



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Evaluación del efecto de la terapia fotodinámica sobre el epitelio pigmentario de la retina en pacientes con coroiditis serosa central mediante autofluorescencia y OCT.

Autor/es

María Eugenia Reyes Rojo

Director/es

Dr. Óscar Ruiz Moreno

Dra. Elena García Martín

Facultad de Ciencias – Óptica y Optometría

2017-2018

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	3
1.- INTRODUCCIÓN	4
1.1.- Concepto.....	4
1.2.- Epidemiología	4
1.3.- Fisiopatología.....	4
1.4.- Clínica.....	5
1.5.- Diagnóstico y técnicas de imagen	6
1.6.- Tratamiento	10
2.- HIPÓTESIS	12
3.- OBJETIVOS	12
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	13
4.1.- Diseño de estudio: criterios de inclusión y exclusión.....	13
4.2.- Métodos: Protocolo de exploración:.....	13
4.3.- Recogida y análisis de datos.....	15
5.- RESULTADOS	17
5.1.- Estadística descriptiva.....	17
5.2.- Estadística analítica.....	19
6.- DISCUSIÓN	20
6.1. Limitaciones del estudio.....	21
7.- CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AF:** Autofluorescencia
- AGF:** Angiografía fluoresceínica
- AV:** Agudeza Visual
- CSC:** Coroiditis serosa central
- CFT:** Espesor foveal central
- DEP:** Desprendimientos del epitelio pigmentario
- DMAE:** Degeneración macular asociada a la edad
- DNS:** Desprendimientos neuroretinianos serosos
- EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina
- FO:** Fondo de ojo
- HTA:** Hipertensión arterial
- ICG:** Angiografía con verde indocianina
- IR:** Infrarrojo
- LASIK:** Láser in situ Keratomileusis
- LSR:** Líquido subretiniano
- Nm:** Nanómetros
- SD-OCT:** Tomografía de coherencia de dominio espectral
- TFD:** Terapia fotodinámica
- VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Concepto

La CSC (Coroiditis serosa central) es una enfermedad que se caracteriza por desprendimientos neuroretinianos serosos (DNS) y/o desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina (EPR) localizados principalmente en el área macular, secundarios a alteraciones focales en la permeabilidad del EPR como consecuencia de una ruptura de la barrera hematorretiniana externa.

Es la 4^a patología retiniana más frecuente después de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía diabética y las oclusiones venosas de la retina¹.

Fue descrita por primera vez por primera vez por von Graefe en 1866 y desde entonces, se han empleado diversos nombres para describirla². Sin embargo, quien utilizó el término de CSC por primera vez fue Gass en 1967³.

1.2.- Epidemiología

Se trata de una enfermedad más frecuente en varones jóvenes que se encuentran entre los 25 y 45 años de edad. En mujeres, el pico de máxima prevalencia es más tardío (en torno a los 51 años de edad media).

En pacientes mayores de 50 años, la epidemiología es diferente; ya que la afectación bilateral y el desarrollo hacia la cronicidad de la enfermedad son más probables⁴.

No hay evidencias en que la prevalencia de esta patología varíe de unas razas a otras, no obstante, las características del cuadro sí que parecen verse modificadas.

En poblaciones de origen chino la bilateralidad y multifocalidad suelen ser mayores, mientras que en negros afroamericanos la afectación visual suele ser más grave que en raza caucásica^{5,6}.

En cuanto a los factores de riesgo descritos para esta enfermedad se encuentran:

- **Factores psicossomáticos:** Tales como situaciones estresantes, personalidades de tipo A; es decir, personas emocionalmente inestables, inseguras⁷.
- **Catecolaminas, glucocorticoides y trasplante de órganos**⁸.
- **Embarazo:** Se relaciona con el aumento de corticoides endógenos que ocurren en el mismo⁹.
- **Otros factores:** Como enfermedades autoinmunes que se relacionan con el empleo de corticoides en su tratamiento: colagenopatías; como el lupus eritematoso sistémico y sarcoidosis; o la esclerosis múltiple entre otras¹⁰.

También se ha relacionado la CSC con el síndrome de apnea obstructiva del sueño, antibióticos, psicofármacos, alcohol, hipertensión arterial (HTA), alergias, infección por *Helicobacter pylori*, y antecedentes familiares de la enfermedad^{11,12}.

1.3.- Fisiopatología

Las causas de los cambios que se producen en la CSC siguen siendo desconocidas a pesar de los avances tecnológicos en técnicas de imagen y diversos estudios de la enfermedad. Se han implicado varios factores como: toxinas, factores reguladores hormonales, circulatorios, neuronales e infecciosos sin

haber sido confirmados. Sin embargo, gracias a los avances obtenidos en pruebas complementarias de imagen han permitido centrar la atención en alteraciones coroideas y en el EPR.

Además de ello, se ha demostrado en investigaciones como las de Yannuzi¹³ que los episodios de CSC pueden desarrollarse tras situaciones de estrés asociadas a personalidades de tipo A, tal y como se ha mencionado en el apartado 1.2.

La asociación entre la CSC y el aumento en los niveles de catecolaminas es controvertida, en cambio, la asociación con los corticoides es más evidente. Los corticoides pueden afectar a nivel del EPR, de la membrana de Bruch y la coriocapilar.

La testosterona es otra hormona que también podría verse implicada en el desarrollo de la CSC, ya que es más frecuente en hombres que en mujeres.

Hay evidencias de la existencia de cierto componente genético en la CSC, llegando a la afectación de un familiar hasta el 50% de los afectos de CSC. El tipo de herencia es desconocido^{14,15}.

Cabe mencionar, la existencia de una posible relación de reacciones autoinmunes dirigidas sobre el tejido retinal en la CSC. Se demostró en un estudio que hay presencia de anticuerpos retinianos serosos en más de la mitad de los pacientes estudiados con CSC¹⁶.

1.4.- Clínica

La CSC puede presentarse de forma **aguda, crónica o recurrente** en función del tiempo de evolución del cuadro y la aparición o no, de recurrencias.

La resolución espontánea del cuadro es muy frecuente e incluso algunos pacientes son inicialmente asintomáticos y pueden no ser diagnosticados hasta que se desarrolla una enfermedad más avanzada. Los síntomas en el inicio de la enfermedad se asocian con visión borrosa o pérdida brusca de la visión, escotoma relativo positivo, metamorfopsias, micropsia con hipermetropización debida al desplazamiento anterior de la fóvea por el fluido subretiniano y una sensibilidad al contraste reducida. El segmento anterior no presenta alteraciones. El vítreo es transparente y no muestra signos inflamatorios.

En la exploración del fondo de ojo hay una presencia de **desprendimiento de retina neurosensorial**, de contorno delimitado y líquido subretiniano (LSR) claro e incluso en algunos casos, puede observarse la ausencia de depresión foveal.

En ocasiones, se asocian uno o varios desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) serosos de forma redondeada u ovalada.

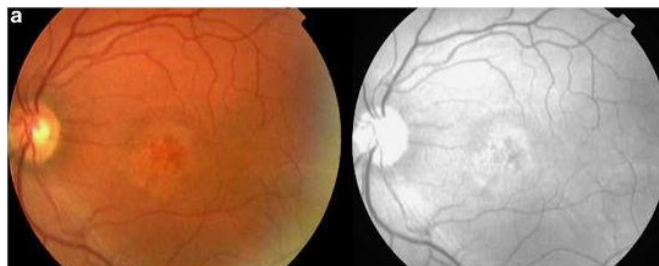


Figura 1.- Imágenes de fondo de ojo izquierdo en paciente con CSC asociada a la despigmentación del EPR en área macular y a pequeños DEP¹⁷.

Si el desprendimiento neurosensorial no afecta al centro de la mácula, el paciente puede estar asintomático.

La CSC es comúnmente unilateral, aunque pueden verse afectados ambos ojos a lo largo de la enfermedad o de manera simultánea, especialmente en los casos donde hay un desarrollo crónico, asociado a niveles altos de corticosteroides y embarazo^{17,18}.

Los **tipos**, mencionados anteriormente, en los que se clasifica la CSC son:

- **CSC aguda o clásica:** Representa el 80-90% de los casos y se caracteriza por ser autolimitada y resolverse de forma espontánea, sin tratamiento y con secuelas mínimas.
Hay evidencias de disminución de sensibilidad al contraste o sensación de escotoma relativo una vez resuelto el desprendimiento neurosensorial¹⁹ y existencia de una anomalía en la función de los conos tras la resolución de la enfermedad²⁰.
La duración de episodios prolongados se asocia a mayores lesiones en el EPR en los lugares de fuga y a la edad avanzada²¹.
- **CSC recurrente:** Pueden presentarse recurrencias entre un 15-50% de los casos. Aparecen en general durante el primer año y se asocian con un peor pronóstico, con descenso de la agudeza visual (AV) y alteración en la visión de los colores^{11,22}.
Estas recurrencias se producen a partir de los mismos puntos de fuga en los ojos no tratados¹⁸.
- **CSC crónica:** Representa el 10% de los casos, en los que afecta a pacientes con mayor edad, hay una tendencia a la bilateralidad y persisten áreas de hipermeabilidad vascular en la coroides que producen una descompensación del EPR, impidiendo reabsorber el líquido del espacio neurosensorial y, cronificándose así el cuadro. Esto conlleva, a una disminución de la visión, y síntomas como micropsia y metamorfopsia. Además, puede dejar cicatrices a nivel macular que pueden producir baja visión¹⁹.

1.5.- Diagnóstico y técnicas de imagen

Las técnicas de imagen para el diagnóstico de enfermedades constituyen un gran avance ya que ayudan a explicar y comprender la fisiopatología y a indicar la respuesta y evolución terapéutica de las diversas patologías de la retina.

Biomicroscopía: Permite la observación de los hallazgos característicos de la CSC, especialmente del levantamiento retiniano, como se muestra en la figura 2, en el que se manifiesta una ampolla transparente, redonda y bien delimitada en el polo posterior.



Figura 2.- OD de paciente con CSC que presenta levantamiento seroso de la retina en el área macular.

En algunos casos, se observan precipitados amarillentos y puntos blancos indicadores de antigüedad²³.

Angiografía fluoresceínica (AGF): Una vez inyectada la cantidad de fluoresceína sódica al paciente según su peso, mediante un flash de luz que atraviesa un filtro de excitación azul se ilumina el fondo de ojo. Las moléculas de fluoresceína absorben la luz y fluorescen entre los 500 y 600 nm (nanómetros) y la fluorescencia que emite es captada por la cámara. Esta técnica es la más empleada para formas atípicas de CSC, para realizar diagnóstico diferencial con otras patologías y sirve para localizar puntos de fuga. El hallazgo angiográfico característico en la CSC aguda es el paso de colorante desde la coroides a través del EPR hacia el espacio subretiniano a través de un área focal de difusión o punto de fuga como se muestra en la figura 3.

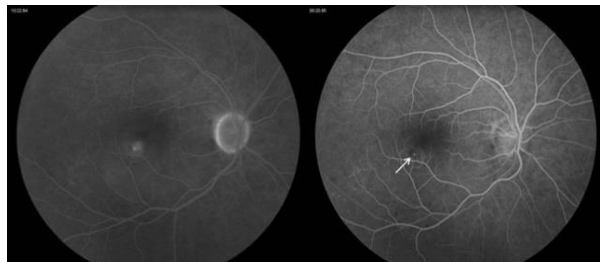


Figura 3.- Angiografía fluoresceínica que demuestra fuga puntual a los diez segundos (figura izquierda) y veinte segundos (figura derecha)

Se han detallado varios patrones de presentación de los puntos de fuga:

- “En borrón de tinta”: Punto hiperfluorescente en la fase arteriovenosa que va aumentando en intensidad. Es la forma de punto de fuga más frecuente de manifestación angiográfica.
- “En humo de chimenea o paracaídas”: En el que, a partir del punto, la pérdida va hacia arriba, en forma de humo de chimenea o paracaídas. Este ascenso de fluoresceína se debe a la diferencia de peso específico con el LSR.
- Hiperfluorescencia subretiniana amplia y redondeada, con pérdida a partir de varios puntos. Ocurre en un bajo porcentaje de los casos de CSC crónica.
- Pérdida de contraste a partir de un punto de fuga situado en un DEP. Es la menos frecuente.

En los casos agudos, si hay rápida resolución del DNS los hallazgos angiográficos anteriores vuelven a la normalidad, sin embargo, en los casos de CSC crónicos, al haber una persistencia o recurrencia de DNS hay alteraciones multifocales y difusas del EPR²⁴.

Angiografía con verde indocianina (ICG): La indocianina verde es una sustancia que absorbe luz en el rango de 790-805 nm y fluoresce en el infrarrojo (835 nm). Se trata de la técnica de elección para la evaluación de la coroides.

En los casos de CSC aguda, se identifican los puntos de fuga activos y el aumento o no de la permeabilidad coroidea; aspecto no apreciable en la AGF.

En casos crónicos, los hallazgos típicos son: zonas de DEP seroso, zonas de hipermeabilidad coroidea, aumento del tamaño de los vasos y venas²⁵.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): Se trata de una técnica diagnóstica no invasiva que permite obtener cortes transversales micrométricos mediante el análisis del reflejo de luz sobre la retina con alta resolución y alto contraste.

Evalúa los cambios y anomalías intrarretinianas e identifica la presencia y extensión del LSR y DEP durante el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

La OCT permite evaluar la elevación de la retina a partir del EPR e identifica la presencia de gránulos o depósitos hiperreflectivos adherentes a la superficie externa de la retina en áreas de desprendimiento seroso.

Se puede observar también un adelgazamiento de la capa nuclear externa, la desaparición de capas subretinianas y de segmentos externos de los fotorreceptores, asociado a veces, a atrofia del EPR. En este último caso, hay una mayor visibilidad de las capas coroideas como se observa en la figura 4.

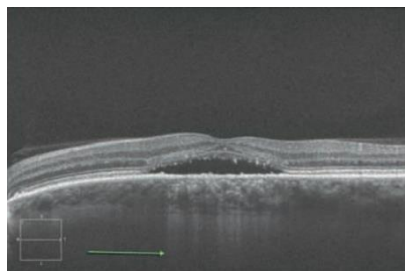


Figura 4.- *Atrofia del EPR por debajo de un desprendimiento seroso de la retina que permite una mayor transmisión de luz hacia la coroides y una mayor visibilidad.*

Tomografía de coherencia de dominio espectral (SD-OCT): Con la que se obtienen imágenes transversales de alta resolución de la mácula. Además, permite una evaluación detallada del fluido subretinal. Las imágenes de alta resolución permiten un estudio más detallado de los hallazgos de la CSC y mejoran la comprensión de la enfermedad²⁹.

Autofluorescencia (AF): La AF de fondo de ojo (FO) es una capacidad intrínseca que presenta la retina humana normal, y consiste en la emisión de luz en el espectro de longitudes de onda de los 500 a 700 nm al ser estimulada por una luz de onda corta, entre los 470 y los 500nm. El principal componente autofluorescente del FO es la lipofucsina que se encuentra formando parte de EPR en condiciones normales (figura 5).

La lipofucsina es un pigmento que se origina tras una incompleta degradación de los fotorreceptores y que exhibe una característica autofluorescente cuando es excitada con luz azul ultravioleta²⁶.

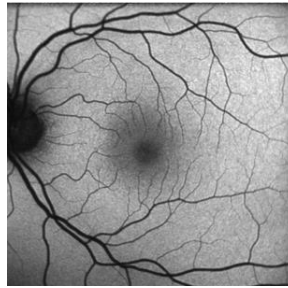


Figura 5.- Distribución de AF en un FO normal donde se observa la máxima fluorescencia en el polo posterior y desciende hacia periferia y concéntricamente sobre la fovea. La cabeza del NO y los vasos retinianos carecen de AF.

En el caso de la CSC, el aumento de material autofluorescente en el espacio subretiniano contribuye al daño en el EPR. La AF es una prueba rápida y no invasiva capaz de detectar daño en el EPR, utilizando una longitud de onda de excitación. La calidad de las imágenes obtenidas dependerá de la transparencia de medios, de un enfoque preciso y una iluminación adecuada. Las imágenes podrán verse afectadas por el grosor retiniano y artefactos en movimiento.

Como se ha indicado anteriormente, un claro marcador de la degeneración del EPR que se observa con la AF para longitudes de onda corta (470-500 nm), es la distribución de lipofucsina del FO. Para longitudes de onda larga cercana al IR (infrarrojo) (787nm) valora el EPR, la coriocapilar y la coroides.

En cuanto a las diferencias entre las imágenes de cuadros agudos y crónicos:

- En la CSC aguda se observan áreas oscuras, hipofluorescentes a nivel del punto de fuga.
- En casos crónicos o recurrentes, aparece un patrón granular hiperautofluorescente, asociado a zonas de hipofluorescencia donde hay atrofia de EPR, como se muestra en la figura 6. Esto es debido a que el EPR no es capaz de fagocitar los segmentos externos de los fotorreceptores al producirse el DNS^{27,28}.

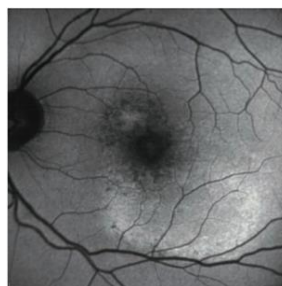


Figura 6.- Caso con CSC crónica patrón granular hiperautofluorescente en OI, asociado a zonas de hipofluorescencia en atrofia del EPR.

La **electrorretinografía multifocal**, la **microperimetría** y las pruebas de **sensibilidad al contraste** revelan pérdidas anatómicas y funcionales de la coroides no detectadas previamente.

1.6.- Tratamiento

Al evaluar la CSC, es importante comprender la cronicidad de la enfermedad para determinar tanto un **de plan de tratamiento** como para predecir el pronóstico.

La **CSC aguda**, como se ha indicado en el apartado 1.4, generalmente tiene un curso natural autolimitado, en el que la recuperación visual se produce por lo general en un plazo de 1 a 4 meses, donde hay reabsorción del líquido del DNS de la retina neurosensorial y escasas secuelas, por lo que no suele plantearse tratamiento.

En pacientes con persistencia en la enfermedad, como sucede en la **CSC crónica**, donde hay desprendimiento subretiniano sostenido y complicaciones retinianas, puede dar lugar a una alteración visual permanente si no se trata.

El objetivo del tratamiento es la reaplicación de la retina neurosensorial, la mejora y la preservación de la AV y la prevención de las recurrencias.

En cuanto a las opciones terapéuticas para la CSC se encuentran³⁰⁻³¹:

1. Observación y modificación de los factores de riesgo: Es el tratamiento estándar inicial en el cual se acepta un periodo de tres meses para permitir que el fluido subretinal se resuelva espontáneamente. Las modificaciones más frecuentes de los factores de riesgo consisten en: modificar el estilo de vida con reducción del estrés en pacientes con personalidades de tipo A o tratamiento de la apnea del sueño.
2. Reducción o eliminación de corticoides exógenos: Dada la asociación entre el empleo de esteroides y la CSC, la interrupción de dicho tratamiento se justifica para la resolución de la CSC y prevenir las complicaciones de la enfermedad crónica.
3. Tratamiento de Helicobacter Pylori: Debido a la implicación de esta bacteria en la CSC se recomiendan pruebas y tratamientos frente a ella³².
4. Medicamentos sistémicos: Tratamiento con fármacos antimineral y antigluco-corticoide, inhibidores de la anhidrasa carbónica.
5. Fármacos anti-VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular): No se consideran fármacos de primera elección, pero se han empleado en múltiples ensayos. Se ha demostrado que el tratamiento con factor de crecimiento endotelial anti-vascular (anti-VEGF), es una opción de tratamiento para diversas formas de neovascularización y del edema macular debido a la oclusión de la vena retiniana y a la retinopatía diabética. Dado que la isquemia coroidea está presente en los ojos de pacientes con CSC, se ha propuesto que el VEGF podría desempeñar un papel en la patogénesis de la CSC^{33,34}.
6. Fotocoagulación con láser: Empleada para acelerar la reabsorción del LSR en las formas agudas y crónicas. La fotocoagulación, por lo general, con láser de Argón, se realiza sobre las áreas de fuga que se identifican en la AGF; sella defectos en el EPR y promueve respuesta de cicatrización. Se debe tener en cuenta que los puntos de fuga estén a más de 375µm de la fóvea y debe ser guiado el tratamiento por una AGF reciente.

7. Láser diodo micropulsado: Es una forma más nueva de terapia con láser que utiliza múltiples disparos de láser de diodo de muy corta duración, lo que minimiza el daño térmico a las estructuras circundantes de la retina neurosensorial. Uno de los inconvenientes de esta terapia es que no se puede verificar la zona tratada al ver una ausencia de una lesión visible, no dejan blanqueamiento retiniano tras la aplicación³¹.
8. Terapia fotodinámica (TFD): Consiste en la inyección intravenosa de verteporfina (Visudyne®) a una dosis de 6 mg/m² disuelto en 30 centímetros cúbicos de suero salino durante 10 minutos. La activación de dicho fármaco se realiza de manera selectiva sobre la retina dañada mediante un láser de 689 nm durante 83 segundos a partir de los 15 minutos del inicio de la infusión.

Según los resultados de ensayos realizados, la terapia fotodinámica con verteporfina es efectiva y más segura que el tratamiento con láser de argón y debe considerarse como el tratamiento de elección¹⁵ ya que ha mostrado resolución de la CSC crónica produciendo una remodelación vascular de la coroides, un adelgazamiento de la zona y promoviendo la reabsorción del LSR evitando así las recurrencias (figura 7)³¹.

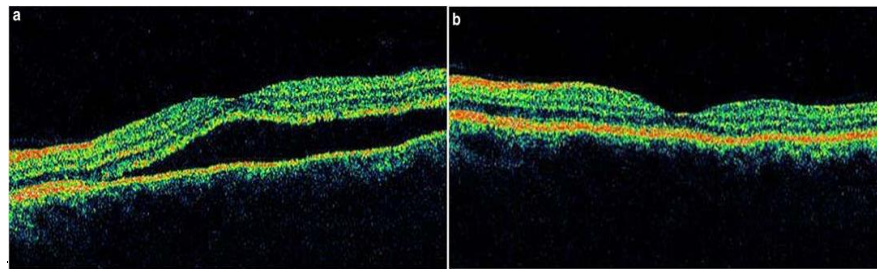


Figura 7.- Imagen SD-OCT de un paciente antes del tratamiento fotodinámico (a) e imagen de SD-OCT del mismo paciente 3 meses después del tratamiento fotodinámico que muestra resolución completa del fluido subretinal (b).

El empleo de la TFD puede causar efectos adversos. Algunos pacientes empeoran durante las 2 primeras semanas tras la TFD, y se han descrito complicaciones como isquemia coroidea, neovascularización coroidea y atrofia del EPR. Sin embargo, estos efectos secundarios adversos son raros y poco frecuentes^{31,35,36,37}.

Durante las primeras 48 horas y tras la inyección del fármaco, hay un aumento en la sensibilidad a la luz, y puede producirse una reacción de fotosensibilidad grave si hay permanencia en lugares con luz que incluya las longitudes de onda que activan el fármaco verteporfina.

2.- HIPÓTESIS

La terapia fotodinámica utilizada para el tratamiento de la coroiditis serosa central no genera atrofia en el epitelio pigmentario de la retina a largo plazo.

3.- OBJETIVOS

- Realizar una valoración del deterioro y atrofia del epitelio pigmentario de la retina mediante autofluorescencia y tomografía de coherencia óptica en los pacientes diagnosticados de coroiditis serosa central que han sido tratados con terapia fotodinámica.
- Evaluar si existe o no progresión de la atrofia del epitelio pigmentario de la retina en los pacientes con coroiditis serosa central crónica a los que se les ha aplicado terapia fotodinámica.
- Valorar la función visual en pacientes con coroiditis serosa central tratados con terapia fotodinámica utilizando la medición de la agudeza visual antes del tratamiento, al año del mismo y al final del estudio.
- Cuantificar el cambio en el espesor central foveal de la retina a largo plazo en pacientes con coroiditis serosa central tratados con terapia fotodinámica, mediante tomografías de coherencia óptica seriadas.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- Diseño de estudio: criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 99 pacientes diagnosticados de CSC en diferentes estados evolutivos. Finalmente, se incluyeron un total de 45 pacientes (y 53 ojos) que cumplían los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Tiempo de evolución hasta el tratamiento mayor de 3 meses y un seguimiento mínimo de 1 año después del tratamiento.
- CSC crónica con DNS pudiendo o no asociar DEP.
- Pacientes tratados con TFD a dosis completa

Criterios de exclusión:

- Presencia de patologías maculares asociadas.
- Otras enfermedades que pudieran afectar al nervio óptico, retina, cristalino o causar opacidad de medios.
- Tratados con láser de argón.

4.2.- Métodos: Protocolo de exploración:

Este estudio se realizó lugar en la Unidad de Función Visual del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Se estudiaron 53 ojos que presentaban CSC y habían sido tratados con TFD a dosis completa. En todos los pacientes se realizó medida de la AV, y realización de OCT y AF inicial, al año y al final.

La medida de la AV representa una de las principales pruebas para la evaluación de la función visual y determina la capacidad de resolución espacial del sistema visual. En este estudio se midió mediante el optotipo de Snellen (figura 8) a 6 metros, de forma monocular y en condiciones fotópicas. Los valores obtenidos se registraron con su mejor corrección y se expresaron en puntuación decimal considerando el valor de 1,0 la mejor AV.



Figura 8.- Optotipo de Snellen para la medida de AV

El OCT utilizado fue el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering). Consiste en un tomógrafo de última generación de cámara posterior, perteneciente al grupo de “Fourier-domain OCT” o de dominio espectral. Este aparato permite obtener cortes tomográficos de la retina con alta resolución, mayor contraste y menos grano y de forma no invasiva. Además, se disminuye el ruido de la imagen final y presenta una velocidad de escaneo mucho mayor (40 Kilohercios) que los modelos previos de OCT, lo que favorece la disminución de artefactos debidos al movimiento (figura 9).



Figura 9.- Imagen del Spectralis OCT

Dispone de un sistema de alineación ocular exacto (*Eye Tracking*) que permite referenciar imágenes anatómicas y así optimiza la monitorización y seguimiento de patologías.

En este estudio se empleó el protocolo de *Fast Macula* para la exploración de los espesores maculares y se representan como un mapa de colores dividido en los nueve sectores de la mácula descritos en el *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)³⁸. El área 1, central, representa la fovea. Las áreas 2, 3, 4 y 5 forman el anillo interno y las áreas 6, 7, 8 y 9 forman el anillo externo (figura 11).

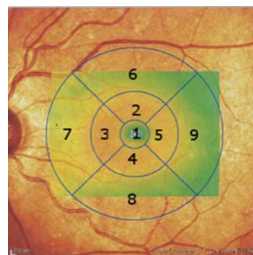


Figura 11.- Representación de las 9 áreas maculares del Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study.

Los parámetros recogidos para este estudio fueron los del espesor central foveal (CFT), además de valorar a través del corte histológico del perfil macular la resolución o no de LSR durante el seguimiento (figuras 12 y 13).

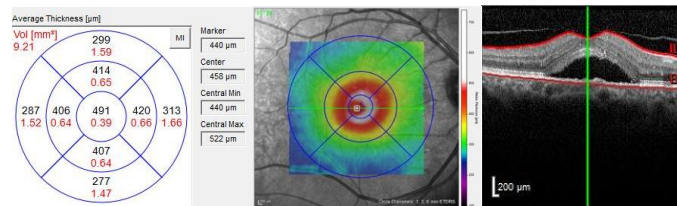


Figura 12.- Imágenes de la representación de las 9 áreas de espesor macular (izquierda y central) y corte tomográfico del perfil macular (derecha) de un paciente al comienzo del estudio en el que se observa gran espesor central foveal y LSR.

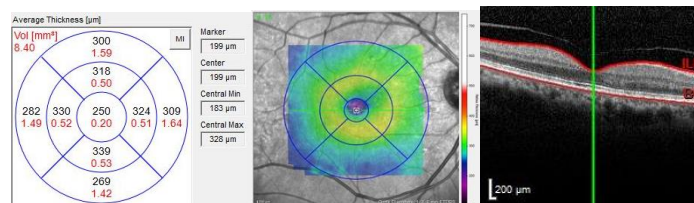


Figura 13.- Imágenes de la representación de las 9 áreas de espesor macular (izquierda y central) y corte tomográfico del perfil macular (derecha) del mismo paciente anterior en el final del estudio donde se observa una disminución del LSR y menor espesor central foveal.

Se empleó el módulo “Bluepeak” que posee el OCT, mediante el cual se realizó la autofluorescencia a través de la emisión de un láser azul. Como se ha indicado anteriormente, consiste en un procedimiento para examinar la integridad del EPR y se basa en las características autofluorescentes de la lipofuscina.

El modo de adquisición de la imagen consiste en alinear la cámara usando el modo de adquisición IR y, una vez que la imagen se encuentra nítida y enfocada se cambia a la iluminación libre de IR para obtener la autofluorescencia.

Para conocer la progresión o no de la enfermedad se compararon las imágenes de AF obtenidas en el momento inicial y al final del estudio (figura 14).

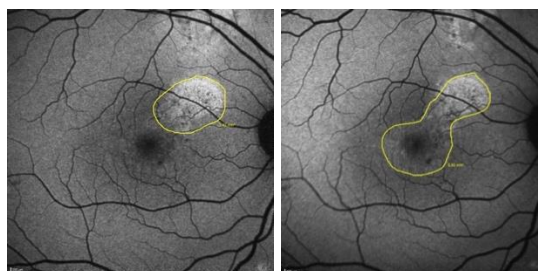


Figura 14.- Imágenes de AF en un paciente con CSC al principio del estudio (izquierda) y al final de estudio (derecha) donde ha habido progresión y alteración en el EPR.

4.3.- Recogida y análisis de datos

Se recogieron en una base de datos de forma anónima las variables de edad, sexo, antecedentes oculares y sistémicos, tiempo transcurrido desde la primera TFD hasta el final del estudio,

características basales de AV y CFT previo a la TFD, al año y al final del estudio. También se recogieron los resultados del análisis de la progresión de la enfermedad al año y al final, si hubo o no resolución del LSR al final del estudio, así como si hubo o no reactivación de la enfermedad y el número de tratamientos que se le proporcionaron a cada ojo.

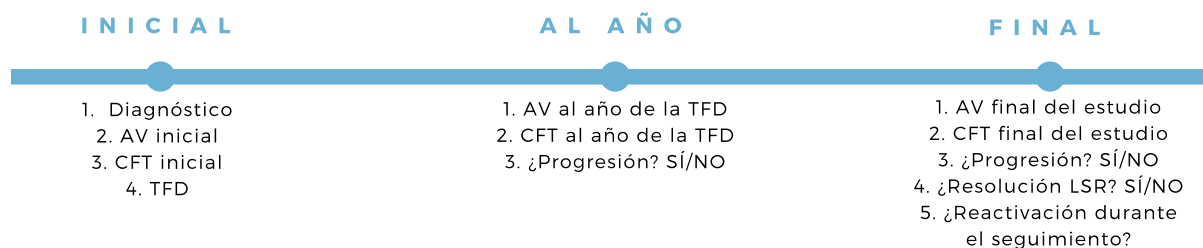


Figura 15.- Representación gráfica de las variables recogidas y analizadas durante el estudio de seguimiento

Todas las variables mencionadas fueron registradas en una base de datos a partir de una tabla Microsoft Excel (Microsoft office 2016, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU).

Se realizó un estudio longitudinal de seguimiento; ya que hay una recogida de datos basal, al año y final, e intervencionista; ya que se realiza una intervención (TFD) en el curso del estudio. Se trata de una sola cohorte de casos (pacientes con CSC y que han recibido tratamiento con TFD). No hubo grupo de control.

Las variables independientes en este estudio fueron los antecedentes oculares y médicos de cada paciente. Como variables dependientes fueron los parámetros proporcionados por las diferentes pruebas incluidas en el protocolo del estudio y como variables modificadoras se incluyeron la edad, sexo y el número de tratamientos realizados.

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU).

En primer lugar, se realizó un test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución de las variables se ajustaba a la normalidad. Como se demostró normalidad, se emplearon test paramétricos en el análisis estadístico. Para la estadística descriptiva, se emplearon la media, la desviación estándar, el rango y los valores máximos y mínimos.

La comparación de las variables durante el seguimiento (inicial, al año y final) se realizó mediante un test t-Student para variables pareadas. Se consideró que había diferencias estadísticamente significativas si el valor de $p \leq 0,05$.

5.- RESULTADOS

5.1.- Estadística descriptiva

Se estudiaron un total de 53 ojos pertenecientes a 45 pacientes. En la muestra hay pacientes en los que sí que se seleccionaron los dos ojos para el estudio, sin embargo, se consideraron cada ojo como un ente diferente, ya que la CSC no tiene por qué afectar bilateralmente en todos los sujetos, ni hacerlo en el mismo grado de severidad en ambos ojos.

La población se compone por 11 ojos de mujeres (20,8%) y 42 ojos de varones (79,2%). La edad media fue de $52,28 \pm 8,37$ años siendo la edad máxima 69 años y la mínima 35 años.

El tiempo de evolución medio desde el comienzo del tratamiento hasta el final de estudio fue de $32 \pm 21,79$ meses, siendo el mínimo 14 meses (por lo que ese paciente presentó una evolución del año hasta el final de 2 meses) y el máximo 111 meses de evolución.

De los 53 ojos, 11 presentaban HTA (20,75%), 1 presentaba ansiedad en tratamiento médico (1,88%) y 2 fueron operados de miopía mediante cirugía refractiva LASIK (Láser in situ Keratomileusis) (3,77%).

Se compararon las AV medias obtenidas durante los 3 periodos de seguimiento y se obtuvieron los resultados mostrados en la tabla 1.

AV	Seguimiento	Mínima	Máxima	Media	Desv. estándar
	Inicial	0,05	1,0	0,51	0,25
	1 año	0,10	1,0	0,72	0,25
	Final	0,05	1,0	0,77	0,26

Tabla 1.- Estadística descriptiva: medias y desviaciones estándar de las AV obtenidas en las diferentes fases del seguimiento tras el tratamiento con TFD.

La media de las AV obtenidas mostró una mejoría a lo largo de todo el seguimiento tras el tratamiento de la TFD, como se muestra gráficamente en la figura 16:



Figura 16.- Representación gráfico de las medias de AV obtenidas durante el seguimiento.

Respecto al espesor central de la retina obtenido mediante OCT, se observó una disminución tras el tratamiento. En la tabla 2 se recogen las medias y desviaciones estándar de las mismas en el momento inicial, al año y al final de estudio tras el tratamiento con TFD.

	Seguimiento	Mínima(μ m)	Máxima(μ m)	Media(μ m)	Desv. estándar(μ m)
CFT	Inicial	234	711	369,70	114,90
	1 año	140	477	251,55	78,01
	Final	142	421	238,91	50,88

Tabla 2.- Estadística descriptiva: medias y desviaciones estándar del espesor foveal central (CFT) obtenido en las diferentes fases del seguimiento tras el tratamiento con TFD.

En cuanto al porcentaje de número de tratamientos recibido por paciente se muestra en la figura 17.

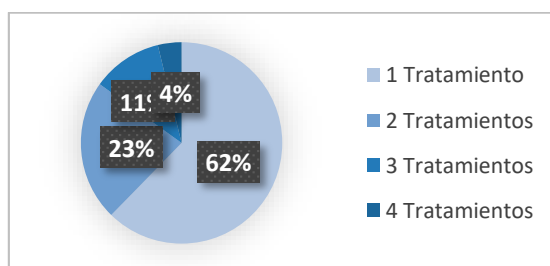


Figura 17.- Porcentaje de números de tratamientos recibidos en cada ojo de los pacientes estudiados.

Se evaluó la progresión de la atrofia del EPR al año y al final del estudio tras la aplicación del tratamiento, obteniendo los resultados que se muestran en la figura 18.

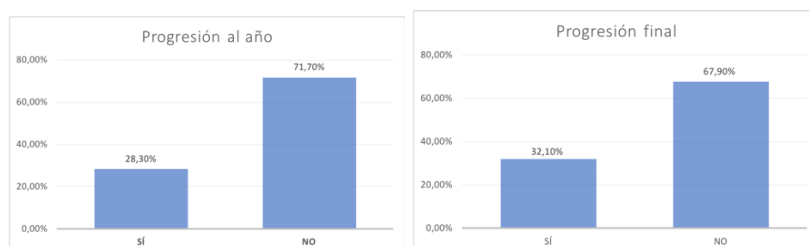


Figura 18.- Porcentaje obtenido tras analizar la progresión de los pacientes al año y al final del estudio de seguimiento.

En cuanto a los ojos que reciben 1 tratamiento (33 ojos), no hubo progresión de la atrofia en el 78,8%. A los que se le aplicaron 2 tratamientos (12 ojos), no hubo progresión en el 66,7% de los casos. Con 3 tratamientos (6 ojos), no progresan el 33,3% y con 4 tratamientos (2 ojos) hay progresión en el 100% de los tratados (tabla 3).

Nº de tratamientos	1	2	3	4
Nº de ojos tratados	33	12	6	2
% de ojos tratados	62,3%	22,6%	11,3%	3,8%
% NO progresión	78,8%	66,7%	33,3%	0,00%
% SÍ progresión	21,2%	33,3%	66,7%	100%

Tabla 3.- Representación gráfica del porcentaje de los ojos en los que hubo o no progresión de la atrofia en relación con el número de tratamientos aplicados.

Hubo reactivación de la enfermedad en todo el seguimiento en 6 ojos (11,3%) mientras que los 47 ojos restantes (88,7%), no mostraron reactivación durante el seguimiento.

5.2.- Estadística analítica

Se compararon las medias de las variables de estudio entre las diferentes etapas de tiempo empleando el t-test pareado.

Respecto a la AV:

- De los 53 ojos, 42 mejoraron la AV (79,25%), en 7 ojos se mantuvo igual (13,21%) y en 4 empeoró durante el seguimiento (7,55%).
- Al comparar la media de la AV inicial frente a la AV al año y final, se observó una mejoría estadísticamente significativa de las mismas ($p < 0,05$), mientras que la AV al año y final no hubo cambios significativos ($p > 0,05$).

Comparación de las visitas	p
AV inicial – AV 1 año	<0,001
AV inicial – AV Final	<0,001
AV 1 año – AV Final	0,022

Tabla 4.- Estadística analítica: Niveles de significación obtenidos al comparar el cambio observado entre el valor basal, al año y al final del estudio.

Respecto a los cambios anatómicos de la retina tras el tratamiento con la TFD, se observó que:

- La resolución del LSR se produjo en 43 ojos (81,1%) mientras que en los 10 restantes (18,9%) no se produjo resolución del LSR al final del seguimiento.
- Al comparar la media del espesor central foveal inicial frente al obtenido al año y al final, se observó una notable mejoría ($p < 0,05$), mientras que en la relación entre el CFT al año y CFT final no hubo cambios estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

Comparación de las visitas	p
CFT inicial – CFT 1 año	<0,001
CFT inicial – CFT Final	<0,001
CFT 1 año – CFT Final	0,132

Tabla 5.- Estadística analítica: Niveles de significación obtenidos al comparar el cambio observado entre el valor inicial, al año y final. Abreviaturas: CFT, espesor foveal central

6.- DISCUSIÓN

En este estudio hemos incluido ojos que presentaban CSC crónica, en los que la TFD tiene una mayor indicación terapéutica, a diferencia de las CSC agudas que presentan una resolución espontánea.

En cuanto al análisis de los antecedentes oculares y sistémicos, encontramos que hay un 21% de pacientes con HTA, y un 2% con ansiedad. Tanto la HTA como la personalidad tipo A (que tienden a tolerar peor las situaciones de estrés o ansiedad), son factores de riesgo de la CSC^{7,11}. Encontramos también en la muestra antecedentes de operaciones de miopía mediante la técnica de cirugía LASIK en un 3,77% del total de los ojos. Sin embargo, estudios previos demuestran que hay una baja incidencia de CSC tras cirugía LASIK³⁹.

En fases tempranas de la enfermedad, se ha observado que la AV puede conservarse a pesar de la presencia de desprendimiento macular, y puede alcanzar valores desde 0,05 hasta 1,0, como ocurre en nuestro estudio⁴⁰.

Nuestro principal objetivo es demostrar que la TFD a dosis completa que se emplea como tratamiento para la CSC no genera atrofia en el EPR, si no que si ésta aparece, la causa puede atribuirse al propio curso de la enfermedad y no al tratamiento con TFD.

Shimizu K et al demostraron que existe la posibilidad de que se produzca un deterioro irreversible de la retina como resultado de múltiples aplicaciones de TFD, sin embargo, se trata de un estudio muy limitado ya que el número de ojos fue relativamente pequeño³⁴. Debido a que la dosis completa estándar puede presentar efectos negativos, como atrofia del EPR, isquemia coriocapilar y membrana neovascular voluntaria, muchos autores recomiendan el empleo de media dosis de TF^{35,36,41}. Sin embargo, se obtenían peores resultados pudiendo observar que con la TFD a dosis completa se obtiene mayor resolución del cuadro clínico. En nuestro estudio, no hemos observado ninguna de las complicaciones mencionadas anteriormente, ni en los pacientes incluidos en este estudio ni en los que se excluyeron.

La atrofia del EPR que pueda aparecer tras el uso de la TFD se ha relacionado con el tiempo de permanencia de la retina neurosensorial desprendida, ya que coincide con los pacientes en los que el tiempo de espera para ser tratados es mayor^{35,42}. Esto parece indicar que, en estos últimos casos, la progresión se deba al curso prolongado de la enfermedad más que al empleo de la TFD.

En varios estudios retrospectivos, la respuesta clínica al tratamiento con TFD no se ha visto afectada por el tipo de fuga, exposición a corticoides o la ubicación del LSR. Además, la TFD reduce la tasa de recurrencia de CSC desde el 30% (en los casos no tratados) al 10%^{43,44}.

El empleo de la TFD a dosis completa como tratamiento para la CSC crónica ha demostrado una alta eficacia en cuanto al aumento de la AV (en torno al 79,2%) y a la reabsorción de LSR completa (en torno al 81,1 % de los casos). Estos resultados coinciden con los de otros autores^{42,43}.

Hay una disminución de la AV en el 7,55% del total de los ojos, mientras que en un 13,21% se mantiene constante durante todo el seguimiento. Estos resultados se relacionan según otros autores⁴² con el

tiempo de evolución de la enfermedad, por lo que cuanto más largo sea el tiempo de evolución y la cronicidad de la enfermedad, peor será la AV tras el tratamiento.

En cuanto a los resultados que hemos obtenido del CFT medidos mediante OCT, han mostrado una considerable reducción entre la visita inicial y las visitas anual y final. No se observaron cambios significativos entre el periodo del año y el final. Observamos con ello que el efecto beneficioso en este parámetro se produce de forma inmediata a la aplicación del tratamiento, y se mantienen en el tiempo.

Otros autores confirman que el resultado funcional de la TFD depende del espesor de la capa nuclear externa antes del tratamiento, por lo que se presupone que en un caso de larga evolución hay una capa nuclear externa fina, y en un caso de corta evolución hay una capa nuclear externa más gruesa. Se observa que la TFD no modifica la capa nuclear, sino que de ella dependerá la respuesta del tratamiento⁴².

En nuestro estudio, los ojos tratados con un solo tratamiento mostraban una resolución completa del cuadro en un 78,8% de los casos, es decir, no ha progresado la atrofia en el EPR en tres cuartas partes de los pacientes tratados en una ocasión con TFD. En los pacientes que han recibido más tratamientos, como consecuencia de que no se ha resuelto la enfermedad o ha habido recurrencias, sí que hemos encontrado casi un 70% de progresión de la enfermedad. Observamos que en los dos ojos a los que se les ha aplicado 4 TFD, hay progresión de la atrofia del EPR.

Estos resultados podemos achacarlos al uso de la TFD o a que el tiempo de permanencia de la enfermedad es mayor en estos pacientes a los que se les aplica más tratamientos y por tanto sugiere que la no curación y la persistencia del DNS causan una atrofia progresiva del EPR.

Durante el estudio, no hubo reactivación de la enfermedad en el 88,7% de la muestra, por lo que se demuestra que la TFD disminuye la reactivación de la enfermedad en un alto porcentaje⁴².

6.1. Limitaciones del estudio

En primer lugar, el seguimiento final del estudio no ha sido igual en todos los pacientes ya que en algunos de ellos sólo han pasado un mínimo de 2 meses desde la revisión al año y la final, por lo que puede influir en los resultados y en la validez externa del estudio.

No hay un grupo control a los que no se les ha aplicado TFD, debido a que no nos parece ético dejar de tratar una patología de estas características.

Se trata de un tamaño de muestra pequeño por lo que serían necesarios estudios con un número mayor de pacientes que pudieran corroborar nuestros hallazgos.

Para realizar una conclusión de este estudio, sería ideal realizar un seguimiento mayor para tener más información del empleo de la TFD para la CSC a largo plazo.

7.- CONCLUSIONES

- El empleo de terapia fotodinámica no ha demostrado causar atrofia en el epitelio pigmentario de la retina. Esto parece indicar que los cambios en el epitelio pigmentario de la retina se asocian con el curso prolongado de la enfermedad y la falta de curación.
- En los casos en los que hay una buena respuesta al tratamiento con un curso corto de la enfermedad, no se asocia a una progresión de la atrofia del epitelio pigmentario de la retina, mientras que en los casos en los que hay un curso más largo de la enfermedad se observa mayor porcentaje de progresión de atrofia en el epitelio pigmentario de la retina, por lo que se requieren mayor número de tratamientos.
- La función visual de los pacientes con coroiditis serosa central tratados con terapia fotodinámica muestra una mejoría significativa de la agudeza visual a lo largo del seguimiento.
- La medición y cuantificación del espesor foveal central mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes con coroiditis serosa central tratados con terapia fotodinámica demuestra una disminución estadísticamente significativa con el paso de los meses con respecto al espesor inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Flores Moreno I, Arias Barquet L. "Concepto Coroiditis Serosa Central" Manejo de la Coriorretinopatía Serosa Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014; 8-9.
- (2) Von Graefe A. "Ueber zentrale rezidivierende Retinitis". *Albrecht Von Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 1866; 12:211-15.
- (3) Donald J, Gass M. "Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium". *American Journal of Ophthalmology* 1967; 63(3):573-85.
- (4) Spaide RF, et al. "Central Serous Chorioretinopathy in younger and older adults". *Ophthalmology* 1996; 103(12):2070-9.
- (5) CSW How A; HC Koh A. "Angiographic characteristics of acute central serous chorioretinopathy in an Asian population." *Annals Academy of Medicine Singapore* 2006; 35:77-9.
- (6) Desai UR, et al. "Central serous chorioretinopathy in African Americans". *Journal of the National Medical Association* 2003; 95:553-9.
- (7) Schwartz R, et al. "The relation of somatotypes and stress response to central serous chorioretinopathy" *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2017; 255(12):2307-15.
- (8) Liu B; Deng T; Zhang J. "Risk factors for central serous chorioretinopathy: A systematic review and meta-analysis". *Retina* 2016; 36(1):9-19.
- (9) Chakraborti C, et al. "Bilateral central serous chorioretinopathy in pregnancy presenting with severe visual loss". *Nepalese Journal of Ophthalmology* 2014; 6(12):220-3.
- (10) Sanz Calvo J, Portero Benito A. "Coroidopatía serosa central secundaria al tratamiento coroideo por esclerosis múltiple". *La Gaceta CNOO* 2015; 499.
- (11) Liew G, et al. "Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology". *Clinical & Experimental ophthalmology* 2012; 41(2):201-14.
- (12) Ascaso Puyuelo FJ. "Epidemiología" *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo* 2014; 11-2.
- (13) Yannuzzi LA, "Type-A behavior and central serous chorioretinopathy" *Retina* 1987; 7(2):111-31.
- (14) Copete Piqueras C, García Arumí J. "Patogenia". *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo* 2014; 15-8.
- (15) Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery A. "Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment" *Eye* 2010; 24(12):1743-56.
- (16) Ten Berge J; et al. "Antiretinal antibodies in central serous chorioretinopathy: prevalence and clinical implications". *Acta ophthalmologica* 2018; 96(1):56-62.
- (17) Gäckle H, et al. "Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects in central serous chorioretinopathy". *Der Ophthalmologe* 1998; 95(8):529-33.
- (18) Cava Valenciano C; Muriel Herrero MA; "Clínica". *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo* 2014; 22-4.
- (19) Lourthai P, Bhurayanontachai P. "Pattern of contrast sensitivity changes in acute central serous chorioretinopathy" *Journal of ophthalmology*, 2017; 2017:1-8

- (20) Chappelow AV, Marmor MF. "Multifocal electroretinogram abnormalities persist following resolution of central serous chorioretinopathy" *Archives of ophthalmology* 2000; 118(9):211-5.
- (21) Darauich A, et al. "Acute Central Serous Chorioretinopathy: Factors Influencing Episode Duration". *Retina* 2017; 37(10): 1905-15.
- (22) Ozkaya A; et al. "The time of resolution and the rate of recurrence in acute central serous chorioretinopathy following spontaneous resolution and low-fluence photodynamic therapy: a case-control study" *Eye* 2016; 30(7):1005-10.
- (23) Gómez Ulla F; Fernández Rodríguez M. "Biomicroscopía" *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa*. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014: 27-8.
- (24) Gómez Ulla F; Fernández Rodríguez M. "Angiografía Fluoresceínica". *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa*. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014: 30-1.
- (25) Gallego Pinazo R, Dolz-Marco R, Pardo López D. "Angiografía con Verde Indocianina". *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa*. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014:33-5.
- (26) Cuba J, Gómez-Ulla F. "Autofluorescencia retiniana: aplicaciones y perspectivas". *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2013; 88(2):50-5.
- (27) Frampton GK, et al. "Accuracy of fundus autofluorescence imaging for the diagnosis and monitoring of retinal conditions: a systematic review" *Health technology assessment* 2016; 20(31):1-108.
- (28) Gómez Ulla F; Fernández Rodríguez M. "Autofluorescencia" *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa*. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014: 36-9.
- (29) Gómez Ulla F, Fernández Rodríguez M, Bande M. "Tomografía de coherencia óptica" *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa*. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014: 40-3.
- (30) Nicholson B, et al. "Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment". *Survey of Ophthalmology*, 2013; 58(2): 103-26.
- (31) Montero Moreno J, Ruiz Moreno O. "Tratamiento". *Manejo de la Coriorretinopatía Central Serosa*. Central. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014: 56-66.
- (32) Giusti C. "Central serous chorioretinopathy: a new intragastric manifestation of *Helicobacter pylori*" *La clínica terapeutica* 2001; 152(6): 393-7.
- (33) Muakkassa NW; et al. "Characterizing the effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on treatment-naive choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography". *Retina* 2015; 35(11):2252-9.
- (34) Shimizu K, et al. "Changes of outer retinal microstructures after photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy". *Clinical ophthalmology* 2017; 16(11):1505-12.
- (35) Atik A, et al. "Changes in macular sensitivity after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy" *BioMed Central ophthalmology* 2017; 17(1):140.

- (36) Haga F, et al. "Long-term prognostic factors of chronic central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy: A 3-year follow-up study" *Public Library of Science one* 2017; 12(7):1-24
- (37) Leys E, et al. "Long-term results of low-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy" *Journal Français d'Ophtalmologie* 2015; 38(8):709-16.
- (38) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. "Photocoagulation for diabetic macular edema". *Archives of Ophthalmology* 1985; 103(12): 1796-806.
- (39) Moshirfar M, et al. "The incidence of central serous chorioretinopathy after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis" *Journal of Ophthalmology* 2012; 2012:1-5.
- (40) Spaide RF, Klancnik Jr, James M. "Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy" *American academy of ophthalmology* 2005; 112(5):825-33.
- (41) Karakus SH; et al. "Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes" *Eye* 2013; 27(5):612-20
- (42) Ruiz-Del-Tiempo MP; et al. "Anatomical retinal changes after photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy" *Journal of Ophthalmology* 2018; 2018:1-4.
- (43) Doyle J, Gupta B, Tahir I. "Long term outcomes for patients treated with half-fluence photodynamic therapy for chronic erous chorioretinopathy: a case series" *International Journal of Ophthalmology* 2018; 11(2): 333-6.
- (44) Loo RH; et al "Factor associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy" *Retina* 2002; 22(1):19-24.
- (45) Goldhagen BE, Goldhardt R. "Diagnosed a patient with central serous chorioretinopathy? Now what?: Management of central serous chorioretinopathy" *Current ophthalmology reports* 2017; 5(2):141-8.