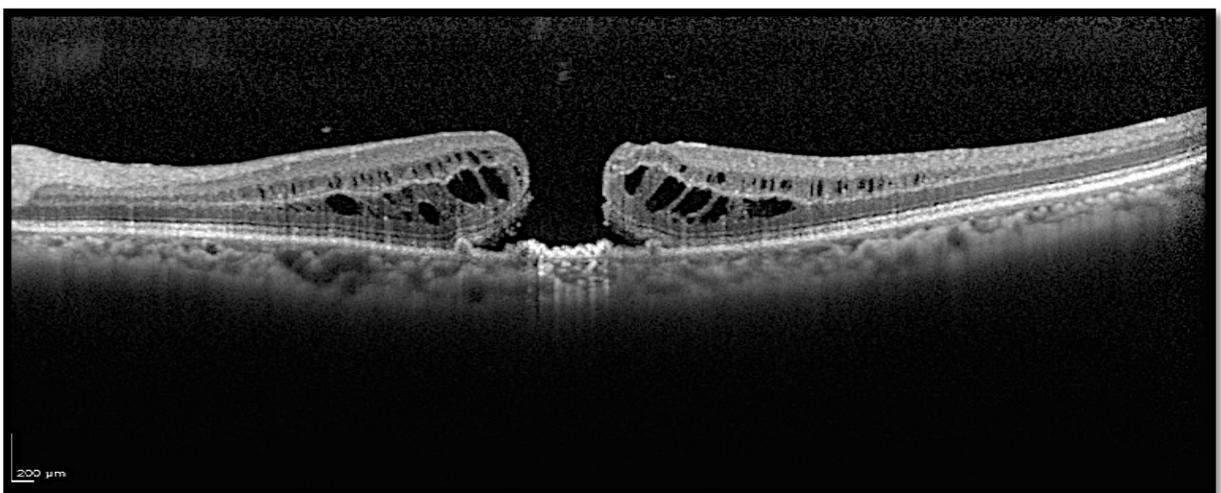
La prevalencia del AM en la literatura varía considerablemente según los autores y los países. El *Eye disease Case-control study group* describió que el 72% de los agujeros idiopáticos afectaban a mujeres, y más del 80% a pacientes entre los 65 y 74 años de edad.<sup>111</sup> En el Baltimore Eye Study se habla de 3,3 por 1000;<sup>112</sup> de 0,9% por 1000 en el Beijing Study.<sup>113</sup> En el Beaver Dam study la prevalencia era de 2,9 por 1000. En Minnesota (Estados Unidos) se observó una incidencia de 7,8 personas por 100.000 por año, con una ratio mujer-varón de 3,3:1.<sup>114</sup> La observación de AMs entre hermanos

en cuatro familias diferentes ha sugerido un posible componente hereditario en la formación de los mismos.<sup>115</sup>

La incidencia de afectación bilateral varía considerablemente según los autores del 4% al 17%. El riesgo de desarrollar un AM en el ojo contralateral de un paciente ya afecto se estima que es de aproximadamente del 10-15%. Si se detecta TVM por un DVP incompleto (evidenciado por OCT) un 11% de los casos acaban desarrollando un AM a los 2 años de seguimiento.<sup>116-120</sup>

### ***b) Patogénesis***

Desde el siglo XIX, se ha postulado mucho acerca del origen del AM, focalizándose casi todas las teorías en un posible origen traumático.<sup>121</sup> Posteriormente se ha conocido que más del 90% de los casos carecían de ninguna patología previa y se calificaron como idiopáticos.<sup>122</sup> Las descripciones histológicas más tempranas de los AM describían cambios quísticos intrarretinianos.<sup>123,124</sup> Estos cambios, en muchas ocasiones, se creía que eran generados por traumatismos oculares, dando soporte a las teorías del momento (figura 42).



**Figura 42 :AM de espesor completo con quistes intrarretinianos, donde se aprecia la interrupción de todas las capas de la retina.**

Otras teorías antiguas sobre la formación de los AMs, sugerían que los quistes maculares se adquirían de manera atraumática y degeneraban a AMs.<sup>125,126</sup> Kuhnt implicó una fovea degenerada como causa de éstos y nombró a esta patología *retinitis atrophicans sive rarificans centralis*.<sup>125</sup> La implicación de la degeneración cistoidea y el desarrollo de un AM fue un acontecimiento importante en la comprensión de su etiopatogenia, demostrando así que los traumatismos no tenían que ser, necesariamente, causa de esta patología.<sup>127</sup>

Los conceptos actuales sobre la formación del AM se focalizan en la IVR. En 1924, Lister dio importancia al vítreo en la patogénesis,<sup>128</sup> observando tracciones de bandas fibrosas en el vítreo.<sup>129</sup> Varias teorías alrededor de 1960 describen signos de TVM como factor contribuyente en la formación de AM.<sup>130,131</sup>

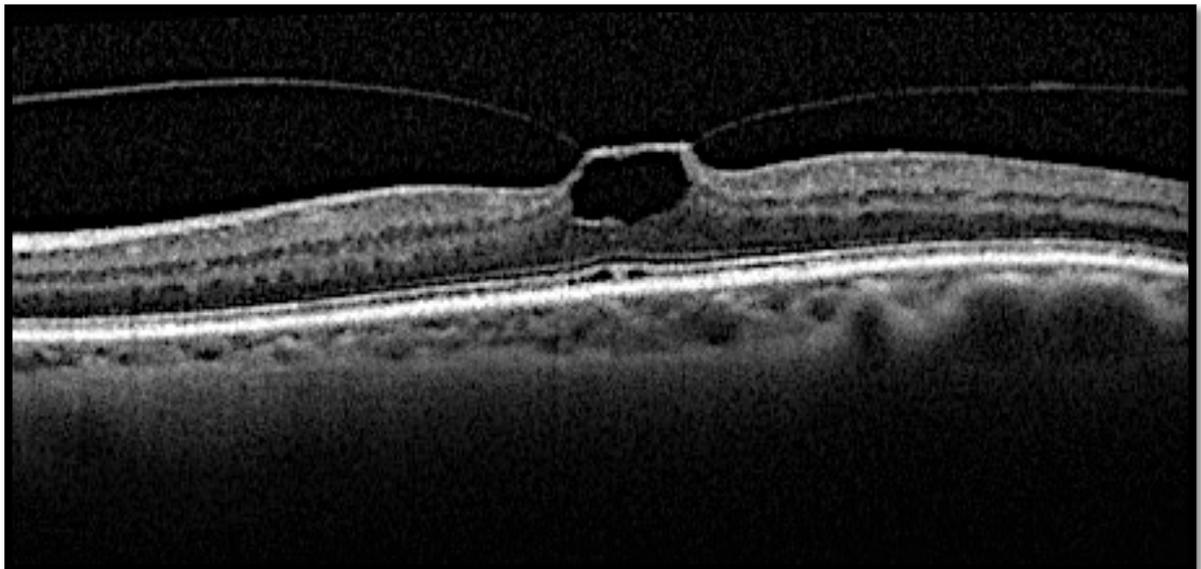
Ávila y Jalkh concluyeron que la persistencia de una TVM era un factor importante en la formación de los AM, demostrándose en un 53% de sus casos de AMs, que no presentaban DVP demostrable biomicroscópicamente.<sup>132</sup> De una forma muy similar, Akiba et al., describieron la progresión del AM sin la presencia de DVP.<sup>1</sup>

En contraste, McDonnell et al., documentaron una completa separación del vítreo en todos en todos los casos de AM, observando en todos ellos la progresión del AM a AM. Este grupo de investigación concluyó que la tracción vítrea en el área macular era un factor importante en la patogenia de los AM.<sup>122</sup>

Las teorías actuales sobre la patogénesis del AM se basan en la TVM como centro para el desarrollo y progresión de los AM.<sup>122</sup> En 1988, Gass y Johnson proponían una nueva hipótesis sobre la formación de AM, incluyendo una clasificación de los mismos y sus lesiones precursoras.<sup>24,25</sup> Esta clasificación se ha convertido en pilar a la hora de describir el desarrollo y patogénesis de dicha patología.

Gass propuso que la contracción del vítreo por desprendimiento incompleto a nivel premacular generaba una tracción tangencial, responsable de una progresión, a lo largo de múltiples estadios del desarrollo del AM:

-**Estadio I:** Es el signo biomicroscópico más temprano de un inminente AM y es el resultado de un desprendimiento foveolar. Oftalmoscópicamente se aprecia como una mancha amarillenta central con pérdida de la depresión foveal sin separación vitreofoveal, asociado a un desprendimiento seroso de la mácula (estadio 1a) o un anillo amarillo (estadio 1b; figura 43).



**Figura 43: OCT donde se muestra una TVM focal con formación de quiste intrarretiniano (Estadio I)**

-**Estadio II:** defecto retiniano de espesor completo en forma de creciente o herradura, dentro del anillo amarillo. El opérculo fue interpretado como una condensación del vítreo prefoveal desprendido, sin pérdida de tejido retiniano, por lo que se llamaban pseudo-opérculos (figura 44).

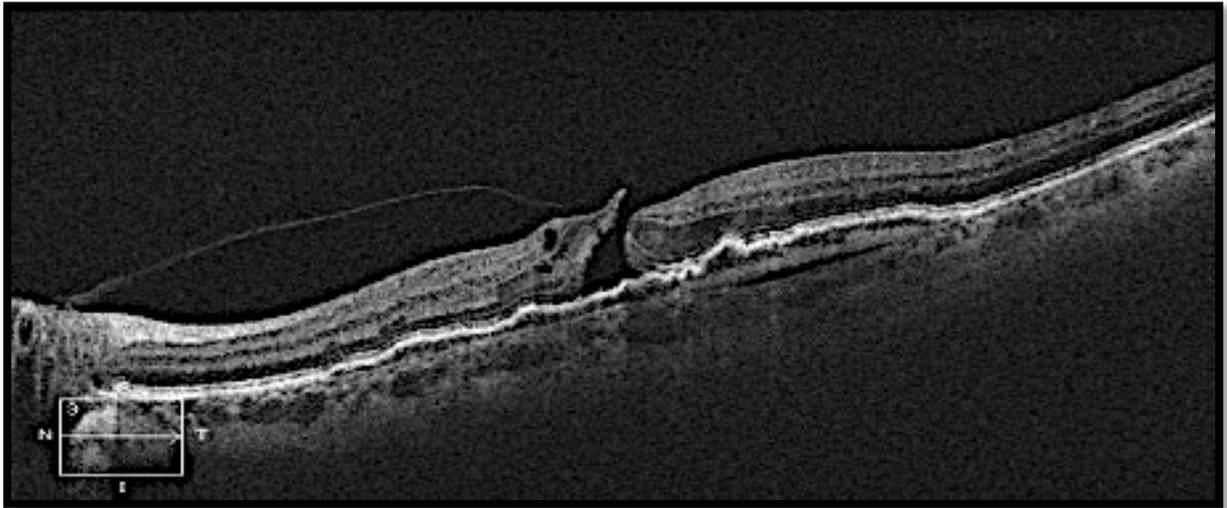


Figura 44: Estadio II

-**Estadio III:** por definición es un agujero de más de 400 micras de diámetro con un halo de desprendimiento de retina con elevación de los conos alrededor del AM (figura 45).

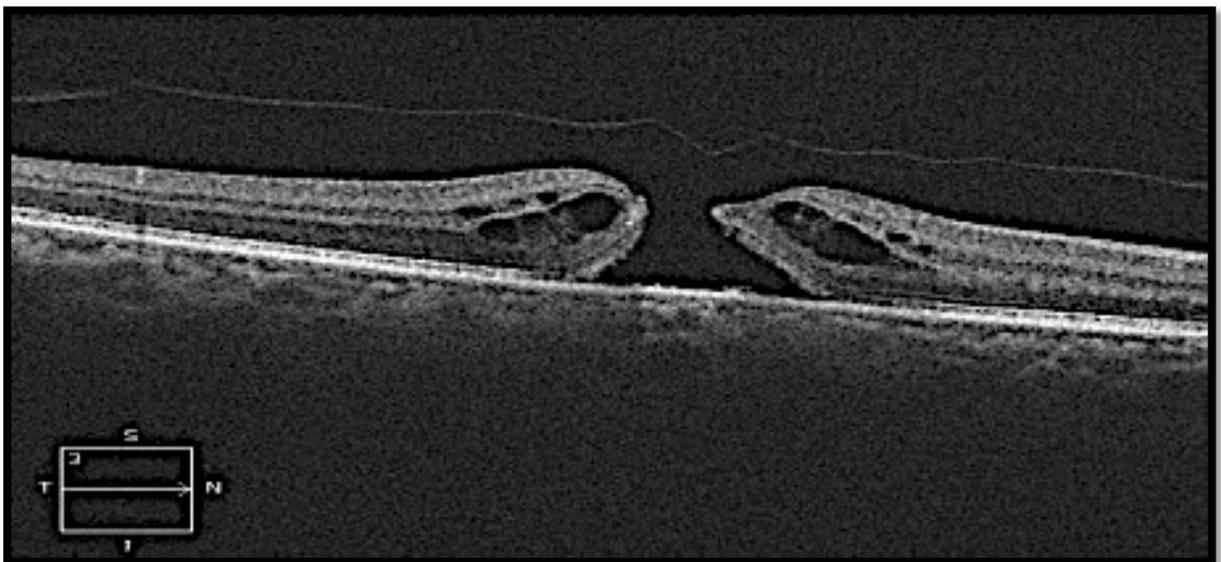
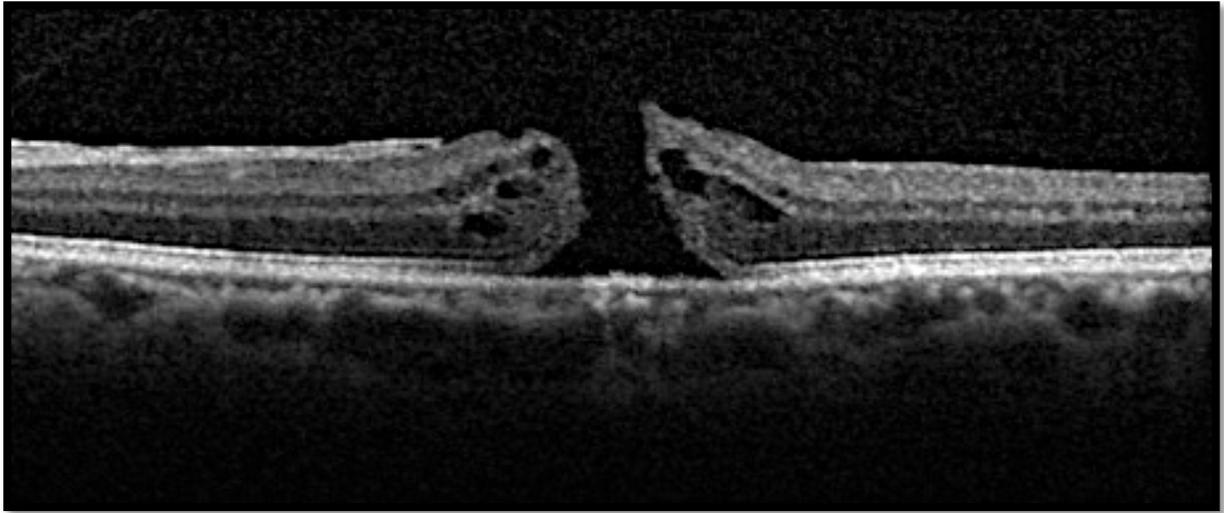


Figura 45: Estadio III

-**Estadio IV:** Desprendimiento total de vítreo posterior (figura 46).



**Figura 46: Estadio IV.**

Posteriormente, en 1995, Gass reevaluó su clasificación biomicroscópica.<sup>134</sup> Propuso que el paso del estadio 1a al 1b se produce por el desplazamiento centrífugo de los fotorreceptores por una dehiscencia en la zona del anillo amarillo y que el agujero puede estar escondido bajo el vítreo prefoveal semiopaco que cruza el anillo amarillo.

### **c) Diagnóstico**

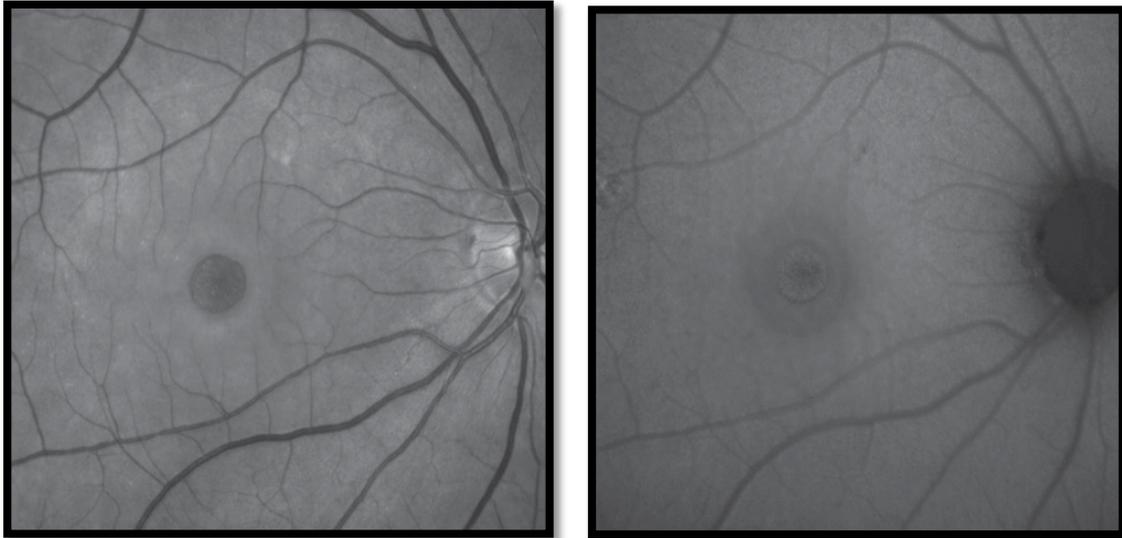
La clasificación por etapas y descripción propuesta por Gass estaba basada principalmente en la biomicroscopía. Sin embargo, existen otros estudios que han contribuido a establecer el diagnóstico de AM, aunque la apariencia biomicroscópica continua siendo el medio primario para el diagnóstico.

La angiografía de fluoresceína (AGF) muestra una hiperfluorescencia focal en los estadios I y II, pero lesiones como las membranas epirretinianas (MER) con pseudoagujero pueden adquirir un patrón similar (figura 47).



**Figura 47:** Se aprecia una imagen de AGF que muestra un efecto ventana en la base del AM, debido a la atrofia del EPR o a la inexistencia del mismo (Fuente: Dr. Brooks Crawford)

El fondo que se aprecia con autofluorescencia muestra únicamente una mínima autofluorescencia en el lugar del agujero, aunque en algunos casos los macrófagos completos de lipofucsina pueden ofrecer una imagen hiperautofluorescente (figura 48).



**Figura 48: A la derecha se aprecia imagen hipoautofluorescente y a la izquierda una imagen hiperautofluorescente** (Fuente: Atlas de retina de L.A Yannuzzi)

La ecografía modo B es una excelente prueba de imagen para la hialoides posterior, ayudando a determinar la presencia de vítreo anclado a la macula. Raramente se utiliza para determinar la presencia de AM en la práctica clínica y, excepcionalmente, para determinar el DVP, sin ser de utilidad para clasificar los AM.<sup>118,135,136</sup>

La OCT es una técnica de imagen que nos ayuda a visualizar la retina neurosensorial y la IVM.<sup>21</sup> Esto nos permite evaluar los desprendimientos poco marcados de la hialoides posterior sobre la mácula, ya que incluso realizando un exhaustivo examen de fondo, biomicroscópicamente estos desprendimientos pasan desapercibidos.

Desde la época de Gass,<sup>24</sup> se ha sospechado que la TVM era la principal causa en la formación de un AM, pero hasta el advenimiento de la OCT como herramienta de la exploración rutinaria, era difícil la visualización de la IVR con la resolución que somos

capaces de verla en la actualidad. Varios indicadores han demostrado el papel de la tracción vítrea. Estudios histológicos de Grignolo en 1952, demostraron la importante adherencia de la hialoides posterior a nivel de la mácula.<sup>132</sup> Otros mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura reforzaron la hipótesis de que la tracción anteroposterior en la fovea podría tener un papel protagonista en la formación del AM.<sup>1,136,137</sup>

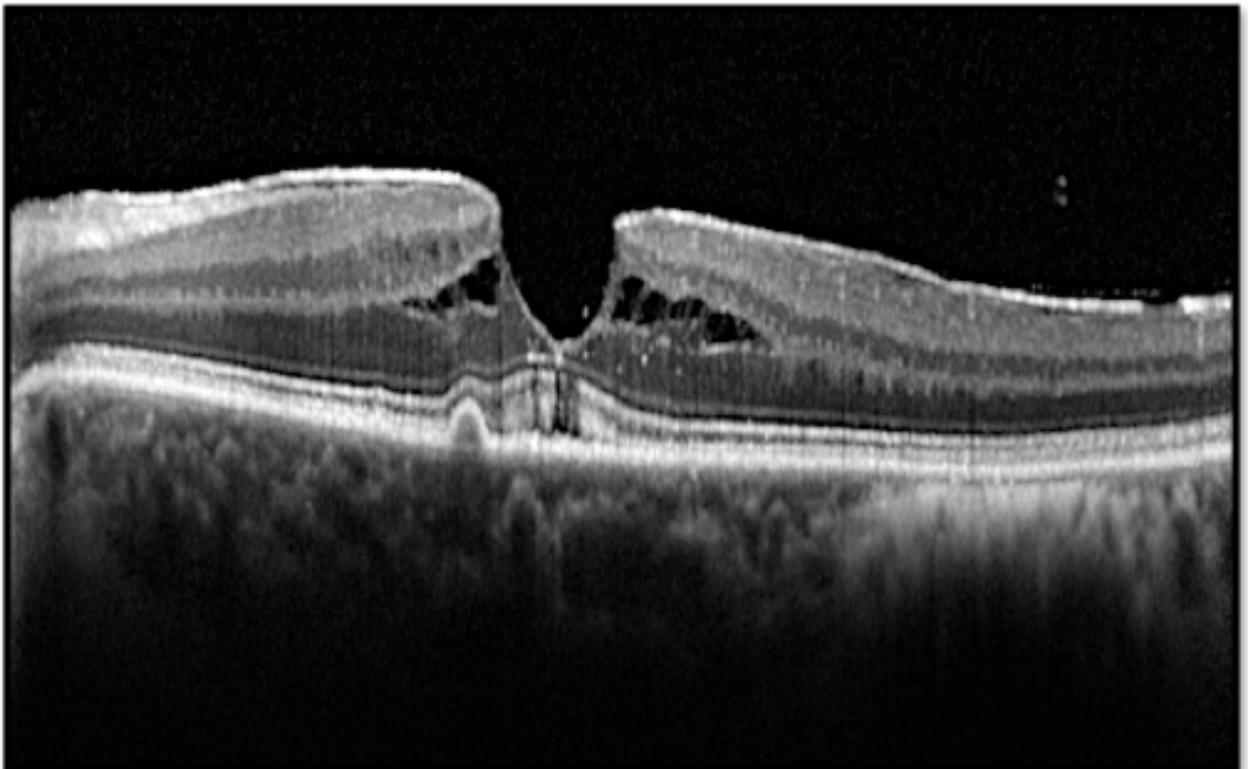
La OCT permite confirmar su diagnóstico. El borde del AM es, normalmente, de morfología redondeada y puede contener pseudoquistes en su interior. Dicho borde también puede ser más grueso que el tejido retiniano adyacente (debido a la acumulación de líquido intrarretiniano) y estar ligeramente elevado sobre el plano del epitelio pigmentario. Normalmente, el AM tiene una morfología de “reloj de arena”, aunque la visualización de esta forma puede variar dependiendo de la orientación con la que se tome el corte en la OCT. En algunos casos, se puede encontrar en su borde una adhesión vítrea.

Los síntomas visuales en el estadio I o en un estadio II precoz incluyen metamorfopsias y disminución de la AV. La AV de los ojos en estadio I puede ayudar a predecir la progresión a lesión de espesor completo. La AV en la mayoría de los estadios 1 varía de 0,9 a 0,4. En una serie retrospectiva, si la AV era 0,5 o mejor, 23% de pacientes progresaban a AM en 2 años, mientras que si era de 0,4 o peor, lo hacían el 89% de los casos. *The Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group* encontraron hallazgos similares, ya que el estadio 1 con una AV de 0,4 a 0,25 tenía un 66% de progresión, respecto a AVs de entre 0,9 y 0,5 donde la progresión era del 30%.<sup>138</sup>

El estadio III presenta una pérdida de AV normalmente entre 0,25 a 0,1. Hay una fuerte correlación entre el diámetro del AM y la AV.<sup>139</sup>

### Diagnóstico Diferencial

Muchas lesiones pueden simular un AM o una lesión precursora. La lesión más común y erróneamente diagnosticada como AM, es la MER con pseudoAM (figura 49).<sup>140</sup>

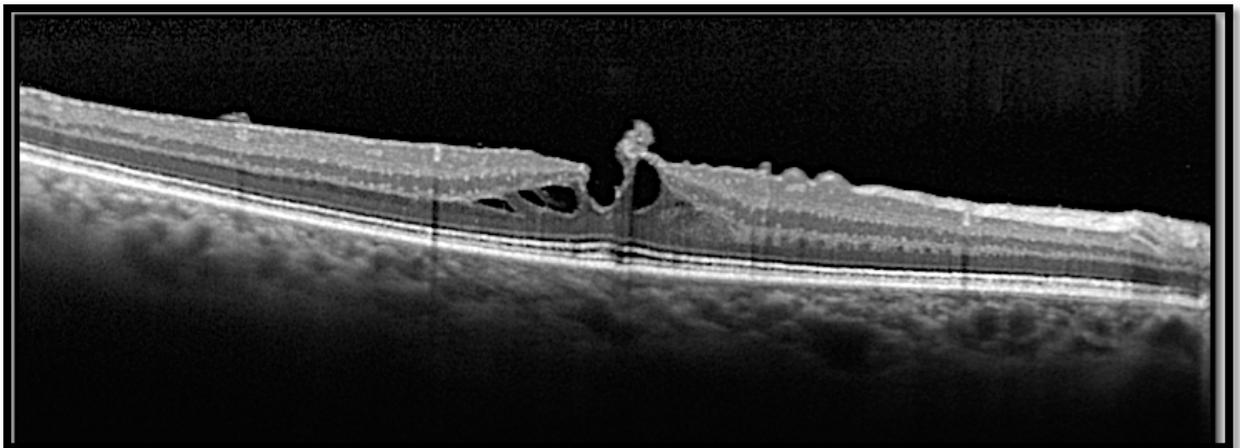


**Figura 49: Paciente con MER localizada en el centro de la mácula dando la apariencia de la formación de quistes intrarretinianos o AM.**

También hemos de considerar como diagnóstico diferencial los agujeros lamelares y el edema macular quístico crónico (figuras 50 y 51).



**Figura 50:** En la AGF se aprecia edema macular quístico que engloba todo el área yuxtafoveal. (Fuente: Atlas de retina de L.A Yannuzzi)



**Figura 51:** La OCT muestra edema en la plexiforme externa y en las capas internas de la retina. Se aprecia un quiste confluyente en la parte central que provoca una degeneración severa de las células de Müller.

Las lesiones en estadio I frecuentemente son infradiagnosticadas. Gass y Joondeph describen que sólo 1 de 18 pacientes es diagnosticado de estadio 1. Otras lesiones que pueden simular un AM incipiente incluyen la coriorretinopatía serosa central, la retinopatía solar y drusas centrales en la DMAE (figura 52).<sup>141</sup>



**Figura 52: A la izquierda se aprecia una retinografía de una CSC y a la derecha observamos múltiples drusas confluentes típicas de una DMAE. (Fuente: Atlas de retina de L.A Yannuzzi)**

#### **d) Nueva Clasificación del AM basada en OCT**

Estudios con OCT y observaciones de ecografía B dinámica demuestran que el proceso del DVP se inicia gradualmente en el polo posterior, alrededor de la fovea,<sup>26,27</sup> relativamente pronto, años antes de la aparición del anillo de Weiss. La adhesión a nivel de la papila y la mácula es más fuerte y, por tanto, la última en liberarse.

Los sistemas de estadiaje actuales utilizan los hallazgos de la OCT conservando los estadios biomicroscópicos de Gass.<sup>142</sup> Duker et al. han publicado recientemente una nueva clasificación internacional de la TVM y el AM.<sup>30</sup> Esta nueva clasificación se basa en la OCT como método más fiable y de rutina, pudiendo definirse anatómicamente, cuantitativamente y con una alta reproducibilidad. La clasificación se

basa en el tamaño del agujero, la presencia o ausencia de TVM y la causa (figura 53).

**AGUJERO MACULAR DE ESPESOR COMPLETO**

<i>Por tamaño</i>	Pequeño <250 micras Mediano >250 y 50 00 micras Grande >400 micras
<i>Por presencia de TVM</i>	Presente Ausente
<i>Por patogenia</i>	Primario (TVM) Secundario (otras causas)

**Figura 53: Clasificación de los AM según el IVTS.**

Según el tamaño del AM:

La medida de la mínima apertura del agujero predice el pronóstico del tratamiento anatómico, tanto sea con vitreolisis enzimática o con cirugía. Según esta medida, el AM puede ser pequeño, mediano o grande.

Se considera **pequeño** por debajo de 250 micras y este tamaño está basado en estudios que muestran que es relativamente frecuente el cierre espontáneo de estos agujeros, que el cierre con cirugía vitreorretiniana y taponamiento con gas tiene una tasa de éxito que se acerca al 100% y que son los agujeros que mejor responden a la vitreolisis enzimática. En el estudio multicéntrico aleatorizado que evaluó la eficacia de la vitreolisis enzimática con ocriplasmina en la TVM y en el AM (MIVI-TRUST Study Group), cerca del 60% de los AM con este tamaño y TVM se cerraban con inyección

única de ocriplasmina.<sup>91</sup>

Un agujero **mediano** se considera entre 250 y 400 micras y afecta a casi la mitad de los casos. Los estudios realizados en AM de este tamaño cifran el éxito anatómico con cierre del agujero en >90% de los casos. El tratamiento farmacológico también puede ser efectivo pero en menor porcentaje que con los AM pequeños.

Un agujero **grande** se considera cuando su diámetro menor es >400 micras y afecta a casi la mitad de los casos. La cirugía con pelado de MLI se asocia a una alta tasa de cierre anatómico (90-95%), pero la eficacia disminuye al 75% si no se disecciona la MLI. En los pocos casos de AM grandes tratados mediante vitreólisis farmacológica no se ha comunicado efectividad anatómica.

#### Según el estado del vítreo:

Se evalúa si existe **presencia** o **ausencia** de TVM y la amplitud de la adhesión. Se considera **focal** por debajo o igual a 1500 micras y **extensa** por encima de 1500 micras.<sup>30</sup> Solamente los AM con TVM pueden ser considerados para el tratamiento de la vitreólisis farmacológica.

#### Según la causa:

Según los criterios de OCT, un AM puede ser considerado primario (idiopático) cuando se produce por una tracción vítrea secundaria a desprendimiento anómalo de la hialoides posterior. Un AM secundario se produce por cualquier otra causa y no tiene TVM previa o concurrente. Sin embargo, la tracción vítrea también es muy importante en algunos AM considerados secundarios, como el AM traumático o el AM miópico. En el **AM traumático**, si bien el trauma contuso es el agente etiológico, se produce una compresión axial anteroposterior brusca que produce una expansión ecuatorial. La

deformación del globo ocular induce una onda de choque anteroposterior y se produce una tracción anteroposterior vítrea brusca. Esta tracción unida a la estrecha adherencia de la hialoides posterior a nivel foveal y a la debilidad foveal por ausencia de vasos y adelgazamiento retiniano, junto a la diferente elasticidad y resistencia al trauma de las diferentes estructuras oculares, produce en algunos casos un AM inmediato y en otros casos, un AM diferido unos días.<sup>143</sup>

En el **AM miópico** también se produce una contracción tangencial del córtex vítreo premacular, pero con unas características diferenciales respecto al AM idiopático: debido a la vitreosquisis posterior que sufren estos pacientes, se produce la formación de un engrosamiento hialoideo en la cara posterior del bolsillo precortical vítreo y una tracción anteroposterior que puede asociarse a retinosquisis, que aumenta por la presencia del estafiloma posterior muy común en miopía alta, y la atrofia coriorretiniana disminuye la adherencia de la unión entre retina y EPR.<sup>145</sup> Por todos estos factores, la efectividad en el tratamiento disminuye.

En un alto porcentaje de AM estadio III o IV de la clasificación de Gass, o de más de 400 micras de la nueva clasificación, se observa una MER que ejerce una tracción tangencial centrípeta y aumenta el tamaño del agujero. En estos pacientes, el único tratamiento posible es la cirugía con disección de MLI, que puede estar contraída debajo de la MER y evitar el cierre anatómico correcto. En estos casos no es útil la vitreolisis farmacológica.

## **5.- MATERIAL Y MÉTODOS**

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. Diseño del estudio y selección de la muestra**

#### **5.1.1. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, en el que se revisaron las características clínicas y anatómicas de todos los pacientes con AVM o TVM asociados o no a AM diagnosticados por OCT en el servicio de Oftalmología del hospital universitario Miguel Servet de Zaragoza desde el 1 de Diciembre del 2008 hasta el 31 de Mayo del 2015.

El diseño del estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA; figura 54).

Los datos fueron recogidos de forma que los pacientes no pudieron ser identificados y su información personal no quedó registrada.

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 10/12/2014, Acta Nº 20/2014 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Características clínicas asociadas a la adhesión y tracción vítreo-macular evaluadas por tomografía óptica de coherencia de dominio espectral**

**Investigador Principal: Antonio Ferreras Amez. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: diciembre/2014**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 10 de diciembre de 2014

Fdo:

  
Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**Figura 54: Aprobación del comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.**

### 5.1.2. Selección de la muestra

Todos los sujetos del estudio fueron recogidos de la base de datos del OCT Spectralis del Hospital universitario Miguel Servet. La muestra del estudio se dividió en dos grupos.

1. Grupo control: El grupo de individuos sanos (grupo control) fue seleccionado de forma aleatoria a partir de OCTs de sujetos sin patología macular, ni AVM, ni TVM ni AM. Se buscó que tuvieran una edad similar para hacer los grupos comparables.
2. Grupo de estudio: Pacientes con AVM, TVM o AM.

#### 5.1.2 a) Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los pacientes que presentaban en la OCT macular de alguno de sus ojos los siguientes hallazgos clínicos:

1. **AVM**, definida como separación vítrea perifoveal con permanencia de anclaje vítreomacular que no altera las características morfológicas de la fovea.
2. **TVM**, definida por la presencia de un DVP anómalo que provoca distorsión de la anatomía de la fovea.
3. **AM**.

#### 5.1.2 b) Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes con mala calidad de las imágenes de OCT (relación señal/ruido menor de 24).

Se excluyeron como grupo control a todos aquellos con patología retiniana.

Se consideró para el estudio un ojo de cada sujeto. En el caso de que un mismo paciente presentara patología de la IVR en ambos ojos, el criterio de selección que se instauró para la selección del ojo fue la gravedad de la patología;

de forma que entre un ojo con AVM versus TVM, se seleccionó el ojo con TVM y en el supuesto de encontrarnos ante un ojo con TVM versus AM, se decidió incluir el del AM. En el caso de que un paciente del grupo control tuviera los dos ojos sanos, se cogió uno de ellos de forma aleatoria.

## **5.2 Protocolo del estudio**

El estudio clínico se realizó en las consultas de oftalmología del Hospital universitario Miguel Servet donde se revisaron todos los OCTs obtenidos con Spectralis entre el 1 de Diciembre del 2008 y el 31 de Mayo de 2015.

Todos los pacientes que constituyen el estudio, fueron examinados, al menos, una vez con OCT Spectralis en el periodo descrito anteriormente. Los pacientes con patología de la IVR, fueron evaluados utilizando el protocolo de adquisición Fast macular, que consiste en el rastreo de un área macular de 6x6 mm con una resolución de 128 escáneres B. Se compensaron los errores refractivos de cada paciente mediante el sistema de enfoque para obtener imágenes de buena calidad.

Para minimizar los posibles movimientos de los pacientes durante cada exploración, el Spectralis, incorpora el sistema Eye-tracking que captura la imagen seleccionada de mejor calidad y la obtiene. De esta manera se intenta disminuir los artefactos.

La sistemática de la revisión se estableció de la siguiente manera:

1.- El orden de revisión fue alfabético por apellido. Se comenzó por la letra "A" y se terminó por la "Z".

2.- De cada paciente se revisaron todos los OCTs que tenían hasta la fecha, seleccionando siempre el último realizado y, en el caso de que fuera de mala calidad, se seleccionó el inmediatamente anterior con buena señal.

3.- De los pacientes del grupo control se obtuvo, únicamente, la imagen infrarroja y las medidas de espesor macular del área ETDRS (figura 55).

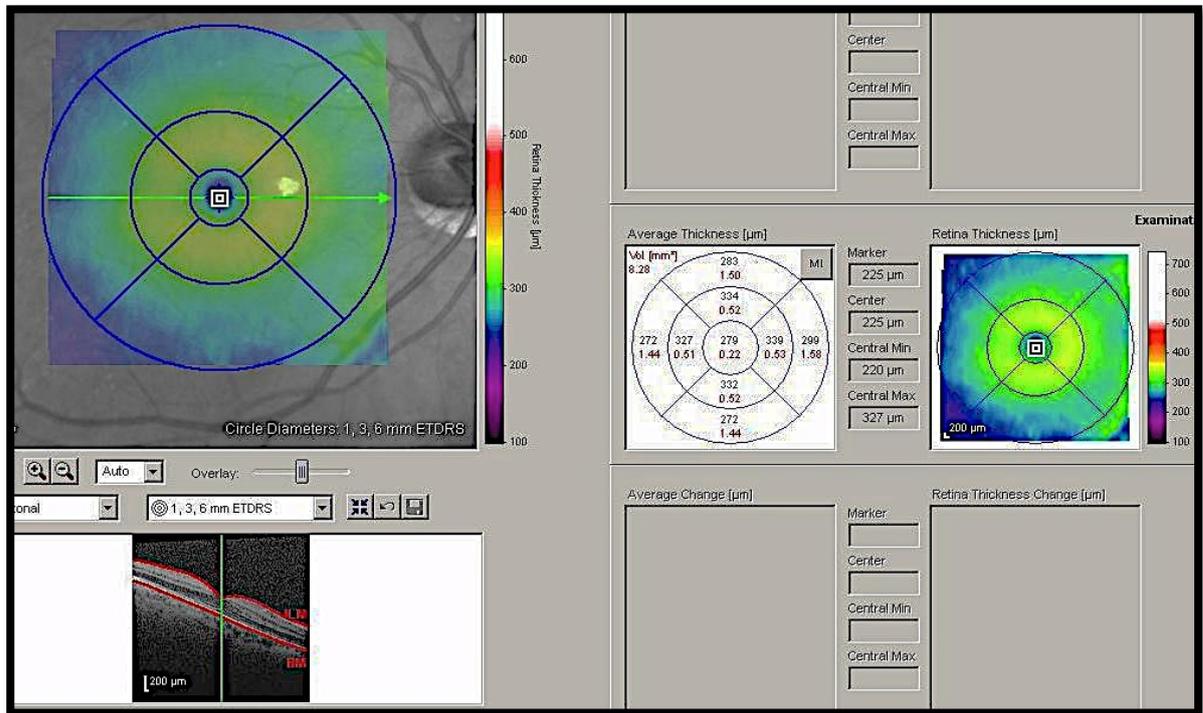
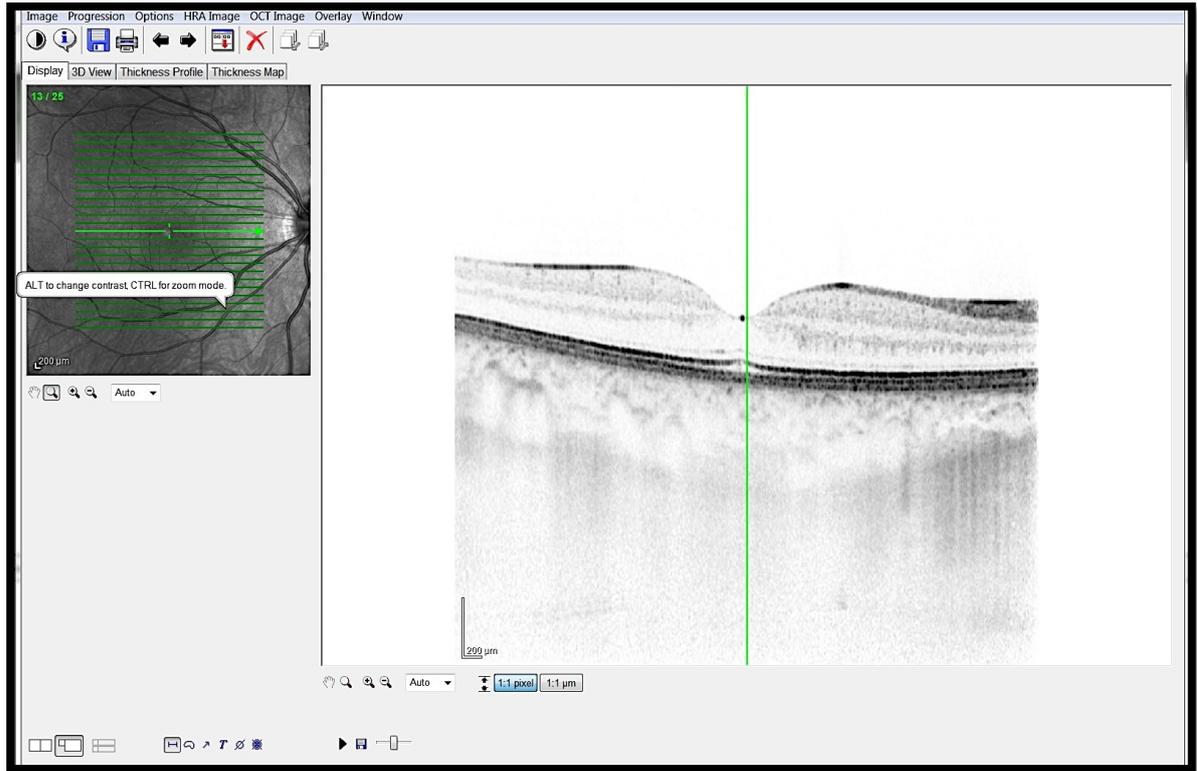


Figura 55: Pantalla de análisis del espesor macular con Spectralis

4.- Del grupo de estudio se obtuvieron los siguientes datos:

a) *A-Scan*: se apreció la patología de la IVR (AVM, TVM, AM) en la que se mide mediante la herramienta “caliper” la extensión de la AVM, TVM y AM respectivamente. El protocolo de medición se estandarizó, de forma que los AM se midieron en la zona más estrecha y las AVM y TVM en el área donde termina el contacto entre la hialoides posterior y la MLI (figuras 56 y 57).



**Figura 56:** Imagen donde se aprecia la imagen infrarroja del FO a la izquierda y a la derecha imagen de OCT donde se mide, mediante el “caliper”, la extensión de la patología vitreoretiniana.

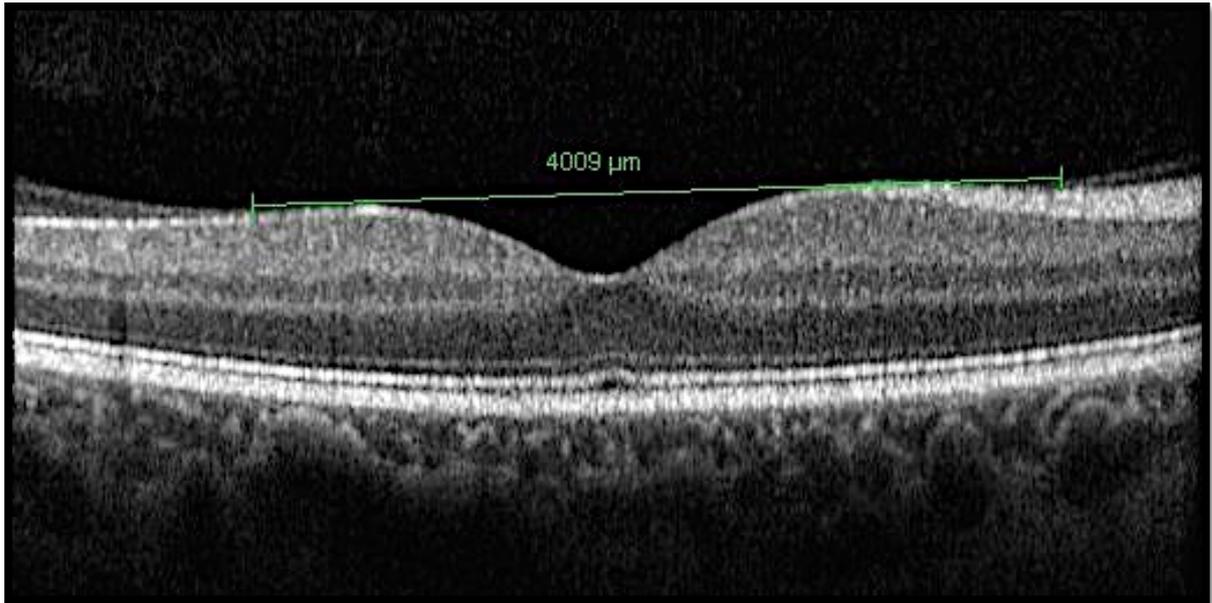


Figura 57: Imagen de OCT que muestra las medición realizada con la herramienta “caliper”.

b) Se recogieron, de la misma forma que en el grupo control, los espesores maculares del área ETDRS (figura 55).

### **5.3 Recogida de datos**

Se creó una base de datos a partir de una tabla Excel (Microsoft, Redmon, WA; EEUU). Esta tabla recogió las siguientes variables:

- Primer bloque: datos demográficos y anamnesis.
- Segundo bloque: resultados de la exploración oftalmológica.
- Tercer bloque: resultados de la OCT.
- Cuarto bloque: valoración de las retinografías.
- Quinto bloque: clasificación en grupos diagnósticos

#### **5.3.1. Bloque 1: Datos demográficos y anamnesis**

Se recogieron sexo, ojo a estudio, y fecha de nacimiento.

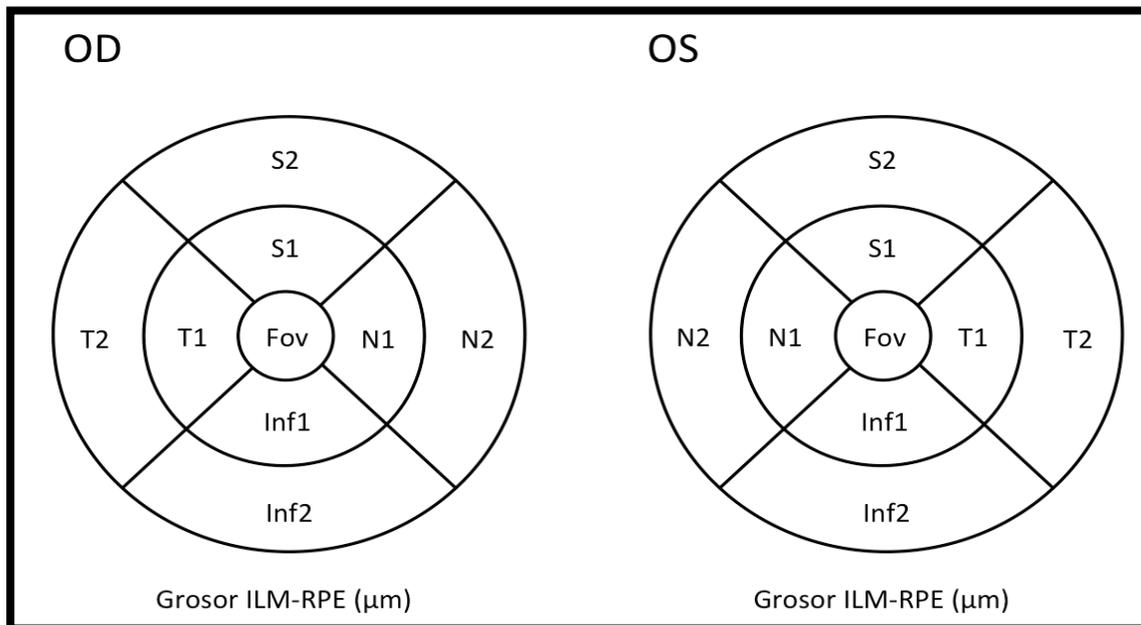
**5.3.2. Bloque 2: historia clínica y exploración oftalmológica**

En caso de estar disponibles (registros en el OCT), se añadieron a la base de datos las siguientes variables:

- Mejor agudeza visual corregida (Snellen).
- Defecto refractivo (D).
- Aspecto del cristalino. Si había catarata, se registró su estado según el Lens Opacities Classification System (LOCS) III.<sup>145</sup>

**5.3.3. Bloque 3: Resultados de la exploración macular con OCT**

Para simplificar el análisis estadístico, las medidas de la OCT fueron alineadas de acuerdo con la orientación de un ojo derecho (OD; figura 59), de manera que los ojos izquierdos fueron convertidos a un formato de OD. Se midió las micras de la AVM, TVM o apertura del AM con la regla de medición del software del OCT (figura 58).



**Figura 58: Codificación de los espesores maculares según la lateralidad del ojo evaluado.**

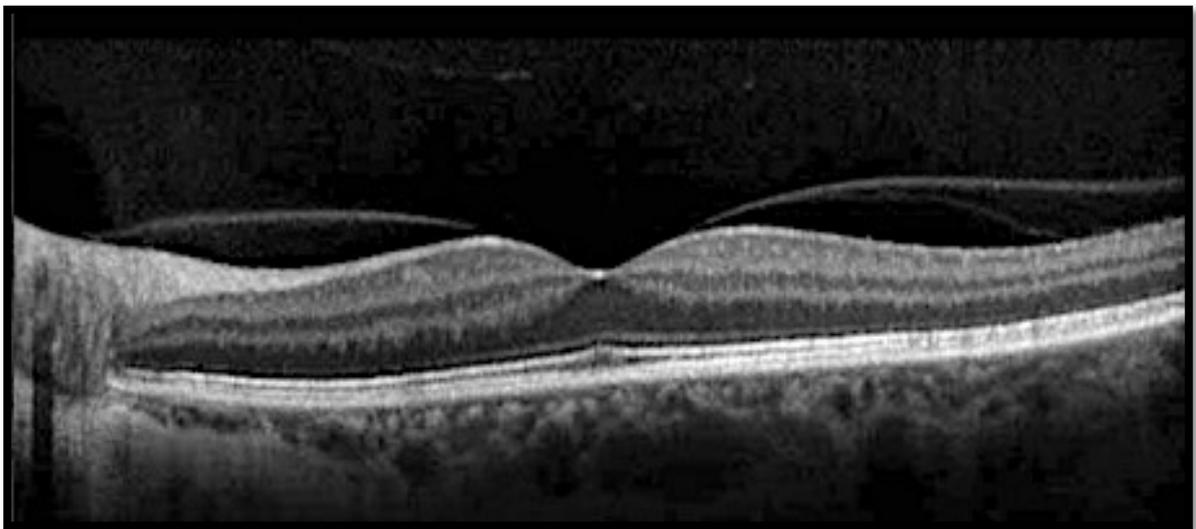
Del Fast Macular se registró el espesor foveal central y los 8 espesores maculares de las áreas ETDRS.

En el protocolo de alta definición se evaluó la presencia de AVM, TVM, o AM y se registró en la base de datos. Además se clasificaron según la clasificación del grupo internacional para el estudio de la interfase vítreo-macular.<sup>30</sup>

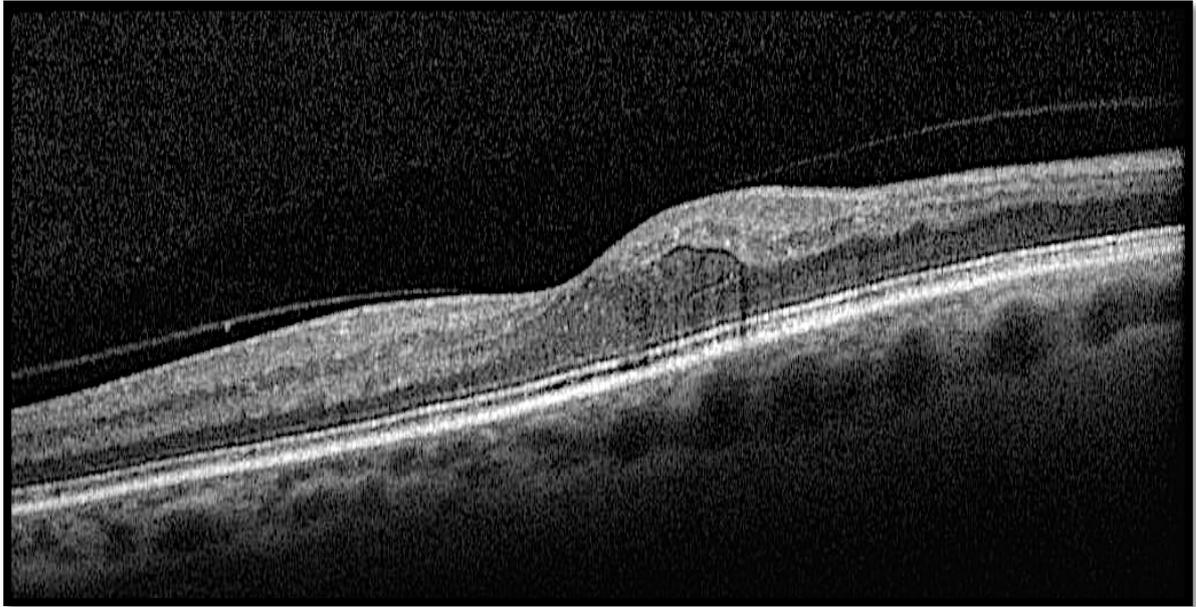
**1. AVM:**

a. Focal:  $\leq 1500 \mu\text{m}$  (figura 59).

b. Difusa:  $>1500 \mu\text{m}$  paralela al EPR y puede incluir zonas de dehiscencia (figura 60).



**Figura 59: Se aprecia una AVM focal de menos de 1500 micras**

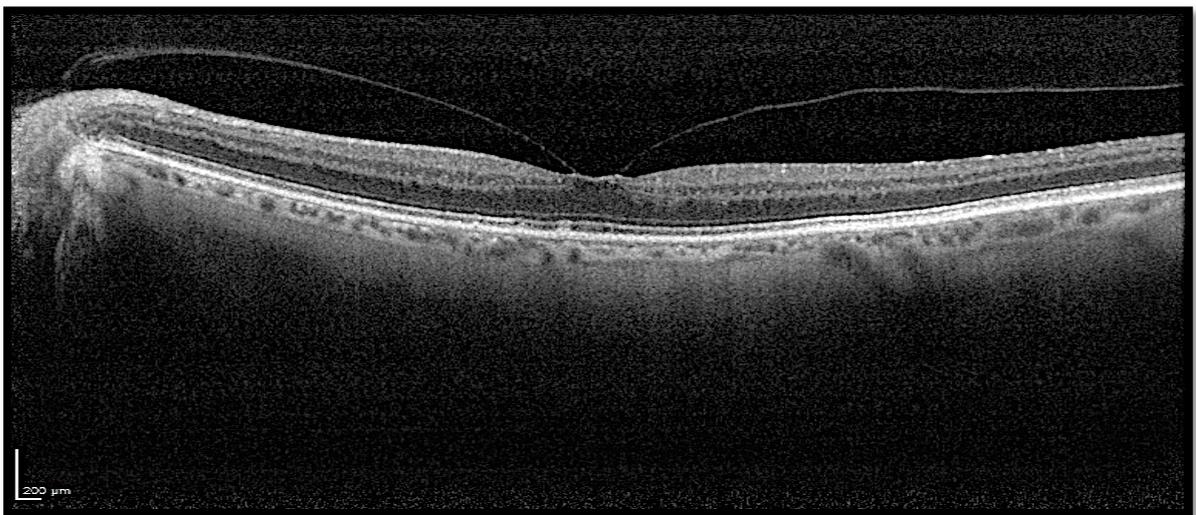


**Figura 60:** Se aprecia una AVM difusa de más de 1500 micras.

## 2. TVM:

a. Focal:  $\leq 1500 \mu\text{m}$  (figura 61).

b. Difusa:  $>1500 \mu\text{m}$ , paralela al EPR y puede incluir zonas de dehiscencia (figura 62).



**Figura 61:** OCT que muestra una TVM focal sin patología concomitante y pérdida de la arquitectura foveal.



Figura 62: En la imagen se aprecia una TVM difusa con edema macular asociado.

**3.AM:**

- a. AM pequeño ( $\leq 250 \mu\text{m}$ ) con TVM (figura 63).
  - b. AM mediano ( $\leq 400 \mu\text{m}$ ) con TVM (figura 64).
  - c. AM grande ( $>400 \mu\text{m}$ ) con TVM (figura 65).
5. AM sin TVM.

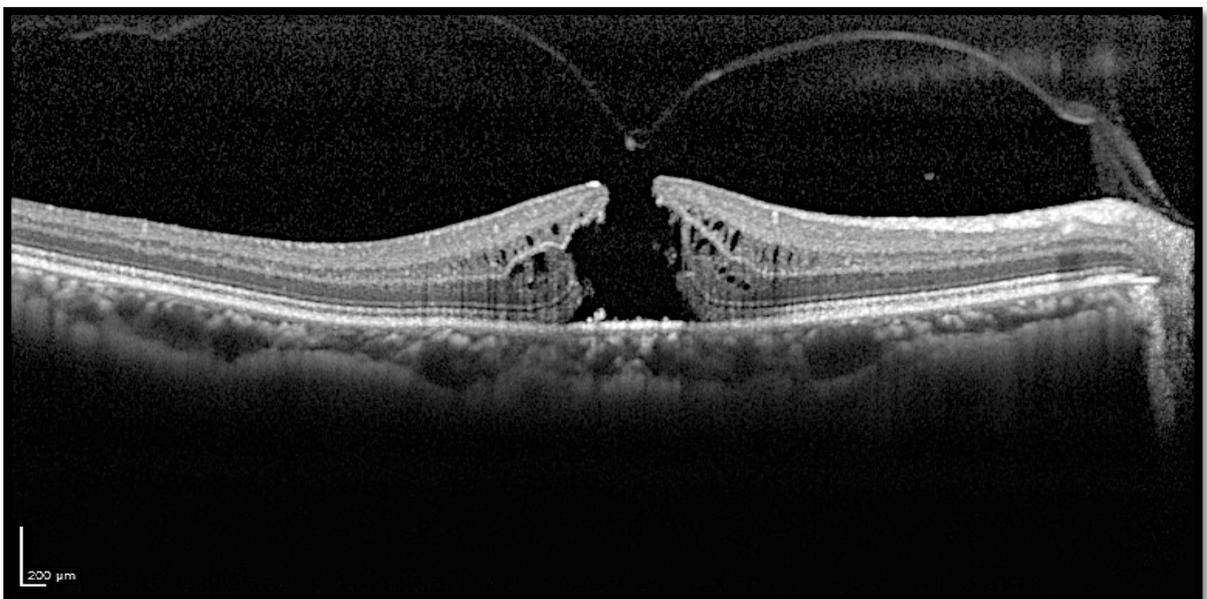


Figura 63: AM pequeño con desprendimiento completo de la hialoides posterior.

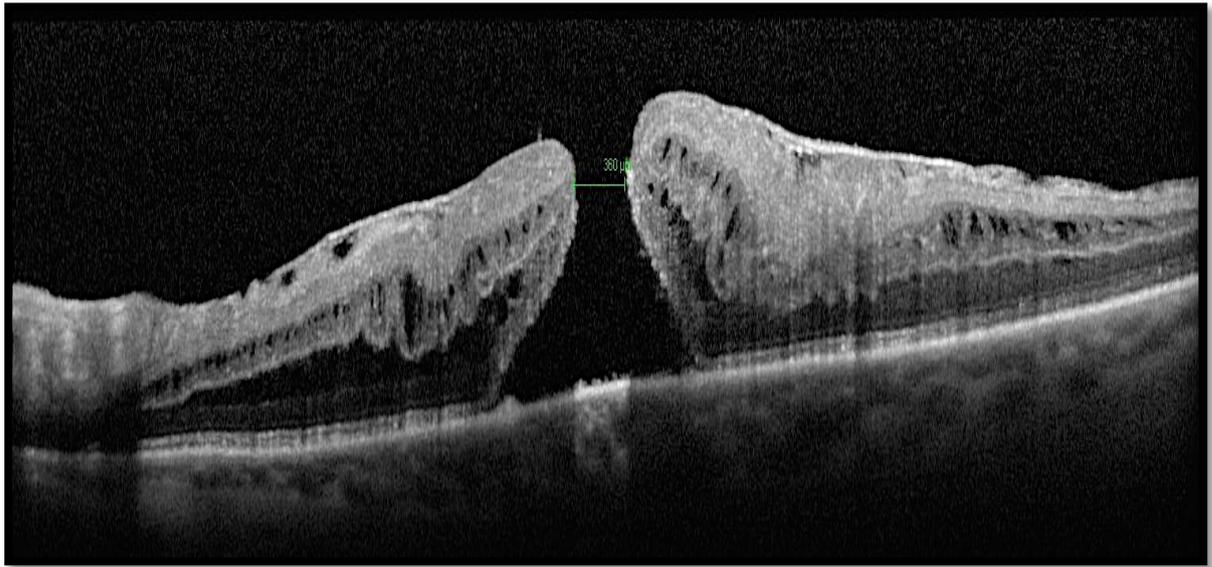


Figura 64: AM mediano con MER asociado.

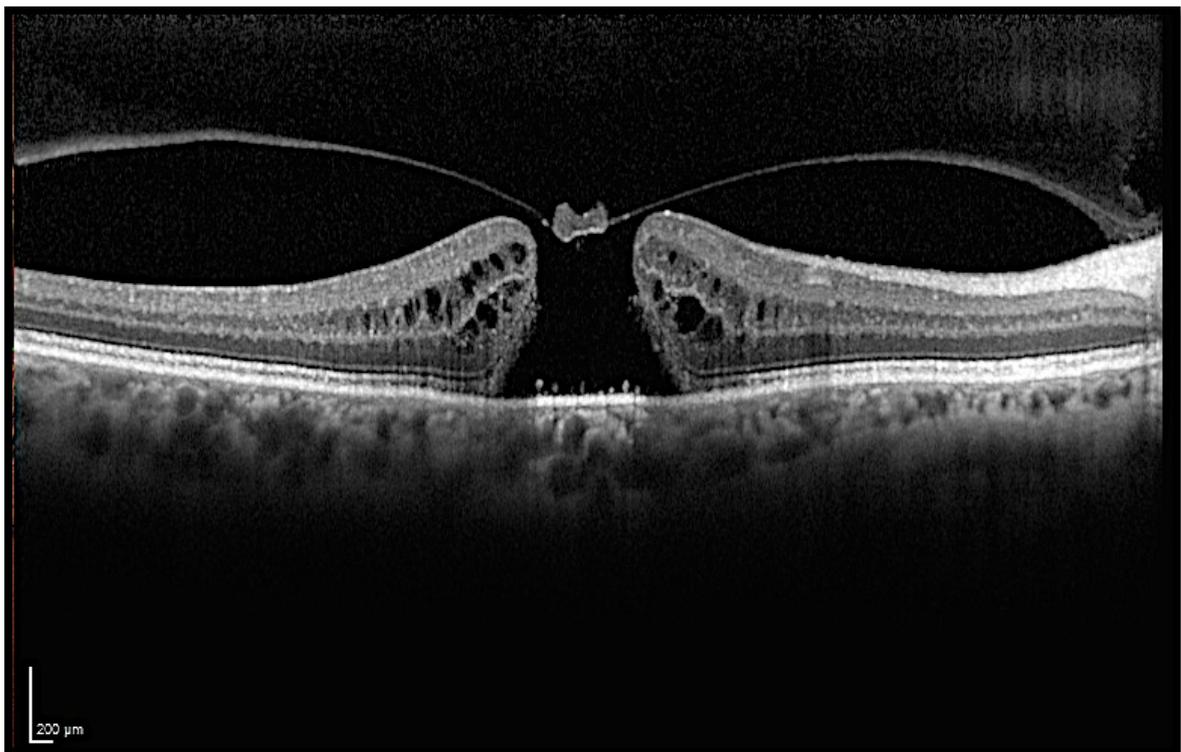


Figura 65: AM grande con despegamiento de la hialoides posterior y quistes intrarretinianos.

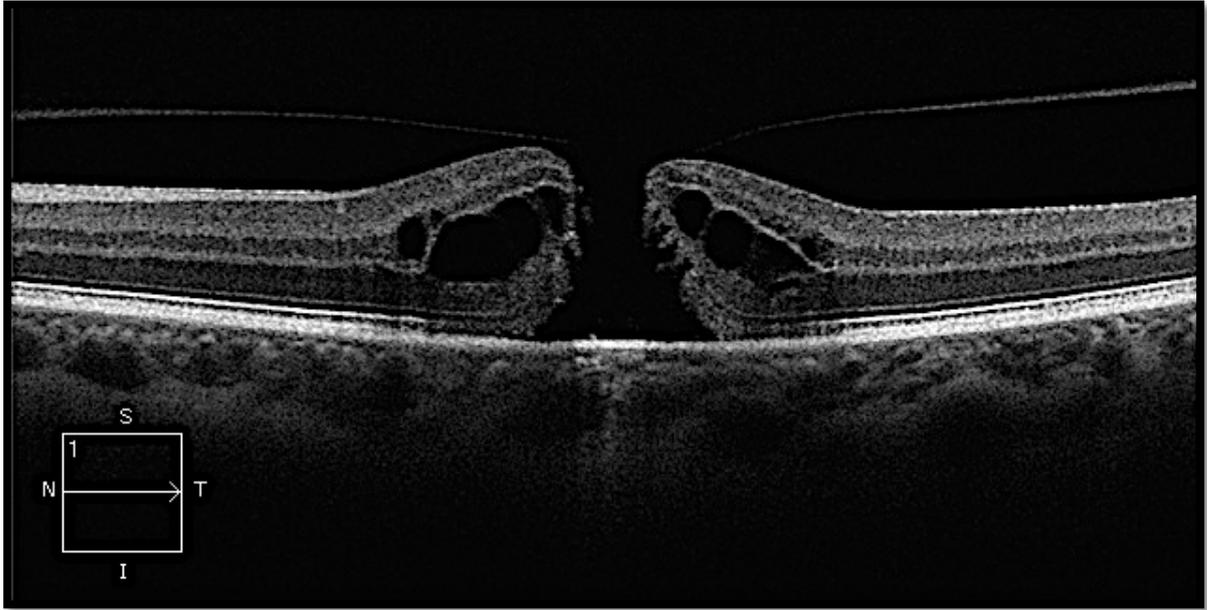


Figura 66: AM grande con TVM asociada y quistes intrarretinianos.

4. **AM lamelar:** AM de espesor parcial con fotorreceptores íntegros en la base (figura 67).

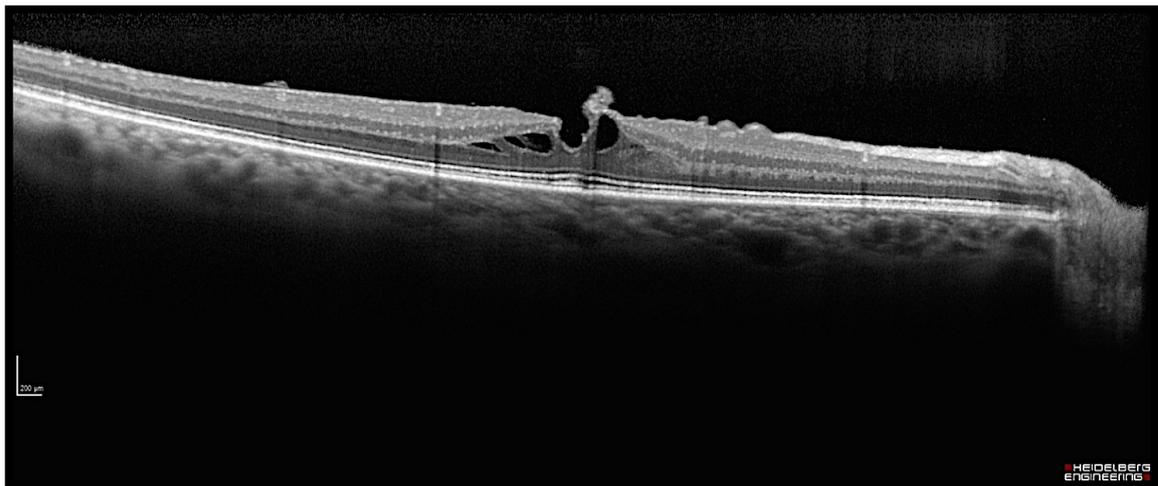
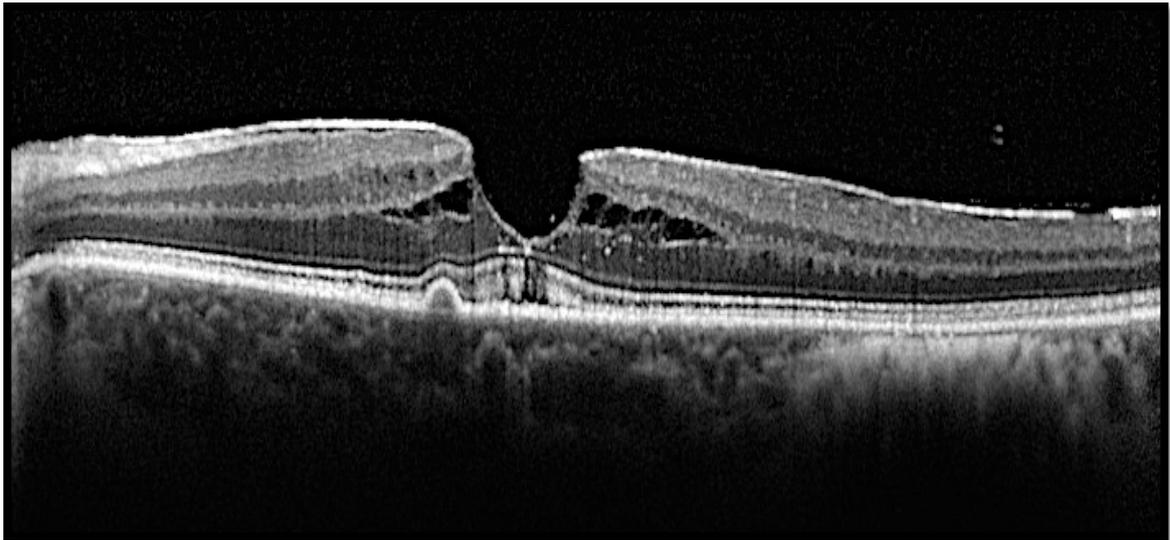


Figura 67: Imagen que muestra un AM lamelar.

5. **Pseudoagujero macular:** levantamiento de los bordes de la fóvea por la presencia de una MER con apertura central. Aspecto cupuliforme del contorno macular central sin pérdida de tejido retiniano y espesor foveal central próximo a la normalidad (figura 68).



**Figura 68: OCT que muestra un pseudoagujero macular con MER y quistes.**

#### 5.3.4. Bloque 4: Valoración de la imagen infrarroja de FO

Se registró la presencia de:

- DMAE seca (presencia de drusas).
- DMAE húmeda.
- Retinopatía diabética.
- Edema macular visible en retinografía.
- AM.
- MER.
- Desprendimiento de retina
- Otros hallazgos.

#### 5.3.5. Bloque 5: Clasificación en grupos diagnósticos

Asignación de la muestra a uno de los 4 grupos del estudio: controles, AVM, TVM y AM.

## **5.4 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa IBM SPSS (versión 22; IBM Corporation, Somers, NY, EEUU) y MedCalc. 11.0.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica), tras importar la base de datos creada en Excel a los mismos.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa MedCalc, ajustando el error de tipo 1 a 0,01 (comparaciones múltiples) y buscando una potencia del 95%.

### **5.4.1. Estadística descriptiva**

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se utilizaron la media y la desviación estándar.

### **5.4.2 Estadística analítica**

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las diferentes variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S de 1 muestra). Como todas las variables analizadas siguieron una distribución normal, se compararon las diferencias entre medias mediante t de Student o ANOVA (más de dos grupos; análisis post hoc con el test de Sheffé). Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

Las variables cualitativas se compararon mediante el test de Chi cuadrado, aceptando el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ . La relación entre variables cuantitativas se evaluó mediante tests de correlación de Pearson y regresión lineal.

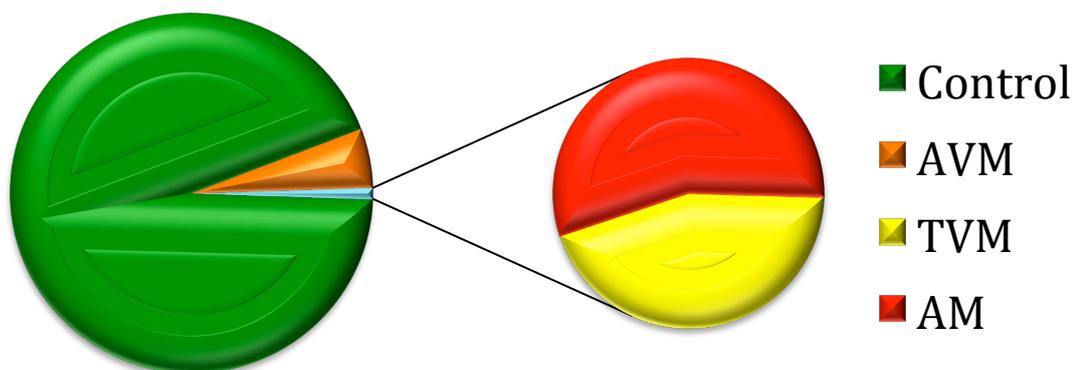
## **6.-RESULTADOS**

## **6.RESULTADOS**

### **6.1. Estadística Descriptiva**

#### *6.1.1. Características de la muestra a estudio*

En los análisis estadísticos se incluyeron un total de 13.898 sujetos divididos en 4 grupos: 13.024 sujetos controles o libres de patología de la IVR (93,7%). 746 con AVM (5,3%), 62 con TVM (0,4%) y 66 con AM (0,5%), (figura 69).



**Figura 69:** Figura donde se aprecian las frecuencias de los diferentes grupos de estudio.

La tabla 1 muestra las características clínicas de la muestra del estudio

<b>Genero/ lateralidad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
<b>Mujeres / varones</b>	7821 / 6077	56,3 / 43,7	0,010
<b>OD / OI</b>	7039 / 6859	50,65 / 49,35	0,031
<b>N</b>	13898	100	

**Tabla 1: Relación género y lateralidad de todos los participantes en el estudio. (Chi cuadrado).**

N= número total; %= porcentaje; OD= ojo derecho; OI= ojo izquierdo.

En el estudio participaron un total de 13.898 ojos de 13.898 sujetos, 7.821 mujeres frente a 6.077 varones. 7.039 fueron ojos derechos y 6859 ojos izquierdos. La edad media de los participantes fue de  $63,65 \pm 18,05$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad y estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## 6.1.2 Estadística descriptiva por grupos

## a) Edad

<b>EDAD</b>	<b>Mínima</b>	<b>Máxima</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>N</b>
<b>Controles</b>	18	106	63,88	18,30	13024
<b>AVM</b>	23	96	58,09	12,77	746
<b>TVM</b>	52	91	73,76	9,07	62
<b>AM</b>	26	94	71,62	11,32	66

Tabla 2: Tabla comparativa de la EDAD entre los diferentes grupos de estudio

DE= Desviación estándar; N= número total

El grupo control estuvo formado por 13024 pacientes cuya edad mínima fue de 18 años y la máxima de 106 años. La edad media fue de  $63,9 \pm 18,3$  años. El grupo de AVM estuvo formado por 746 pacientes, siendo la edad mínima de 23 años y la máxima de 96 años. La edad media fue de  $58,1 \pm 12,8$  años. En el grupo de las TVM hubo 62 pacientes, la edad mínima fue de 52 años y la máxima de 91. La edad media de este grupo fue de  $73,8 \pm 9,1$ . En el grupo de los AM, se encontraron 66 pacientes, con una edad mínima de 26 años y una máxima de 94. La edad media de este grupo fue de  $71,6 \pm 11,3$  años.

<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>	<b>p</b>
<b>Control</b>	<i>AVM</i>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>TVM</i>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>AM</i>	<b>0,006</b>
<b>AVM</b>	<i>control</i>	<b>0,001</b>
	<i>TVM</i>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>AM</i>	<b>&lt;0,001</b>
<b>TVM</b>	<i>control</i>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>AVM</i>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>AM</i>	<b>0,653</b>
<b>AM</b>	<i>control</i>	<b>0,006</b>
	<i>AVM</i>	<b>0,001</b>
	<i>TVM</i>	<b>0,653</b>

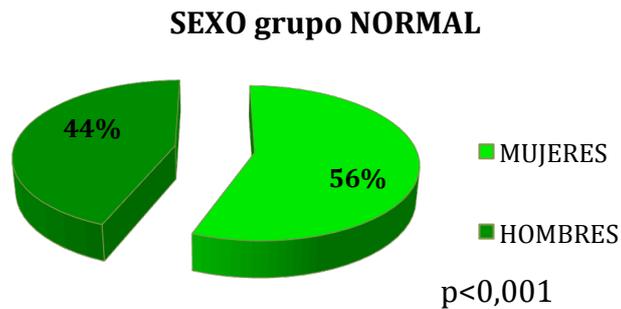
**Tabla 3 : Comparación múltiple mediante ANOVA de la edad entre los diferentes grupos de estudio.**

En cuanto a la comparación de edad entre los diferentes grupos del estudio (tabla 3) no se hallaron diferencias entre el grupo de AM con respecto al grupo control y al grupo de TVM.

**b) Género**

❖ **Grupo control**

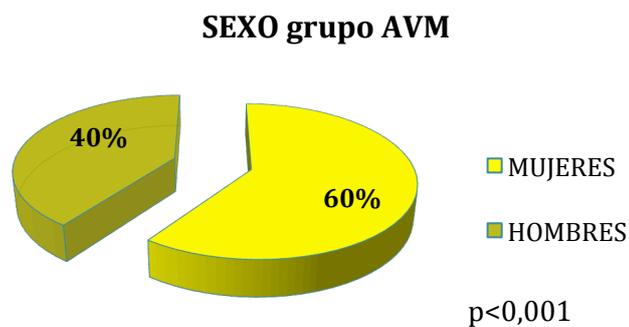
En el grupo control (figura 70) hubo un número total de 13024 pacientes, de los cuales 7291 (56%) fueron mujeres y 5733 (44%) fueron hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).



**Figura 70 : Gráfico comparativo respecto al SEXO en el grupo control (chi cuadrado).**

❖ **Grupo AVM**

En el grupo de AVM (figura 71) hubo un número total de 746 pacientes, de los cuales 299 fueron mujeres (40%) frente a 447 hombres (60%) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).



**Figura 71: Gráfico comparativo respecto al SEXO en el grupo con AVM (chi cuadrado).**

❖ Grupo TVM

En el grupo de TVM (figura 72) hubo un número total de 62 pacientes, de los cuales 25 fueron mujeres (41%) frente a 37 hombres (59%) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).



Figura 72: Gráfico comparativo respecto al SEXO en el grupo con TVM (chi cuadrado).

❖ Grupo AM

En el grupo de AM (figura 73) hubo un número total de 66 pacientes, de los cuales 20 fueron mujeres (30%) frente a 46 hombres (66%) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).



Figura 73: Gráfico comparativo respecto al SEXO en el grupo con AM (chi cuadrado).

### c) Lateralidad

Respecto a la lateralidad de la muestra a estudio (figura 74), observamos que en el grupo control y en el de TVM, no existen diferencias respecto a la lateralidad. Sin embargo, en los grupos de AVM y AM se aprecian diferencias: en el grupo de AVM, se aprecia un mayor número de ojos derechos (53,2%) y en el grupo de AM de ojos izquierdos (60,6%).

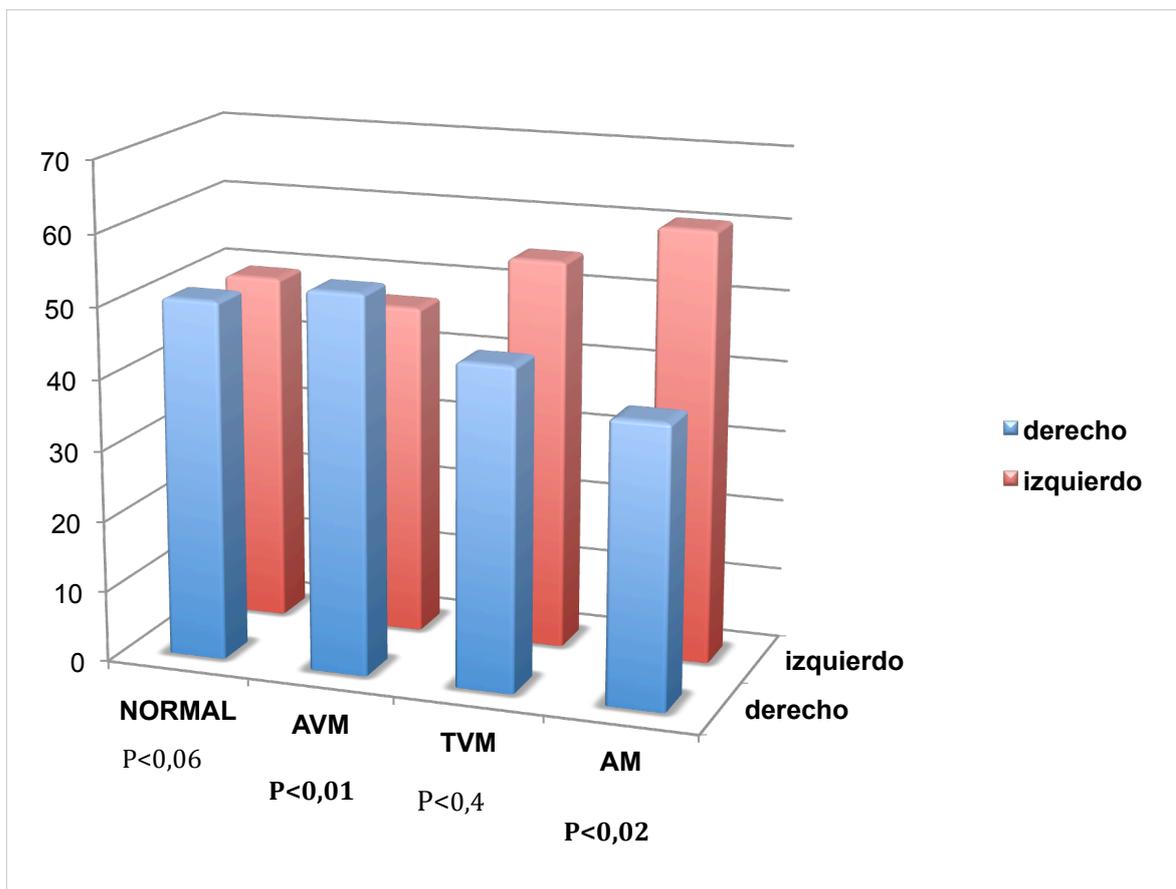


Figura 74: Figura donde se aprecia, por grupos, la lateralidad de la muestra. Comparación mediante chi cuadrado.

**d) Tamaño del AM, AVM y TVM**

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>Extensión AVM</b> ( $\mu\text{m}$ )	188	5100	3075,96	1080,13
<b>Extensión TVM</b> ( $\mu\text{m}$ )	90	3458	873,15	801,03
<b>Tamaño AM</b> ( $\mu\text{m}$ )	53	1144	485,08	223

**Tabla 4: Se muestra tamaño mínimo ,máximo y medio de las patologías de la interfase vitreomacular analizadas en nuestro estudio.**

$\mu\text{m}$ = micras

Analizamos el tamaño de las patologías de la IVM a estudio con los siguientes resultados: la extensión mínima de las AVMs fue de 188  $\mu\text{m}$  y la máxima de 5100  $\mu\text{m}$ . La extensión media fue de 3075,96  $\pm$  1080,13  $\mu\text{m}$ . La extensión de las TVM fue de 90  $\mu\text{m}$  a 3458  $\mu\text{m}$ . La media fue de 873,15  $\pm$  801,03  $\mu\text{m}$ . El tamaño mínimo de AM fue de 53  $\mu\text{m}$  y el máximo de 1144  $\mu\text{m}$ . El tamaño medio de los AM fue de 485,08  $\pm$  223  $\mu\text{m}$ .

### 6.1.3. Espesores maculares medidos con OCT Spectralis

El OCT Spectralis presenta los espesores maculares en 9 cuadrantes correspondientes a las 9 áreas ETDRS que son: central (central), superior interior (sup-1), nasal interior (Nas-1), Inferior interior (Inf-1), Temporal interior (Temp-1), Superior exterior (Sup-2), Nasal exterior (Nas-2), Inferior exterior (Inf-2), Temporal exterior (Temp-2).

**Grupo Control**

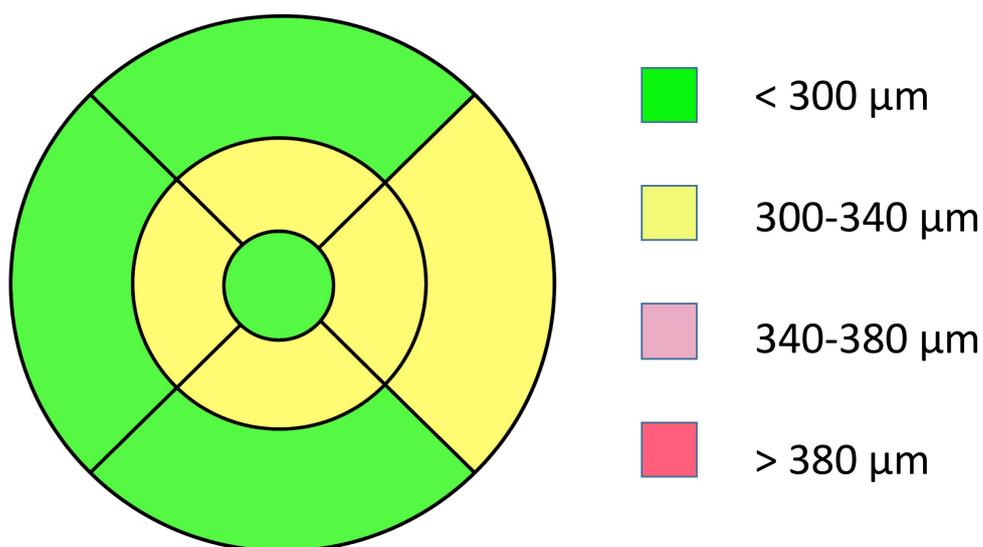
Control	Mínimo (µm)	Máximo (µm)	Media (µm)	Desviación estándar
M central	191	363	<b>276,03</b>	28,28
M Sup-1	274	392	337,41	20,42
M Nas-1	287	432	<b>339,27</b>	21,99
M Inf-1	281	477	335,08	24,72
M Temp-1	183	387	327,29	21,55
M Sup-2	257	398	299,31	21,14
M Nas-2	261	366	308,96	23,62
M Inf-2	232	438	289,45	25,95
M Temp-2	232	327	284,81	18,50
N	13024			

**Tabla 5: Espesores maculares máximos, mínimos y medio de las 9 áreas ETDRS correspondientes al grupo control.**

M central = espesor macular central; M Sup-1= espesor macular superior interior; M Nas-1= espesor macular nasal interno; M Inf-1= espesor macular inferior interno; M Temp-1= espesor macular temporal interno; M Sup-2= espesor macular superior externo; M Nas-2= espesor macular nasal externo; M Inf-2= espesor macular inferior externo y M Temp-2= espesor macular temporal externo; N=muestra; µm=micras.

En el grupo (tabla 5) se aprecia un espesor macular central de  $276 \pm 28,3$  µm. El área más engrosada la encontramos en el cuadrante nasal interior con un espesor de  $335 \pm 24,7$  µm y el área menos engrosada correspondió al espesor central.

En la figura 75 los espesores maculares se presentan en diferentes colores. En color verde se representan los espesores  $<300$  µm, en color amarillo los espesores comprendidos entre  $300-340$  µm, en color rosa los espesores entre  $340-380$  µm y  $>380$  µm de color rojo.



**Figura 75:** Mapa ETDRS donde se aprecian las diferencias entre los espesores maculares en el grupo control.

### Grupo AVM

En el grupo AVM, como se observa en la tabla 6 (y figura 76), se encontró un espesor macular central de  $288,7 \pm 45,7 \mu\text{m}$ . El área más engrosada correspondió al cuadrante nasal interior, al igual que en el grupo control, con un espesor de  $344,9 \pm 28,8 \mu\text{m}$  y el área menos engrosada correspondió al área temporal exterior con un espesor de  $284,6 \pm 24,2 \mu\text{m}$ .

AVM	Mínimo ( $\mu\text{m}$ )	Máximo ( $\mu\text{m}$ )	Media ( $\mu\text{m}$ )	Desviación estándar
M central	146	672	<b>288,67</b>	45,67
M Sup-1	224	802	343,17	37,37
M Nas-1	236	525	<b>344,90</b>	28,88
M Inf-1	240	654	338,93	31,88
M Temp-1	210	541	331,87	28,89
M Sup-2	207	657	301,38	30,02
M Nas-2	193	518	310,58	25,58
M Inf-2	227	586	288,54	28,93
M Temp-2	202	549	<b>284,58</b>	24,19
N	746			

Tabla 6: Espesores maculares máximos, mínimos y medio de las 9 áreas ETDRS correspondientes al grupo AVM.

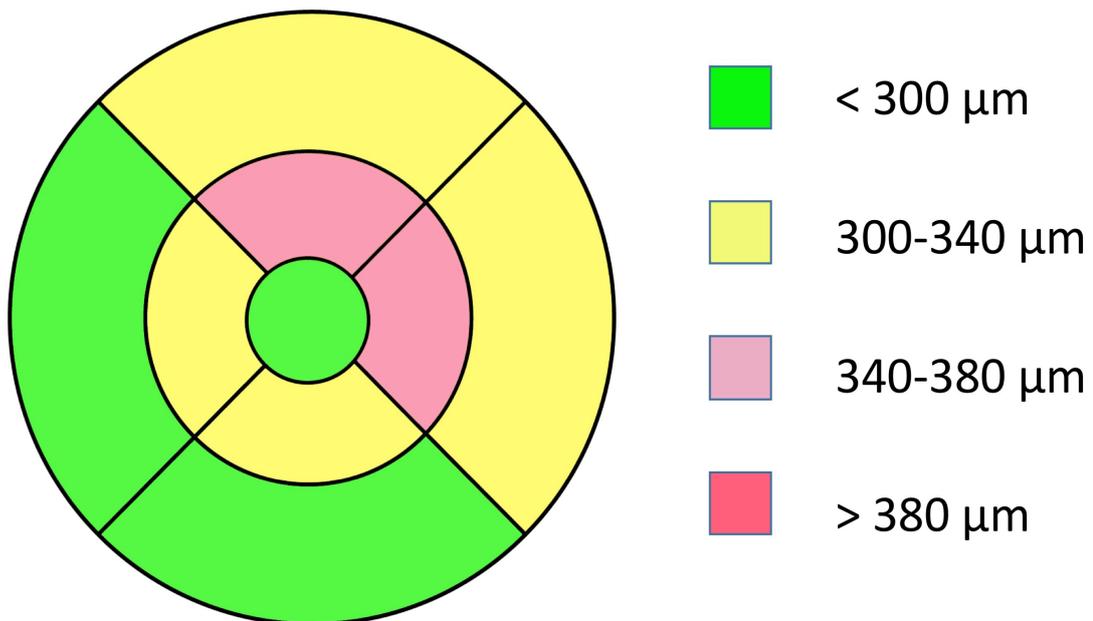


Figura 76: Mapa ETDRS donde se aprecian las diferencias entre los espesores maculares en el grupo AVM.

**Grupo TVM**

En el grupo TVM (tabla 7 y figura 77) se observó un espesor macular central de  $325,15 \pm 74 \mu\text{m}$ . El cuadrante nasal interior es el más engrosado, con un espesor de  $346,6 \pm 46,4 \mu\text{m}$ ; mientras que el área menos engrosada corresponde al cuadrante inferior exterior con un espesor de  $286,5 \pm 38,2 \mu\text{m}$ .

TVM	Mínimo ( $\mu\text{m}$ )	Máximo ( $\mu\text{m}$ )	Media ( $\mu\text{m}$ )	Desviación estándar
M central	232	608	<b>325,15</b>	73,92
M Sup-1	259	485	342,95	44,26
M Nas-1	263	495	<b>346,58</b>	46,38
M Inf-1	235	497	335,31	37,85
M Temp-1	261	571	332,90	50,08
M Sup-2	220	569	308,15	59,13
M Nas-2	239	384	305,63	26,68
M Inf-2	212	500	<b>286,55</b>	38,18
M Temp-2	227	449	287,89	41,29
N	62			

Tabla 7: Espesores maculares máximos, mínimos y medio de las 9 áreas ETDRS correspondientes al grupo TVM

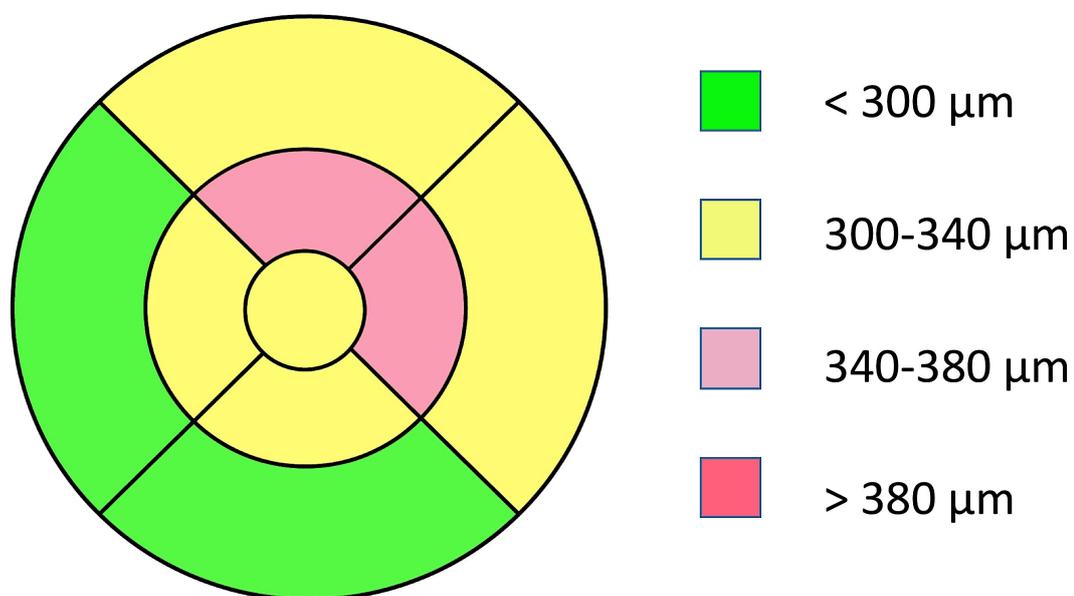


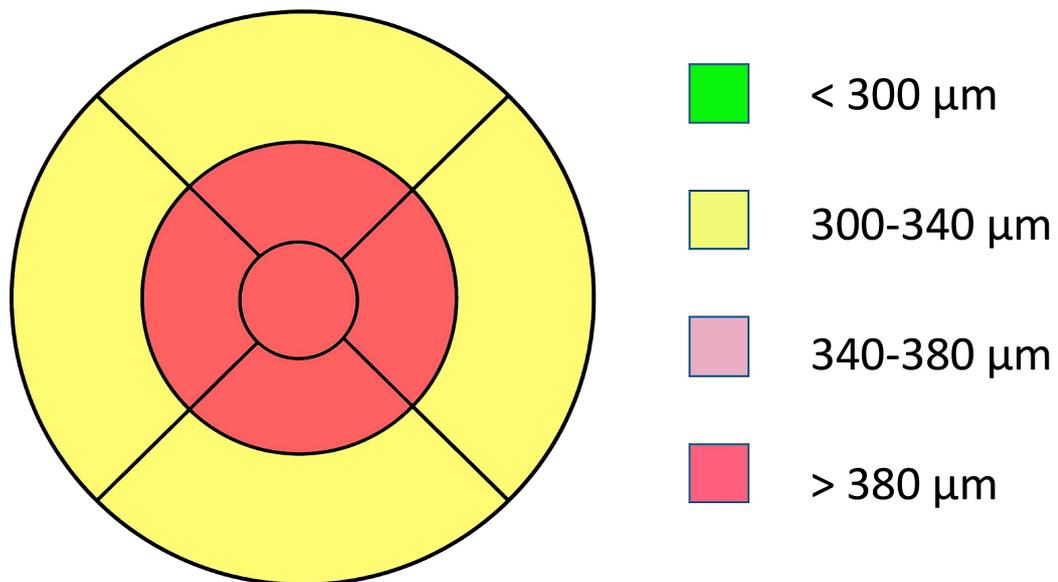
Figura 77: Mapa ETDRS que muestra las diferencias de espesores maculares en el grupo TVM.

**Grupo AM**

AM	Mínimo (µm)	Máximo (µm)	Media (µm)	Desviación estándar
M central	206	927	<b>398,77</b>	131,38
M Sup-1	240	1027	<b>381,30</b>	110,04
M Nas-1	223	937	409,67	123,45
M Inf-1	246	779	397,17	99,70
M Temp-1	256	832	392,47	119,64
M Sup-2	242	654	323,77	83,44
M Nas-2	245	678	327,69	65,44
M Inf-2	235	515	310,38	51,33
M Temp-2	221	760	<b>306,91</b>	91,34
N	66			

**Tabla 8: Espesores maculares máximos, mínimos y medio de las 9 áreas ETDRS correspondientes al grupo AM**

La tabla 9 (y figura 78), muestra un espesor macular central de  $398,77 \pm 131,8$  µm en el grupo AM. El cuadrante nasal interior fue el más engrosado, al igual que en el resto de grupos de estudio, con un espesor de  $409,7 \pm 123,45$  µm y el área menos engrosada fue el cuadrante temporal exterior con un espesor de  $306,9 \pm 91,3$  µm.



**Figura 78: Mapa ETDRS donde se aprecian las diferencias entre los espesores maculares en el grupo AM.**

## 6.2. Estadística analítica

### 6.2.1. Comparación de espesores maculares entre los diferentes grupos de estudio medidos con OCT Spectralis

#### ❖ Espesor macular central

Cuando se compara el espesor macular central (EMC) entre todos los grupos del estudio (tabla 9), se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre todos ellos, excepto entre el grupo control y el grupo AVM. El EMC en el grupo de AM, fue mayor que en el resto de grupos (AVM, TVM y control).

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M central</b>	<b>Control</b>	<b>AVM</b>	-12,638	4,894	0,084	-26,34	1,06
		<b>TVM</b>	-49,118	8,412	<b>0,001</b>	-72,67	-25,56
		<b>AM</b>	-122,740	8,132	<b>0,001</b>	-145,51	-99,97
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	12,638	4,894	0,084	-1,06	26,34
		<b>TVM</b>	-36,479	7,418	<b>0,001</b>	-57,25	-15,71
		<b>AM</b>	-110,102	7,099	<b>0,001</b>	-129,98	-90,22
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	49,118	8,412	<b>0,001</b>	25,56	72,67
		<b>AVM</b>	36,479	7,418	<b>0,001</b>	15,71	57,25
		<b>AM</b>	-73,623	9,860	<b>0,001</b>	-101,23	-46,01
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	122,740	8,132	<b>0,001</b>	99,97	145,51
		<b>AVM</b>	110,102	7,099	<b>0,001</b>	90,22	129,98
		<b>TVM</b>	73,623	9,860	<b>0,001</b>	46,01	101,23

Tabla 9: Comparación del espesor macular central entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).

❖ **Espeor macular superior interno**

A la hora de estudiar el espeor macular superior interno, encontramos que en el único grupo donde hubo diferencias fue el grupo del AM. Dicho espeor resultó ser mayor al resto de los grupos de estudio (tabla 10).

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M s u p 1</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	-5,764	3,892	0,534	-16,66	5,14
		<b>TVM</b>	-5,543	6,615	0,873	-24,06	12,98
		<b>AM</b>	-43,892	6,577	<b>0,001</b>	-62,31	-25,48
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	5,764	3,892	0,534	-5,14	16,66
		<b>TVM</b>	0,221	5,813	1,000	-16,05	16,50
		<b>AM</b>	-38,129	5,770	<b>0,001</b>	-54,29	-21,97
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	5,543	6,615	0,873	-12,98	24,06
		<b>AVM</b>	-0,221	5,813	1,000	-16,50	16,05
		<b>AM</b>	-38,350	7,867	<b>0,001</b>	-60,38	-16,32
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	43,892	6,577	<b>0,001</b>	25,48	62,31
		<b>AVM</b>	38,129	5,770	<b>0,001</b>	21,97	54,29
		<b>TVM</b>	38,350	7,867	<b>0,001</b>	16,32	60,38

**Tabla 10: Comparación del espeor macular superior interno entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ **Espeor macular nasal interno**

Cuando se compara el espeor macular nasal interno entre los grupos (tabla 11), se observan resultados similares al espeor macular superior interno (tabla 10), ya que el único grupo con el que se encontraron diferencias fue con el de AM, donde el espeor fue significativamente mayor al resto de grupos de estudio ( $409,7 \pm 123,45 \mu\text{m}$ ).

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M nas 1</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	-5,629	3,729	0,517	-16,07	4,81
		<b>TVM</b>	-7,314	6,336	0,721	-25,06	10,43
		<b>AM</b>	-70,400	6,198	<b>0,001</b>	-87,75	-53,05
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	5,629	3,729	0,517	-4,81	16,07
		<b>TVM</b>	-1,685	5,568	0,993	-17,28	13,91
		<b>AM</b>	-64,771	5,410	<b>0,001</b>	-79,92	-49,62
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	7,314	6,336	0,721	-10,43	25,06
		<b>AVM</b>	1,685	5,568	0,993	-13,91	17,28
		<b>AM</b>	-63,086	7,450	<b>0,001</b>	-83,95	-42,22
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	70,400	6,198	<b>0,001</b>	53,05	87,75
		<b>AVM</b>	64,771	5,410	<b>0,001</b>	49,62	79,92
		<b>TVM</b>	63,086	7,450	<b>0,001</b>	42,22	83,95

**Tabla 11: Comparación del espeor macular nasal interno entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ **Espeor macular inferior interno**

Este espeor fue mayor ( $397,17 \pm 99,70 \mu\text{m}$ ) en el grupo de AM con respecto a los demás grupos (tabla 12).

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M inf 1</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	-3,842	3,481	0,749	-13,59	5,91
		<b>TVM</b>	-0,222	5,916	1,000	-16,79	16,34
		<b>AM</b>	-62,082	5,787	<b>0,001</b>	-78,29	-45,88
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	3,842	3,481	0,749	-5,91	13,59
		<b>TVM</b>	3,620	5,199	0,922	-10,94	18,18
		<b>AM</b>	-58,240	5,051	<b>0,001</b>	-72,38	-44,10
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	0,222	5,916	1,000	-16,34	16,79
		<b>AVM</b>	-3,620	5,199	0,922	-18,18	10,94
		<b>AM</b>	-61,860	6,957	<b>0,001</b>	-81,34	-42,38
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	62,082	5,787	<b>0,001</b>	45,88	78,29
		<b>AVM</b>	58,240	5,051	<b>0,001</b>	44,10	72,38
		<b>TVM</b>	61,860	6,957	<b>0,001</b>	42,38	81,34

**Tabla 12: Comparación del espeor macular inferior interno entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ **Espesor macular temporal interno**

El espesor macular temporal inferior (espesor medio de  $392,47 \pm 119,64$   $\mu\text{m}$ ) también fue mayor en el grupo de AM que en el resto de grupos (tabla 13).

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M temp 1</b>	<b>Control</b>	<b>AVM</b>	-4,584	3,686	0,672	-14,91	5,74
		<b>TVM</b>	-5,618	6,264	0,848	-23,16	11,92
		<b>AM</b>	-65,184	6,127	<b>0,001</b>	-82,34	-48,03
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	4,584	3,686	0,672	-5,74	14,91
		<b>TVM</b>	-1,033	5,505	0,998	-16,45	14,38
		<b>AM</b>	-60,600	5,348	<b>0,001</b>	-75,58	-45,62
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	5,618	6,264	0,848	-11,92	23,16
		<b>AVM</b>	1,033	5,505	0,998	-14,38	16,45
		<b>AM</b>	-59,566	7,366	<b>0,001</b>	-80,19	-38,94
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	65,184	6,127	<b>0,001</b>	48,03	82,34
		<b>AVM</b>	60,600	5,348	<b>0,001</b>	45,62	75,58
		<b>TVM</b>	59,566	7,366	<b>0,001</b>	38,94	80,19

**Tabla 13: Comparación del espesor macular temporal interno entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ **Espeor macular superior externo**

El espeor macular superior externo fue diferente entre los grupos control y AVM con respecto al grupo de AM (tabla 14).

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M sup 2</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	-2,077	3,275	0,940	-11,25	7,09
		<b>TVM</b>	-8,840	5,563	0,471	-24,42	6,74
		<b>AM</b>	-24,464	5,471	<b>0,001</b>	-39,78	-9,14
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	2,077	3,275	0,940	-7,09	11,25
		<b>TVM</b>	-6,763	4,889	0,591	-20,45	6,93
		<b>AM</b>	-22,388	4,784	<b>0,001</b>	-35,78	-8,99
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	8,840	5,563	0,471	-6,74	24,42
		<b>AVM</b>	6,763	4,889	0,591	-6,93	20,45
		<b>AM</b>	-15,624	6,566	0,130	-34,01	2,76
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	24,464	5,471	<b>0,001</b>	9,14	39,78
		<b>AVM</b>	22,388	4,784	<b>0,001</b>	8,99	35,78
		<b>TVM</b>	15,624	6,566	0,130	-2,76	34,01

**Tabla 14: Comparación del espeor macular superior externo entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ **Espeor macular nasal externo**

El espeor del área macular nasal externa (tabla 15) fue mayor en el grupo de AM respecto al resto de grupos.

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M nas 2</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	-1,618	2,611	0,944	-8,93	5,69
		<b>TVM</b>	3,332	4,438	0,905	-9,09	15,76
		<b>AM</b>	-18,731	4,364	<b>0,001</b>	-30,95	-6,51
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	1,618	2,611	0,944	-5,69	8,93
		<b>TVM</b>	4,950	3,900	0,657	-5,97	15,87
		<b>AM</b>	-17,113	3,816	<b>0,001</b>	-27,80	-6,43
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	-3,332	4,438	0,905	-15,76	9,09
		<b>AVM</b>	-4,950	3,900	0,657	-15,87	5,97
		<b>AM</b>	-22,063	5,238	<b>0,001</b>	-36,73	-7,40
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	18,731	4,364	<b>0,001</b>	6,51	30,95
		<b>AVM</b>	17,113	3,816	<b>0,001</b>	6,43	27,80
		<b>TVM</b>	22,063	5,238	<b>0,001</b>	7,40	36,73

**Tabla 15: Comparación del espeor macular nasal externo entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ Espesor macular inferior externo

El espesor del sector macular inferior externo (tabla 16) también fue mayor en el grupo de AM respecto al resto de grupos.

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M inf 2</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	0,904	2,746	0,991	-6,79	8,59
		<b>TVM</b>	2,900	4,665	0,943	-10,16	15,96
		<b>AM</b>	-20,937	4,588	<b>0,001</b>	-33,78	-8,09
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	-0,904	2,746	0,991	-8,59	6,79
		<b>TVM</b>	1,995	4,100	0,971	-9,49	13,48
		<b>AM</b>	-21,841	4,012	<b>0,001</b>	-33,08	-10,61
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	-2,900	4,665	0,943	-15,96	10,16
		<b>AVM</b>	-1,995	4,100	0,971	-13,48	9,49
		<b>AM</b>	-23,836	5,507	<b>0,001</b>	-39,26	-8,42
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	20,937	4,588	<b>0,001</b>	8,09	33,78
		<b>AVM</b>	21,841	4,012	<b>0,001</b>	10,61	33,08
		<b>TVM</b>	23,836	5,507	<b>0,001</b>	8,42	39,26

**Tabla 16: Comparación del espesor macular inferior externo entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

❖ **Espesor macular temporal externo**

El espesor del sector macular temporal externo (tabla 17) de nuevo fue mayor en el grupo de AM comparado con el resto de grupos.

			Diferencia de medias	Error estándar	p	95% Intervalo de confianza	
						Límite inferior	Límite superior
<b>M tem 2</b>	<b>control</b>	<b>AVM</b>	0,226	2,946	1,000	-8,02	8,48
		<b>TVM</b>	-3,082	5,007	0,945	-17,10	10,94
		<b>AM</b>	-22,104	4,897	<b>0,001</b>	-35,82	-8,39
	<b>AVM</b>	<b>control</b>	-0,226	2,946	1,000	-8,48	8,02
		<b>TVM</b>	-3,308	4,400	0,904	-15,63	9,01
		<b>AM</b>	-22,330	4,275	<b>0,001</b>	-34,30	-10,36
	<b>TVM</b>	<b>control</b>	3,082	5,007	0,945	-10,94	17,10
		<b>AVM</b>	3,308	4,400	0,904	-9,01	15,63
		<b>AM</b>	-19,022	5,887	<b>0,016</b>	-35,51	-2,54
	<b>AM</b>	<b>Normal</b>	22,104	4,897	<b>0,001</b>	8,39	35,82
		<b>AVM</b>	22,330	4,275	<b>0,001</b>	10,36	34,30
		<b>TVM</b>	19,022	5,887	<b>0,016</b>	2,54	35,51

**Tabla 17: Comparación del espesor macular temporal externo entre los diferentes grupos del estudio (ANOVA; post-hoc Scheffé).**

6.2.2. Prevalencia de patología concomitante retiniana en la muestra a estudio

Se evaluó la prevalencia de patología concomitante retiniana en pacientes con alteraciones de la IVR, entendiendo como tal, la frecuencia de aparición de MER, DNS, DEP y quistes o pseudoquistes en la muestra a estudio. Se observó que la prevalencia de MER fue del 2,7%, de DNS fue del 0,7%, de DEP de 0,8% y el porcentaje de quistes y pseudoquistes fue del 5,4% (tabla 20).

<b>Patología</b>	<b>Porcentaje</b>
<b><i>MER</i></b>	2,7%
<b><i>DNS</i></b>	0,7%
<b><i>DEP</i></b>	0,8%
<b><i>Quistes/pseudoquistes</i></b>	5,4%

**Tabla 18: Prevalencia de la patología retiniana concomitante en el total de la muestra.**

### 6.2.3. Análisis de prevalencia de patología concomitante retiniana por grupos de estudio

#### ❖ **GRUPO TVM**

La alteración más prevalente fue la presencia de quistes y pseudoquistes. En segundo lugar, las MERs se presentaron en un 18,6% de pacientes con TVM. Y, por último, la patología menos prevalente fue, al igual que en el resto de los grupos, el DNS.

#### ❖ **GRUPO AM**

En el grupo correspondiente al AM, se observó que la patología más prevalente fue la aparición de quistes/pseudoquistes en un 71,9% de pacientes con AM y seguidamente, la presencia de MER con una frecuencia del 35%.

Para analizar si las diferencias halladas de prevalencia de MER, DNS, DEP y/o quistes entre los diferentes grupos de estudio fueron significativas, se utilizó el test de chi cuadrado.

#### ❖ **MER**

La Tabla 19 muestra que se encontraron diferencias en la prevalencia de MER entre los grupos del estudio.

		Grupo de estudio				Total	<i>p</i>
		Control	AVM	TVM	AM		
MER	NO	154	741	48	41	984	<b>&lt;0,001</b>
	SI	0	4	11	22	37	

**Tabla 19: Diferencias en la presencia de MERs entre los diferentes grupos de estudio (test de chi cuadrado).**

❖ DNS

No se observaron diferencias entre los grupos respecto a la prevalencia de DNS (Tabla 20).

		Grupo de estudio				Total	<i>p</i>
		Control	AVM	TVM	AM		
DNS	NO	154	737	57	61	1009	<b>0,537</b>
	SI	0	0	1	1	2	

**Tabla 20: Comparación de la presencia de DNSs entre los diferentes grupos del estudio (test de chi cuadrado).**

❖ DEP

La presencia de DEP fue diferente entre los grupos (Tabla 21).

		Grupo de estudio				Total	<i>p</i>
		Control	AVM	TVM	AM		
DEP	NO	154	745	55	60	1014	<b>0,003</b>
	SI	0	0	3	2	5	

**Tabla 21: Diferencias de prevalencia de DEPs en los diferentes grupos (test de chi cuadrado).**

❖ Quistes/ pseudoquistes

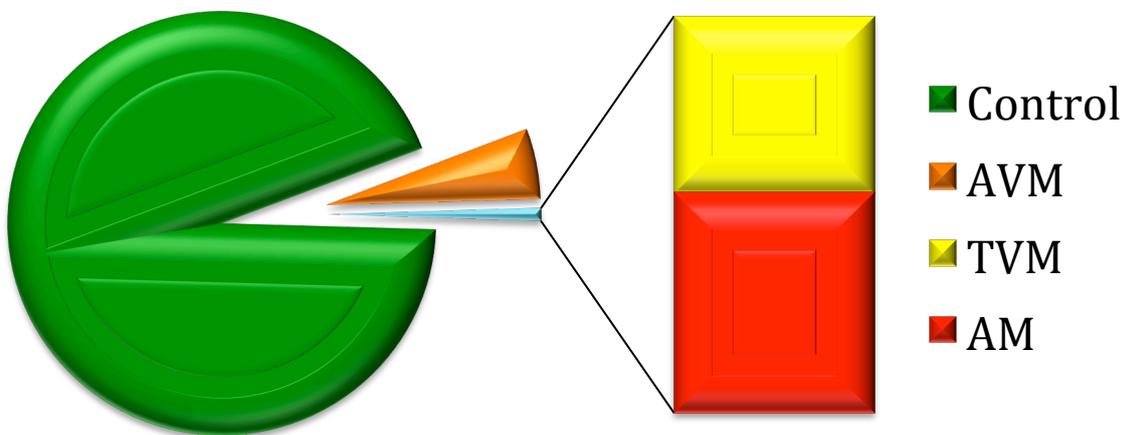
La tabla 22 muestra que se encontraron diferencias en la presencia de quistes/pseudoquistes entre los diferentes grupos de estudio.

		Grupo de estudio				Total	<i>p</i>
		Control	AVM	TVM	AM		
QUISTES	NO	154	745	42	18	959	<b>&lt;0,001</b>
	SI	0	0	17	46	63	

**Tabla 22: Comparación de la presencia de quistes/pseudoquistes entre los diferentes grupos (test de chi cuadrado).**

6.2.4. Prevalencia de alteraciones de la interfase vitreomacular en la población del estudio

La prevalencia de las alteraciones de la IVR en la muestra está resumida en la figura 79. La AVM se observó en un 5,4% de la población, mientras que la TVM se observó en un 0,4% y el AM en un 0,5%.



**Figura 79: Muestra la prevalencia de la patología de la interfase vitreomacular en la población.**

### 6.2.5. Correlación entre la edad y la extensión de AVM y TVM

Para evaluar la relación entre la edad y la extensión de la adhesión del vítreo a la retina en las AVM y TVM, se calcularon las correlaciones de Pearson entre ambas variables (tabla 23). La edad y la extensión de la adhesión se correlacionaron moderadamente y de forma inversa en el grupo de AVM ( $r = -0,485$ ;  $p < 0,001$ ) y en el grupo de TVM ( $r = -0,492$ ;  $p < 0,001$ ). La correlación entre la edad y la extensión de la adhesión en los 2 grupos fue de  $r = -0,556$  ( $p < 0,001$ ).

	Edad- extensión AVM	Edad- extensión AVM	Edad - extensión AVM + TVM
<b>Pearson</b>	<b>-0,485</b>	<b>-0,492</b>	<b>-0,556</b>
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 23: Correlación de Pearson entre la edad y la extensión de la AVM y AVM + TVM medidos mediante el OCT Spectralis**

### 6.2.5.a Línea de regresión entre la edad y la extensión de la AVM

A medida que aumentó la edad, la anchura de la adhesión del vítreo con las capas internas de la retina se redujo (figura 80). El coeficiente de regresión  $r^2$  presentó un valor de 0,234, lo que quiere decir que el 23,4% de la varianza de la extensión de la AVM esta predicha por la edad de los pacientes.

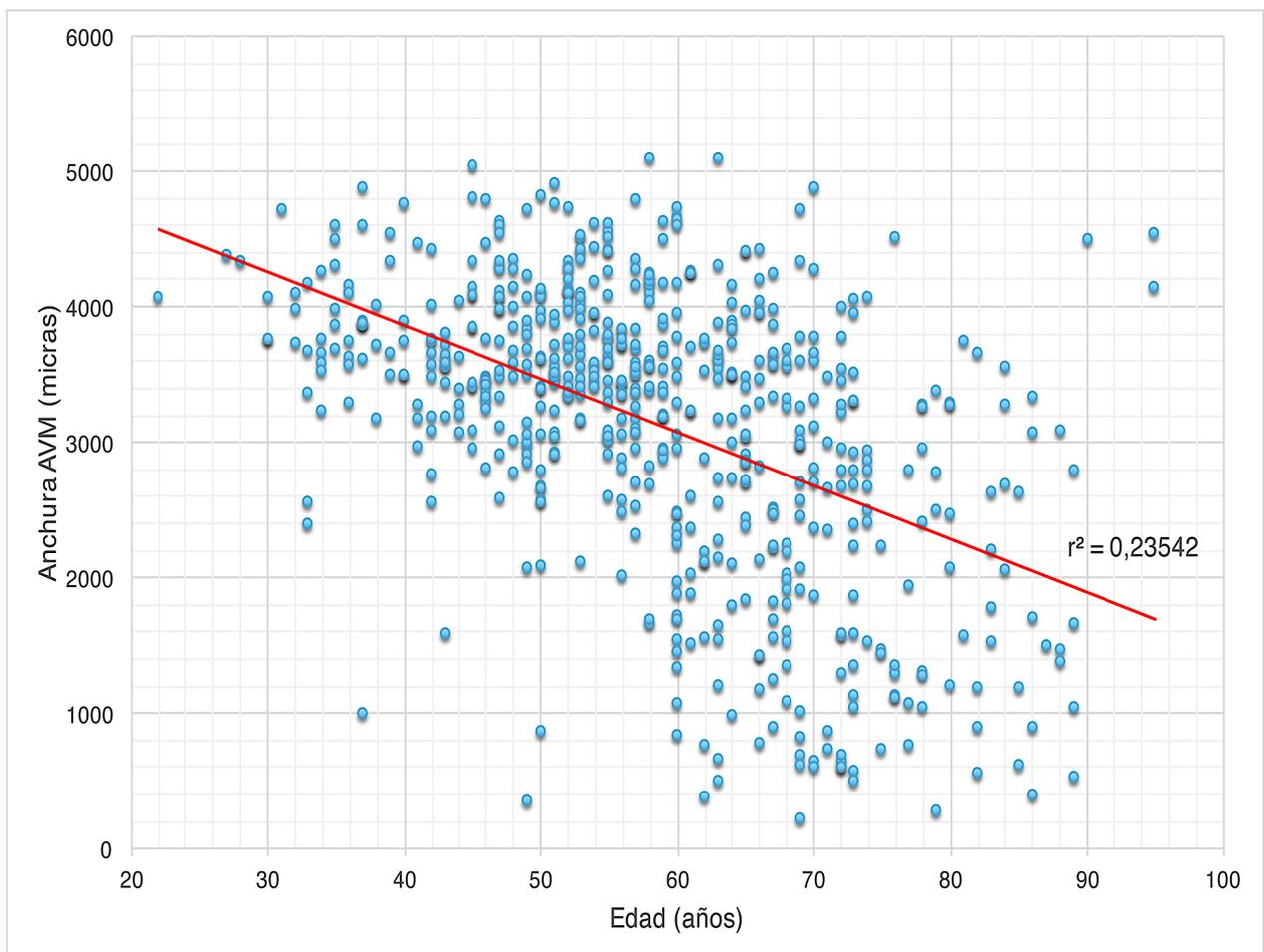
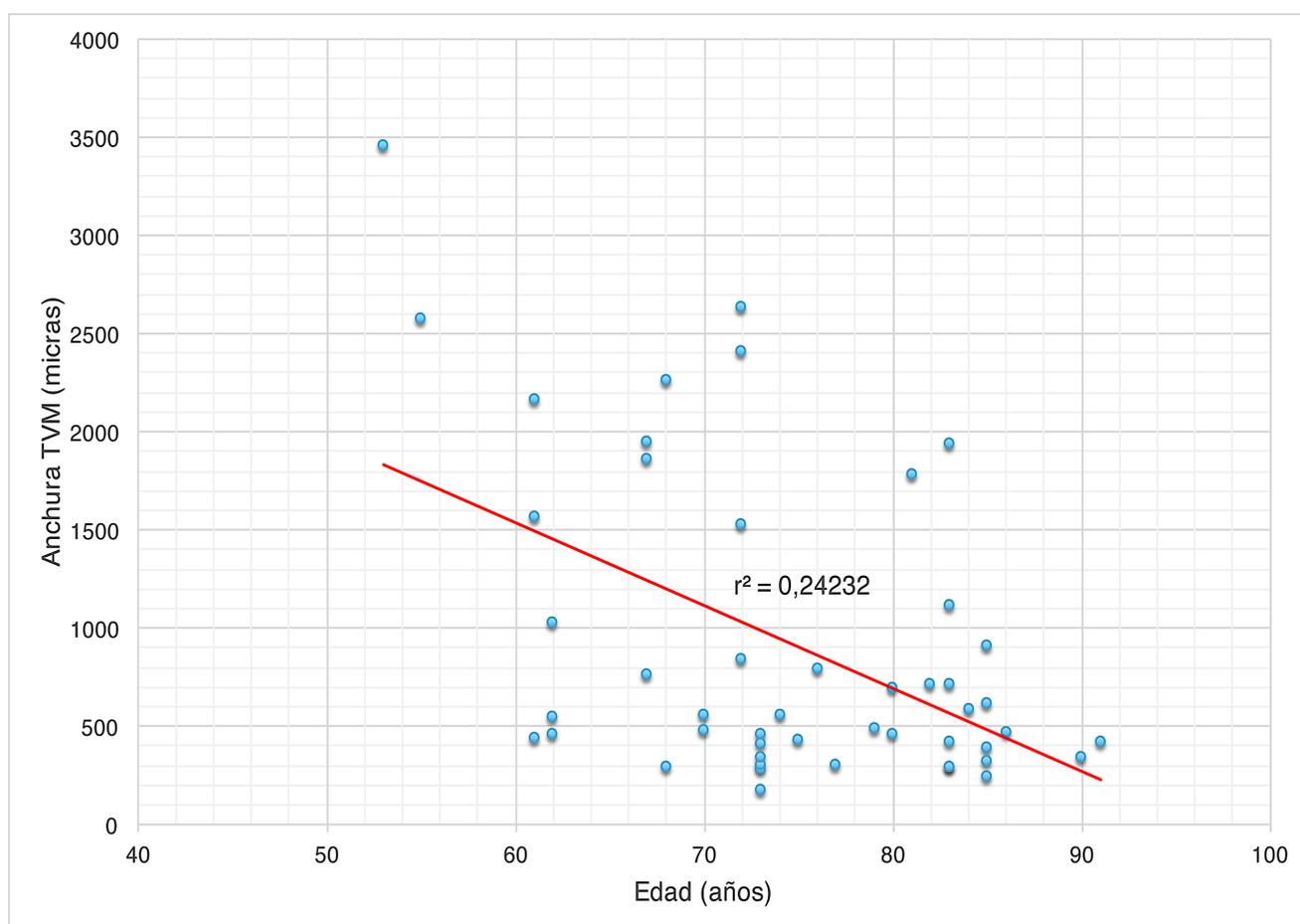


Figura 80: Línea de regresión entre la extensión de la AVM y la edad.

### 6.2.5.b Línea de regresión entre la edad y la extensión de la TVM

Al igual que ocurrió en el grupo de AVM, a medida que aumentó la edad, la anchura de la adhesión del vítreo con la retina se redujo (figura 81). El coeficiente de regresión  $r^2$  presentó un valor de 0,242, lo que quiere decir que el 24,2% de la varianza de la extensión de la TVM esta predicha por la edad de los pacientes.



**Figura 81: Línea de regresión entre la extensión de la TVM y la edad.**



## 7.-DISCUSIÓN

## **7.DISCUSIÓN**

### **7.1. Relevancia de la evaluación de la interfase vitreoretiniana mediante OCT**

La frecuencia de las patologías de la IVM, como la AVM, TVM y MER se encuentra íntimamente relacionadas con la edad.<sup>146,147</sup> Se ha postulado que pueden estar relacionadas con la presencia de quistes maculares, agujeros lamelares y AM.<sup>148</sup>

Las estimaciones que se han realizado de la prevalencia basada en la población de las patologías de la IVR a día de hoy, se han basado, fundamentalmente, en la detección de lesiones en el FO, ya sea de forma fotográfica o mediante biomicroscopía.<sup>146,147</sup> La mayor parte de la literatura científica describe observaciones epidemiológicas de prevalencia e incidencia de MER y AM, obviando otras entidades patológicas de la IVM que, en un alto porcentaje de los casos, constituyen etapas previas a la formación de un AM.

Antes del desarrollo del oftalmoscopio, el reconocimiento de las anomalías del FO dependía de la observación de las alteraciones del reflejo rojo que se observaba en la pupila. El reconocimiento de las patologías que afectaban las estructuras del fondo del ojo se limitaba a las observaciones histológicas. El desarrollo del oftalmoscopio permitió el estudio clínico de las enfermedades del FO con lo que surgieron diversas teorías sobre la patogenia de estas enfermedades, en particular el desprendimiento de retina.

En 1847, Babbage, matemático inglés, construyó un instrumento que permitía ver el segmento posterior del ojo humano. Babbage no supo ver la importancia de este descubrimiento por lo que no publicó los detalles del mismo hasta varios años después (1854) cuando el oftalmoscopio de Helmholtz ya estaba difundido (1850).<sup>149</sup>

El oftalmoscopio de Helmholtz estaba compuesto por tres cristales que funcionaban como espejos de reflexión parcial. La luz proveniente de una fuente luminosa próxima se reflejaba en estos cristales y se dirigía al interior del ojo del paciente. La luz reflejada en el FO se dirigía, atravesando los cristales (esta vez sin reflejarse en ellos), hacia el ojo del observador. Para lograr enfocar mejor la imagen, el observador colocaba lentes entre su ojo y el oftalmoscopio. La primera modificación importante la realizó Ruete en 1852. Este nuevo instrumento empleaba un método indirecto de exploración con el que se veía una porción mayor del FO que con el invento de Helmholtz, pero con la imagen invertida. Este puede considerarse como el primer oftalmoscopio útil en la práctica clínica. Ruete incorporó un espejo cóncavo que aumentaba la cantidad de luz dirigida hacia el interior del ojo y colocaba una lente convergente entre el paciente y el oftalmoscopio.

En 1912 Gullstrand presenta su revolucionario oftalmoscopio binocular sin reflejos, que permitía la visión estereoscópica y directa del fondo del ojo, con pocos reflejos, buena iluminación y ampliación.<sup>150</sup> La oftalmoscopía binocular indirecta no fue de gran utilidad hasta que en 1947 Charles Schepens introdujo su primer oftalmoscopio, el cual consistía en una poderosa fuente luminosa separada del sistema óptico. Este último estaba sujetado a la cabeza del observador a través de una cinta y la fuente luminosa fija a un brazo metálico. Cuatro años más tarde describe un aparato que combinaba la fuente de luz con el sistema óptico sujetado con una cinta a la cabeza.

El desarrollo de la lámpara de hendidura trajo grandes aportes al estudio de las estructuras del segmento posterior del ojo. En 1854, Liebrich, combina un microscopio con iluminación oblicua para la observación del ojo. Posteriormente se introdujeron nuevos microscopios y modificaciones en las técnicas de observación con los mismos.<sup>151</sup> Sin duda, el mayor aporte a la biomicroscopía de FO, fue el realizado por Schmidt (1969) con su lámpara de hendidura y por Goldmann (1938) con su lente de tres espejos.

En 1991 Huang y col.<sup>21</sup> publicaron los primeros estudios con una nueva modalidad diagnóstica llamada OCT, que permitía obtener una imagen bidimensional de un corte de las estructuras oculares. Este instrumento realizaba mediciones de la retina y parecía ser especialmente útil en el diagnóstico de patologías que afectaban al área macular. La OCT inicialmente contaba con una resolución axial de  $\sim 30\mu\text{m}$ . En 2001, alcanzó una resolución submicrométrica debido a la introducción de fuentes de luz de banda amplia (fuentes que emiten longitudes de onda sobre un rango de  $\sim 100\text{ nm}$ ).

El desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido conocer mejor la fisiopatología de las patologías de la IVR. Antes del uso clínico de los SD-OCTs, la presencia de agujeros lamelares, TVM, AVM , así como de quistes maculares pasaba desapercibida. Con el desarrollo de la nueva tecnología SD-OCT nos permite estimaciones mucho más sensibles y específicas de la prevalencia, tamaño y apariencia de las patologías de la IVR, como son las AVM, TVM y/o AM.<sup>152-154</sup>

En el año 2003, se introdujeron en la práctica clínica los primeros TD-OCT, pero no fue hasta 2007 cuando irrumpieron en el mercado los SD-OCT, ofreciendo una mayor resolución y velocidad de captura de la imagen. Gracias a estas dos características, ha sido posible un gran avance en diversos estudios clínicos. Se

mejora la relación señal ruido y se reducen ,hasta llegar a eliminar, los artefactos de la imagen. Además, al presentar mayor velocidad, se adquieren muchos más cortes y se crea una imagen tridimensional de las estructuras de la retina.

Esto representa una clara ventaja frente a los 6 cortes radiales que realizaba el TD-OCT, ya que el barrido controla todas las zonas en detalle y no permite que ninguna quede fuera de la misma, hecho que ocurre en el caso de los cortes radiales. Así, presenta una mayor seguridad en cuanto al seguimiento de patologías.

A lo largo de estos años, hemos experimentado importantes cambios en la evolución de la tecnología diagnóstica para la patología vitreomacular, desde los primeros TD-OCT, los cuales utilizaban un espejo móvil de referencia para medir el tiempo que tarda la luz al reflejarse. Este proceso relativamente lento y mecánico limitaba tanto la cantidad de datos que pueden ser capturados, así como la calidad de imagen. La información del TD-OCT se obtiene a partir de 400 exploraciones axiales, o A-Scan por segundo.

Mediante la integración de SD-OCT con cSLO, la plataforma de adquisición ha avanzado en el papel de la SD-OCT en oftalmología. Esta combinación de SD-OCT y la proyección de imágenes de fondo cSLO, revela nuevos detalles a través de múltiples perspectivas de la retina. Estas vistas adicionales están ayudando a redefinir el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, por ejemplo, en ojos grandes, donde existía una gran limitación diagnóstica. Las nuevas herramientas de exploración nos permiten la alineación precisa y repetible de OCT e imágenes finas de fondo, con una colocación precisa de la exploración y seguimiento de la imagen obtenida, aumentando el poder diagnóstico.

Con los OCTs de nueva generación se obtienen mayores detalles anatómicos, y la posibilidad de medir cambios próximos a 1 micra, así como reescanear de forma automática en el mismo lugar, facilitando las exploraciones de seguimiento y evitando la variabilidad del operador. Todo esto son beneficios directos que nos aporta el seguimiento y proyección de imagen simultánea de doble haz.

Recientemente, ha empezado a comercializarse una nueva generación de OCT, los OCTs de ultra alta resolución o SS-OCT. Estos OCTs utilizan una fuente de luz con una longitud de onda de 1.050 nanómetros (frente a los 840 nanómetros de los OCT de dominio espectral) y tienen una velocidad de adquisición de las imágenes superior a los 100.000 barridos-A por segundo que permiten obtener, en teoría, un mayor contraste, una mayor penetración en la coroides y en definitiva una mayor definición de las capas de la retina.

La llegada de esta nueva tecnología exploratoria, hace que el diagnóstico precoz cobre una especial importancia en el día a día de nuestra práctica clínica, ya que nos ofrece la posibilidad de encontrar hallazgos patológicos estructurales en pacientes asintomáticos y así poder hacer un seguimiento más estrecho del paciente o bien, plantear un tratamiento precoz. Dado el gran poder de reproducibilidad de esta prueba no invasiva,<sup>65,70</sup> podemos ver la evolución y respuesta de los pacientes a las diferentes estrategias terapéuticas que previamente se han instaurado.

Dos elementos fundamentales controlan la dirección en la cual los esfuerzos terapéuticos se desarrollan: la evolución en los métodos de examen del FO y la evolución en los conceptos de patogénesis. La posibilidad de realizar un mejor examen influenció los conceptos sobre la patogenia de las enfermedades que afectan el segmento posterior del ojo.

## **7.2. Consideraciones sobre el diseño y la metodología del estudio**

El diseño del estudio fue retrospectivo transversal. Se eligió este modelo de estudio dado que las patologías de la IVM, como las TVM y AM son alteraciones retinianas de baja incidencia. Este hecho nos llevó a plantearlo de esta manera, puesto que si lo hubiésemos hecho prospectivo, hubiésemos necesitado un seguimiento a largo plazo para poder reclutar un número representativo de pacientes. Con este modelo, hemos conseguido una muestra con un elevado número de pacientes en un plazo de tiempo moderado. Además, debido a que la tecnología evoluciona de forma vertiginosa, no podíamos garantizar que el equipo de exploración no fuese sustituido por un modelo más avanzado y de mejor resolución en un futuro próximo.

Cuando comenzamos la recogida de datos, había pacientes explorados seis años atrás, por lo que nos garantizaba una muestra lo suficientemente amplia para poder llevar a cabo el estudio. Se decidió hacerlo ahora, porque valoramos que seis años de exploraciones a pacientes desde que iniciaron el SD-OCT, en 2008, era un momento óptimo para comenzar la obtención de datos que se extendió durante 9 meses.

La muestra del estudio se seleccionó a partir de todos los OCTs maculares disponibles de la base de datos del OCT Spectralis de la unidad de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet.

Una vez planteada la metodología del estudio, se procedió a la revisión sistemática de la base de datos del OCT Spectralis, revisando paciente por paciente, excluyendo a aquellos que solo tenían OCTs de CFNR. Cuando se detectó un caso, se llevó a cabo la medición de la extensión de la patología vitreoretiniana que presentase el paciente mediante el “caliper” y se incluyó en la base de datos. Dos

examinadores hicieron las mediciones siguiendo el mismo criterio y se comprobó que la diferencia entre sendas mediciones realizadas por el mismo explorador fueran menores de un 10%.

El CEICA aprobó la realización de este estudio sin la necesidad de obtener el consentimiento informado de cada paciente, ya que, dado el carácter retrospectivo, no hubiera sido posible obtener el consentimiento de todos y cada uno de los pacientes. Asimismo, este estudio sólo incluyó una revisión retrospectiva de datos, sin someter al paciente a ninguna exploración complementaria y en todo momento se preservó el anonimato de las pruebas revisadas.

La realización e interpretación de las pruebas fue realizada por el mismo equipo, con el objetivo de obtener una mayor precisión y reproducibilidad de las mediciones. El análisis y revisión de las imágenes de OCT, fue llevado a cabo por tres evaluadores experimentados (P.R., H.L, M.A, B.A) de los servicios de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico Lozano Blesa y Miguel Servet de Zaragoza , por lo que todos ellos tenían experiencia y conocían el desarrollo y manejo de esta prueba. Las decisiones sobre las imágenes que plantearon dudas diagnósticas, fueron resueltas mediante consenso del grupo de estudio.

El número de integrantes en cada grupo fue lo suficientemente grande como para que la muestra siguiera una distribución normal y pudiera ser lo más representativa posible, dado el sistema de selección de los participantes. Una limitación del estudio es que la muestra del estudio se obtuvo a partir de la base de datos de un hospital terciario. Ello podría haber favorecido una prevalencia mayor de alteraciones de la IVM de la esperada en la población general. Sin embargo, como ya se ha dicho, la OCT, es una prueba no invasiva, rápida y que ofrece mucha información del polo posterior del ojo, por lo que se incluye en numerosos protocolos

del hospital, revisiones laborales tanto a personal hospitalario como de empresas privadas, controles sanos de estudios clínicos, etc. Además, la manera de trabajar actualmente en el hospital Miguel Servet, incluye el OCT en numerosos controles rutinarios de pacientes no remitidos de forma específica a la unidad de retina. Por ello, asumimos que nuestros resultados pueden ser extrapolables a una población no seleccionada de un hospital terciario.

Se establecieron unos criterios de inclusión bastante estrictos, seleccionando sólo a los pacientes que presentaran patología de la IVR, tal como AVM, TVM y/o AM, con el fin de eliminar factores que pudieran influir en los resultados de forma ajena a los propósitos del estudio. Del presente estudio se excluyeron a los pacientes con patología de NO y retiniana, que no presentaran patología vitreomacular concomitante.

Para dar más valor a los análisis, sólo los resultados de un ojo de cada sujeto se introdujeron en la base de datos, aunque las mediciones se practicaron en los dos. Los ojos derechos o izquierdos fueron elegidos de forma aleatoria, salvo que sólo uno de ellos cumpliera los criterios de inclusión.

La clasificación en los 3 grupos se realizó en base a unas condiciones claramente establecidas, de manera que no hubo dudas a la hora de que un sujeto entrara a formar parte de un grupo o de otro. También los criterios que definían la extensión y características de las diferentes patologías quedaron lo suficientemente definidos desde el primer momento para no dar pie a interpretaciones dudosas.

Se prestó especial atención a la hora de diseñar la base de datos, ya que de no ser así, no se habrían podido procesar de forma correcta con los programas estadísticos. Se establecieron qué variables fueron cuantitativas y se codificaron de forma correcta para un análisis posterior adecuado. Los resultados del espesor

macular con Spectralis y de las mediciones de la extensión con el “caliper” se tuvieron que introducir manualmente; por ello se repasaron todas las casillas al menos dos veces y se comprobó que las variables se movían en los rangos adecuados para cada grupo, con el fin de detectar posibles errores de transcripción.

### **7.3. Comentarios respecto a las características demográficas de los grupos del estudio**

Los 4 grupos en los que se dividió la población de estudio tenían un número suficientemente alto de casos para que siguieran una distribución normal, tal y como se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y por tanto los estadísticos usados fueron test paramétricos.

Respecto a la **edad** media de nuestro estudio fue similar a la del BDES (71 años)<sup>155</sup> y la del Beijing Eye Study (64 años).<sup>156</sup> Respecto al análisis comparativo de la edad entre los diferentes grupos de estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casi todos los grupos, lo que nos hace pensar que los cambios fisiológicos producidos por el paso de los años en la IVM, puedan ser atribuidos principalmente a la evolución de la licuefacción del vítreo.

Se ha visto que conforme pasan los años se produce una licuefacción del gel vítreo<sup>2,3,5</sup> y por tanto, es lógico pensar que la edad media según hablemos de una patología de la IVM u otra, va a ser diferente.

En el caso del grupo de AVIM, encontramos una población más joven, con una edad media de 64 años, frente al grupo de TVM en la que apreciamos un grupo con una edad media de 74 años. Esto es debido a que durante el envejecimiento, el vítreo sufre un debilitamiento de la unión entre el córtex vítreo y la MLI, junto con la licuefacción del mismo, y esto lleva a la pérdida de sus diferentes puntos de unión, quedando en último lugar unido a la mácula.<sup>4-7</sup>

Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de TVM y AM, esto podría deberse a que ambas entidades clínicas se presentan en grupos de edad similar; ya que, según Lister, el vítreo parece un elemento favorecedor del AM.<sup>128</sup> Los procesos involutivos que éste sufre, tales

como: sínquisis, sinéresis y reducción de volumen, inducen tracciones vítreas sobre la retina macular, dando lugar, en un primer momento a la aparición de la TVM y consecuentemente a la evolución de ésta, aparece el AM.

En el caso del AM, entre los diferentes tipos de AM, el idiopático es el más frecuente, con una prevalencia de 0,7% en la población con más de 42 años de edad. Según el BDES, esto se corresponde con aproximadamente 300 casos nuevos cada año por 1.000.000 de habitantes.<sup>155</sup> El Eye Disease Case-Control Study Group encontró que afecta en más de 70% a mujeres mayores de 55 años de edad (30% se sitúan entre los 55 y 65 años y 68% en mayores de 65).<sup>157</sup>

Sí hubo diferencias en el **sexo** entre todos los grupos del estudio, excepto en el grupo de la TVM. Se observó que la patología de la IVM es más prevalente en mujeres que en hombres. Este hecho puede deberse al efecto protector de los estrógenos sobre el tejido conectivo del gel vítreo y a la falta de él, en ausencia de los mismos, en las mujeres post menopáusicas. Esta circunstancia parece que influye en la patogenia de las TVM y AMs por las modificaciones en el vítreo.<sup>158</sup>

En el caso del grupo de TVM, nuestros resultados coinciden con los del BDES, en el cual, tras ajustar los resultados de TVM a la edad, la prevalencia aumentaba con la edad y fue mayor en mujeres que en hombres, aunque no fue estadísticamente significativa.<sup>155</sup>

Respecto a la **extensión** de las diferentes entidades clínicas estudiadas, encontramos que la inmensa mayoría de las AVMs fueron de unas 3000 micras, que según el IVST<sup>30</sup> corresponden a AVM difusas, sin TVM, coincidiendo de nuevo, con los resultados presentados en el BDES.<sup>155</sup>

Del total de nuestra muestra a estudio, se observó que la patología más prevalente fue la AVM, hallada en el 5,4%, seguido de los AM con un 0,5%, y por último de las AVM, observada en un 0,4% de la población. Si comparamos nuestros resultados con los de otros estudios como el BDES, donde encontraron que un 26% presentaban AVM sin tracción (551 ojos de 400 pacientes, de un total de 1540 participantes), que un 1,6% tenía TVM (presentes en 28 ojos de 24 pacientes, siendo bilaterales en un 16,7%) y que un 0,4% presentó un AM,<sup>155</sup> podemos concluir que nuestros resultados están en consonancia con los de estudios epidemiológicos publicados en la literatura científica.

El hecho de encontrar diferencias en los porcentajes de frecuencia de la población a estudio, se puede deber a que nuestra muestra es mayor a la del BDES o el Beijing Study. También puede deberse a diferentes diseños y diferentes poblaciones a estudio, ya que en el caso del Beijing Study se incluyeron pacientes asiáticos, mientras que el BDES y el nuestro se basaron en pacientes caucásicos. Es posible que la prevalencia de patología de la IVR sea diferente en pacientes asiáticos.

Muchos de los estudios poblacionales realizados hasta el día de hoy, han evaluado la presencia de patología vitreoretiniana mediante el uso de retinografías (ej. BDES) mientras que otros estudios, han combinado la evaluación de las retinografías con el uso del SD-OCT (Handan Eye Study).<sup>159</sup> La razón de las diferencias entre todos ellos puede deberse a la disparidad de criterios a la hora de definir la patología de la IVR y a la variación de las imágenes, ya que el Beijing Study habla de prevalencia de diferentes tipos de DVP en la población china, mientras que el BDES se basa en la clasificación del IVRS.

No obstante, basándonos en nuestra práctica clínica diaria, las cifras de nuestro estudio parece que se acercan más a la realidad que las presentadas en otros estudios poblacionales previos, incluso siendo el planteamiento de nuestro estudio hospitalario.

Los hallazgos de nuestro estudio pueden tener una gran importancia clínica, ya que el vítreo y en concreto las TVM y los AM se asocian con tracción foveal, cambios quísticos intrarretinianos, retinosquisis y desprendimiento foveal franco, alteraciones que resultan en una disminución de agudeza visual y metamorfopsia.<sup>93</sup>

La ausencia de estudios similares al nuestro hacen complicado comparar nuestros resultados, ya que no hemos encontrado en la literatura científica estudios con una muestra tan importante.

## **7.4 Comentarios sobre los datos de los espesores maculares**

Según los resultados descritos anteriormente, podemos definir como espesor macular central normal, cifras en torno a 275 micras. Si comparamos cada una de las áreas ETDRS entre los diferentes grupos de estudio, se observan diferencias estadísticamente significativas en prácticamente todas, a excepción del área superior externa, en la que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupos de AM y TVM.

Esto puede deberse a que la patología vitreorretiniana produce una desestructuración de la mácula a nivel foveal, dando lugar a la presencia de líquido, tanto de forma difusa como quística, lo que provoca un aumento del espesor intrarretiniano. Es lógico pensar que cuanto mayor es la tracción que se ejerce sobre las capas internas de la retina, más posibilidades existen de encontrar líquido intrarretiniano, por lo que pacientes que presenten TVM focales y/o AM o agujeros lamelares tendrán espesores maculares aumentados, principalmente en el punto de máxima tracción como es el área macular central de la rejilla ETDRS.

Por otra parte, en el Beijing Study, se sugiere que la prevalencia de DVP incompleto, que según el IVRS podría ser clasificado como una AVM difusa, es mayor en el área nasal (98,8%) y en la región superior (93,7%), seguida por la región temporal y por último, la inferior.<sup>156</sup> Uchino et al, ya presentaron una secuencia parecida en un estudio previo, en la que coincidían que la zona más comúnmente afectada es la superior.<sup>84</sup> La razón de las diferencias de frecuencia de DVP incompleto entre estos cuatro sectores todavía no son claras; sin embargo, variaciones regionales en la licuefacción del vítreo y los efectos de la gravedad podrían jugar un papel importante.<sup>84</sup>

La secuencia de sectores con respecto a la frecuencia de un DVP incompleto es paralela con respecto a la línea de mayor adhesión del vítreo. La zona de mayor adhesión del cuerpo vítreo es la temporal y la inferior, seguida de la nasal y; por último, la superior. Este hecho puede explicar que en el área donde no se aprecien diferencias estadísticamente significativas sea el área superior externa, ya que es la zona donde el vítreo está menos adherido y, por tanto, la que menos trascendencia tenga en el aumento de los espesores maculares al no ejercer tracción sobre la misma ante un posible DVP.

La patología donde se hallaron mayores espesores maculares fue el AM, debido a la ruptura que existe entre todas las capas de la retina y a la gran asociación del mismo con la presencia de quistes intrarretinianos. Las primeras descripciones de un AM se atribuyen a Knapp en 1869, quien lo identificó como una hemorragia macular. Por su parte, Cotas (1907), señaló la presencia de cambios cistoideos en el área afectada.<sup>160</sup>

La teoría del traumatismo como factor causal del AM, fue la primera que se preconizó, pues el trauma induce una lesión contusiva directa sobre el polo posterior al confluir las fuerzas en esa área, además de provocar una brusca sacudida vítrea por la intensa compresión y descompresión del gel vítreo en el momento de la contusión.<sup>161</sup>

Por otra parte, la segunda teoría es la cistoidea. Cuando se produce en la región cercana a la fovea, la degeneración cistoidea puede progresar hacia un quiste intrarretiniano mayor, lo que podría terminar en un verdadero agujero. Esta se presentaría generalmente en pacientes diabéticos, así como en aquellos con uveítis intermedias, oclusiones venosas, retinopatías hipertensivas malignas y en los medicados con pilocarpina, fenilefrina o latanoprost.<sup>160</sup>

El paso desde una retina normal hasta un agujero establecido ha sido motivo de múltiples consideraciones. El cuadro se inicia con un leve adelgazamiento intrarretiniano y ligera disminución de la depresión foveolar, los cambios son tenues y la fovea casi parece normal; prosiguen con el despegamiento de la retina neurosensorial del EPR y se inician cambios cistoideos y migraciones del pigmento xantófilo secundario a las tracciones vítreas.<sup>161</sup>

Gass, en 1995, estableció una clasificación en estadios evolutivos y destacó la función de la tracción vítrea tangencial en la patogénesis de estos.<sup>24</sup> Actualmente, se plantea la combinación de la tracción anteroposterior y tangencial en el surgimiento del AM idiopático.

Se ha demostrado ampliamente que el OCT es una muy buena herramienta para valorar espesores maculares, ya que es una tecnología con una alta reproducibilidad y repetibilidad; lo que nos ofrece valores muy fiables para evaluación inicial y seguimiento.<sup>162</sup>

Hasta nuestro mejor entender, no hay estudios que comparen espesores maculares en pacientes con patología de la IVR, por lo que no hemos podido comparar nuestros resultados con estudios previos.

## **7.5 Consideraciones sobre la patología concomitante retiniana**

Otras patologías prevalentes relacionadas con las alteraciones de la IVM son las MER, los DEP, los quistes y pseudoquistes intrarretinianos, así como los DNS. Todos ellos se producen como consecuencia o en el seno de un STVM, por lo que hemos estudiado la frecuencia de aparición de las mismas en relación a los diferentes grupos de estudio.

En primer lugar, hemos encontrado que la alteración más prevalente son los quistes con un 5,4%, seguidos de la presencia de MER (2,7%) y; por último y prácticamente con la misma frecuencia están los DEP y los DNS (0,8% y 0,7% respectivamente).

Si pasamos a analizar grupo por grupo, extraemos la conclusión de que en la inmensa mayoría de las AVM no existe patología concomitante de la retina. Esto puede deberse al hecho de que las AVM representan un estadio evolutivo de un DVP, el equivalente al estadio I y se caracteriza por persistir el vítreo adherido a la región macular, sin provocar ninguna tracción sobre ella y no ocasiona alteraciones morfológicas de la retina interna. Este hecho explicaría la no presencia de DEP y DNS.<sup>29</sup>

Que los quistes sean lo más prevalente se debería fundamentalmente al factor mecánico o traccional. No obstante, podría coexistir otro factor en el caso de que se trate de un paciente diabético, donde se añada la microangiopatía al síndrome traccional. Sin embargo, la fisiopatología del edema macular diabético (EMD) es compleja y multifactorial; el papel que cumple el vítreo en su patología es aún desconocido. El EMD puede exacerbarse por la tracción generada en la etapa I del DVP; a esta situación se le llama EMD traccional. En ojos con EMD traccional, se

puede encontrar en la OCT un DVP perifoveal con una hialoides engrosada e hiperreflectiva, quistes maculares y la presencia de un desprendimiento macular.<sup>163</sup>

Análisis electroinmunoquímicos han demostrado que la hialoides posterior engrosada se encuentra infiltrada por células de origen glial y epitelial, que sugieren que al igual que en la TVM, en los pacientes no diabéticos, la migración y contracción celular contribuyen a la fuerza de la adhesión vitreomacular y a la tensión que ejerce la hialoides desprendida. Existe evidencia de que incluso los DVP perifoveales subclínicos (que únicamente pueden ser observados en la OCT) pueden jugar un rol importante en la patogenia del EMD.<sup>164</sup>

El caso de las TVM es distinto, debido a que encontramos un 28,8% de pacientes con quistes y/o pseudoquistes y un 18,6% con MER. La patología menos prevalente sigue siendo los DNS. Nuestros resultados están en consonancia con lo publicado en el BDES, donde la prevalencia de quistes maculares fue mayor en ojos con TVM (12%) que en los ojos con MER (5%).<sup>155</sup>

La TVM puede generar espacios quísticos en la retina y conllevar la formación de un agujero macular. Además, en muchos casos coexiste con MER y adelgazamiento del perfil macular.<sup>165</sup>

Estos hallazgos son consistentes con lo descrito en estudios poblacionales anteriores, donde se mostraba la asociación entre MER con la presencia de quistes intrarretinianos.<sup>166-168</sup> Sebag et al, encontraron que la frecuencia de quistes maculares, AM y otras lesiones retinianas, era mayor en ojos con adhesión vitreopapilar que en ojos solo con MER.<sup>148</sup>

El DVP siempre se ha considerado como un factor clave en la patogénesis de la MER idiopática. Durante el DVP se producen tracciones que ocasionan dehiscencias en la MLI, a través de las cuales migran y proliferan células gliales

sobre la superficie interna de la retina.

Alternativamente, y quizás más probable, se ha postulado como mecanismo patogénico la presencia de restos de cortical vítrea que quedan sobre la superficie de la MLI, formados tras la vitreosquisis provocada por el DVP. Estos restos promueven la proliferación celular y el desarrollo de una MER,<sup>82</sup> y se han identificado en la mitad de los ojos con AM o pucker macular.<sup>27</sup>

La tracción vitreopapilar sintomática se ve generalmente en el contexto de enfermedades vasculares, como la retinopatía diabética, incluso en ojos normales, sin embargo, las tracciones vitreopapilares dinámicas relacionadas con DVP en estadios del I al III ocasionalmente pueden causar síntomas visuales y alteraciones anatómicas. Los pacientes afectados se pueden quejar de fotopsias y pérdidas de campo visual al mover los ojos. La agudeza visual y los campos visuales son generalmente normales.

Por último, también podemos apreciar que en el grupo de AM la aparición de quistes / pseudoquistes es muy alta, con una prevalencia del 72% y; en segundo lugar, la presencia de MER (35%). En el BDES, los quistes estuvieron presentes en un 20% de los ojos y no tenían repercusión a nivel visual. En este estudio encontraron que los quistes paravasculares intrarretinianos se relacionaron con la presencia de MER, con TVM y con alta miopía.<sup>152</sup> Este hecho es importante, ya que microplegamientos vasculares y agujeros paravasculares retinianos pueden desarrollarse secundariamente a la presencia de quistes intrarretinianos y dar lugar a la formación de un AM.

Si analizamos la patología retiniana más prevalente del total de las mencionadas anteriormente; sin lugar a dudas, la presencia de quistes/pseudoquistes con un 0,5% es la mayor y además, su presencia en el grupo de AM es significativamente mayor que en el resto de los grupos de estudio. La presencia de MER aparece en un 0,25% del total de la muestra a estudio y también son más prevalentes en el grupo de estudio de los AM.

Esto podría dar relevancia al uso de SD-OCT, que ha permitido la detección de quistes no detectados mediante funduscopia. En el BDES, solo el 9,7% de los ojos que fueron diagnosticados con SD-OCT también fueron detectados con retinografía (9/93). Debido a la asociación de estos quistes con la discapacidad visual, un mejor seguimiento debe proporcionar mayor comprensión del pronóstico, así como de las implicaciones de encontrarlos en individuos asintomáticos.<sup>152</sup>

Estos hallazgos proporcionan evidencia científica suficiente para apoyar el uso de SD-OCT para la detección de este tipo de lesiones retinianas en estudios epidemiológicos así como en ensayos clínicos, ya que de otra manera, se infra estima la prevalencia de estas alteraciones que, en muchos casos, son asintomáticas en un periodo de tiempo largo y que, sin embargo, son las precursoras de otras que provocan un pronóstico visual funesto y la necesidad de un tratamiento quirúrgico.

## **7.6 Consideraciones sobre la correlación entre la edad y la extensión de la AVM y la TVM**

Los datos analizados revelan que encontramos una correlación inversa entre la edad y la extensión de las AVM y TVM, de tal forma que a mayor edad, menor extensión de la adhesión y de la tracción. Es interesante comparar nuestros resultados con el estudio de Hayreh, en el que indican que la formación de un DVP completo se asocia de forma significativa con el aumento de edad.<sup>169</sup> Este hallazgo va en la línea de nuestros resultados, si se considera un DVP incompleto como una AVM focal y, como precursor de un DVP completo.<sup>169</sup>

En nuestro estudio, la correlación fue moderada entre la edad y la extensión de la AVM ( $r = -0,485$ ;  $p < 0,001$ ), de manera que a medida que el paciente es mayor, la adhesión es menor. Esto quiere decir que existe una tendencia, con la edad, a que la corteza vítrea se separe de la MLI, dando lugar a la formación de una AVM focal y/o DVP completo.

El proceso normal de envejecimiento del vítreo se inicia en la cuarta década de la vida. El vítreo sufre una disminución significativa de su volumen a costa de un aumento proporcional de la cantidad de líquido. Junto a estos cambios, en el gel vítreo se produce un debilitamiento de la unión entre la cortical vítrea posterior y la MLI debido a cambios bioquímicos en la IVR. Uno de los componentes de la matriz extracelular de la IVM, la  $\beta$  galactosa N-acetilglucosamina, no está presente en los adultos. A partir de los 60 años, el debilitamiento de la adhesión vitreoretiniana permite que el gel vítreo licuado pase al espacio retrocortical.<sup>170</sup>

Con respecto a la TVM, a medida que aumenta la edad, la extensión disminuye, lo que explicaría el hecho de que los AM sean más frecuentes en pacientes mayores, debido a que la tracción que ejerce el vítreo sobre la fovea, se

hace focal, en los DVP parciales que progresan de forma anómala, dejando una zona de adherencia entre la retina y el vítreo.

Recientemente, se ha descubierto que la desestabilización de la fovea es producto del daño en las capas internas de la misma, debido a la tracción del vítreo al desprenderse, permitiendo la infiltración de líquido del vítreo en la retina, provocando quistes intrarretinianos y predisponiendo a la formación de un AM.<sup>12</sup>

El STVM interviene en la fisiopatología de varios problemas maculares, reflejándose en diversas consecuencias anatómicas y funcionales de una patología compleja. Las alteraciones maculares están íntimamente relacionadas con la configuración de la TVM. El tamaño y la gravedad del tejido que permanece adherido podrían definir la maculopatía específica. La TVM focal generalmente termina produciendo un AM, edema macular cistoide por tracción y desprendimiento de retina, mientras que la TVM difusa está asociada con membranas epirretinianas y engrosamiento retiniano difuso.<sup>171</sup>

La menor duración de los síntomas, menor espesor macular preoperatorio y configuración focal de la TVM están asociados con mejores resultados postquirúrgicos. Por otro lado, el desprendimiento parcial del vítreo posterior temporal a la fovea (configuración en forma de J), en el que se desarrolla edema macular cistoide, puede culminar en AM o atrofia macular postoperatoria.<sup>172</sup>

A pesar de que se pueda liberar la tracción de la hialoides posterior, los signos y síntomas no siempre mejoran. En general, los pacientes con TVM focalizada en forma de V tienen peor agudeza visual preoperatoria que los que tienen un patrón en forma de J, pero los resultados finales de la agudeza visual son similares en ambos grupos.<sup>173</sup>

Por esto, muchos afirman que la mejora de la agudeza visual es más importante en casos focalizados. Esto también puede deberse a los cambios degenerativos maculares que se producen por la naturaleza crónica de la TVM difusa, lo que conduce a una mayor duración de los síntomas y engrosamiento macular.<sup>172</sup>

En definitiva, el DVP es un fenómeno común en el envejecimiento del ojo. Sin embargo, esto puede verse complicado por una TVM (con o sin MER) y/o un AM. La OCT permite una visualización más precisa y la medición de la anatomía macular, facilitando la toma de decisión respecto al tratamiento.

## **7.7 Ventajas y limitaciones del estudio**

Nuestro estudio tiene muchos puntos fuertes, incluyendo el uso de protocolos estandarizados para las mediciones de las diferentes patologías estudiadas, así como la clasificación de los OCTs en los diferentes grupos de estudio. Otra consideración importante del estudio es el tamaño muestral, ya que, a pesar de haber sido recogida de un hospital terciario, consideramos que es lo suficientemente grande como para ser representativa de la población general. Además, el hecho de proceder de un hospital terciario, no supone un sesgo real, ya que el OCT es una herramienta diagnóstica muy utilizada en la práctica clínica diaria de un servicio de oftalmología, lo que hace que su uso sea por igual, tanto para diagnosticar a pacientes previamente remitidos por una patología ocular, así como para la realización de diversos ensayos clínicos, como el estudio de pacientes sanos que se someten a revisiones médicas rutinarias concertadas por empresas tanto privadas, como públicas. Este hecho hace que la base de datos de nuestro OCT sea muy heterogénea, encontrando una amplia población de pacientes sanos.

Una limitación del estudio puede ser el hecho de que la medida de la extensión de las AVM, TVM y AM dependían del explorador, ya que no existe ningún software automatizado que sea capaz de medirlas. Para intentar subsanar este problema, se realizaron dos mediciones por cada explorador, para asegurarnos de que la diferencia entre ellas fuera menor de 10 micras y así la variabilidad entre unos y otros fuera la menor posible.



## 8. CONCLUSIONES

## **8. CONCLUSIONES**

### **Primera**

La AVM se observó en un 5,4% de la población, mientras que la TVM se observó en un 0,4% y el AM en un 0,5% de la muestra.

### **Segunda**

La extensión media de las AVM fue de  $3075,96 \pm 1080,13 \mu\text{m}$ , mientras que la de las TVM fue de  $873,15 \pm 801,03 \mu\text{m}$ , y el tamaño medio de los AM fue de  $485,08 \pm 223 \mu\text{m}$ .

### **Tercera**

La prevalencia de MER en el total de la muestra fue del 2,7%, la del DNS fue del 0,7%, la del DEP del 0,8% y el porcentaje de quistes y pseudoquistes fue del 5,4%.

### **Cuarta**

En los grupos con alteraciones de la IVM, la alteración más frecuente fue la presencia de quistes y pseudoquistes (71,9% en pacientes con AM), seguida de la MER (18,6% en el grupo de TVM y 35% en el de TVM), mientras que la alteración concomitante menos frecuente fue el DNS.

### **Quinta**

El espesor foveal fue mayor en los pacientes con TVM y AM que en los controles y sujetos con AVM. Todos los espesores maculares de la rejilla ETDRS fueron mayores en el grupo de AM comparados con el resto de grupos, excepto el espesor

macular superior externo que no presentó diferencias con el grupo de TVM.

### **Sexta**

La edad y la amplitud de la adhesión del vítreo a la retina se correlacionaron moderadamente y de forma inversa en el grupo de AVM ( $r = -0,485$ ;  $p < 0,001$ ) y en el grupo de TVM ( $r = -0,492$ ;  $p < 0,001$ ).



## 9.- BIBLIOGRAFIA

## **9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Akiba J, Quiroz MA, Trempe CL. Role of posterior vitreous detachment in idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 1990;97(12):1610-3.
2. Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans Am Acad Otolaryngol* 1967;71(4):642-52.
3. Robinson cd, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and en-stage age related macular degeneration. *Am J Ophtalmol* 2009;148(1):79-82.
4. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van copenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988;95(10):1335-9.
5. Akiba J, Quiroz MA, Trempe CL. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophtalmology* 1990;97(7)889-91.
6. Akiba J, Quiroz MA, Trempe CL. Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retina vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1991;22(9):498-502.
7. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans AM Ophthalmol Soc* 2005;103:537-67.
8. Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P. Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina* 2013;33:1503-11.
9. Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1867-71.
10. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992;6:541-52.
11. Johnson MW, Van Newkirk MR, Meyer KA. Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Arch Ophthalmol* 2001;119:215-22.
12. Chew EY, Sperduto RD, Hiller R, Nowroozi L, Seigel D, Yanuzzi LA, et al. Clinical course of macular holes. The Eye Disease Case-Control Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:242-6.
13. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population based incidence of macular holes. *Ophthalmology* 2009;116:1366-9.

14. Coppe AM, Ripandelli G, Parisi V, Varano M, Stirpe M. Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. *Ophthalmology* 2005;112:2103-9.
15. Klein R, Klein BE, Lee KE, et al. Changes in visual acuity in a population over a 10-year period: the Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2001;108:1757–66.
16. Kumagai K, Ogino N, Hangai M, Larson E. Percentage of fellow eyes that develop full-thickness macular hole in patients with unilateral macular hole. *Arch Ophthalmol* 2012;130:393-4.
17. Sebag J. Structure, function, and age-related changes of the human vitreous. In: Schepens CL, and Neetens A. *The vitreous and vitreoretinal interface*. New York, Soringer- Verlag, 1987;37.
18. Sebag J. Imaging vitreous. *Eye* 2002;16:429-439.
19. Jalkh AE, Trempe CL. Clinical methods of vitreous examination. En :Schepens CL, Neetens A (eds). *The vitreous and vitreoretinal interface*. New Cork. Springer-Verlag, 1987.
20. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
21. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, Swansin EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography. *Ophtalmology* 1995;102:748-756.
22. Sebag J. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis. *Trans Am Ophtalmol Soc* 2005;103:473-494.
23. Benz MS, Packo KH, Gonzalez V, et al. A placebo-controlled trial of microplasmin intravitreal injection to facilitate posterior vitreous detachment before vitrectomy. *Ophthalmology* 2010;117:791-7.
24. Gass JD. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:629–639.
25. Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes: observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology* 1988;95:917–924.
26. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1475–9.

27. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:537–67.
28. Sonmez K, Capone A Jr, Trese MT, Williams GA. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes. *Retina* 2008;28:1207–14.
29. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, et al. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;145:509–17.
30. Duker S, Peter K, et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction and macular hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611-2619.
31. Theodossiadis G, Petrou P, Eleftheriadou, et al. Focal vitreomacular traction: a prospective study of the evolution to macular hole: the mathematical approach, *Eye* 2014;28:1452-1460.
32. Desarrollo y estructura de la retina. Adler. *Fisiología del ojo*. 10ª edición. Madrid. Mosby:2004.
33. Functional anatomy of macula and diagnostic procedures for macular function in clear media. R.P Sachdeva. 1983. Vol 31. Issue 3, 105-107.
34. Anatomy and histopathology of the macular region. Apple, D *International Ophthalmology Clinics*. Volume:21 Issue 3 (1981-01-01).
35. Patología macular. Diagnóstico y tratamiento (2008). Flor Escalada, Alex Fonollosa, J. Garcia-Arumi. Euromedice. Ediciones medicas S.L.
36. Stephen C. Massey. Anatomía funcional de la retina de los mamíferos. En: Stephen J. Ryan. *Retina*. 4th ed. New York, USA: Elsevier; 2009:41-79.
37. Boyer MM, Poulsen GL, Nork TM. Relative contributions of the neurosensory retina and retinal pigment epithelium to macular hypofluorescence. *Arch Ophthalmol* 2000;118(1):27-31.
38. Pulido, José S. (2003). *Retina, coroides y vítreo*. Elsevier España. pp. 120–122. ISBN 9788481745801.
39. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *ProgRetinEye Res* 2000;19(3):323-44.
40. Sebag J. Structure, function, and age related changes of the human vitreous. In: Schepens cl, and Neetens A. *The vitreous and vitreoretinal interfce*. Wex

- york. Springer-Verlag,1987:37.
41. Sebag J. The vitreous, In: Hart WM, ed. *Adler's Physiology of the Eye*, 9th ed. St Louis, Missouri, Mosby, 1992; 268-347.
  42. Duarte TL, Lunec J. When is an oxidant not an oxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radicals Res* 2005; 39: 671-686.
  43. Sukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, et al. A family of mammalian Na<sup>+</sup>-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature* 1999; 399: 70-75.
  44. Shui YB, Holekamp NM, Kramer BC, et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1-8.
  45. Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 284-289.
  46. Teng, CC, Chi HH. Vitreous changes and the mechanism of retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1957; 44: 335.
  47. Heegaard S, Jensen OA, Prause JU. Structure and composition of the inner limiting membrane of the retina. SEM on frozen resin-cracked and enzymedigested retinas of *Macaca mullatta*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224(4): 355-60.
  48. Kohno T, Sorgente N, Ishibashi, Ryan SJ. Immunofluorescent studies of fibronectin and laminin in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28(3): 506-14.
  49. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19(3): 323-44.
  50. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye (Lond)* 2008; 22(10): 1214-22.
  51. Hindson VJ, Gallagher JT, Halfter W, Bishop PN. Opticin binds to heparan and chondroitin sulfate proteoglycans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(12): 4417-23.
  52. Harocopos GJ, Shui Y, Mckinnon M, Holekamp NM et al. Importance of vitreous liquefaction in age-related cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 77-85.
  53. Kubo E, Kumamoto Y, Tsuzuki S, Akagi Y. Axial length myopia, and the

- severity of lens opacity at the time of cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1586-1590.
54. Chang S.LXII Edward Jakson lectura: open angle glaucoma after vitrectomy. *Am J Ophtalmol* 2010;149:32-36.
55. Holekamp A. The vitreous gel: more than meets the eyes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:32-36.
56. Krebs I, et al. Posterior vitreomacular adhesion: a potencial risk factor for exudative age realted macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;144:741-746.
57. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA et al. Optical Coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325–32.
58. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Opthalmology* 2009;116(7):1271-7.
59. Wolf-Schnurrbusch et al. La mínima variación detectable del espesor es el producto del espesor central de la retina y el coeficiente de variación. Los resultados se han redondeado hacia micras enteras. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2009;50:3432-3438.
60. Liu T, Hu AY, Kaines A, Yu F, Schwartz SD, Hubschman JP. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using Cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:1944-50.
61. Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L, et al. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *J Glaucoma* 2011;20:118-25.
62. K. Rohrschneider et al., *Prog Retin Eye Res* 2008;27:5:536-48.
63. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, et al. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;145:509-17.
64. Wolf-Schnurrbusch et al. La mínima variación detectable del espesor es el producto del espesor central de la retina y el coeficiente de variación. Los resultados se han redondeado hacia micras enteras. *Invest Ophthalm Vis Sci* 2009;50:3432-3438.
65. Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M, et al.

- Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150:815-24.
66. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 2009;147:267-75.
67. Geitzenauer W, Kiss CG, Durbin MK, Abunto MT, Callan TM, Stetson PF, et al. Comparing retinal thickness measurements from Cirrus spectral domain- and Stratus time domain-optical coherence tomography. *Retina* 2010;30:596-606.
68. Giammaria D, Ioni A, Bartoli B, Cofini V, Pellegrini G, Giannotti B. Comparison of macular thickness measurements between time-domain and spectral-domain optical coherence tomographies in eyes with and without macular abnormalities. *Retina* 2011;31:707-16.
69. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, et al. Comparison of Spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina* 2010;30:235-45.
70. Hagen S, Krebs I, Haas P, Glittenberg C, Falkner-Radler CI, Graf A, et al. Reproducibility and comparison of retinal thickness and volume measurements in normal eyes determined with two different Cirrus OCT scanning protocols. *Retina* 2011;31:41-7.
71. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, et al. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4893-7.
72. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5-25.
73. Ghadiali Q, Hood DC, Lee C, et al. An analysis of normal variations in retinal nerve fiber layer thickness profiles measured with optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2008;17:333-40.
74. Knighton RW, Gregori G, Budenz DL. Variance reduction in a dataset of normal macular ganglion cell plus inner plexiform layer thickness maps with

- application to glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3653-61.
75. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell–inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7872-9.
76. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, et al. Effects of age, gender, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8769-79.
77. Mansouri K, Medeiros FA, Tatham AJ, Marchase N, Weinreb RN. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: repeatability and assessment of artifacts. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1022-32.
78. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment; a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:690-698.
79. Reibaldi M, Avitabile T, Uva MG, et al. Ten years of severe vitreomacular traction syndrome without functional damage demonstrated by optical coherence tomography. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011;2011:931-938.
80. Wolf S, Wolf-Schunurrsbusch U. Spectral domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010;224:333-40.
81. Stalmans P, Duker JS, Kaiser PK, Heier JS, Dugel PU, Gandorfer A, et al. OCT-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina* 2013;33:2003-11.
82. Johnson MW. Posterior vitreous detachment evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):371-82.
83. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1715-20.
84. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1475-9.
85. Sonmez K, Capone A Jr, Trese MT, Williams GA. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual

- outcomes. *Retina* 2008;28:1207-14.
86. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 2010;149: 371-82.
87. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, et al. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1999;117:744-51.
88. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, et al. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;145:509-17.
89. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, et al. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol* 2007;144:747-54.
90. Robison CD, Krebs I, Binder S, et al. Vitreomacular adhesion in active and endstage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:79-82.
91. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al; MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012;367:606-15.
92. John VJ, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Carver A, Leonard R, Tabandeh H, et al. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina* 2014;34(3):442-6.
93. Elizalde J, Abengoechea S, de la Paz MF. Optical coherence tomography findings in vitreomacular interface disorders. En: Arevalo JF. *Retinal Angiography and Optical Coherence Tomography*. New York: Springer, 2009.
94. España M, Fernández-Baca I. *OCT en las enfermedades retinianas y del nervio óptico*. Barcelona: Ediciones médicas, 2007.
95. Georgelas I, Heatley C, Ezra E. Retinal pigment epithelium detachment associated with vitreomacular traction syndrome-case report. *Int Ophthalmol* 2009;29:431-3.
96. Yamada N, Kishi S. Tomographic features and surgical outcomes of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 2005;139:112-7.
97. Sulkes DJ, Ip MS, Bauman CR, Wu HK, Puliafito CA. Spontaneous resolution of vitreomacular traction documented by optical coherence tomography. *Arch*

- Ophthalmol 2000;118:286-7.
98. Kusaka S, Saito Y, Okada AA, Sasamoto M, Hayashi A, Ohji M, Tano Y. Optical coherence tomography in spontaneously resolving vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmologica* 2001;215:139-41.
99. Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, et al. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesin: results of a prospective controlled phase II (the MIVI-IIT trial). *Retina* 2010;30:1122-7.
100. Mojana F, Cheng L, Barthch DU, Silva GA, Nigam N, Freeman WR. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 2008;146:218-27.
101. Mary-Sponer U, Walstein SM, Kundi m, Ritter M, Golbaz I, Heiling U, et al, Influence of the vitreomacular interface on aoutcomes of ranibizumsb therapy in neovascular age realted macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1620-9.
102. Aaberg TM. Macular holes: a review. *Surv Ophthalmol* 1970;15:139-62.
103. Aaberg TM, Blair CJ, Gass JDM. Macular holes. *Am J Ophthalmol* 1970;69:555-62.
104. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: Diagnosis and treatment. 3º de. St Louis CV: Mosby; 1987.
105. Knapp H. Ueber isolerte zerreissungen der aderhaut in folge von traumen auf dem augapfel. *Arch Augenlinik* 1869;1:6-29.
106. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 1991;109(5):654-9.
107. Vedantham V. Optical coherence tomography findings in macular hole due to argón laser burn. *Arch Ophthalmol* 2006;124(2):287-8.
108. Cohen SM, Gass JD. Macular hole following severe hypertensive retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112(7):878-9.
109. Anememya T, Yoshida H. Macular hole in diabetic maculopathy. *Ophthalmologica* 1978;177:188-191.
110. Brown GC. Macular hole following rhegmatogenous retinal detachment repair. *Arch Ophthalmol* 1988;106(5):586-7.
111. Risk factors for idiopathic macular holes. The eye disease case-control

- study group. *Am J Ophthalmol* 1994;118(6):754-61.
112. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Jvitt J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1996;103:1721-6.
113. Wang S, Xu L, Jonas JB. Prevalence of full thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:589-91.
114. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology* 2009;116:1366-9.
115. Lalin SC, Chang S, Flynn H, Von Fricken M, et al. Familial idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol* 2004;138(4):608-11.
116. Ezra E, Wells JA, Gray RH, et al. Incidence of idiopathic full-thickness macular holes in fellow eyes. A 5-year prospective natural history study. *Ophthalmology* 1998;105:353-9.
117. Lewis ML, Cohen SM, Smiddy WE, Gass JD. Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 1996;234(9):241-5.
118. Fisher YL, Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR. A prospective natural history study and kinetic ultrasound evaluation of idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 1994;101(1):5-11.
119. Guyer DR, de Bustros S, Diener-West M, Fine SL. Observations on patients with idiopathic macular holes and cysts. *Arch Ophthalmol* 1992;110(9):1264-8.
120. Niwa H, Terasaki H, Ito Y, Myake Y. Macular hole development in fellow eyes of patients with unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):370-5.
121. Kipp CJ. Macular holes: a clinical contribution. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1908;11:518-528.
122. McDonnell PJ, Fine SL, Hillis AI. Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol* 1982;93(6):777-86.
123. Fuchs E. Zur Veränderung der macula lutea nach Contusion. *Ztschr Augenheilk* 1901;6:181-186.
124. Coats G. The pathology of macular holes. *Roy London Hosp Report* 1907;17:69-96.

125. Kuhnt H. Ueber eine eigenthumliche Veränderung der Netzhaut as maculam (retinitis atrophicans sive rareficans centralis). Z Augneheik 1900;3:105-112.
126. Tower P. Observation on hole in the macula. Ophthalmologica 1954;40 (suppl):1-60.
127. Aaberg TM, Blair CJ, Gass JDM. Macular holes. Am j Ophthalmol 1970;69:640-650.
128. Lister W. Holes in the retina and their clinical significance. Br J Ophthalmmol 1924;8:1-20.
129. Aaberg TM. Macular holes: A review. Surv Ophthalmmol 1970;15:139-162.
130. Reese AB, Jones IS, Cooper XC. Macular changes secondary to vitreous traction. Am J Ophthalmmol 1967;64(3):Suppl: 544-9.
131. Aaberg TM, Blair CJ, Gass JD. Macular holes. Am J Ophthalmmol. 1970;69(4):555-62.
132. Avila MP, Jalkh AE, Murakami K, Trempre CL, Schepens CL. Biomicroscopic study of vitreous in macular breaks. Ophthalmology 1983;90(11):1277-83.
133. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. Am J Ophthalmmol 1995;119(6):752-9.
134. Dugel PU, Smiddy WE, Byrne SF, Hughes JR, Gaa JD. Macular holes syndromes. Ecographic findings with clinical correlation. Ophthalmology 1994;102(5):748-56.
135. Glacet-Bernard A, Zourdani A, Perrenoud F, Coscas G, Soubrane G. Stage 3 macular hole: role of optical coherence tomography and of B-scan ultrasonography . Am J Ophthalmmol 2005;139(5):814-9.
136. Schepens CL. Macular holes and PVD. Ophthalmology 1996;103:349-50.
137. Kakehashi A, Schepens CL, Trempe CL. Vitreomacular observations. II. Data on the pathogenesis of idiopathic macular breaks. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmmol 1996;234:425-33.
138. De Bustros S. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for prevention of macular hole

- study group. *Ophthalmology* 1994;101:105-109.
139. Kim JW, Freeman WR, Azen SP, el-Haig W, Klein DJ, Bailey IL. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121(6):605-14.
140. Allen AW, Gass JD. Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1976;82(5):684-91.
141. Gass JD, Joondeph BC. Observations concerning patients with suspected impending macular holes. *Am J Ophthalmol* 1990;109(6):638-46.
142. Altaweel M, Ip M. Macular hole: improved understanding of pathogenesis, staining, and management based on optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol* 2003;18:58-66.
143. Garcia-Arumi J, Coscostegui B, Cavero L. The role of vitreoretinal surgery in the treatment of posttraumatic macular hole. *Retina* 1997;17(50):372-7.
144. Ikuno Y, Tano Y. Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2006;141:774-6.
145. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831-6.
146. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:403-25.
147. Mitchell P, Smith W, Chey T, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:1033-40.
148. Sebag J, Wang MY, Nguyen D, Sadun AA. Vitreopapillary adhesion in macular diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009;107:35-44.
149. Rucker, CW: A history on the ophthalmoscope. Rochester, MN, 1971, Whiting Printers, p23.
150. Duke-Elder, S: Textbook of Ophthalmology. St. Louis, 1941. Mosby.
151. Duke-Elder, S: System of ophthalmology, vol 7. Foundations of ophthalmology: Heredity, pathology, diagnosis and therapeutics, 290:325, 1962.

152. Sigler EJ. Microcysts in the inner nuclear layer, a nonspecific SD-OCT sign of cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:3282–4.
153. Salvatore S, Genead MA, Fishman GA. The prevalence of macular cysts in patients with clinical cone-rod dystrophy determined by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Genet* 2014;35:47–50.
154. Deak GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6710–4.
155. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, Pak JW, Danis RP, Klein R. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the Beaver dam eye study. *Ophthalmol* 2015;122(4):787-95.
156. Shao L, Xu L, You QS, et al. Prevalence and associations of incomplete posterior vitreous detachment in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *PLoS One* 2013;8:e58498.
157. Richard Green W. The macular hole histopathologic studies. *Arch Ophthalmol* 2006;124:317-21.
158. Chuo JY, Lee TY, Hollands H, et al. Risk factors for posterior vitreous detachment: a case-control study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:931-7.
159. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: The Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2018-23.
160. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JC, Schuman JS, Bauma CR, Rogers AH, Reichel E, Duker JS. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2006;113(3):388-97.
161. Garcia Pous M, Udaondo Miriete P, Amselem Gómez L, Salom Alonso D, Cervera Taulet E, García Delpech S, Díaz Llopis M. Cierre Espontáneo de un agujero macular idiopático tipo IV mediante tomografía óptica de coherencia. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:229-32.
162. Menke et al. Reproducibility of Retinal Thickness Measurements in Healthy Subjects Using Spectralis Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2009;147:467-472.

163. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;139:807-13.
164. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, et al. Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 2007;27:1090-6.
165. D. Steel, A. Lotery Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment *Eye* 2013;27:S1-S21.
166. Sato H, Kawasaki R, Yamashita H. Observation of idiopathic full-thickness macular hole closure in early postoperative period as evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;136:185-7.
167. Chen JC, Lee LR. Clinical spectrum of lamellar macular defects including pseudoholes and pseudocysts defined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1342-6.
168. Michalewski J, Michalewska Z, Cisiecki S, Nawrocki J. Morphologically functional correlations of macular pathology connected with epiretinal membrane formation in spectral optical coherence tomography (SOCT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1623-31.
169. Hayreh SS, Jonas JB. Posterior vitreous detachment: clinical correlations. *Ophthalmologica* 2004;218(5):333-43.
170. Russell SR, Shephered JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(7):1986-95.
171. Reese AB, Jones IS, Cooper WC. Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically. *Am J Ophthalmol* 1970;69:975-977.
172. Smiddy WE, Michels RG, Glaser BM, deBustros S. Vitrectomy for macular traction caused by incomplete vitreous separation. *Arch Ophthalmol* 1988;106:624-628.
173. McDonald HR, Johnson RN, Schatz H. Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology* 1994;101:1397-1402.