



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Evaluación anatómica, funcional e  
inmunohistoquímica de pacientes con  
membranas epirretinales

Julio César Molina Martín



Tesis **Doctorales**

[www.eltallerdigital.com](http://www.eltallerdigital.com)

UNIVERSIDAD de ALICANTE

El Dr. **Don Nicolás Cuenca Navarro**,  
Profesor titular de Universidad del  
Departamento de Fisiología, Genética y  
Microbiología de la Universidad de  
Alicante.

La Dra. **Doña Laura Fernández  
Sánchez**, Profesora ayudante del  
departamento de óptica, farmacología y  
anatomía de la Universidad de Alicante.

**Certifican:**

Que el licenciado Don Julio César Molina Martín ha realizado bajo su dirección la presente Tesis Doctoral por la cual opta al título de Doctor en Biología Experimental y Aplicada, titulada "Evaluación anatómica, funcional e inmunohistoquímica de pacientes con membranas epirretinales idiopáticas".

Conforme

Conforme

Nicolás Cuenca Navarro

Laura Fernández Sánchez

Alicante, junio 2018



Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología

Facultad de Ciencias

**EVALUACIÓN ANATÓMICA, FUNCIONAL E INMUNOHISTOQUÍMICA DE  
PACIENTES CON MEMBRANAS EPIRETINALES IDIOPÁTICAS**

Julio César Molina Martín

Tesis presentada para aspirar al grado de  
**DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE**

Programa de doctorado en Biología Experimental y Aplicada

Dirigida por:

Dr. Nicolás Cuenca Navarro

Dra. Laura Fernández Sánchez

**Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar...**



**Santiago Ramón y Cajal**

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## DEDICATORIA

A mi hijo Martín, por ser la luz que ilumina mis días y mis noches.

A mis padres por tantos años de esfuerzo y sacrificio

A mi hermano Luis, por ser mi guía y mi apoyo incondicional

A María, por tu ayuda sin límites a pesar de las circunstancias.

A mi tierra querida. Espero que estos años lejos de tí hayan valido la pena.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## AGRADECIMIENTOS

- Primeramente, quisiera agradecer al Dr. Jose Ramón Hueso, jefe del servicio de Oftalmología del hospital universitario San Juan de Alicante, por su paciencia infinita conmigo, y apoyo incondicional a toda prueba para que esta investigación llegara a su fin.
- A todo el servicio de Oftalmología del hospital universitario San Juan de Alicante, por estar siempre dispuestos a colaborar en lo que fuese necesario, y sobre todo, por devolverme la ilusión que en algún momento había perdido.
- A la Dra. Encarnación Mengual, por su constante ayuda y preocupación.
- Al Dr. Juan García Sánchez, sin tu ayuda este trabajo no tendría ningún sentido. Te estaré eternamente agradecido.
- Al Dr. Nicolás Cuenca Navarro, “autor intelectual” de esta investigación, y genio de la retina experimental. Doy gracias a la vida por haberme cruzado en tu camino. Hoy interpretar la anatomía y función de la retina es mucho más fácil gracias a ti.
- A la Dra. Laura Fernández Sánchez, genio de la inmunohistoquímica y la retina experimental, sin su esfuerzo y dedicación los resultados más relevantes de este estudio no hubieran sido posibles. No tengo palabras para describir el apoyo y la ayuda que me has dado en estos años. Gracias, mil gracias Laura.
- A Cecilia, Amancio, Marian, y al personal de quirófano del hospital de San Juan, por su dedicación y cuidado en la recolección y preparación de las muestras.
- Al Dr. David Piñero, brillante óptico y bioestadístico, por ayudarme a construir un análisis estadístico que estaba muy lejos de mis posibilidades. Gracias por todo.
- A la Dra. María Balboa Alonso, por su ayuda incondicional en la recolección de datos y elaboración del texto final. Gracias por estar siempre a mi lado.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Se realizó un estudio analítico, longitudinal prospectivo, con el objetivo de realizar una evaluación anatómica, funcional e inmunohistoquímica a pacientes con membranas epirretinales (MER) maculares idiopáticas sometidos a tratamiento quirúrgico.

**MATERIAL y MÉTODOS:** El universo de estudio estuvo conformado por todos los pacientes diagnosticados de MER con diferentes estadios evolutivos (132), atendidos en las consultas del servicio de oftalmología del hospital universitario San Juan de Alicante, desde enero del 2016 hasta enero de 2018, la muestra definitiva fue de 68 pacientes. Se le realizó a cada paciente un examen oftalmológico completo, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) al diagnóstico, al mes y a los tres meses de la cirugía, y a un subgrupo de pacientes se le realizó también una Angio-OCT (OCT-A) con igual protocolo de seguimiento. Se empleó la vitrectomía pars (VPP) plana 23 G, con levantamiento de la MER y liberación de la membrana limitante interna como tratamiento quirúrgico. Se recogieron muestras de MER durante la VPP, para realizar un análisis inmunohistoquímico de las mismas. Las principales variables estudiadas fueron la edad, sexo, tipo de cirugía empleada, mejor agudeza visual corregida (MAVC), utilización de Triamcinolona intravítrea, grosor foveal central (GFC), alteración de capa de Henle y de líneas hiperreflectivas de capas externas a nivel foveal por SD-OCT, presencia de células de Müller, astrocitos, microglía residente, microglía activada y macrófagos. Se relacionó el resultado anatómico, funcional e inmunohistoquímico.

**RESULTADOS:** En nuestro estudio predominaron los pacientes del sexo masculino mayores de 70 años de edad. El GFC y los quistes intraretinales no presentaron una asociación estadísticamente significativamente con la MAVC. Se evidenció una recuperación significativa ( $p < 0,001$ ) de la MAVC después de la VPP. No se demostró una relación significativa entre la utilización de la

Triamcinolona intravítrea al final de la cirugía y la recuperación visual final. Después de la cirugía se observó una reducción significativa del grosor macular en las 9 zonas centrales. Se apreció una disminución no significativa del grosor coroideo, zona avascular foveal superficial y profunda después de la cirugía, siendo la mejoría de la tortuosidad vascular la única variable por OCT-A que demostró resultados significativos. Se observó una recuperación significativa de las alteraciones de las cuatro líneas hiperreflectivas de capas externas y de la capa de Henle por SD-OCT después de la cirugía. El grupo celular más frecuente en las muestras de MER estudiadas fue la macroglía, observándose en todos los estadios evolutivos por SD-OCT. Se observó la aparición de microglía residente, microglía activada y macrófagos, en la mayoría de las muestras de MER analizadas. Se demostró la aparición, con mayor frecuencia, de la microglía residente, microglía activada y macrófagos en los pacientes que no presentaron alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas. Los pacientes que mostraron microglía activada y macrófagos en sus muestras de MER, tuvieron una mayor recuperación del GFC y de la MAVC.

**CONCLUSIONES:** La VPP constituye una técnica efectiva en el tratamiento de la MER; sin embargo, el uso de la Triamcinolona intravítrea como terapia coadyuvante al final de la cirugía no está relacionado con una mayor recuperación visual. La mejoría de la agudeza visual de los pacientes con MER idiopáticas no depende del GFC ni de los quistes intrarretinales; siendo la integridad de capas externas, en asociación con la agudeza visual, los mejores factores predictivos de recuperación visual en estos pacientes. Las alteraciones de la capa de Henle, y de las líneas hiperreflectivas de capas externas 1 y 4, fueron las variables anatómicas que presentaron una mayor asociación con la MAVC, antes y después de la cirugía. Las células de Müller fueron el grupo celular más frecuente en las muestras estudiadas, asociándose, en la mayoría de los casos, con la presencia de microglía residente, microglía activada y macrófagos. La microglía residente, microglía activada y macrófagos en la MER idiopática, podría ser un factor protector de alteraciones de líneas hiperreflectivas externas por SD-OCT; al menos, en estadios no avanzados de la enfermedad. Los pacientes que presentaron microglía residente, microglía

activada y macrófagos tuvieron una mayor recuperación anatómica y funcional después de la cirugía.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## ABREVIATURAS

**ABG:** Azul brillante G

**AGF:** Angiografía con fluoresceína.

**AT:** Azul tripán

**AV:** Agudeza visual.

**CCG:** capa de células ganglionares

**CFEIC:** capas foveales ectópicas internas continuas

**CFN:** Capa de fibras nerviosas

**CH:** Capa de Henle

**CNE:** Capa nuclear externa

**CNI:** Capa nuclear interna

**CPE:** capa plexiforme externa

**CPI:** Capa plexiforme interna

**CSC:** Coriorretinopatía serosa central.

**DM:** Diabetes mellitus

**DR:** Desprendimiento de retina

**DVP:** Desprendimiento de vítreo posterior

**EMC:** Edema macular cistoide

**EMM:** Edema macular microquístico

**EPR:** Epitelio pigmentario de la retina

**FAF:** Autofluorescencia de fondo

**GFAP:** Proteína ácida glial fibrilar

**GFC:** Grosor foveal central

**COST:** fragmentos del segmento externo del cono

**HTA:** Hipertensión arterial

**Iba1:** Anticuerpo contra la proteína adaptadora de union de calico ionizado

**ICG:** Angiografía con verde de indocianina

**IS/OS:** union del segmento interno y externo de los fotoreceptores conos

**LIO:** Lente intraocular

**MAVC:** Mejor agudeza visual corregida

**MER:** Membrana epirretiana

**MG:** Microglía

**MLE:** Membrana limitante externa  
**MLI:** Membrana limitante interna  
**OCT:** Tomografía de coherencia óptica  
**OCT-A:** Angiografía por tomografía de coherencia óptica  
**PAM:** Pseudoagujero macular  
**PCP:** Plexo capilar profundo  
**PCS:** Plexo capilar superficial  
**PEAAL:** proliferación epirretiniana asociada al agujero lamelar  
**PM:** Pliegue macular  
**QIR:** Quistes intrarretinales  
**RD:** Retinopatía diabética  
**RDVM:** radio de densidad vascular de la macula  
**SD-OCT:** Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral  
**SNC:** Sistema nervioso central  
**SS-OCT:** Tomografía de coherencia óptica mediante el uso de sistema Swept -  
Source  
**VPP:** Vitrectomía pars plana  
**ZAF:** Zona avascular foveal

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>Membrana epirretiniana .....</b>	<b>15</b>
Definición .....	15
Epidemiología.....	15
Factores de riesgos.....	18
Etiopatogenia.....	19
Síntomas y signos.....	23
Clasificación .....	28
Sígnos clínicos y Exploración de pacientes con MER.....	33
Formación de MER asociada a agujero macular de espesor completo .....	34
Hiperpigmentación de MER .....	34
Separación espontánea de MER .....	34
Causas de MER secundarias.....	35
Anatomía Patológica en MER.....	36
<b>Tomografía de coherencia óptica .....</b>	<b>37</b>
Historia de la OCT .....	38
Física de la OCT .....	43
Fuente de luz .....	47
Principios básicos de la OCT-A.....	50
Plataformas de angiografías por OCT-A.....	54
Interpretación de las cuatro líneas hiperreflectivas que aparecen en capas externas de retina en la OCT .....	58
<b>OCT y MER .....</b>	<b>61</b>
<b>Angiografía fluoresceínica y MER.....</b>	<b>69</b>
<b>Microperimetría y MER.....</b>	<b>70</b>
<b>Tratamiento de la MER.....</b>	<b>70</b>
Evaluación preoperatoria .....	70
Opciones de tratamiento.....	71
Complicaciones de la cirugía de MER .....	75
<b>Problema científico.....</b>	<b>78</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>78</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>80</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>81</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>81</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>82</b>
<b>Universo.....</b>	<b>83</b>
<b>Muestra .....</b>	<b>83</b>
Cálculo del tamaño muestral.....	83
<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>84</b>
<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>84</b>

<b>Criterios de inclusión en los diferentes grupos de estudio .....</b>	<b>85</b>
<b>Variables .....</b>	<b>85</b>
Variables cualitativas y cuantitativas por SD-OCT y OCT-A.....	87
<b>Técnicas y procedimientos. ....</b>	<b>95</b>
Anamnesis.....	95
Exploración oftalmológica .....	96
Exploración por SD-OCT.....	102
<b>Tipo de clasificación de MER idiopática por SD-OCT empleada en nuestro estudio.....</b>	<b>105</b>
<b>Entrada de sujetos al estudio .....</b>	<b>110</b>
<b>Técnica quirúrgica .....</b>	<b>111</b>
Procedimiento quirúrgico.....	111
Preparación preoperatoria .....	112
Descripción de la técnica quirúrgica.....	113
<b>Tratamiento farmacológico .....</b>	<b>117</b>
Periodo postoperatorio .....	119
<b>Exploración oftalmológica postoperatoria .....</b>	<b>119</b>
Examen del segmento anterior mediante biomicroscopía. ....	119
Biomicroscopía del segmento posterior bajo midriasis farmacológica.....	120
Anticuerpos utilizados .....	121
Marcaje Inmunohistoquímico .....	122
<b>Busquedas de evidencia científica .....</b>	<b>123</b>
Criterios utilizados para incluir o excluir las evidencias identificadas .....	123
<b>Técnica de procesamiento estadístico.....</b>	<b>127</b>
<b>Consideraciones Éticas .....</b>	<b>128</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>130</b>
<b>ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>171</b>
Discusión de variables clínicas-epidemiológicas .....	172
DVP y MER.....	177
SD-OCT y MER.....	180
VPP 23G vs VPP 23G más cirugía de catarata y su relación con la MAVC.....	185
Utilización de Triamcinolona intravítrea al final de la VPP.....	187
Evaluación anátomo-funcional.....	189
Evaluación estructural de la retina por SD-OCT.....	193
Evaluación de líneas hiperreflectivas de capas externas de retina .....	198
Primera línea hiperreflectiva (MLE) y MAVC .....	200
Integridad del segunda línea hiperreflectiva (unión IS/OS) y MAVC .....	201
Integridad de la tercera línea hiperreflectiva y MAVC.....	204

<b>Integridad de la cuarta línea hiperreflectiva y MAVC .....</b>	<b>205</b>
<b>Evaluación vascular a través de OCT-A.....</b>	<b>212</b>
<b>Hallazgos encontrados en el análisis inmunohistoquímico de MER.....</b>	<b>219</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>234</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>236</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>237</b>



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



---

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## INTRODUCCIÓN

### Membrana epirretiniana

#### Definición

La membrana epirretiniana (MER) constituye una proliferación celular avascular a nivel de la superficie interna de la retina, localizada frecuentemente en el área macular <sup>(1)</sup>. Iwanoff <sup>(2)</sup> describió por primera vez en 1865 varios tipos de células que pueden tener acceso a la superficie interna y externa de la retina, donde pueden proliferar y comprometer las actividades secretoras dando como resultado un tejido fibrovascular llamado MER.



**Figura 1.** Retinografía de fondo donde se aprecia una MER macular idiopática

En la literatura se pueden encontrar diferentes denominaciones acerca de la MER, las cuales son: membrana epirretiniana, maculopatía en celofán, membrana epimacular, fibrosis epimacular, pucker (pliegue en inglés) macular, entre otras; aunque el término más aceptado universalmente es el de MER.

#### Epidemiología

La MER puede ser idiopática cuando asumimos que su desarrollo tiene una relación con una anomalía de la interfase vitreoretiniana, fundamentalmente asociada a desprendimiento de vítreo posterior (DVP) sin historia previa de patologías oculares.

La MER también se puede desarrollar secundariamente a diferentes enfermedades oculares como alteraciones vasculares, procesos inflamatorios,

traumas, desprendimientos de retina (DR), desgarros retinianos, tumores intraoculares; e incluso posteriormente a cirugías intraoculares, fotocoagulación láser retiniana o criocoagulación, entre otros.

Las MER maculares idiopáticas son observadas en ojos sin historia de trauma, cirugía, enfermedades oculares inflamatorias, o cualquier otro tipo de enfermedad ocular. Muestran una relación evidente con la edad, ya que un 90% de los casos son pacientes mayores de 50 años, y su aparición es rara en niños<sup>(3, 4)</sup>.

Diversos estudios han reportado discrepancias en la prevalencia de la MER, con rangos que van desde un 1.0% a 28,9% en dependencia de los diferentes grupos étnicos estudiados<sup>(5,6)</sup>.

Tradicionalmente los estudios de prevalencia relacionados con las MER han utilizado la fotografía de fondo para identificar las características de las MER. Hoy en día con la aparición de la tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés optical coherence tomography) de dominio espectral es posible obtener imágenes de alta resolución de las diferentes capas de la retina, permitiendo una mayor precisión en el análisis anatómico de las MER, incrementando sustancialmente la capacidad para diagnosticar las mismas hasta en un 90%<sup>(7,8)</sup>.

El Beaver Dam Eye Study y el Blue Mountains Eye Study encontraron una prevalencia de MER de 7-11% con una incidencia del 5,3% en 5 años de seguimiento<sup>(5,9)</sup>.

Se ha descrito que la prevalencia de las membranas MER es mayor en las personas de origen asiático que en las de raza blanca<sup>(7)</sup>; sin embargo, Ye y cols<sup>(8)</sup> realizaron un estudio relacionado con la prevalencia de la MER en una población urbana de China encontrando una prevalencia de 8,4 % en un total de 2044 pacientes. Estos autores concluyen en su estudio que la prevalencia en China de la MER es similar a los países caucásicos.

El Melbourne Visual Impairment Project (VIP) Study <sup>(10)</sup> y el Melbourne Collaborative Cohort Study <sup>(6)</sup> realizados en Australia, reportaron una prevalencia de un 7,4 y 7,8% respectivamente.

El Singapore Indian Eye Study <sup>(11)</sup>, realizado en una población de la India, reportó una prevalencia de 12.1%, y el Singapore Malay Eye Study <sup>(12)</sup>, realizado en una población perteneciente a Malasia, obtuvo un 13.4%. Sin embargo, la investigación reportada en el Los Angeles Latino Eye Study <sup>(13)</sup>, en una población latina, fue de un 24.0%.

Otros autores refieren que la prevalencia de la MER idiopática varía según los diferentes grupos étnicos <sup>(14)</sup>, aunque como se ha demostrado en la mayoría de los grandes estudios descritos con anterioridad, los resultados difieren muy poco con la excepción de algunos estudios entre los que se encuentra por ejemplo el "Los Angeles Latino Eye Study" <sup>(13)</sup>.

Otros autores <sup>(10)</sup> han descrito la presencia de la MER en el 2% en estudios anatomopatológicos en retina de cadáveres, y hasta en un 20 % en pacientes mayores de 75 años <sup>(10)</sup>.

Las MER secundarias aparecen en un 16,4 % <sup>(10)</sup> de los pacientes aproximadamente, relacionadas con diferentes patologías oculares como: DR, inflamaciones intraoculares, posterior a cirugías introculares y a diferentes tipos de tratamientos como la fotocoagulación laser o la criocoagulación retinal, entre otros <sup>(1)</sup>.

Con respecto a la bilateralidad, se conoce que la MER macular idiopática es bilateral en aproximadamente 19-31%, y asimétrica en la mayoría de los casos <sup>(15)</sup>. La MER afecta a ambos sexos por igual, y se cree que la condición previa para el desarrollo de la MER idiopática está relacionada con el DVP <sup>(15)</sup>.

Se ha descrito que durante el DVP pueden aparecer dehiscencias de la membrana limitante interna (MLI) y residuos del humor vítreo, que pueden permanecer en la superficie interna de la mácula. Se cree que el desarrollo de MER se debe fundamentalmente a las células gliales retinianas (astrocitos y células de Muller) y células del epitelio pigmentario de la retina (EPR). No obstante, los miofibroblastos, fibroblastos, hialocitos y macrófagos también se han identificado en el examen histológico <sup>(15)</sup>.

### **Factores de riesgos**

En pacientes con MER idiopáticas se han descritos como principales factores de riesgos la edad avanzada (mayores de 50 años) y el DVP <sup>(14, 15)</sup>. Aún así, se han planteado otros factores sospechosos de estar asociados a MER como el sexo femenino, la diabetes mellitus, el hábito de fumar, hipercolesterolemia y el estrechamiento arteriolar <sup>(10)</sup>.

Ye y cols <sup>(16)</sup> describen al sexo femenino como un posible factor de riesgo de la enfermedad por su mayor prevalencia e incidencia en comparación con pacientes del sexo masculino.

Estos autores <sup>(16)</sup> también encontraron en su estudio un significativo incremento de la miopía axial asociado a la MER idiopática; aunque el estudio fue realizado en una población de China donde se conoce que existe una alta prevalencia de la miopía axial en la población general. Resultados similares han sido reportado por el Handan Eye Study <sup>(17)</sup>, el Singapore Indian Eye Study <sup>(11)</sup>, y el Melbourne VIP Study <sup>(10)</sup>. En relación a este tema aún existe controversia, pues otras investigaciones como "The Beijing Eye Study" han descrito una mayor prevalencia en ojos hipermétropes <sup>(18)</sup>.

Con respecto a la posible asociación entre la miopía y la aparición de MER, se cree que está relacionada con un incremento del DVP y tracciones vitreoretinianas en este tipo de pacientes, los cuales son factores de riesgos ya conocidos para el desarrollo de MER <sup>(10)</sup>.

Ye H y cols <sup>(16)</sup> describieron una estrecha relación entre el sexo femenino, la hiperlipidemia y la presencia de MER, sin embargo, estos autores no encontraron una clara asociación entre la presencia de MER y la diabetes mellitus, el hábito de fumar y otros factores de riesgos vasculares.

En relación con las MER secundarias, los factores de riesgo más frecuentes son: retinopatías vasculares asociadas a edemas maculares crónicos, como es el caso de los pacientes con retinopatía diabética (RD), oclusiones vasculares retinianas, telangiectasias retinianas, tumores retinianos vasoproliferativos, neurofibromas, hemorragias vítreas, inflamación intraocular, traumatismos oculares, DR, desgarro de retina, secundarias a fotocoagulación laser retiniana, crioterapia retiniana y cirugías intraoculares.

### **Etiopatogenia**

La etiopatogenia exacta de la MER aún está por dilucidar. Foos <sup>(1)</sup> describió el origen de las MER por medio de la migración de células gliales a través de la capa de fibras nerviosas a la superficie de la MLI a través de roturas de la propia MLI.

Gass <sup>(19)</sup> planteaba que las MER están constituidas por diversos grupos celulares como astrocitos, macrófagos, fibrocitos y células del EPR entre otros. Se cree que estos tipos celulares podrían evolucionar hacia miofibroblastos proporcionándole propiedades contráctiles a las MER <sup>(19)</sup>. Histopatológicamente las MER están compuestas por tejido fibrocelular que varía en grosor desde finas capas de colágenos con células intercaladas a capas gruesas de proliferación celular, que frecuentemente presentan puentes de uniones firmes con la superficie retinal interna. Esta última descripción se asocia con frecuencia a edema intraretinal <sup>(20,21,22)</sup>.

La identificación morfológica precisa de las células presentes en las MER con la ayuda de la microscopía electrónica se dificulta por la capacidad de cambio

de los astrocitos, hialocitos, fibrocitos, macrófagos y células del EPR, que se convierten en células con similar apariencia y función <sup>(22, 23,24)</sup>. La mayoría de las MER están compuestas por diferentes tipos de células como células del EPR, astrocitos fibrosos, hialocitos, macrófagos, células de Muller <sup>(25)</sup>. Quizás todas tengan capacidad de desarrollar propiedades miofibroblásticas, que pueden ser las responsables de las propiedades contráctiles de MER.

Las MER pueden ser producidas experimentalmente por una variedad de técnicas, incluyendo inyecciones intravítreas de sangre, partículas de carbón, fibroblastos y células del EPR <sup>(26,27)</sup>.

El estímulo que desencadena la formación de las MER aún no está muy bien dilucidado. Se cree que el DVP juega un papel importante en la fisiopatología de esta entidad <sup>(28,29)</sup>; aproximadamente un 75% de MER han sido encontradas en ojos con DVP <sup>(30,31)</sup>. Estas MER se han observado particularmente en pacientes con tracciones vítreo-retinales después de la separación del vítreo, e incluso semanas después de DR regmatógeno <sup>(32)</sup>.

Han sido propuestos dos mecanismos para explicar la formación de las MER. Uno es la proliferación de astrocitos fibrosos, los cuales penetran en la superficie interna de la retina a través de dehiscencias a nivel de la MLI y cabeza del nervio óptico. Estas dehiscencias son más frecuentes a nivel de la cabeza del nervio óptico y en las cercanías de los grandes vasos retinales, donde la MLI se encuentra más atenuada. Estas MER están compuestas de un sincitio de células con núcleos pequeños en forma de huso y escaso citoplasma.

La interacción y contracción celular, más que el componente de contracción extracelular juega un mayor papel en la formación del arrugamiento retinal <sup>(33)</sup>. Estudios por microscopía electrónica de MER idiopáticas han demostrado que células del EPR y astrocitos fibrosos son los tipos celulares más frecuentes en las MER <sup>(34)</sup>.

La contracción del vítreo cortical y la proliferación y metaplasia de hialocitos sobre la superficie interna de la retina después de un DVP constituye otro mecanismo postulado como responsable de la formación de MER <sup>(28, 29,35)</sup>. Se

creo que este mecanismo predomina en las MER que afectan el centro de la mácula, y que predomina un componente hipocelular en el estudio histológico de las mismas <sup>(31)</sup>. Kishi y Shimizu <sup>(36)</sup> observaron defectos ovales en la hialoides posteriores desprendidas en la mayoría de los ojos con MER. Ellos interpretaron que este desgarro en la hialoides posterior ocurre antes del desarrollo de la MER en la mácula. Además, postulan que la permanencia del vítreo cortical a nivel macular es capaz de producir un influjo de elementos celulares responsables de la formación de las MER <sup>(36)</sup>.

En otros estudios, donde se han evaluado muestras de MER extraídas por vitrectomía pars plana (VPP), se han identificado diversos grupos celulares como células gliales, células del cuerpo ciliar, células sanguíneas (macrófagos, neutrófilos, linfocitos), hialocitos, miofibroblastos, fibrocitos y células endoteliales. También se ha descrito la aparición de colágeno, laminina y fibronectina en la matriz extracelular <sup>(37)</sup>.

En dependencia del tipo de MER la composición de la misma puede variar <sup>(38)</sup>. En el caso de las MER secundarias a DR se observa con mayor frecuencia la aparición de células del EPR; en las MER secundarias a RD se observan capilares y estroma hialino; en las vitreoretinopatías proliferativas aparecerán células gliales, EPR, linfocitos y macrófagos <sup>(38)</sup>.

Tampoco se conoce exactamente el estímulo capaz de desencadenar el origen de la MER, aunque se describe la presencia de DVP hasta en un 90% de pacientes con MER idiopáticas; por lo que se cree que este puede tener un papel importante en la formación de las mismas <sup>(39)</sup>. La licuefacción vítreo con acumulación de líquido delante de la mácula, las diferentes adherencias entre la corteza vítreo posterior y la MLI, la vitreosquisis del vítreo posterior y restos de vítreo adherido a la MLI también puede estar relacionada con el origen de las MER <sup>(39)</sup>.

En el caso de las MER idiopáticas existe un predominio de las células gliales de la retina que supuestamente han emigrado a través de roturas de la MLI,

proliferando en la superficie interna de la MLI. Se cree que estas roturas pueden ser secundarias al DVP <sup>(40)</sup>. Existen dos tipos principales de proliferación epimacular: Tipo 1, que es más celular, conteniendo astrocitos, miofibroblastos, fibrocitos, macrófagos y células del EPR junto con células gliales <sup>(41)</sup>. Tipo 2, que supera la superficie de la MLI y consiste en una capa de células gliales que producen colágeno IV <sup>(41)</sup>.

El tipo 1 se observa con mayor frecuencia. En este tipo, la acción de las células contráctiles es responsable del desarrollo de complicaciones de tracción <sup>(41)</sup>. La proliferación epirretiniana suele estar localizada en la mácula y frecuentemente tiene una estrecha relación con la fóvea. La MER puede presentarse como un brillo celofánico en la superficie de la retina que con el transcurso del tiempo se vuelven muy reflectante y engrosadas.

La MER puede opacificarse e incluso ir oscureciéndose durante el transcurso del tiempo, también pueden inducir un defecto lamelar y/o pseudoagujero macular que simula un agujero macular de espesor total. Hoy en día estos últimos son bien diferenciados por la OCT.

La contracción de la MER produce distorsión y arrugamiento de la superficie interna de la retina y, si la tracción se perpetua, puede causar pequeños desprendimientos de la retina neurosensorial y / o cambios quísticos de la mácula. Las fuerzas de tracción de la MER sobre los vasos retinianos pueden provocar tortuosidad vascular y cambios de posición y configuración de vasos perimaculares.

En las MER secundarias a desgarros de retina se cree que puede haber relación con proliferación de células del EPR que han emigrado a través de las roturas de la MLI. Este tipo de mecanismo es similar al que aparece en las MER secundarias a criocoagulación retiniana <sup>(19)</sup>.

Los procesos inflamatorios intraoculares pueden producir MER con cierta frecuencia, se cree que el estímulo inflamatorio desencadenado por los

diferentes mediadores proinflamatorios podrían ser el causante de la proliferación celular y la formación de MER en estos pacientes <sup>(42)</sup>.

A pesar del desarrollo de las diferentes técnicas de imagen y los avances alcanzados en campos como la inmunohistoquímica y las técnicas proteómicas, hoy en día, aún está por dilucidar el complejo mecanismo fisiopatogénico de la formación de la MER.

### **Síntomas y signos**

Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentarse con diversos síntomas como son: metamorfopsia, micropsias, macropsias, aniseikonia, diplopía monocular y una pérdida variable de la agudeza visual que puede ir desde 20/20 hasta 20/200 <sup>(43)</sup>.

Los síntomas producidos por las MER dependen fundamentalmente de la localización de la MER, grado de engrosamiento, presencia de edema macular, grado de proliferación celular y de la fuerza de tracción a nivel de la interfase vítreo-retiniana, provocando la formación de pliegues en la superficie interna de la retina <sup>(1)</sup>.

La opacidad de la MER es otro elemento que puede estar relacionado con la aparición de síntomas en estos pacientes, ésta puede variar desde una fina membrana transparente hasta membranas fibrosas muy opacas, incluso pudiendo llegar a estar hiperpigmentadas con presencia fundamentalmente de células del EPR <sup>(42)</sup>.

Las membranas finas transparentes pueden ser asintomáticas, observándose como un brillo macular celofánico. Las membranas translúcidas provocan pliegues retinianos con distorsión y disminución variable de la mejor agudeza visual corregida (MAVC). Las MER más opacas pueden ocultar vasos, incluso provocar cambio de trayectos de los mismo por tracción. Estas últimas pueden producir gran distorsión de las diferentes capas de la retina, desencadenando metamorfopsias importantes y disminución significativa de la MAVC <sup>(19)</sup>.

Las MER en estadios avanzados también pueden desencadenar edema macular, fuga de vasos retinianos, quistes y hemorragias intraretinianas, exudados algodonosos, provocando un mayor deterioro de la MAVC <sup>(19)</sup>. A pesar de ello, la MER es una patología caracterizada por su lenta progresión. Se ha descrito que sólo un 5% de los casos pueden presentar una disminución significativa de la MAVC, fundamentalmente después de 10 años de evolución de la enfermedad <sup>(44)</sup>. En aquellos pacientes que presentan pliegues retinianos, sólo un 14,2% presentarán una pérdida de la MAVC de diez o más letras a los cinco años <sup>(45)</sup>.

En un estudio relacionado con la evolución natural de MER idiopáticas, Hejsek y colaboradores <sup>(46)</sup> evaluaron prospectivamente 49 pacientes (53 ojos) con un promedio de seguimiento de 21,3 meses, en el cual no se observó un deterioro anatómico ni funcional estadísticamente significativo. La MAVC se mantuvo constante en 29 ojos (54,7%), la recuperación de una o más líneas se observó en 12 ojos (22,6%), y el deterioro de la MAVC de una o más líneas se encontró en 12 ojos (22,6%). Sólo 3 ojos empeoraron la MAVC en más de una línea (5,6%). Estos autores concluyen que la enfermedad parece ser, al menos al principio, funcionalmente estable <sup>(46)</sup>.

Hejsek y colaboradores <sup>(46)</sup> describen que la MER no tiene necesariamente un carácter estacionario. Su configuración y la intensidad de las reflexiones pueden cambiar en tiempo o pueden cambiar su localización. Estos autores <sup>(46)</sup> describen que los cambios anatómicos son observables también en pacientes con MAVC estables. Similares resultados han sido reportados por otros autores <sup>(47)</sup>.

Hejsek y colaboradores <sup>(46)</sup> plantean que la MAVC en la fase inicial de la enfermedad no se afecta significativamente a pesar de un mayor grosor de la retina. En su estudio concluyen que pacientes con visión 20/20 tuvieron un grosor macular central (GMC) promedio de 325 micras, y en aquellos con visión de 20/25 el GMC promedio era 369 micras. Al final del período de

seguimiento los pacientes que mantuvieron MAVC  $\geq 20/25$  presentaron un promedio de GMC de 318 micras.

Aunque en esa cohorte no existieron diferencias estadísticamente significativas, se observó un cambio en los parámetros estudiados y la tendencia visible fue hacia una disminución en la MAVC durante el seguimiento. Sin embargo, la MAVC no presentó una correlación significativa con el GMC ni con el volumen macular, debido a ello, estos autores <sup>(46)</sup> manifiestan que puede existir un defecto funcional que precede a las manifestaciones anatómicas de la enfermedad.

Byon y cols <sup>(48)</sup> realizaron un estudio relacionado con la historia natural de las MER, el cual reveló cambios significativos en la configuración de la MER durante un seguimiento de 24 meses en aproximadamente un tercio de los pacientes con buena agudeza visual. En la mayoría de estos pacientes, el GMC se mantuvo estable a pesar de estos cambios; aún así, 6 ojos (9,7%) mostraron disminución de la MAVC debida a la progresión de la MER, y 4 ojos (6,5%) mostraron una espontánea resolución de la MER con su respectiva mejoría visual <sup>(48)</sup>. Estos resultados indican que la MER idiopática no es una enfermedad estática, ni siquiera en pacientes que parecen estables y tienen una buena función visual <sup>(48)</sup>.

Otro estudio <sup>(44)</sup>, en 5 años de seguimiento, demostró una progresión de la MER en un 28,6%, una regresión de un 25,7 %, y un 38,8% de los pacientes se mantuvieron estables.

La metamorfopsia es otro síntoma importante de los pacientes portadores de MER. Las metamorfopsias son causadas principalmente por una distorsión de capas internas de la retina, es por ello que la remoción de la propia MER y la liberación de las tracciones vítreo-retinales contribuyen a disminuir la metamorfopsia.

Hoy en día la pregunta acerca del mecanismo de acción de cómo las MER provocan la metamorfopsia, aún no está del todo resuelta. Una posible

explicación es que las células gliales a nivel de la retina actúan como fibras ópticas, que transmiten la luz entrante a través de la superficie de la retina a los fotorreceptores <sup>(49)</sup>. Otro estudio demostró que las células de Müller sirven de guías a determinadas longitudes de ondas de la luz, concentrando fundamentalmente las ondas rojas y verdes sobre los conos <sup>(50)</sup>.

Otra teoría está relacionada con las alteraciones que la MER puede provocar a nivel de las uniones sinápticas en la capa nuclear interna, las cuales pueden generar una integración anormal de las señales de los fotorreceptores, que contribuyen a crear sensaciones cuyas señales no están alineadas directamente <sup>(51,52)</sup>.

La cartilla de Amsler ha sido tradicionalmente utilizada para detectar las metamorfopsias <sup>(53)</sup> y es fácil de usar; sin embargo, no permite una cuantificación exacta del grado de metamorfopsia. Para superar esta limitación, Matsumoto y cols <sup>(54)</sup> han creado un conjunto de 19 tarjetas o gráficos que pueden medir el grado de metamorfopsia cuantitativamente con mayor exactitud.

Por otro lado mejoras recientes en la resolución de la OCT han permitido determinar las alteraciones preoperatorias de los fotorreceptores en los pacientes con MER. En relación a la integridad de los mismos, diversos autores han planteado factores predictivos de resultados visuales después de la cirugía de las MER, basados en la OCT <sup>(55,56)</sup>. Con respecto a este tema, Okamoto y cols <sup>(51)</sup> demostraron que la metamorfopsia preoperatoria tiene una correlación directa significativa con el GMC, capa nuclear interna y externa, y grosor de capa plexiforme externa.

Por otra parte, los diferentes grados de metamorfopsias están estrechamente relacionados con la contracción de las MER y no tanto con la transparencia de las mismas.

En relación con la distribución de los fotorreceptores en los pacientes con MER, estos pudieran estar más comprimidos, dispersos o inclinados produciendo diferentes síntomas como micropsias, macropsias, metamorfopsias e incluso en algunos casos pudiera aparecer diplopía.

Las MER pueden provocar una diplopía por rivalidad centro-periférica o diplopía macular<sup>(57)</sup>, provocando una rivalidad foveal-periférica en la prueba del sinóptforo<sup>(58)</sup>. Sin embargo, existen muchas causas potenciales de diplopía en adultos<sup>(59)</sup>, por eso en el paciente con MER la diplopía puede ser causada específicamente o no por la propia MER.

Veverka y cols<sup>(60)</sup> en su estudio relacionado con las causas de diplopía en pacientes con MER, de los cincuenta pacientes estudiados, el 25% presentaron síntomas de diplopía provocada por la presencia de la MER, una vez descartadas las diferentes causas de diplopias que pueden aparecer en el paciente adulto.

En relación con los signos clínicos hay que decir que una contracción espontánea de una MER, que rodea pero no cubre la foveola, puede simular un agujero macular de espesor completo<sup>(20,61)</sup>. La mayoría de estas MER se producen antes de un DVP y no logran cubrir el área foveolar por posibles adherencias vitreoretinales inusuales a nivel de dicha zona. Este tipo de pacientes generalmente se encuentran asintomáticos sin referir disminución de visión. Biomicroscópicamente se observa un arrugamiento de la superficie interna de la retina alrededor del pseudoagujero.

Al realizar cortes con la lámpara de hendidura podemos observar integridad de capas internas retinianas a nivel foveal. El reflejo foveal puede estar ausente, y la angiografía fluoresceínica (AGF) no suele mostrar alteraciones, pero puede presentar una zona de hiperfluorescencia en la zona del pseudoagujero. Esta zona de hiperfluorescencia es mucho menos prominente que la hiperfluorescencia observada en el agujero macular completo. El pronóstico visual en este tipo de pacientes es bueno, aunque en algunos pacientes una

contracción excéntrica a nivel perifoveal puede provocar una distorsión foveal con deterioro de la visión central. En otros pacientes se puede observar un levantamiento espontáneo de la MER de las capas internas de la retina.

La contracción de la MER pericentral que permanece firmemente adherida a las capas interna de la retina, puede provocar una herniación anterior de la retina foveolar <sup>(62, 63)</sup>. Este tipo de lesión suele ser confundida con un AMI completo. Bonnett y fleury <sup>(64)</sup> observaron un desarrollo de este prolapso foveolar en 3 ojos que desarrollaron MER recurrentes después del tratamiento quirúrgico.

## Clasificación

### Clasificación de MER idiopáticas de acuerdo con el grado de severidad de la distorsión retiniana según Gass <sup>(19)</sup>

**Grado 0 (maculopatía celofánica):** membrana translúcida, la cual puede no estar asociada con ninguna distorsión de la superficie interna de la retina. El único hallazgo al examen oftalmoscópico o biomicroscópico es la presencia de un reflejo celofánico a nivel de la superficie interna de la retina.

**Grado 1 (maculopatía en celofán arrugada):** se observa una contracción o arrugamiento de la MER sobre la superficie interna de la retina, con la presencia frecuentemente de pliegues irregulares. Estas alteraciones producen un reflejo de luz irregular a nivel de la superficie interna de la retina. Biomicroscópicamente, se pueden observar pequeños vasos retinianos debajo de las MER. Los pliegues retinianos radiales superficiales finos que se extienden hacia fuera desde el margen de la MER contráctil son el signo más prominente que indica la presencia de MER. Las MER frecuentemente se observan a nivel foveal aunque en ocasiones se extienden por todo el diámetro de la mácula. Se plantea que el arrugamiento de las mismas, puede ser suficiente para producir tortuosidad a nivel de los finos capilares de la mácula. Si el área de contracción de la MER es suficientemente grande puede producir tortuosidad vascular y desplazamiento de vasos retinianos, incluso fuera del

área foveal. Muchos pacientes presentan múltiples áreas focales de contracción de la MER a nivel del polo posterior.

Edema macular cistoide, hemorragias y exudados retinales, y alteraciones del epitelio pigmentario de la retina están frecuentemente ausentes; excepto en pacientes en los que las alteraciones de la interfase vítreoretiniana son secundarias a otras alteraciones de forma incidental, fundamentalmente a nivel retiniano y/o coroideo. Frecuentemente no se encuentran células inflamatorias en las MER, cuando estas aparecen se plantea que existe un proceso inflamatorio por debajo de las mismas, que probablemente sea la causa de la posible aparición de la MER.

La mayoría de los pacientes con MER grado 1 presentan una agudeza visual normal y se encuentran asintomáticos. Otros pacientes presentan alguna distorsión de la visión de un ojo. Estos son capaces de definir la fecha del comienzo de estas alteraciones visuales en estos casos la agudeza visual no suele ser peor que 20/40. La metamorfopsias se demuestra en aquellos pacientes con agudeza visual reducida. La disminución de la agudeza visual está determinada por la distorsión producida por la MER a nivel de capas externas de retina, y no por el tamaño y grado de translucencia de la propia MER. La agudeza visual puede estar intacta, incluso en aquellos pacientes con MER con afectación del centro de la fóvea. Este tipo de membranas probablemente está relacionado con una distribución corrediza centrípeta de la membrana contráctil solo a nivel de la MLI <sup>(19)</sup>.

**Grado 2 (pliegue macular):** la MER es suficientemente densa, observándose como una membrana grisácea sobre la superficie interna de la retina, este tipo de MER puede oscurecer la visualización de los vasos retinianos que se encuentran debajo. En muchos casos el grado de distorsión retinal y arrugamiento es frecuentemente marcado, presentando un pliegue grueso a nivel macular. Una MER prominente en formación se puede acompañar de edema retiniano, pequeñas hemorragias retinianas, exudados algodonosos a nivel de retina y desprendimiento seroso de retina. El DVP está presente en alrededor del 90% de este tipo de pacientes.

Frecuentemente, después del desarrollo de distorsión macular grave, se puede observar difusión de colorante de vasos retinianos que se encuentran debajo de la MER en la angiografía, evidenciándose además edema macular. Debido a la distorsión retinal, los patrones de tinción son irregulares y no se consideran típicos de edema macular cistoide. Se plantea que con el paso de las semanas o meses, puede existir una reducción en la magnitud del edema y la difusión del colorante.

La agudeza visual esá frecuentemente afectada, puede incluso llegar a ser menor de 20/200 si aparece un gran pliegue a nivel del centro de la mácula. Muchos pacientes pueden ser capaces de determinar la fecha de comienzo de los síntomas, otros vagamente pueden manifestar algún antecedente de fopsias centrales y pérdida de visión central.

La metamorfopsia se demuestra frecuentemente en lo pacientes que presentan una alteración de todo el grosor retinal por el arrugamiento producido por la MER. La contración de una MER a nivel peripapilar, puede ser una causa de error diagnóstico de posibles papiledemas o hamartomas retinianos combinados yuxtapapilares <sup>(19)</sup>.

### **Clasificación de las MER Según su etiopatogenia <sup>(44)</sup>**

**Idiopáticas:** son aquellas que aparecen en ojos sin patologías oculares previas. Se cree que su aparición puede estar relacionada con una alteración a nivel de la interfase vítreo-retiniana, asociada fundamentalmente a DVP. Este tipo de MER aparece frecuentemente en pacientes mayores de 50 años, aunque se pueden encontrar en pacientes más jóvenes.

**Secundarias:** esta forma clínica se reserva para aquellas MER asociadas o secundarias a patologías oculares previas. Estas pueden ser: DR, desgarros retinianos, oclusiones vasculares retinianas, inflamaciones intraoculares, traumatismos, tumores intraoculares e incluso secundarias a fotocoagulación

láser retiniana, criocoagulación retiniana y posterior a cirugías intraoculares fundamentalmente.

Ambos tipos de MER tienen la misma apariencia desde el punto de vista clínico, diferenciándose solamente con el tipo de enfermedad asociada en las secundarias.

### **Clasificación de Klein según evolución de las MER <sup>(65)</sup>**

**Estadio inicial:** son consideradas aquellas MER prerretinianas finas de aspecto transparentes, consideradas celofánicas.

**Estadio tardío:** en este grupo se encuentran aquellas que producen pliegues retinianos con líneas de tracción (fibrosis macular prerretiniana).

### **Clasificación de Gupta <sup>(66)</sup> según los hallazgos encontrados en la OCT.**

**Pucker (pliegue) simple:** MER que tiene uno o dos focos de contracción.

**Pucker complejo:** este tipo está asociado a múltiples áreas de contracción, acompañado de quistes intrarretinales y edema macular.

Universidad de Alicante

### Clasificación de Takashi y cols <sup>(26)</sup> según adherencia y depresión focal.

Figura 2. MER con adhesión completa y depresión foveal.

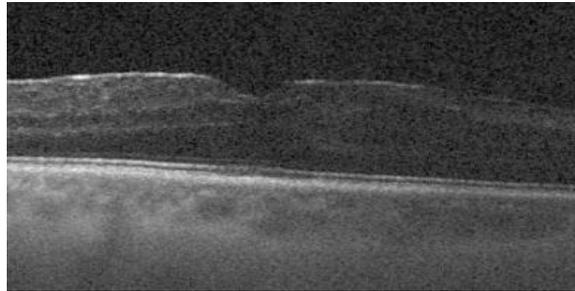


Figura 3. MER con adhesión completa y desaparición de la depresión foveal

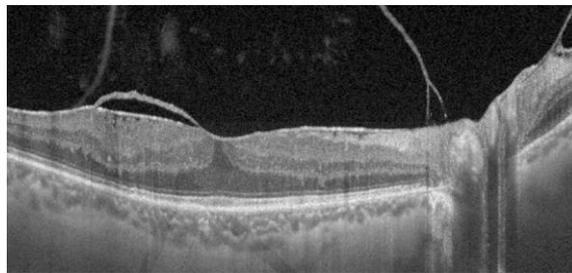


Figura 4. Pseudoagujero macular

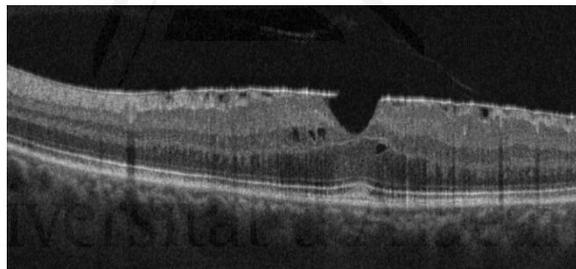
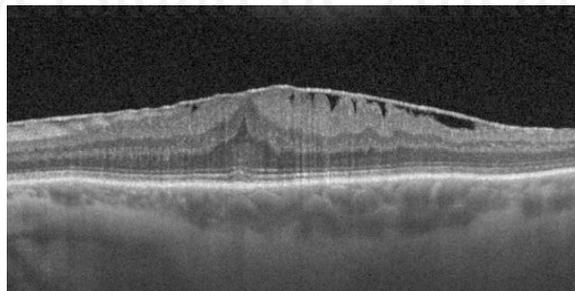


Figura 5. MER con adherencia parcial.



Estudios previos describen que hasta un 52% de las MER secundarias están adheridas a la retina interna de forma focal; sin embargo, en las MER idiopáticas la adhesión focal se ha observado hasta en un 20% <sup>(67)</sup>.

## **Clasificación de Watanabe <sup>(68)</sup> según la sintomatología (metamorfopsia y agudeza visual) y los hallazgos de la OCT.**

**Estadio 0:** pacientes sin metamorfopsias y con grosor de la capa nuclear interna (CNI) menor o igual a 50 micras.

**Estadio 1:** pacientes con metamorfopsias, agudeza visual mayor que 0.6 y grosor de CNI entre 50 y 100 micras.

**Estadio 2:** pacientes con metamorfopsias, agudeza visual entre 0.6 y 0.4 y con grosor de CNI mayor de 100 micras.

**Estadio 3:** pacientes con metamorfopsias importantes, agudeza visual menor a 0.4 y grosor de CNI mayor de 100 micras.

## **Sígnos clínicos y Exploración de pacientes con MER**

Al examen del fondo de ojo podemos encontrar MER maculares que pueden ser celofánicas, translúcidas, opacas e incluso hiperpigmentadas, con mayor o menor distorsión de capas internas de retina.

En pacientes con MER de larga evolución y en estadios más avanzados de la enfermedad pueden observarse hemorragias retinianas, distorsión de vasos sanguíneos perifoveales, exudados retinianos blandos, agujeros lamelares, pseudoagujeros maculares e incluso ectopia macular.

Gass en 1975 <sup>(20)</sup> describe el agujero lamelar como una un defecto parcial de capas retinianas a nivel macular, resultante de un edema macular cistoide producido por rotura del techo de los quistes. En relación con la asociación entre los agujeros lamelares y la MER, Haouchine y cols <sup>(69)</sup> reportan la aparición de MER en un 62% de 29 pacientes portadores de agujeros lamelares estudiados con OCT.

El pseudoagujero macular <sup>(69)</sup> es otro hallazgo que puede asociarse a las MER. Estos aparecen a nivel foveal debido a la contracción de la MER con

verticalización de las “paredes” de la fovea con forma cilíndrica, y capas de la retina externa conservadas. Se ha reportado una prevalencia de PAM entre un 8 y 20 % en pacientes con MER <sup>(70,71, 72)</sup>.

### **Formación de MER asociada a agujero macular de espesor completo**

Ocasionalmente, la contracción de la MER sobre la superficie retiniana alrededor del área foveal, suele ser suficiente para causar la aparición de un agujero de espesor completo en la mácula o en la región paramacular. Este tipo de agujero tiene generalmente una forma oval o irregular <sup>(19)</sup>.

### **Hiperpigmentación de MER**

La hiperpigmentación de una MER puede ocurrir en ausencia de un agujero de retina <sup>(64)</sup>. Esta pigmentación es producida por proliferación de células del EPR, frecuentemente en la región extramacular, en alrededor de un 3% de pacientes que han sufrido una reparación quirúrgica de un DR regmátógeno de retina <sup>(23)</sup>. MER similares se pueden observar en pacientes con agujeros retinales periféricos <sup>(21,23)</sup>.

Este tipo de MER, aparece con cierta frecuencia después de las cicatrices producidas por fotocoagulación láser <sup>(73)</sup>. La proliferación de células del EPR en las MER ha sido demostrada histopatológicamente, tanto en MER pigmentadas como en las no pigmentadas <sup>(21,74)</sup>. En muchos casos, la pigmentación de las MER puede ser causada por la incorporación de macrófagos que contienen melanina y hemosiderina.

### **Separación espontánea de MER**

Ocasionalmente, la porción periférica de la MER se desprende de la superficie interna de la retina. Este proceso de levantamiento espontáneo se suele detener a nivel de los vasos retinales mayores, donde generalmente existe una mayor adherencia vítreoretiniana. En estos casos la distorsión de la mácula puede desaparecer, generando a su vez una recuperación de la MAVC. Desprendimientos de MER espontáneos, de localización más periférica, pueden provocar un DR traccional <sup>(75)</sup>. Se ha reportado una prevalencia entre el 1y el 3% de separación espontánea de MER <sup>(76,77)</sup>.

## **Causas de MER secundarias**

### **Enfermedades vasculares de la retina**

La formación de MER ocurre frecuentemente en asociación de enfermedades vasculares retinianas, que causan exudación intraretinal como es la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), obstrucción venosa retinal, telangiectásias retinales, angiomatosis de retina, entre otras <sup>(78)</sup>. La formación de MER, puede ocurrir tempranamente después de una fotocoagulación láser de enfermedades vasculares retinales, particularmente cuando el tratamiento se realiza cerca del área macular <sup>(19)</sup>.

### **Desgarro de retina y desprendimiento regmatógeno de retina**

Las MER son encontradas frecuentemente en pacientes con desgarros periféricos de retina antes o después de la fotocoagulación láser de los mismos <sup>(79)</sup>. El pliegue macular se considera la causa más frecuente de disminución de visión después de una reparación exitosa de un desgarro retinal <sup>(80)</sup>. Frecuentemente ocurre entre las 8 y las 16 semanas después del tratamiento quirúrgico de los mismos. Su desarrollo se produce, probablemente determinado en sus inicios, por eventos que ocurren en el vítreo durante la formación de la rotura retinal, así como por el tipo de tratamiento empleado. Sin embargo, algunos autores involucran una variedad de factores en su patogénesis, incluyendo hallazgos preoperatorios de desprendimiento de mácula, vítreo hemorrágico, baja agudeza visual, bordes enrollados de agujeros retinales, pliegues estrellados, pliegues equatoriales, crioterapia, edad avanzada, fotocoagulación láser retiniana, múltiples intervenciones quirúrgicas <sup>(81)</sup>, complicaciones intraoperatorias como pérdida de vítreo y otras relacionadas con el drenaje del líquido subretinal <sup>(82)</sup>.

El pliegue macular y pliegues estrellados en periferia representan formas importantes de MER, los cuales son causados por proliferación celular, predominantemente de células del EPR y astrocitos sobre la superficie anterior y posterior de la retina <sup>(83)</sup>.

Aproximadamente el 90 % de los pacientes que desarrollan un pliegue macular después de una cirugía convencional de retina tendrán una mejoría de la

MAVC. Parte de esta mejoría es producida por la relajación o parcial levantamiento de la MER, y por la resolución del edema intrarretinal, que puede aparecer frecuentemente después del DR, particularmente en pacientes afáquicos.

### **Enfermedades inflamatorias del vítreo**

Múltiples enfermedades que cursan con cuadros inflamatorios intraoculares con afectación vítrea como son: uveítis de diferentes causas, traumas oculares, tumores intraoculares y distrofias retinales, también pueden estar asociadas al desarrollo de MER en el área macular <sup>(19)</sup>.

### **Anatomía Patológica en MER**

En el examen histopatológico las MER pueden aparecer como una lámina fibrocelular, que varía su grosor desde una única capa de colágeno formada con células dispersas, hasta una densa proliferación que pliega la superficie retiniana <sup>(19)</sup>. A nivel de la matriz extracelular de las MER, se ha observado la presencia de diversos componentes (colágeno, fibronectina, laminina, vitronectina entre otros) <sup>(85)</sup>, también se han identificado cantidades variables de diferentes tipos de colágenos (I, II, III, IV) <sup>(86)</sup>, encontrándose el colágeno tipo IV en todos los tipos de MER, el cual se asocia frecuentemente a zonas de duplicación de la MLI. Este hecho sugiere probablemente un intento de reparación de la propia MLI <sup>(84, 86)</sup>.

Se ha descrito que las MER que contienen una elevada concentración de células, poseen en las mismas una fuerte positividad para el colágeno tipo II, considerado un componente presente de forma habitual en el vítreo <sup>(38)</sup>. De este hecho parte la teoría que explica la relación de los hialocitos (células presentes en el vítreo con capacidad de producir colágeno tipo II) y su posible participación en el origen y formación de las MER.

En diferentes estudios inmunohistoquímicos en MER idiopáticas, todas las células mostraron grados variables de positividad para la proteína ácida glial fibrilar (GFAP), que sugiere una fuerte relación del origen glial de las MER <sup>(38,86, 87)</sup>. Por otro lado se conoce que las células de la glia no son las únicas

encontradas en las MER. Se han descrito diversos grupos celulares retinianos y/o extraretinianos en las mismas, los más frecuentes son: células del EPR y del cuerpo ciliar, células sanguíneas (macrófagos, linfocitos, neutrófilos), miofibroblastos, fibrocitos, hialocitos, células endoteliales <sup>(84,89)</sup>. Estas varían la composición celular en dependencia del tipo de MER <sup>(19,84)</sup>, de esta forma, por ejemplo, podemos encontrar mayor cantidad de células del EPR en las MER asociadas a desgarros retinianos o desprendimientos de retina regmatógenos.

En un estudio experimental en conejos, a los cuales se les inyectó sangre autóloga en cavidad vítrea, ésta provocó la aparición de MER formadas por células gliales, macrófagos y eritrocitos <sup>(89)</sup>.

Hay que decir que la capacidad que pueden tener los astrocitos, hialocitos, fibrocitos y células del EPR de cambiar a otro tipo celular, con aspecto y función similar, dificulta la identificación y clasificación exacta de estos grupos celulares.

En las MER simples, las células gliales son frecuentemente el único componente celular encontrado, presentando a su vez menor cantidad de colágeno. Este tipo de MER evoluciona poco, aunque hay que recordar que las células gliales, al igual que las células del EPR pueden diferenciarse y convertirse en miofibroblastos. Cuando aparece este cambio, se ha descrito una disminución de las proteínas gliales específicas como la GFAP y un incremento de las proteínas relacionadas con la proliferación y contracción de las MER, como es la alfa actina del musculo liso (esta proteína normalmente no es expresada por estas células), incrementando de esta forma la capacidad traccional sobre la superficie retinal <sup>(84)</sup>.

### **Tomografía de coherencia óptica**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) constituye una novedosa técnica diagnóstica de aparición en los últimos tiempos, la cual ha revolucionado la Oftalmología, especialmente el estudio de las diferentes patologías de retina y

nervio óptico. El principio básico de la misma está relacionado con el análisis de las alteraciones que sufre un haz de luz al atravesar un tejido, permitiendo la obtención de imágenes de alta resolución en muy poco tiempo, y sin necesidad de contacto con la anatomía del ojo del paciente. La OCT también ha sido empleada en otras especialidades de la medicina como la gastroenterología, dermatología y cardiología.

Como ventaja importante de esta tecnología podemos decir que la misma es capaz de generar imágenes de alta resolución transversal, e incluso coronal con las nuevas generaciones de angio-OCT (OCT-A), en tiempo real, cómoda de aplicar al paciente, y sin necesidad de contacto con el mismo. Este tipo de imágenes generadas por la OCT se han descrito como “biopsias ópticas” por la alta resolución de las mismas, aportando una caracterización de un tejido en vivo sin la necesidad de una biopsia convencional.

Hoy en día existen diferentes sistemas de OCT, pero cada uno de ellos están basados en los principios físicos de la interferometría, la cual está relacionada con la correlación o interferencia entre dos haces de luz. Uno de estos haces recorre una distancia conocida y el segundo haz se dirige hacia el tejido a estudiar. Posteriormente ambos haces se reúnen, analizándose la posible diferencia del segundo con respecto al primero, y de esta forma se obtiene toda una información detallada del tejido en estudio.

## **Historia de la OCT**

Los orígenes y avances de este tipo de tecnología comenzaron en las décadas de los ochenta y noventa del siglo pasado. En esos años apareció un gran interés por el uso de la interferometría de baja coherencia, y se desarrollaron diversas fuentes de baja coherencia económicas y fibras ópticas, complementos imprescindibles para el diseño y construcción de los diferentes equipos de OCT.

A pesar que ya era conocida la importancia que iba adquiriendo este tipo de sistemas para el diagnóstico y seguimiento de determinadas patologías oculares, no es hasta 1988 cuando aparece la aplicación práctica de la interferometría en vivo, cuando Fercher <sup>(90)</sup> logra medir longitudes axiales del ojo con una alta precisión de 0.03 mm.

Huang <sup>(91)</sup>, en 1991, publica el primer estudio que muestra la obtención de imágenes a través de la interferometría de baja coherencia, posteriormente conocida como OCT. En este estudio se emplearon dos muestras ex vivo, una retina y una arteria coronaria, en el cual presentaron a la OCT como una herramienta no invasiva, que era capaz de generar imágenes con una resolución de 15 micras, similar a las imágenes obtenidas por estudios ecográficos.

En 1993, Fercher y Swanson <sup>(92, 93)</sup> fueron los primeros en publicar la utilización de la OCT en tejidos in vivo, a partir de ese momento comenzó una generalización de su uso, siendo la especialidad de Oftalmología puntera en el mismo.

En 1996 <sup>(94)</sup> aparece el primer reporte de la utilización de la OCT en medios no transparentes, a través de mejoras del sistema, fundamentalmente empleando una fuente de luz de 1300nm de longitud de onda. En este tipo de OCT, se realizaron ciertas modificaciones respecto a los sistemas previos, destacando el uso de una fuente de luz con longitud de onda de 1300 nm, de mayor penetración que la luz de 800 nm de longitud de onda utilizada con anterioridad.

En dicho estudio se analizó una muestra de diferentes tejidos vasculares de

una arteria aorta, en el cual se obtuvo una imagen con una resolución de 20 micras, observándose una alta penetración capaz de atravesar incluso placas de calcio. En este estudio se hace mención a la utilidad de la OCT en catéteres endovasculares para analizar el sistema vascular.

Posteriormente su utilización se ha empleado en diferentes campos como son: la gastroenterología, cardiología, odontología, estudio prostático o sistema respiratorio <sup>(95)</sup>. En 1995 <sup>(96)</sup> aparecieron los primeros estudios en Oftalmología, evidenciando su utilidad, fundamentalmente en las alteraciones maculares, en especial en el edema macular diabético y no diabético <sup>(97)</sup>, coroidopatía central serosa (CSC) <sup>(98)</sup> o agujero macular <sup>(99)</sup>.

En 1995 se comenzó a emplear esta tecnología para la evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con glaucomas, observándose diferencias significativas entre los pacientes con glaucoma con alteraciones del campo visual en comparación con los pacientes sanos <sup>(100)</sup>.

Estas investigaciones fueron realizadas en muestras en vivo, empleándose un OCT acoplado a una lámpara de hendidura, con una resolución longitudinal de 10 micras, y un tiempo de obtención de la imagen de 2,5 segundos. Estas investigaciones labraron el camino para el posterior desarrollo y generalización de la OCT en el estudio de las enfermedades oftalmológicas, especialmente las relacionadas con la retina y el nervio óptico. Posteriormente apareció un incremento exponencial de publicaciones donde incluían la evaluación de diferentes patologías con la utilización de la OCT.

En 1996 sale al Mercado la primera OCT comercial, el OCT 100, que representó un cambio en el manejo de determinadas patologías oftalmológicas, fundamentalmente útil en el estudio de la retina. Ahora bien,

hay que decir que la difusión universal de la OCT no apareció hasta que sale al mercado los modelos posteriores de OCT, pertenecientes a la casa comercial Carl Zeiss (Carl Zeiss Meditec AG, Dublin, CA), el OCT 2000 y el OCT Stratus. Este último fue considerado por mucho tiempo como la "OCT de referencia" en el estudio de las diferentes patologías de la retina y el nervio óptico. Fue tanto el impacto y la aceptación que tuvo el OCT Stratus, que desde su lanzamiento en el año 2002 ha logrado vender más de 9000 unidades.

Estos primeros OCT conocidos también como OCT de dominio del tiempo, (TD-OCT) poseen un espejo interno móvil, que permite la obtención de información sobre la profundidad, permitiendo obtener hasta 400 escáner A por segundo, un cuadro de 512 x 512 píxeles y velocidad <math><1\text{m/s}</math>. El movimiento de este espejo interno establece el tiempo de adquisición como su principal factor limitante, afectándose la adquisición de la imagen por los movimientos oculares, este sistema no garantiza obtener un mapeo tridimensional exacto.

En el 2001, los primeros OCT de dominio del tiempo dieron paso al desarrollo de un nuevo sistema de OCT, los conocidos como OCT de dominio espectral (SD-OCT). Los cuales no necesitan del movimiento del espejo donde se refleja la luz de referencia, disminuyendo el tiempo para adquirir las imágenes. Este tipo de sistema utiliza y mide todo el espectro luminoso, garantizando obtener mayor información de las capas de la retina e incluso de la coroides de forma simultánea, necesitando posteriormente la transformación de Fourier para lograr adquirir la mayor información posible sobre profundidad.

Wojtkowski y cols <sup>(101)</sup> en el 2002, fueron los pioneros en obtener las primeras imágenes de retina con la utilización de este tipo de sistema, demostrando que el mismo podía funcionar y aportar una gran utilidad práctica al igual que el

## OCT dominio del tiempo.

Ahora bien, con respecto a la calidad de la imagen hay que decir que la misma fue superior al resto de OCT de dominio del tiempo, sin embargo, el procesamiento era mucho más lento, llegando incluso a alcanzar los 30 minutos.

Con el creciente desarrollo del hardware y software se logró disminuir notablemente dicho tiempo, aumentando de esta forma la resolución y profundidad, y transformándose en un sistema comercial mucho más eficiente y completo, con una utilidad incalculable para la asistencia clínica y los estudios de investigación.

De forma permanente se ha continuado desarrollando los sistemas de OCT hasta nuestros días, introduciendo mejoras que nos facilitan la comprensión y el análisis de un sin número de enfermedades. Entre las últimas mejoras podemos encontrar la utilización de longitudes de ondas diferentes <sup>(102)</sup>, añadiéndole a su vez el efecto Doppler, que incrementa sin lugar a dudas el nivel de información adquirida. Entre otras mejoras también se encuentran los detectores de polarización, contrastes, filtros y lentes, además del desarrollo en los sistemas de procesamiento de imágenes.

En el año 2013 aparece un moderno sistema de OCT, el cual incluye al mismo tiempo la angiografía retiniana sin necesidad de contraste. Este sistema es conocido como angio-OCT (OCT-A). Esta tecnología ha revolucionado el estudio de las diferentes enfermedades retinianas garantizando la obtención de información relacionada con el flujo vascular, al mismo tiempo que evaluamos la información anatómica generada por la OCT tradicional. Este tipo de estudio se logra a través de la repetición de capturas de OCT en el mismo lugar del tejido explorado, que posteriormente las imágenes obtenidas

son procesadas a través de determinados softwares, los cuales garantizan una discriminación de puntos en los que no se había producido cambios de señal y puntos en los que si existió algún cambio de señal, definiendo como estático a aquel tejido que no presentaba estos cambios y como dinámico a los tejidos que mostraban dicho cambio. Cuando se logra obtener estos últimos datos, la información obtenida es representada como una imagen frontal a nivel del polo posterior, garantizando un mejor análisis vascular de la mácula y nervio óptico, en asociación con la información estructural generada por la OCT convencional.

Como limitaciones de los diferentes tipos de OCT, incluyendo al OCT-A, tenemos los errores de segmentación, los artefactos de captura o movimientos. Ahora bien, la OCT-A presenta limitaciones específicas relacionadas fundamentalmente con los artefactos de proyección, de procesamiento o representación de imágenes, las cuales necesitan una formación especializada en la interpretación de las mismas.

La revolución que ha generado la OCT y su gran importancia clínica y de investigación se ve reflejada en el incremento de publicaciones relacionadas con este tema en Pumed con el topic "optical coherence tomography". La primera referencia se encuentra en 1991 <sup>(91)</sup>, creciendo lentamente hasta las 66 publicaciones de 1999 y con un crecimiento muy rápido desde ese año, hasta alcanzar más de 2000 publicaciones en el año 2011, más de 2500 en 2012, y llegando a superar las 32600 durante el año 2017, perteneciendo en su mayoría a temas relacionados con oftalmología.

## **Física de la OCT**

Los sistemas de OCT basan su funcionamiento en la evaluación de la dispersión y latencia de un haz de luz, con longitud de onda conocida al atravesar un tejido. Este sistema se asemeja al empleado en la ecografía, en

el cual la fuente generadora de ultrasonidos se cambia por una fuente luminosa.

Una onda de luz con una sola longitud de onda puede ser imaginada como un fenómeno cíclico o una fluctuación constante, en la amplitud, entre los picos y los valles. Una manera de mirar una onda clásica es verla como una perturbación constante que se mueve a través de un medio, transmitiendo energía e impulso (Figura 6).

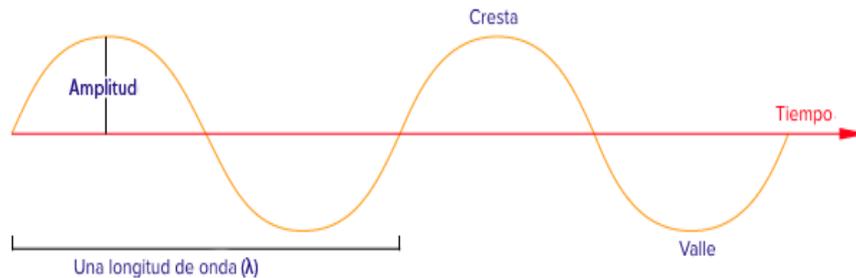
Para una mayor comprensión del tema creemos necesario conocer determinadas definiciones relacionadas con el mismo, las cuales describimos a continuación:

- Longitud de onda: distancia entre dos crestas.
- Amplitud: máxima perturbación de la onda. Perpendicular a la dirección de propagación.
- Frecuencia: número de veces que se repite la onda por unidad de tiempo, medido en Hertzios.
- Periodo: tiempo que tarda en hacer una oscilación.
- Velocidad: variable dependiente del medio en el que se mueve la onda.
- Fenómenos al atravesar un tejido: absorción, dispersión, reflexión, refracción o retraso.

Cuando dos o más ondas paralelas están presentes, la posición de cada una

en el ciclo puede ser diferente, por lo que estaremos ante una longitud de onda que presenta un retraso o desalineamiento respecto a la otra.

**Figura 6.** Representación de una longitud de onda



- **Coherencia:** se basa en que la amplitud y fases de la luz se someten a fluctuaciones muy rápidas, por lo que, si dos haces se originan en la misma fuente, en ambos haces las fluctuaciones están correlacionadas. Estas ondas son coherentes o parcialmente coherentes en dependencia de la correlación entre ellas, de esta forma podemos definir la coherencia como el grado de correlación resultante entre haces que interfieren en un punto.

La interferometría de baja coherencia es basada en los principios descritos por Isaac Newton. A través de determinados instrumentos ópticos como el interferómetro de Michelson (Figura 4), podemos cuantificar la magnitud y tiempo de retraso de un haz de luz con resolución de décimas de micras, midiendo la coherencia de un haz con respecto a otro de características conocidas y que se desplazan paralelos.

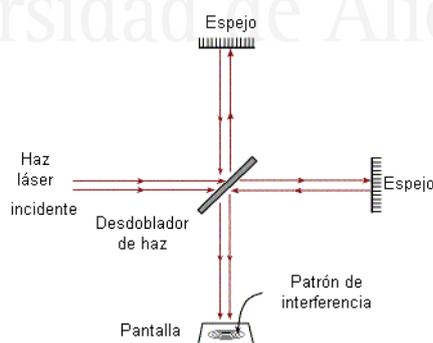
Una fuente de luz que pueda emitir una onda con longitud de onda ya conocida hacia el interferómetro es un elemento básico para poder estudiar las diferentes características de un tejido. Una vez dentro del interferómetro el haz de luz es dividido en dos haces, uno que se envía al espejo de referencia

y el otro sigue su camino hacia el tejido en estudio. Luego, estos dos haces arriban con la misma trayectoria a una pantalla o punto de medición.

El primer haz llega a este punto después de haber recorrido una distancia ya conocida sin sufrir modificación alguna, sin embargo el segundo lo hace tras atravesar el tejido, donde la luz se retrasa y se dispersa. Atendiendo a que ya conocemos la longitud de onda emitida por la fuente de luz, asumimos que las diferencias finales entre ambos haces se producen por las alteraciones provocadas en el haz que se envió a la muestra en estudio. Lo descrito anteriormente constituye el principio básico de los sistemas modernos de OCT.

La utilización de la referencia es sumamente importante, pues a consecuencia de la alta velocidad de propagación es imposible medir directamente la intensidad de la reflexión de la luz, por lo que se emplea un sistema indirecto de medición, el cual compara la intensidad de la interferencia de un haz respecto al otro.

**Figura 7.** Interferómetro de Michelson



A medida que la onda penetra en profundidad las variaciones que se producen en un tejido genera un registro axial (A scan), ahora bien cuando se produce un desplazamiento de este registro sobre una recta, se obtiene un registro transversal (B scan). El desplazamiento de este B scan paralelamente

producirá un cubo tridimensional, que servirá para realizar un mejor estudio en profundidad de un punto seleccionado.

El movimiento del espejo interno presente en el brazo de referencia garantiza la obtención de la información de la profundidad de la imagen en los sistemas de dominio tiempo para generar las imágenes correspondientes a cada A scan. Los sistemas de dominio espectral no necesitan el movimiento del espejo interno para obtener la información del tejido. Una vez que los haces de luz atraviesan el interferómetro de Michelson, estos convergen paralelos en un espectrómetro, donde se pueden medir simultáneamente todas las bandas de interferencias obtenidas, necesitando posteriormente la transformación a través de la fórmula de Fourier.

Al realizarse un análisis de todos los ecos y toda la banda de profundidad, se aumenta de esta forma la velocidad de adquisición, disminuyéndose el ruido en relación con la señal obtenida. Todo lo anterior se considera la principal ventaja de este tipo de sistema.

Hoy en día los sistemas de dominio espectral se han convertido en el examen de preferencia dentro de la Oftalmología para el estudio de patologías retinianas, permitiendo la obtención de imágenes de altísima calidad.

### **Fuente de luz**

La fuente de luz juega un papel primordial para la obtención de imágenes mediante OCT, las características de la misma influyen determinadamente en las capacidades del sistema. Anteriormente hemos mencionado la similitud entre los sistemas de OCT y los sistemas empleados para generar imágenes mediante la ecografía, los primeros utilizan la luz y los segundos los ultrasonidos. Hay que decir que la luz presenta una mayor velocidad al compararla con el sonido, este hecho hace más difícil la medición del retraso.

Las fuentes de luz de baja coherencia empleadas en los sistemas de OCT garantizan que la interferencia ocurra en distancias muy cortas, permitiendo la

generación de imágenes de alta resolución. También hay que decir en este apartado que la resolución axial final depende del ancho de banda empleado, con una relación inversamente proporcional <sup>(103)</sup>.

Los diodos superluminiscentes son las fuentes de luz más empleadas hoy en día, los cuales generan una longitud de banda ancha. También en la actualidad se ha incrementado la utilización de diversos láseres, como es el caso del femtosegundo, los cuales producen pulsos cortos de luz.

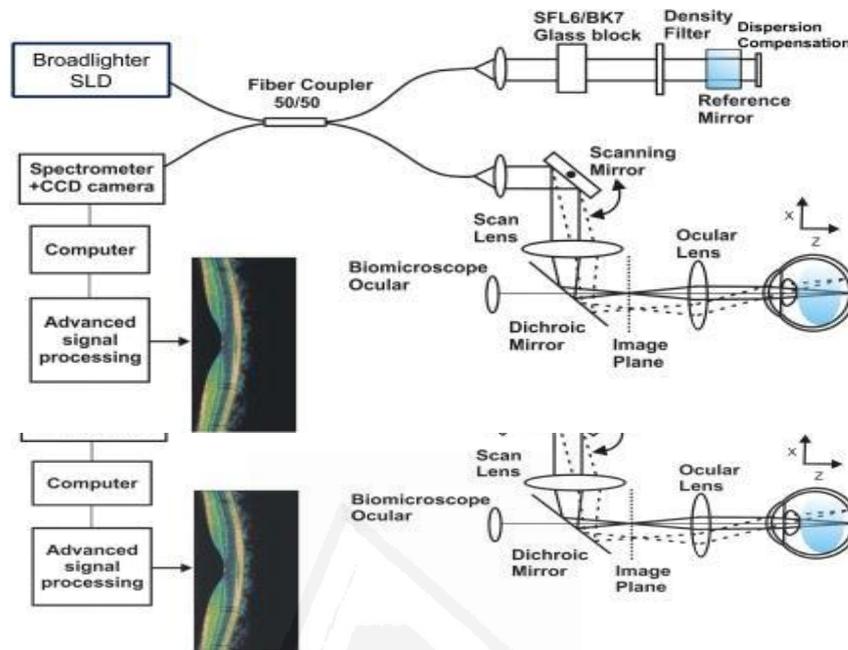
Los primeros OCT empleados en oftalmología presentaban fuentes de luz con longitudes de onda cercanas a 800 nm, con un mínimo coeficiente de absorción por el agua presente en el ojo <sup>(104)</sup>. Esta ventaja proporciona una gran utilidad para el estudio de la retina, obteniéndose imágenes con resoluciones entre 2 y 10 micras en retina, ideal para estudiar las estructuras internas al EPR, sin embargo estas longitudes de onda evidencian dificultad para penetrar determinadas estructuras que dispersan la luz, como es el caso del EPR y la coroides.

Para poder realizar un mejor estudio de las diferentes estructuras del ojo, fundamentalmente cuando estas se encuentran opacas, es necesario la utilización de longitudes de ondas mayores, con poca absorción de las mismas por los tejidos. Tradicionalmente se ha empleado longitudes de ondas cercanas a 1300 nm, las cuales poseen una mayor penetración en profundidad, pero menor resolución final (alrededor de 10 micras) y mayor absorción en tejidos con alto contenido de agua. Esta desventaja limita su utilización para el estudio de estructuras intraoculares. Actualmente este tipo de sistema se emplea únicamente en tejidos pigmentados como los vasos arteriales.

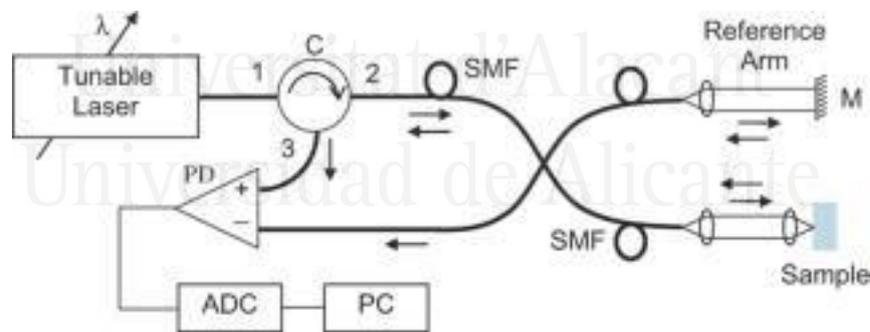
Hoy en día se prefiere utilizar fuentes de luz con longitudes de ondas entre 1000 y 1100nm para garantizar una imagen de mayor resolución por su baja absorción en el agua y porque su dispersión en los tejidos pigmentados es menor.

Actualmente los sistemas OCT de dominio espectral poseen cámaras rápidas y económicas que sirven para detectar haces de luz con longitud de onda cercanas a 850 nm, aunque este tipo de sistema no posee la sensibilidad necesaria para trabajar con fuentes de luz de 1-micra, por lo que la velocidad de detección no es lo suficientemente rápida y por tanto no logran la sensibilidad esperada. Este tipo de longitud de onda necesita de un láser de femtosegundo como fuente de luz, sobre los que se realiza un barrido (Swept-source) obteniendo fuentes de onda de espectro estrecho alrededor de una longitud de 1050 nm. Hay que decir también que la combinación con fibras ópticas no lineales, que sustituyen el espectrómetro, nos garantizan obtener imágenes con resolución inferior a 4 micras y velocidad de adquisición de hasta 400000 A-Scan por segundo <sup>(105)</sup>.

**Figura 8.** Esquema de OCT de dominio espectral



**Figura 9.** Esquema de OCT Swept-Source



### Principios básicos de la OCT-A

La OCT-A se caracteriza por realizar un procesamiento de medidas de intensidad de señales repetidas en el mismo punto del área examinada por el escáner, garantizando una diferenciación entre las zonas estáticas y las áreas con flujo vascular <sup>(106)</sup>. La generación de imágenes de este tipo de sistema se lleva a cabo por la repetición de scans sobre un mismo punto de forma secuencial, similar a lo que sucede con la ecografía Doppler para evaluar el

flujo vascular, la diferencia entre ambas, coincide en que en la ecografía Doppler se emplean señales de ultrasonidos y en el OCT-A son señales ópticas similares a las utilizadas por la OCT convencional.

Es una prueba complementaria a la OCT estructural convencional, la cual permite una imagen del árbol vascular retino-coroideo a través de la detección del contraste de movimiento de la sangre que pasa por el interior de los vasos sanguíneos.

La OCT-A es una prueba de no contacto y no produce efecto adverso alguno con un elevado perfil de seguridad.

Cuando son captados los repetidos scans, el propio software del equipo es capaz de generar una imagen de cambio de intensidad de señal para cada uno de los B- scans, estos cuando son ordenados generan el cubo completo.

En dependencia de cada casa comercial y de cada dispositivo de OCT-A, el algoritmo para generar las imágenes puede variar, este hecho explica el por qué las imágenes generadas por diferentes tipos de OCT-A no pueden ser comparables entre distintas plataformas de OCT-A.

A continuación describimos los diferentes algoritmos utilizados para el cálculo de flujo por OCT-A, en los actuales equipos comerciales que se encuentran en el mercado y los prototipos de investigación en los cuales son usados (ver tabla 1).

**Tabla 1. Principales algoritmos para la detección de flujo y centro/casa comercial a la que pertenecen**

<b>Algoritmo</b>	<b>Nombre completo, centro (casa comercial)</b>	
<b>Phase Variance</b>	CalTech University, California	
<b>OMAG</b>	Optical Microangiography (Zeiss)	
<b>Complex</b>	Phase plus amplitude	
<b>SSADA</b>	Split-Spectrum decorrelation (Optovue)	Amplitude-angiography
<b>FSADA</b>	Full-spectrum decorrelation	Amplitude-angiography
<b>Spectralis OCTA</b>	Full spectrum probabilistic approach (Heidelberg)	
<b>OCTARA</b>	Full spectrum ratio-based amplitude ratio analysis (Topcon)	
<b>PRD-OCT</b>	Phase-resolved Doppler OCT	
<b>UHS-OCT-A</b>	Ultra High Speed Swept Source OCT angiography with VISTA( Variable Interscan Time Analysis)  (Massachussets Institute OF Technology, MIT, BOSTON, Prof. James Fujimoto	

Como este sistema para generar imágenes depende de la velocidad de flujo vascular, en determinadas situaciones en que la velocidad del flujo sea muy

lenta o muy rápida entre las repetidas capturas, al sistema le será imposible identificar el flujo y por lo tanto no se identificará ese punto como una señal de perfusión, siendo capaz de provocar errores a la hora de la interpretación de las imágenes captadas.

Por poner algunos ejemplos con respecto a lo descrito con anterioridad, en el caso de los microaneurismas que aparecen en la RD, donde la velocidad del flujo es muy lenta, el sistema generará imágenes oscuras, sin que por ello sea una zona de no perfusión. Lo mismo puede ocurrir a nivel de la circulación coroidea, donde la velocidad de flujo es muy elevada, generándose imágenes oscuras que no deben ser definidas como áreas de no perfusión.

Una vez generado el cubo, hay que conocer que las imágenes de OCT-A constituyen una representación bidimensional (2D) de una capa bien definida en el cubo tridimensional (3D) del OCT estructural, es por ello que debemos revisar el OCT estructural a partir del cual se genera la imagen OCT-A. Este hecho es de vital importancia para poder realizar una correcta interpretación de las diferentes imágenes, por ejemplo a la hora de interpretar la imagen de OCT-A es muy importante conocer la segmentación que fue realizada a ese nivel, esta capacidad de segmentar de la OCT-A es otra de las ventajas que aporta este tipo de sistema capaz de distinguir diferentes tipos de plexos vasculares. Este tipo de herramienta no la poseen otras técnicas convencionales como por ejemplo la angiografía fluoresceínica, en la cual es imposible detectar diferentes plexos vasculares a nivel de la retina.

Debido a lo anterior creemos conveniente hacer énfasis que para poder estudiar con detalle el flujo vascular de cada capa de la retina, es necesario una correcta segmentación de cada una de ellas, para de esta forma confirmar que la imagen bidimensional generada corresponde a la capa en estudio.

Los diferentes equipos comerciales de OCT-A pueden realizar un análisis automático del flujo vascular a nivel del plexo vascular superficial de la retina, el plexo profundo de la retina y la coriocapilar. También pueden ser capaces de detectar flujo a nivel de la zona avascular de la fóvea en situaciones patológicas.

Ahora bien, este tipo de segmentación automatizada puede generar imágenes que conduzcan a errores de interpretación o que presenten determinados artefactos que se pueden producir por la propia segmentación del tejido en estudio. Debido a ello, es imprescindible evaluar bien los límites de cada capa o "slab" de segmentación, y de esta forma estar seguros de que los mismos se encuentran en el sitio correcto, de lo contrario se procedería a corregir estos límites a través de diferentes herramientas incluidas en las versiones comerciales. Lo anterior es conocido como la evaluación interactiva de imágenes, similar al método empleado en el análisis de las imágenes generadas por resonancia magnética nuclear y en la tomografía axial computarizada.

Este tipo de evaluación es importante no solo porque permite evaluar los límites de segmentación sino también porque es capaz de evaluar los estratos superiores e inferiores a estos límites. De esta forma podemos evitar o prevenir diversos errores en la interpretación de imágenes producidos fundamentalmente por artefactos o exceso o defecto de intensidad proveniente del propio aparato.

### **Plataformas de angiografías por OCT-A**

La metodología que emplea la OCT-A para obtener las diferentes imágenes está basada en la cuantificación del contraste de movimiento, para ello se evalúa la diferencia entre píxeles correspondientes entre dos imágenes sucesivas de la misma región. Algunos métodos cuantifican las diferencias entre dos imágenes sucesivas, y otros evalúan la variabilidad entre un número arbitrario de imágenes sucesivas.

El método de cálculo empleado por cada plataforma para evaluar la información generada por los diferentes equipos que realizan la OCT-A es diferente en cada uno de ellos; desde la medición de la variación de puntos <sup>(107)</sup> a la medición de la decorrelación simple dividiendo el espectro en pequeñas bandas (SSADA: Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography), o el

recientemente algoritmo de microangiografía óptica, cuyo principio básico está relacionado con la diferencia absoluta entre intensidades lineales <sup>(108)</sup>.

La primera plataforma disponible en el mercado fue la OCT-A del AngioVue (Ptovue, Inc, Fremont, CA) <sup>(109)</sup>, la cual utiliza el algoritmo de Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA), este tipo de algoritmo se diseñó para disminuir el tiempo de escaneo, la misma garantiza la detección del movimiento en el interior de los vasos sanguíneos en la retina posibilitando además la medición de la variabilidad de amplitud de la señal de la OCT reflejada entre B-scans consecutivos.

**Figura 10 .** OCT-A AngioVue.



Universitat d'Alacant

Lo interesante de este sistema está relacionado con el procesamiento de la señal de OCT, mejorando la detección del flujo vascular y eliminando el ruido de fondo que aparece en la imagen producido por el pulso sanguíneo.

Este tipo de algoritmo divide las imágenes de la OCT en diferentes franjas espectrales, incrementando así el número de imágenes para que puedan ser analizadas.

El OCT-A de Heidelberg <sup>(110)</sup> utiliza el sistema de eye-tracking (Tru-Track <sup>TM</sup>) que garantiza adquirir imágenes simultáneas del fondo de ojo y OCT, disminuyendo en gran medida el número de artefactos de movimiento y aumentando el signal-to-noise ratio. Este tipo de OCT-A emplea el algoritmo de

amplitude-decorrelation de full spectrum, el cual facilita la diferenciación el flujo vascular sin disminuir la resolución axial de las imágenes del OCT.

**Figura 11 .** OCT-A de Heidelberg.



Se cree que este sistema de tracker es probablemente el más fiable de todos. De forma continua, este sistema escanea una línea B-scan hasta que logra adquirir una imagen de alta resolución muy fiable. Debido a ello la adquisición de las diferentes imágenes de este tipo de OCT-A tarda mucho más que la de otro tipo de sistemas. Esta aparente desventaja lo hace responsable al mismo tiempo de la adquisición de una imagen mucho más fiable, con menor cantidad de artefactos derivados del parpadeo o los movimientos oculares.

El OCT-A de Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA <sup>(111)</sup>, el conocido como Zeiss Angioplex, utiliza en su plataforma el algoritmo denominado OCT microangiography-complex (OMAG). Este tipo de algoritmo analiza las diferencias en intensidad y en diferencia de fase entre los B-scans secuenciales adquiridos en una misma posición. Como sistema de tracker utiliza el software denominado FastTrack™, el cual interrelaciona la precisión con la utilidad práctica de la OCT-A en condiciones de la vida real. Permite además volver a escanear determinadas áreas que han podido estar afectadas por el movimiento, garantizando una mayor rapidez a la hora de capturar la imagen. Con respecto a este sistema hay que decir que, una vez que detecta en múltiples ocasiones una mala adquisición de un B-scan, salta automáticamente al siguiente B-scan, para de esta forma disminuir el tiempo de adquisición de las imágenes.

**Figura 12 . OCT-A Angioplex de Zeis**



Para disminuir los artefactos relacionados con el parpadeo o los movimientos oculares, este sistema es capaz de realizar quince tomas de imágenes por segundo. El FastTrack™ permite un registro de la zona explorada, garantizando un escaneo bastante exacto de la misma zona explorada en visitas posteriores.

La información obtenida con este sistema puede ser observada en un mapa de colores, en el cual el color rojo representa el plexo capilar superficial, el verde el plexo profundo, y el color azul representa el flujo en la zona avascular de la retina externa. También garantiza la observación del flujo vascular coriocapilar y coroideo.

El OCT-A Triton de la casa Topcon Corp., Japón <sup>(112)</sup>, emplea como algoritmo el OCTA-Ratio Analysis (OCTARA) encima de una plataforma de Swept-Source OCT (SS-OCT). La ventaja del uso de este sistema, radica fundamentalmente en el uso de una fuente de luz infraroja de mayor frecuencia que la empleada con la SD-OCT, esto garantiza una mayor penetración de los tejidos oculares como retina y coroides, atravesando con mayor facilidad las opacidades pertenecientes a los medios ópticos. Debido a esta alta capacidad de penetración, este sistema, a diferencia del SD-OCT, no presenta una disminución significativa de la señal en su paso por los medios ópticos, sin precisar las técnicas EDI (Enhanced Depth Imaging) para la visualización del tejido coroideo. Al mismo tiempo este equipo realiza una retinofoto mientras se realiza la adquisición de la OCT estructural.

**Figura 13.** OCT-A Triton de Topcon



Este tipo de sistema busca constantemente mejorar la sensibilidad para poder detectar un flujo vascular lento, y al mismo tiempo reducir los artefactos relacionados con los movimientos, sin afectar la resolución axial de la imagen.

Este equipo permite la obtención de scans de 3x3mm en 4 segundos aproximadamente, llegando a poder capturar un área de 6x6mm e incluso 9x9 mm en una sola captura con un tiempo mayor de adquisición.

En el OCT-A Triton cada línea de B-scan es re-examinada repetitivamente cuatro veces. Una imagen que contrasta el movimiento es creada a partir de las cuatro tomas de cada línea de B-scan. Posteriormente las imágenes con constante de movimiento de cada línea de B-scan son fusionadas para crear el cubo de datos OCT-A.

### **Interpretación de las cuatro líneas hiperreflectivas que aparecen en capas externas de retina en la OCT**

La OCT permite una visualización no invasiva de las diferentes capas de la retina incluso de la coroides con los nuevos OCT de dominio espectral. Los primeros OCT de dominio del tiempo generaban una baja resolución, los cuales

eran capaz de detectar una banda (o “línea”) hiperreflectiva en el polo posterior del fondo ocular. En esta banda se incluídan diferentes capas de la retina, dependiendo de los diferentes autores <sup>(91,113)</sup> .

Al incrementarse la resolución con los nuevos sistemas de OCT, esta única banda hiperreflectiva se diferenció en tres o cuatro bandas hiperreflectivas, separadas unas de otras. Anatómicamente fueron atribuídas diferentes estructuras a estas líneas hiperreflectivas en dependencia de los diferentes autores, existiendo diferencias entre los mismos <sup>(114)</sup> .

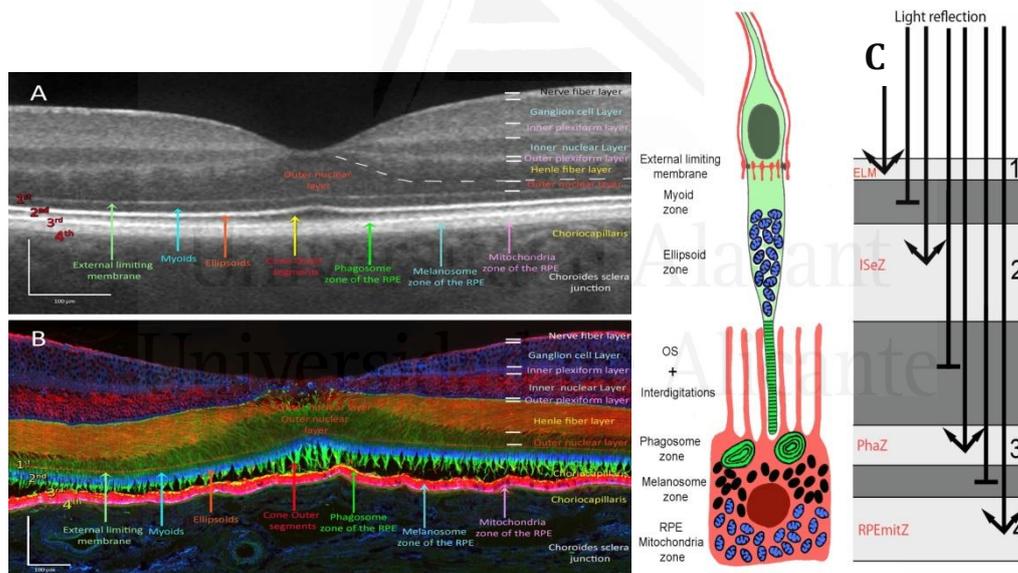
Debido a estas diferencias aparece la necesidad de una terminología que unifique una exacta relación entre estas líneas y las respectivas estructura retinales que las generan. De esta forma, en los diferentes artículos coinciden en atribuir a la membrana limitante externa (MLE) la responsable de la línea hiperreflectiva más interna de las 4 líneas antes mencionadas <sup>(114)</sup> , la cual es considerada como una confluencia lineal de complejos de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores. Es la línea más fina y débil en comparación con las tres líneas restantes. Por otra parte el límite entre los segmentos internos (IS) y los segmentos externos (OS) de los fotorreceptores ha sido responsable de la línea (línea IS/OS) que aparece inmediatamente después de la MLE <sup>(115)</sup> . La tercera línea se ha asociado con los extremos de los segmentos externos <sup>(116)</sup> de los fotorreceptores o a la membrana de Verhoeff. La banda hiperreflectiva más externa, es decir la cuarta línea, se le atribuye al EPR, y probablemente a la coriocapilar <sup>(114, 117, 118)</sup> .

Posteriormente Spaide <sup>(119)</sup> en el 2011, redefine la tercera línea, la denominada IS/OS, y plantea que la misma está generada por la zona elipsoide, la parte externa del segmento interno de los fotorreceptores, región con una alta concentración de mitocondrias.

Recientemente Cuenca y otros autores <sup>(120)</sup> han publicado un artículo donde realizan una caracterización celular por SD-OCT e inmunohistoquímica. En dicho artículo, se correlacionaron las cuatro bandas hiperreflectivas de capas

externas obtenidas por la SD-OCT con las estructuras histológicas mostradas de cortes retinianos a nivel de la fovea, una vez que fueron analizadas inmunohistoquímicamente. Estos autores <sup>(120)</sup> han demostrado que las interdigitaciones del EPR se extienden a lo largo de todo el segmento externo de los conos, por lo cual no creen que sean la estructura responsable de formar la tercera banda. Al mismo tiempo, la identificación de pequeños fragmentos de segmentos externos de conos dentro del EPR les llevó a plantear que los fagosomas de los conos, presentes en la parte superior del EPR, pueden ser los responsables de la tercera banda. Estos autores <sup>(120)</sup> también proponen que la cuarta banda corresponde a la acumulación de mitocondrias en la porción basal del EPR, identificado por la inmunorreactividad del citocromo C.

**Figura 14:** Interpretación de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT.



(A) Imagen de OCT de mácula donde se pueden observar las diferentes capas de la retina a nivel foveal incluyendo las 4 líneas hiperreflectivas de capas externas. (B) Imagen de retina humana de cadáver (resultado inmunohistoquímico). (C) Interpretación de las 4 líneas hiperreflectivas de capas externas según Cuenca y colaboradores <sup>(120)</sup>. Cortesía del PhD. Nicolás Cuenca.

## OCT y MER

La OCT constituye una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico, clasificación pronóstico y seguimiento de este tipo de pacientes. La SD-OCT de alta resolución puede generar imágenes más detalladas de la estructura de la MER y evaluar los cambios producidos durante el curso evolutivo de la enfermedad. Byon y colaboradores <sup>(48)</sup>, en su estudio relacionado con la historia natural de la MER en pacientes con buena agudeza visual, emplearon la SD-OCT para una mejor evaluación de este tipo de pacientes, en el cual reportaron que más de un tercio de MER de tipo focal se transformaron en MER tipo global o pseudoagujero macular. Estos autores <sup>(48)</sup> también describieron cambios significativos en la distribución de la configuración de MER en 24 meses. Refieren que estos hallazgos pueden ser explicados por dos factores fisiopatológicos. En primer lugar, cada MER puede mostrar variación en la composición de su matriz celular y extracelular <sup>(121-123)</sup>, con una mayor proporción de células proliferativas y de contracción, componentes de la MER, produciendo una mayor contracción y progresión de las MER. En segundo lugar, que las diferencias relacionadas con la cronicidad de la enfermedad pueden influir en la configuración de la MER <sup>(48)</sup>.

La OCT proporciona imágenes transversales de mayor utilidad que la fotografía de fondo en la evaluación de las características estructurales de las MER <sup>(124)</sup>. Wilkins y cols. <sup>(124)</sup> dividieron los casos de MER en dos subgrupos: aquellos con puntos focales de adherencia retinal y aquellos con adherencia retinal global.

Las características estructurales de la MER determinadas por OCT se han asociado con diferentes características histopatológicas y cronicidad del cuadro <sup>(125)</sup>. Sin embargo, estos estudios son transversales y no describen la progresión natural de las configuraciones de las MER.

Otras de las ventajas de la OCT (dominio espectral o con swept-source TCO, EDI, ANGIO-OCT) están relacionadas con la evaluación de las capas externas

de la retina y coroides, y de esta forma establecer un correcto análisis de la posible influencia de las MER en la recuperación visual de estos pacientes posterior a la cirugía de la misma <sup>(126,127)</sup>.

Inoue <sup>(128)</sup>, en su estudio relacionado con la correlación entre la morfología de la unión de segmentos internos/segmentos externos a través de OCT SD y la posible recuperación visual después de la cirugía de pacientes portadores de MER, concluyó que, una unión IS/OS intacta en las imágenes de SD-OCT en el preoperatorio, constituye un factor predictor importante para una mejor recuperación visual y MAVC postoperatoria. En este estudio <sup>(128)</sup> también se concluyó que la disrupción postoperatoria de la unión IS / OS observada antes de la cirugía fue reversible en la mayoría de los casos a los doce meses después de la cirugía. Además se vió la agudeza visual y la recuperación visual en los ojos con una unión IS / OS preoperatoria intacta fueron mejores que en los ojos con alteraciones de la unión IS / OS en el preoperatorio.

Se ha propuesto un sistema de clasificación de MER idiopática basado en OCT, relacionado con la morfología de la fovea <sup>(129)</sup>. Las clasificaciones propuestas se describen a continuación:

(1A): en este grupo se incluyen las MER que involucran la fovea, con un incremento del grosor de capas de retina externa y mínimos cambios a nivel de la retina interna.

(1B): MER que afecta la fovea, con alteraciones a nivel de retina externa y engrosamiento de capas de retina interna.

(1C): MER que involucra a la fovea, con prominente engrosamiento de capas internas de la retina.

(2A): formación de un pseudoagujero macular

(2B): MER que no involucra a la fovea, con escisión intrarretiniana tipo schisis.

Para validar este sistema de clasificación, la electrorretinografía multifocal se utilizó para demostrar las diferencias funcionales entre las diversas clasificaciones.

Se ha propuesto otro sistema de clasificación de MER basado en la OCT, la cual presenta una extensa clasificación y subclasificación morfológica <sup>(130)</sup>. Las clasificaciones primarias propuestas incluyen :

(A) con DVP y (B) sin PVD.

La clasificación (A) se subclasificó como (A1) sin contracción de la MER y (A2) con contracción de la MER.

La subclasificación (A2) se subclasificó adicionalmente como (A2.1) con pliegues retinianos, (A2.2) con edema, (A2.3) con edema macular cistoide y (A2.4) con agujero macular lamelar.

La clasificación (B) fue subclasificada como (B1) sin tracción vitreomacular (TVM) y (B2) con TVM; La subclasificación (B2) se subclasificó además como (B2.1) con edema, (B2.2) con desprendimiento de retina, y (B2.3) con esquisis.

Este sistema de clasificación proporciona un marco para describir minuciosamente las características morfológicas de una MER; sin embargo, todavía no se ha validado y su relevancia clínica sigue siendo poco clara.

Los sistemas de clasificación basados en la OCT, como los citados anteriormente, están diseñados para suplantar los sistemas de clasificación basados en el examen clínico que se utilizan hasta la actualidad en la práctica clínica. Para que un sistema de clasificación de las MER basado en la OCT pueda tener utilidad práctica, los hallazgos de la OCT que se incluyen deben estar basados en la evidencia.

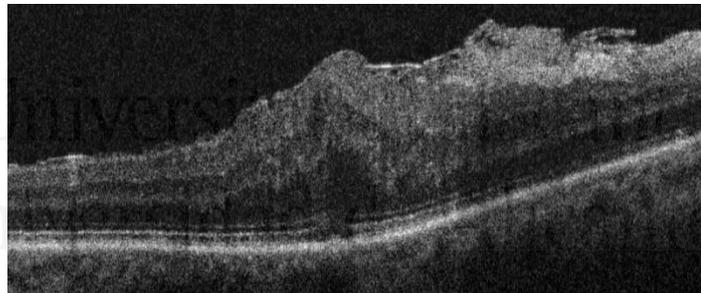
El incremento del grosor foveal central (GFC) aportado por OCT es uno de los hallazgos más extensamente estudiados, en gran parte porque su medición es bastante fiable. El GFC es la distancia entre la superficie interna de la retina y la superficie interna del epitelio pigmentario retiniano, medida a nivel de la fovea central. La mayoría de las MER con avanzado tiempo de evolución se asocian con un aumento de la GFC y una MAVC disminuída. En relación a lo anterior existe una evidencia abrumadora de que una intervención quirúrgica

exitosa en pacientes con MER, se asocia tanto a la disminución del GFC como a una recuperación significativa de la MAVC <sup>(131-134)</sup>.

Sin embargo, se han reportado hallazgos variables e inconsistentes con respecto a la correlación entre el GFC preoperatorio y la MAVC postoperatorio. En general, estos hallazgos sugieren que el GFC puede ser útil para evaluar el impacto de la MER y la MAVC basal, pero el GFC probablemente no es útil para predecir la MAVC postoperatoria.

El SD-OCT contemporáneo permite la caracterización de determinados hallazgos por la OCT, como la banda elipsoide de segmento interno (BESI). La BESI es la segunda más interna de las cuatro bandas hiperreflectivas retinianas en capas externas a nivel del OCT; en el pasado, a esta banda se atribuyó erróneamente la frontera entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores <sup>(119)</sup>.

**Figura 15.** SD-OCT de mácula de un paciente con MER con afectación de capas externas de retina a nivel foveal



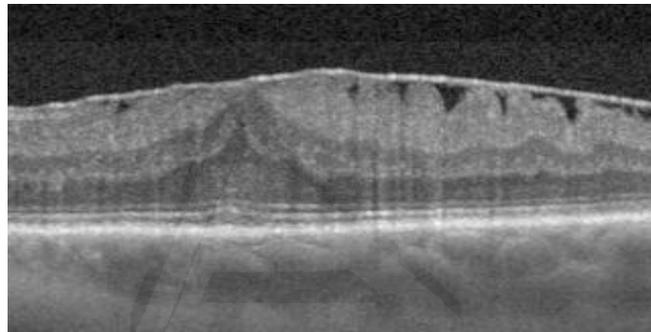
Un sistema de clasificación de MER debe tener en cuenta la comprensión contemporánea de la patogénesis de la MER, y los hallazgos clínicamente relevantes de SD-OCT. El diagnóstico de MER depende del reconocimiento de una estructura membranosa de alta reflectividad a nivel de la interfase vitreomacular en el examen clínico o en la obtención de imágenes de OCT.

El GFC generalmente se reporta como espesor de punto central o grosor medio de subcampo central. Aunque estas medidas están altamente correlacionadas,

se prefiere el grosor medio de los subcampos centrales porque es el promedio de más puntos de datos <sup>(135)</sup>.

El GFC puede clasificarse como normal o engrosado sobre la base de los diferentes tipos de OCT. Por ejemplo para el Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania), el GFC normal es <250  $\mu\text{m}$ , para el OCT Spectralis (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemania), el GFC normal es <320  $\mu\text{m}$  <sup>(136,137)</sup>.

**Figura 16.** OCT de mácula con incremento del grosor foveal en un paciente con MER idiopática.



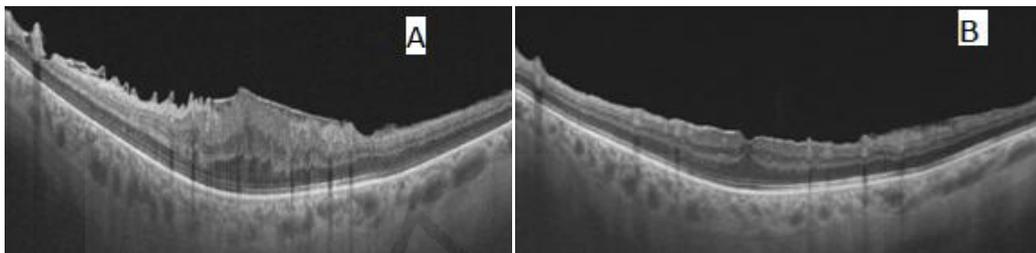
Aunque las diferencias sexuales y raciales en el GFC pueden ser despreciadas en la práctica clínica general, estas diferencias se deben tener en cuenta al realizar una investigación clínica rigurosa.

La integridad de la BESI en la SD-OCT es otro elemento que debe evaluarse cuando es considerada la intervención quirúrgica. La BISE se denomina intacta cuando es clara y consistente, y por el contrario, se considera alterada cuando la misma se encuentra borrosa, interrumpida o ausente.

Susuki <sup>(138)</sup> y colaboradores evaluaron el papel de la OCT en el preoperatorio de ciento veintitrés ojos de 121 pacientes (49 hombres, 72 mujeres, edad media, 66 años) portadores de MER idiopáticas. Todos estos pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico incluyendo oftalmoscopia indirecta y OCT (Cirrus HD-OCT 4000 y / o 5000). En los mismos se analizó el grosor de la retina en cada área, la tasa de ocurrencia y la ubicación de los bordes y los

desprendimientos parciales de la MER. La OCT detectó bordes identificables en 61 (50%) ojos y desprendimientos parciales en 116 (94%) de los 123 ojos. Los bordes y desprendimientos parciales se observaron con mayor frecuencia en la mácula inferior. El análisis de la interfase vitreoretinal, también detectó los bordes y desprendimientos parciales. Excluyendo el área central, el cuadrante superior fue el más grueso en los pacientes con un MER.

**Figura 17: SD-OCT de mácula de un paciente con MER antes (A) y después (B) de la cirugía.**



Noda y colaboradores <sup>(139)</sup>, en su estudio relacionado con la prevalencia de la MER empleando la OCT, examinaron 500 ojos de 500 pacientes (202 hombres y 298 mujeres, edad promedio 74,9), los cuales fueron sometidos a cirugía de catarata en Otsuka Eye Clinic, previa realización de la OCT. La MER idiopática apareció en 43 ojos (8,6%) y 31 ojos (6,2%) según sexo masculino y femenino respectivamente. En esta investigación la MER idiopática se asoció significativamente con la edad, pero no con el sexo, la MAVC después de la cirugía de cataratas o la diabetes mellitus. En este estudio se concluyó también, que sólo el 4,8 por ciento de los pacientes con MER idiopáticas tuvieron síntomas subjetivos detectados por la cartilla de Amsler.

En el 2016, Chen y otros autores <sup>(140)</sup> evaluaron la relación entre la presencia de microquistes en la capa nuclear interna y los resultados visuales postquirúrgicos a través de la OCT. En este estudio se realizó una revisión retrospectiva de los registros médicos, e imágenes de OCT de los pacientes que habían sido operados de MER idiopática, con más de 12 meses de seguimiento. Este estudio incluyó a 44 pacientes (44 ojos) con MER y un período de seguimiento medio de 30,2 meses. La agudeza visual mejoró de

una media de 6 / 22.8 a 6/12 ( $P < 0.001$ ). Estos resultados indicaron que una agudeza visual final superior a 0,5 se asoció con una edad más temprana, una MAVC preoperatoria, integridad de la unión IS/OS y ausencia de microquistes de la capa nuclear interna. La diferencia de agudeza visual entre los pacientes con y sin microquistes de la capa nuclear interna surgió en el primer mes y continuó durante todo el período del estudio. La mayor duración de los síntomas visuales, grado más severo de MER con anomalías paravasculares y petequias retinianas inmediatamente después de la extracción de la MER, son considerados factores de riesgo de microquistes.

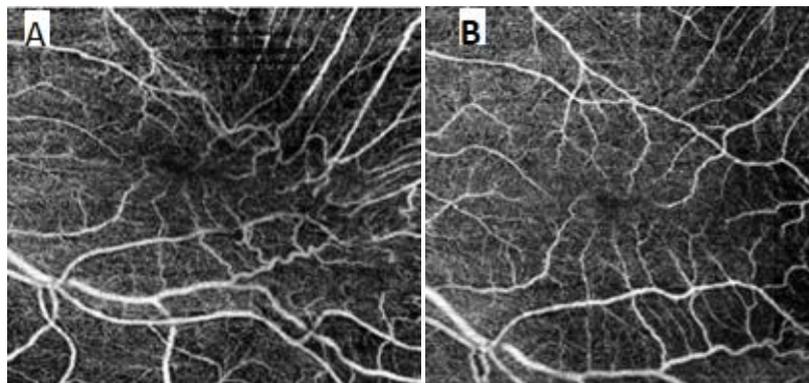
Ahn SJ <sup>(141)</sup> realizaron una investigación empleando la OCT para determinar los cambios en el grosor coroideo en pacientes portadores de MER idiopáticas y agujeros maculares antes y después de vitrectomía pars plana como tratamiento quirúrgico. En el estudio se midieron los grosores coroides en la fóvea, en 1 y 3 mm superiores, inferiores, temporales y nasales a la fóvea mediante el uso de un sistema EDI-OCT. Las mediciones se realizaron al diagnóstico, a la semana, un mes, tres, seis y doce meses post cirugía. Todos los grosores coroides se incrementaron significativamente a la semana después de la vitrectomía en comparación con el grosor coroideo preoperatorio en los pacientes con MER. En el grupo agujeros maculares, el aumento fue estadísticamente significativo sólo para grosores coroides inferiores. Este aumento significativo de los grosores coroides no fue observado a partir de un mes de postoperatorio en ambos grupos.

### **OCT-A y MER**

La información proporcionada por la OCT-A en el caso de los pacientes con MER idiopáticas es bastante limitada, a no ser que estas se asocien a alteraciones vasculares relevantes. Aún así la OCT-A nos permite realizar un análisis más integral de la mácula incluyendo, no solo el estudio tomográfico de sus capas, sino también el estudio vascular a ese nivel. De esta forma se puede analizar la posible repercusión que pueden sufrir los vasos perifoveales por las diferentes tracciones vitreoretinianas que pueden generar las MER. Se ha descrito que las MER idiopáticas presentan una mayor densidad de vasos a

nivel del plexo profundo y superficial, a nivel de la zona central de la mácula. En estos casos la afectación del plexo profundo aparece más temprano y genera mayor repercusión en comparación con el plexo superficial. También se ha descrito que aquellos pacientes que presentan ambos plexos afectados presentarán una pérdida mayor de la agudeza visual <sup>(142,143)</sup>.

**Figura 18.** Imagen de OCT-A de mácula de un paciente con MER macular idiopática. Se observa la distorsión vascular antes de la cirugía (A) y la rectificación de vasos al mes (B) de la cirugía



#### **Clasificación de MER idiopática por OCT-A.**

Govetto y cols <sup>(144)</sup> han utilizado la OCT-A para clasificar las MER en cuatro estadios.

**El estadio 1** lo constituyen aquellos pacientes que presenten una depresión foveal conservada, alteración vascular leve, y zona avascular foveal (ZAF) casi normal, pero disminuída en comparación con el ojo contralateral.

**En el estadio 2** aparece alteración del perfil foveal sin presencia de material ectópico, disminución evidente del ZAF y la aparición de vasos desplazados hacia la fóvea.

**En el estadio 3** hay presencia de material ectópico interno a la capa nuclear externa pero capas conservadas, es más visible el desplazamiento vascular y la ZAF apenas se puede distinguir.

**El estadio 4** con presencia de material ectópico y desestructuración, no aporta información precisa por la mala calidad de las imágenes obtenidas producidas por los artefactos.

Romano y cols <sup>(145)</sup> analizaron los cambios de la OCT-A en tres grupos de pacientes, un primer grupo formado por MER idiopáticas, un segundo grupo formado por MER asociadas a pacientes diabéticos y un tercer grupo de pacientes controles sanos. Después de seis meses de seguimiento solo se demostraron alteraciones significativas del ZAF en los pacientes diabéticos <sup>(145)</sup>

Mastropasqua y colaboradores <sup>(146)</sup> realizaron un estudio utilizando la OCT-A para evaluar los posibles cambios microvasculares que pueden aparecer después del pelado de la MER y MLI como tratamiento quirúrgico de este tipo de pacientes. El objetivo de la misma fue evaluar los cambios que ocurren en el plexo capilar superficial (PCS) después de la liberación de la membrana de limitación interna (MLI). Fueron estudiados quince ojos de quince pacientes afectados por MER idiopática (ocho hombres y siete mujeres, con un promedio de edad de  $59,8 \pm 9,6$  años. Los sujetos fueron evaluados al inicio, a la semana, y al mes de la cirugía. En general, la densidad de los vasos del PCS fue de  $43,0 \pm 3,0\%$  al inicio del estudio, manteniéndose estable durante el seguimiento ( $40,0 \pm 4,0\%$  a la semana, y  $41,0 \pm 4,0\%$  al mes de seguimiento. Sin embargo, la densidad de los vasos del PCS se redujo en la visita de la semana en los sectores superior e inferior. En estos sectores, la densidad del PCS continuó reduciéndose al mes de la cirugía.

Estos autores <sup>(146)</sup> plantean que, en teoría, las modificaciones superficiales de la densidad capilar puede ser debido al trauma quirúrgico directo a la retina interna que aparece durante el agarre de la MLI.

### **Angiografía fluoresceínica y MER**

La utilidad de la AGF en los pacientes con MER está relacionada con las alteraciones vasculares que se pueden asociar en algunos de estos casos. La

MER puede producir un desplazamiento traccional de los vasos perifoveales que nos ayuda a conocer la extensión de la MER y la posible ectopia foveal. La AGF nos permite detectar posibles puntos de fugas de la fluoresceína, importante para la diferenciación de las diferentes causas de edema macular en los pacientes con MER, aunque algunos autores ponen en duda su utilidad pronóstica <sup>(147)</sup>. Otros autores remarcan la importancia de la AGF para la diferenciación entre un agujero macular y un pseudoagujero <sup>(148)</sup>, este último elemento aporta una utilidad práctica de cara al posible tratamiento quirúrgico.

### **Microperimetría y MER**

La microperimetría constituye otra herramienta actual muy importante en la evaluación funcional de pacientes con MER. Permite evaluar la sensibilidad retiniana a nivel macular así como la estabilidad y localización de la fijación. Diversos estudios reportan su utilidad en la evaluación pre y post operatoria de este tipo de pacientes permitiendo a su vez una completa valoración anatómica-funcional en asociación con la OCT <sup>(149-151)</sup>.

### **Tratamiento de la MER**

#### **Evaluación preoperatoria**

El principal objetivo del tratamiento quirúrgico de la MER es la liberación de la tracción que ejerce la misma MER sobre la retina. De esta forma se intenta recuperar un mejor funcionamiento de la retina, aumentando la transparencia a nivel foveal, todo ello en conjunto contribuye a mejorar la función visual en este tipo de pacientes.

Existen hoy en día diversas variables de importancia considerable para la toma de una decisión quirúrgica en estos pacientes como son: edad, la agudeza visual, grado de metamorfopsia, diplopía, actividad que realiza el paciente, requerimientos visuales del paciente y estado anatómico y funcional del ojo contralateral, aunque siempre se debe individualizar cada caso con ayuda de dichas variables.

Existe un consenso de forma general de indicar la cirugía de MER a los pacientes con MAVC menor o igual a 0.3. También pueden ser candidatos a

tratamiento quirúrgico, aquellos pacientes con MAVC superiores a 0.3 pero que presenten diplopía, metamorfopsia invalidante e incluso aquellos que por su actividad en la vida cotidiana necesitan alcanzar una mayor visión <sup>(152,153)</sup>.

En la valoración preoperatoria de estos pacientes es importante la realización de una correcta historia clínica con un exhaustivo examen oftalmológico para asegurarnos que la pérdida visual es causada por la MER, y no por otras causas asociadas. La utilización de la OCT, la microperimetría e incluso la AGF nos ayudan a realizar una completa evaluación anatómica y funcional durante el preoperatorio y de esta forma descartar otras alteraciones asociadas.

Es importante también la exploración de la retina periférica en busca de lesiones predisponentes de desprendimiento de retina, roturas o desgarros retinianos. La valoración del estado del nervio óptico también se debe realizar en esta fase.

Otro elemento importante en la evaluación preoperatoria de los pacientes con MER lo constituye el estado de transparencia de los medios intraoculares, fundamentalmente el estado del cristalino, pues en aquellos pacientes con pérdida de la transparencia del cristalino pueden ser candidatos para la realización de una cirugía combinada incluyendo facoemulsificación con implante de lente intraocular, más vitrectomía pars plana con liberación de la MER a nivel macular.

## **Opciones de tratamiento**

### **Observación**

Se ha descrito la liberación espontánea de la MER, fundamentalmente en pacientes jóvenes, este hecho está asociado a la recuperación visual y la desaparición de las metamorfopsias <sup>(154-156)</sup>. Existen otras MER que por su apariencia y localización pueden no producir alteración de la MAVC o disminuirla levemente, siendo necesaria solamente la observación en estos casos una o dos veces al año.

Los pacientes candidatos a ser observados y de entrada no tomar una conducta quirúrgica serían aquellos que presenten una MAVC mayor e igual a

0.5, sin metamorfopsias o diplopía, y que no necesiten una visión precisa para desenvolverse en su vida cotidiana.

### **Tratamiento quirúrgico**

Los inicios de la cirugía con vitrectomía pars plana (VPP) para liberar la MER se remontan a 1978, cuando Machemer realizó una VPP con disección y extracción de la MER <sup>(157)</sup>. Casi 40 años después este tipo de cirugía aún se mantiene como la técnica de elección en el tratamiento quirúrgico de las MER, con algunas modificaciones de esta técnica en el transcurso del tiempo.

En la actualidad este tipo de cirugía se realiza de forma ambulatoria, con anestesia peribulbar, locorreional o retrobulbar con la ayuda de una ligera sedación, a excepción de aquellos pacientes que tengan problemas de colaboración, en los cuales se empleará la anestesia general. Algunos autores han descrito la realización de este tipo de cirugía con anestesia local y sedación <sup>(158)</sup>, aunque por la movilidad del el ojo en este tipo de cirugía, la duración de la misma y las molestias que presentan estos pacientes, no se aconseja este tipo de anestesia de forma rutinaria para la realización de esta cirugía. Ahora bien, sea cual sea el tipo de anestesia empleada, los pacientes deben estar monitorizados y evaluados en el quirófano por un especialista en anestesia, este hecho facilita en gran medida la colaboración de los pacientes.

La técnica quirúrgica estandarizada universalmente para este tipo de cirugía es la VPP utilizando tres vías de entrada, la cual puede realizarse con diferentes sistemas relacionados con el calibre de los puertos de entrada e incisiones esclerales existentes en el mercado, los cuales pueden ser: 20G, 23G, 25G, 27G.

El inicio de la cirugía dependerá de cada paciente. En el caso de ser necesario realizar una cirugía combinada, se planifica una faco-vitrectomía, en la que generalmente se sugiere comenzar realizando la cirugía de catarata mediante facoemulsificación y colocación de lente intraocular (LIO) en saco capsular y cierre con sutura de incisión corneal, para posteriormente comenzar con la VPP.

Normalmente la VPP se comienza realizar a nivel central y posterior, la cual permite valorar el estado de la hialoides posterior y las posibles adherencias vitreoretinianas que puedan existir. Algunos autores plantean que la realización de una amplia VPP no proporciona ventajas en la cirugía de las MER, generando un incremento de complicaciones en estos pacientes <sup>(159)</sup>. La utilización de triamcinolona para teñir el vítreo es de gran utilidad en estos pacientes para garantizar una mejor visualización de la hialoides y vítreo posterior, facilitando de esta forma su mejor extracción.

Posteriormente se procede a la liberación de la MER, generalmente previo a la tinción de la misma con diferentes colorantes como son: azul trypan, indocianina verde, infracianina verde, azul dual e incluso el azul brillante G para teñir también la MLI. Se ha descrito que la liberación de la MLI en los casos de MER ayuda a una mejor extracción de las MER y a disminuir el índice de recidivas post cirugía <sup>(160-162)</sup>, aunque hay que decir que las posibles ventajas de este proceder aún está por determinar.

En relación a los colorantes que son empleados para teñir la MER y/o MLI hay que plantear que a pesar que aún existen múltiples dudas acerca de la posible toxicidad que pueden generar los mismos a nivel de las células de la retina, la ayuda que proporcionan para la mejor identificación de las MER y MLI es universalmente reconocida <sup>(160-162)</sup>. Para disminuir la posible toxicidad de estos colorantes, se sugiere emplear la menor concentración posible, disminuyendo también el tiempo de exposición de los mismos <sup>(163)</sup>.

Cuando la MER y la MLI se han teñido con alguno de los colorantes antes descritos, se comienza a levantar uno de los bordes de la MER o la MLI, ya sea con una pinza, un pincel de Tano u otros instrumentos <sup>(164-166)</sup>. Una vez despegado el borde de la MER o la MLI de la retina, muchas veces unidas íntimamente, se procede a agarrar ese borde y con finos movimientos de tracción y rotación poco a poco se comienza a liberar la MER y MLI de la retina.

En ocasiones la MER cubre toda la mácula y se hace imposible visualizar la MLI. En esos casos se levanta la MER y posteriormente se tiñe la MLI con algún colorante, hasta lograr visualizarla y proceder a su extracción. Hay que

intentar liberar la MER y MLI de arcada a arcada a nivel de la mácula para disminuir el riesgo de recurrencia de la MER <sup>(164, 167)</sup>.

En el caso de la MER en pacientes jóvenes, existe una fuerte adherencia entre la MER y la retina <sup>(168, 169)</sup>, por lo que en estos casos es más probable la aparición de roturas en la retina o de un agujero macular durante las maniobras de levantamiento de la MER. En este tipo de casos se sugiere la utilización de una cirugía bimanual con ayuda de una luz accesoria e incluso valorar la utilización de tijeras horizontales para cortar las MER en los casos en los que no se pueda levantar las misma sin provocar una rotura de la retina.

Actualmente a nivel universal se coincide en el uso de sistemas de menor calibre para la realización de la VPP, como lo son el 23G, 25G, 27G, para realizar una vitrectomía que no sea muy amplia <sup>(170, 171-173)</sup>, disminuyendo de esta forma las complicaciones y tiempo quirúrgico así como garantizar una recuperación más rápida después de la cirugía.

Ducournau <sup>(174)</sup> ha descrito una técnica de VPP para la liberación de la MER, la cual tiene algunas diferencias con respecto a la VPP convencional. En dicha técnica solo se realiza una VPP parcial a nivel de la mácula en el espacio correspondiente a las dos arcadas temporales, en la misma se emplean solamente dos vías de entrada para realizar la VPP, una para colocar la vía de infusión y la otra para introducir el instrumental necesario para extraer la MER. La iluminación en esta técnica se lleva a cabo por la lámpara de hendidura acoplada al microscopio quirúrgico. Según diferentes publicaciones este tipo de técnica produce una disminución de roturas, desprendimiento de retina, catarata y toxicidad retiniana <sup>(159, 174)</sup>.

En el caso de pacientes con cataratas y MER o pacientes con MER mayores de sesenta años, se debe evaluar la realización de una cirugía combinada de facoemulsificación con implante de LIO en saco capsular y VPP, de esta forma se garantiza una recuperación visual precoz y se evita una segunda cirugía para extraer la catarata <sup>(159, 174)</sup>. Este tipo de cirugía no genera más riesgo que ambas cirugías por separadas.

En los casos en que la MER esté asociada a un AM o a un agujero lamelar, la cirugía para extraer la MER es la misma, finalizándose la misma con un intercambio fluido/gas con un seguimiento postural en el post operatorio inmediato. En este apartado es importante remarcar que existen muchos pacientes que pueden presentar un edema macular asociado a la MER, en estos casos el empleo de triamcinolona intravítrea al concluir la cirugía facilita la recuperación visual <sup>(175)</sup>.

Otros autores <sup>(171, 173, 176)</sup> describen la extracción de la MER sin la realización de VPP, utilizando solamente dos vías, una vía de iluminación y otra para introducir el instrumental para extraer la MER. Otros autores han descrito un elevado índice de incidencia de MER con este tipo de cirugía <sup>(172)</sup>.

### **Tratamiento enzimático en MER**

En los últimos años con la aparición de la vitreólisis farmacológica, con el empleo de sustancias enzimáticas que provocan una licuefacción vítrea y desprendimiento del vítreo posterior, se ha abierto otra alternativa para el tratamiento de las diferentes patologías relacionadas con la interfase vitreoretiniana, fundamentalmente cuando existe una importante tracción vítrea <sup>(177-180)</sup>. Una de las enzimas más estudiadas ha sido la plasmina, la cual actúa sobre la laminina y fibronectina, principales responsables de las adherencias entre el vítreo y la MLI. Diferentes estudios han demostrado la posible eficacia que tiene la administración de plasmina intravítrea previa a la cirugía para desencadenar un DVP completo en las diferentes patologías maculares como el AM, MER y síndrome de tracción vítreo-macular <sup>(180-182)</sup>. A pesar de los avances con este tipo de tratamiento, actualmente no existen evidencias de la utilidad de la vitreólisis enzimática en las MER como tratamiento único <sup>(180)</sup>.

### **Complicaciones de la cirugía de MER**

La complicación más frecuente después de la cirugía de MER es la catarata, la cual aparece entre el 12 y el 68 % de ojos fáquicos. La catarata subcapsular posterior después de la VPP para extraer la MER, es poco frecuente a menos que haya habido un daño iatrogénico del cristalino o un intercambio fluido-gas <sup>(164)</sup>. Al parecer el origen de las cataratas nucleares que aparece después de la

cirugía de las MER puede estar relacionado con una alteración metabólica del cristalino secundario a la extracción del humor vítreo <sup>(183)</sup>.

Los desgarros o roturas iatrogénicas de retina, pueden aparecer entre el 1 y el 6%, lo cual ha sido descrito por diversas publicaciones <sup>(164,184, 185, 186)</sup>, aunque existen descripciones de hasta un 15,8% de los pacientes <sup>(187)</sup>. La mayoría de estas roturas aparecen en la periferia de la retina fundamentalmente a nivel del puerto de entrada de la mano dominante, relacionadas en gran medida con la tracción ejercida en los casos que no presentan un DVP, o que éste sea incompleto para liberar la hialoides posterior <sup>(187)</sup>. Es por ello que debemos revisar la periferia de la retina antes de concluir la cirugía, y en el caso que encontremos estas roturas, se debe realizar crioterapia o fotocoagulación láser para bloquear las roturas, seguido de intercambio fluido-gas con un posicionamiento adecuado posterior a la cirugía <sup>(164,184)</sup>. En el caso de las roturas que pueden aparecer a nivel del polo posterior, las cuales se producen generalmente en el momento de liberar la MER, pueden tratarse con intercambio fluido-gas y posicionamiento postquirúrgico sin necesidad de la aplicación de la fotocoagulación láser.

Otras de las complicaciones importantes que puede aparecer después de la cirugía de MER es el desprendimiento regmatógeno de retina, el cual se ha descrito que ocurre entre un 1 y un 7% de los pacientes operados de MER <sup>(164,184,185)</sup>. Los DR que aparecen semanas después de la cirugía de MER generalmente están relacionados con encarceración vítrea a nivel de las esclerotomías que generan tracción y roturas retinianas a ese nivel.

Otra complicación que aparece entre un 0 a un 5% de los pacientes es la recurrencia de la MER <sup>(184,188, 189)</sup>. En relación a este tema se han descrito varios factores que pudieran estar asociados con esta recurrencia como son: el grosor de la MER, extracción incompleta de la MER, tipo de MER según la posible causa de las mismas y grado de adherencia, aunque aún no existe evidencia que ninguno de estos factores influya en la recurrencia de las MER <sup>(190)</sup>.

Otras complicaciones que pueden aparecer en menor cuantía son la neovascularización coroidea <sup>(191)</sup>, el edema macular y los agujeros maculares <sup>(186)</sup>.

La fototoxicidad retiniana secundaria a la luz del microscopio quirúrgico y a la luz emitida por la sonda de endoiluminación, es otra complicación que puede aparecer después de este tipo de cirugía, aunque infrecuente. La misma ocurre generalmente en la primera semana después de la cirugía, describiéndose como una zona blanquecina de retina externa de dos a cinco diámetros de papila, el cual se desplaza por una movilización pigmentaria en las semanas posteriores, asociándose generalmente con una MAVC disminuída <sup>(189)</sup>.

La endoftalmitis es otra complicación de este tipo de cirugía apareciendo entre un 0 y un 0.3% de los casos cuando se emplea la VPP 20G <sup>(192-194)</sup>, siendo mayor su incidencia cuando se usan vitrectomías sin suturas, difiriendo en dependencia de la arquitectura de la incisión. Se ha reportado una incidencia de un 0,18% en las incisiones rectas disminuyendo esta incidencia en el caso de las incisiones anguladas <sup>(192)</sup>. En el caso de la utilización de sistemas de 25G se ha reportado un 0,84% <sup>(193)</sup>.

Se han obtenido resultados comparables entre la VPP 20G, VPP 23 y 25G <sup>(195-197)</sup>, a excepción de un incremento de endoftalmitis e hipotonía ocular en las dos últimas <sup>(193,194)</sup>. La incidencia de las roturas retinianas iatrogénicas también es mayor en el caso de la cirugía de MER con sistemas de 23 y 25 G <sup>(187)</sup>.

Las lesiones que puede producir este tipo de cirugía a nivel de capas de fibras nerviosas y capilares retinianos generan alteraciones a nivel del campo visual determinadas por perimetría <sup>(185)</sup>, apareciendo con mayor frecuencia alteraciones a nivel del campo nasal fundamentalmente en aquellos pacientes en los que se ha empleado la indocianina verde para teñir la MLI. Este tipo de hallazgo pueden encontrarse inmediatamente después de la cirugía o incluso aparecer al cabo de 3 a 6 meses después de la cirugía, manteniéndose en ocasiones estables en el tiempo <sup>(198)</sup>. Tognetto <sup>(199)</sup> ha reportado la aparición de edema macular precoz como efecto adverso de la utilización de indocianina verde (ICG).

El azul tripán (AT) es otro colorante empleado para teñir la MLI, en relación al mismo se ha realizado un estudio experimental a nivel histológico donde reportaron alteraciones morfológicas de capas internas de retina con la utilización de concentraciones superiores de 0,15% <sup>(200)</sup>, sin embargo su uso en concentraciones entre 0.02 y 0.06 están asociados a buenos resultados visuales sin alteraciones detectables a nivel del campo visual provocadas por dicha tinción <sup>(201)</sup>, incluso mejorando los resultados visuales reportados con el uso de la ICG .

El azul brillante G (ABG), es un colorante selectivo para la MLI, con el cual se han reportado también toxicidad retiniana cuando se emplea en altas concentraciones <sup>(202)</sup>.

El colorante Membrane Blue-Dual TM (de la casa DORC International, Zuidland, the Netherlands) que ha salido al mercado en los últimos años, es una combinación del AT y el ABG (0.025% ABG and 0.15% AT) <sup>(203)</sup>, el cual es capaz de teñir al mismo tiempo la MER y la MLI. Con este tipo de colorante se ha descrito una menor toxicidad que con las tinciones de AT y ABG por separadas <sup>(203)</sup>, permitiendo a su vez una mejor visualización de la MER y MLI durante la cirugía, entre otras razones por presentar una mayor viscosidad y densidad en relación con el resto de colorantes.

### **Problema científico**

¿Podríamos predecir la posible evolución postcirugía de pacientes con MER idiopáticas, según resultados clínicos, tomográficos (SD-OCT), y hallazgos inmunohistoquímicos?

### **Hipótesis**

La mejor agudeza visual corregida, la presencia de alteraciones a nivel de capas externas de retina determinadas por OCT y de microglia activada detectada por inmunohistoquímica, son las variables anátomo-funcionales e inmunohistoquímicas más importantes a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico; e incluso, de predecir posible evolución anátomo-funcional de los pacientes con MER idiopática.

Por todo lo expuesto anteriormente hemos decidido realizar una evaluación anatómica, funcional e inmunohistoquímica de pacientes con MER idiopáticas.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



**OBJETIVOS**

---

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Realizar una evaluación anatómica, funcional e inmunohistoquímica a pacientes con membranas epirretinales maculares idiopáticas sometidos a tratamiento quirúrgico a través de VPP.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las principales características clínicas epidemiológicas de pacientes con membranas epirretinales maculares idiopáticas.
2. Evaluar las alteraciones anatómicas observadas por SD-OCT y OCT-A, antes y después del tratamiento quirúrgico.
3. Comparar resultados anatómicos y funcionales entre los diferentes grupos de estudio, antes y después de la cirugía.
4. Realizar una caracterización inmunohistoquímica de las muestras de membranas epirretinales maculares idiopáticas obtenidas.
5. Relacionar el resultado inmunohistoquímico con los hallazgos funcionales y anatómicos aportados por la SD-OCT



## **MATERIAL Y MÉTODOS**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## MATERIAL Y MÉTODOS

En este capítulo describiremos todo lo relacionado con el diseño metodológico de la investigación, definiéndose así el tipo de estudio, universo, muestra, criterios de selección de los pacientes, operacionalización de variables a analizar, así como técnicas y procedimientos necesarios para dar respuesta al problema científico planteado.

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal prospectivo con el objetivo de realizar una evaluación anatómica, funcional e inmunohistoquímica de pacientes con MER maculares idiopáticas sometidos a tratamiento quirúrgico a través de VPP, pertenecientes al hospital universitario San Juan de Alicante durante el periodo de enero del 2016 a enero del 2018.

### Universo

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes (132 pacientes diagnosticados de MER macular idiopática durante el periodo de enero del 2016 a enero de 2018, pertenecientes al servicio de Oftalmología del hospital universitario San Juan de Alicante.

### Muestra

Se incluyeron en el estudio 68 pacientes portadores de MER idiopática que cumplieron con los diferentes criterios de inclusión para la investigación. La representatividad de la muestra fue calculada evaluando la potencia y simetría de la misma.

### Cálculo del tamaño muestral

De acuerdo a la distribución de los datos obtenidos, se estimó la potencia estadística del estudio empleando el método de Dupont y Plummer <sup>(204)</sup> y considerando la agudeza visual decimal como variable primaria. Al tratarse de muestras pareadas (preoperatorio y postoperatorio), se calculó la potencia estadística teniendo en cuenta un error alfa de 0,05, una desviación estándar

de la diferencia de agudeza visual de 0,18 y una diferencia media de 0,31 entre la agudeza visual en el examen preoperatorio y postoperatorio a los 3 meses. Conforme a esto, la potencia estadística calculada fue de 99,9%.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con el diagnóstico clínico de MER macular idiopática, confirmada por OCT, con MAVC $\leq$ 0.6 según cartilla de Snellen, que dieron su consentimiento para recibir tratamiento quirúrgico y formar parte de la presente investigación.
- Pacientes mayores e iguales a 50 años y menores e iguales a 85 años.
- Tener completa la información de los diferentes exámenes clínicos y medios diagnósticos empleados.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron de este estudio a los siguientes pacientes:

- Pacientes menores de 50 años y mayores de 85 años.
- Pacientes con MER secundarias a diferentes patologías como oclusiones vasculares, traumas, inflamaciones intraoculares, entre otras.
- Pacientes con MER idiopáticas con MAVC  $\geq$ 0.6.
- Pacientes que no dieron su consentimiento para formar parte de la presente investigación.
- Pacientes con complicaciones quirúrgicas como desprendimientos de retina, hipertensión ocular, desprendimientos coroideos, desgarros de retina, luxación a cavidad vítrea de la LIO o cristalino, hemorragias vítreas entre otros.

## **Criterios de inclusión en los diferentes grupos de estudio**

A todos los pacientes se les realizó una VPP con liberación de la MER y de la MLI.

**Grupo de pacientes en los que solamente se empleó la VPP como cirugía única:** en este grupo se incluyeron todos aquellos pacientes pseudofáquicos que ya habían sido operados de cataratas (42 pacientes)

**Grupo de pacientes a los cuales se les realizó cirugía combinada de facoemulsificación del cristalino más colocación de LIO más VPP:** este estuvo conformado por los pacientes que presentaron algún tipo de catarata (26 pacientes)

**Grupo de pacientes en los cuales se realizó VPP más empleo de Triamcinolona (Triescence) IV:** en este grupo se incluyeron aquellos pacientes que presentaron edema macular en el preoperatorio confirmado por SD-OCT (30 pacientes).

**Grupo de pacientes en los cuales se realizó VPP sin empleo de Triamcinolona (Triescence) IV:** pacientes que no presentaron edema macular en el preoperatorio confirmado por SD-OCT (38 pacientes).

## **Variables**

### **Variables clínicas epidemiológicas**

Para la correcta realización de la investigación se obtuvieron de las historias clínicas individuales las siguientes variables clínico epidemiológicas que fueron incluidas en una hoja de recolección de datos (ver anexo 1):

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa continua	De 51 a 60 De 61 a 70 Mayores de 70	Según edad en años cumplidos en el momento del estudio
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia
Ojo afectado	Cualitativa nominal dicotómica	Ojo derecho Ojo izquierdo Ambos ojos	Según ojo(s) afectado(s) por AMI

Las variables cuantitativas y cualitativas que se utilizaron para evaluar el estudio de la SD-OCT se describen a continuación y las mismas se recogieron directamente del **3D-OCT MAESTRO** de dominio de la frecuencia perteneciente a la casa comercial TOPCON.

A un grupo de pacientes (13 pacientes) se les realizó también una **Angio-OCT** para lo cual se empleó el **OCT-A TRITON** perteneciente a la casa TOPCON.

Esta tecnología la adquirimos cuando ya la investigación estaba avanzada y decidimos incluir este estudio para evaluar las posibles alteraciones vasculares asociadas a la MER a través de la OCT-A. Fueron incluidos en este grupo todos los pacientes que se evaluaron a partir de la llegada de dicha tecnología (13

pacientes). Todas las variables que se obtuvieron por la OCT fueron recogidas e introducidas directamente en una base de datos diseñada con ese fin.

### Variables cualitativas y cuantitativas por SD-OCT y OCT-A

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Grosor retiniano	Cuantitativa Discreta	-Grosor retiniano de las 9 zonas centrales a la mácula según ETDRS <sup>(205)</sup>	- Según medición de las 9 zonas centrales de la mácula según ETDRS <sup>(205)</sup>
Grosor coroideo	Cuantitativa Discreta	-Grosor coroideo de las 9 zonas centrales a la mácula según ETDRS <sup>(205)</sup>	- Según medición de las 9 zonas centrales de la mácula según ETDRS <sup>(205)</sup>
Tipo de MER por SD-OCT	Cualitativa ordinal	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3 Tipo 4	-Según clasificación propuesta por Govetto et al <sup>(144)</sup>

DVP	Cualitativa  Ordinal	TOTAL  PARCIAL  AUSENCIA DE DVP	TOTAL: DVP completo  PARCIAL: DVP parcial con hialoides posterior adherida al menos parcialmente a polo posterior.  AUSENCIA DE DVP: no presenta DVP.
Presencia de quistes intrarretinianos relacionado con el área macular afecta	Cualitativa  Nominal	Sí  No	Sí: Presencia de quistes intrarretiniales  NO: ausencia de quistes intrarretiniales
Presencia de capas foveales ectópicas internas (CFEIC)	Cualitativa  Nominal	Sí  No	Sí: presencia de una banda hiporreflectiva o hiperreflectiva, que se extienden desde la capa nuclear interna y capa plexiforme interna en toda la región foveal  No: ausencia de una banda hiporreflectiva o hiperreflectiva, que se extienden desde la

			capa nuclear interna y capa plexiforme interna en toda la región foveal
Alteración de la primera línea hiperreflectiva de capas externas de retina (MLE)	Cualitativa Nominal	Sí No	SÍ: en el caso de que aparezca cualquier tipo de disrupción de dicha línea. NO: Ausencia de disrupción.
Alteración de la segunda línea hiperreflectiva de capas externas de retina	Cualitativa Nominal	Sí No	SÍ: en el caso de que aparezca cualquier tipo de disrupción de dicha línea. NO: Ausencia de disrupción.
Alteración de la tercera línea hiperreflectiva de capas externas de retina	Cualitativa Nominal	Sí No	SÍ: en el caso de que aparezca cualquier tipo de disrupción de dicha línea. NO: Ausencia de disrupción.
Alteración de la cuarta línea hiperreflectiva de	Cualitativa Nominal	Sí No	SÍ: en el caso de que aparezca cualquier tipo de disrupción de dicha

capas externas de retina			línea.  NO: Ausencia de disrupción.
Presencia de agujero lamelar	Cualitativa  Nominal	SÍ  No	SÍ: Presencia de defecto parcial de capas de retina neurosensorial a nivel foveal  NO: Ausencia de defecto parcial de capas de retina neurosensorial a nivel foveal
Presencia de agujero macular	Cualitativa  nominal	SÍ  NO	SÍ: Presencia de defecto completo de capas de retina neurosensorial a nivel foveal  NO: Ausencia de defectos completos de capas de retina neurosensorial a nivel foveal
MER con adherencia completa y	Cualitativa  nominal	SÍ  NO	SÍ: MER adherida completamente en la mácula con

depresión foveal			<p>conservación de la depresión foveal.</p> <p>NO: MER no adherida completamente en la mácula y/o desaparición de la depresión foveal.</p>
<p>MER con adherencia completa y desaparición de la depresión foveal</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>SÍ</p> <p>NO</p>	<p>SÍ: MER adherida completamente en la mácula con desaparición de la depresión foveal.</p> <p>NO: MER no adherida completamente en la mácula y/o conservación de la depresión foveal.</p>
<p>MER con adherencia parcial</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>SÍ</p> <p>NO</p>	<p>SÍ: MER adherida parcialmente en la mácula.</p> <p>NO: MER no adherida parcialmente en la mácula.</p>

Pseudoagujero macular	Cualitativa Nominal	Sí No	SÍ: Presencia de pseudoagujero macular NO: Ausencia de pseudoagujero macular
Área de la ZAF superficial	Cuantitativa discreta	Área en mm <sup>2</sup> de fóvea libre de vasos	Según determinación por el OCT-A medida manualmente
Área de la ZAF profundo	Cuantitativa discreta	Área en mm <sup>2</sup> de fóvea libre de vasos	Según determinación por el OCT-A medida manualmente
Tortuosidad vascular a nivel de la mácula	Cualitativa	Sí NO	SÍ: se observa tortuosidad vascular a nivel de la mácula NO: no se observa tortuosidad vascular a nivel de la mácula.

Las variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico que fueron recogidas se describen a continuación: Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico empleado

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Tipo de cirugía	Cualitativa	- VPP - VPP más facoemulsificación y colocación de LIO.	Según tipo de cirugía empleada.
Tipo de muestra recogida	Cualitativa nominal	MER MLI AMBAS (MER y MLI)	Según tipo de muestra recogida después de la VPP.
Utilización de Ácetonido de Triamcinolona (Triescence) intravítreo	Cualitativa	Si No	Sí: tratamiento con 8 mg de Acetónido de Triamcinolona (Triescence) intravítreo después de la extracción de la MER.  NO: no se empleó Acetónido de Triamcinolona (Triescence)

			intravítreo
--	--	--	-------------

Las variables relacionadas con el estudio inmunohistoquímico de las MER que fueron recogidas se describen a continuación:

Variable	Tipo de Variable	Operacionalización	
		Escala	Descripción
Presencia macroglia (células de Muller y Astrocitos)	Cualitativa	Presencia Ausencia	Presencia: al menos una célula Ausencia: no se observaron células
Presencia de microglia	Cualitativa	Presencia Ausencia	Presencia: al menos una célula Ausencia: no se observaron células
Presencia de macrófagos solos	Cualitativa	Presencia Ausencia	Presencia: al menos una célula Ausencia: no se observaron células
Presencia de núcleos celulares en la MLI	Cualitativa	Presencia	Presencia: al menos un núcleo celular en la

		Ausencia	muestra  Ausencia: no se observaron núcleos celulares en la muestra
Presencia de colágeno tipo IV en las MLI	Cualitativa	Presencia  Ausencia	Presencia: aparición de colágeno tipo IV  Ausencia: no se observó colágeno tipo IV

### Técnicas y procedimientos.

Se utilizó una hoja de recolección de datos para la variables clínicas epidemiológicas y quirúrgicas (ver anexo 1). Las variables de OCT y de inmunohistoquímica fueron recogidas directamente de las imágenes obtenidas de OCT y del microscopio confocal. Tras la obtención de estas imágenes se procedió al análisis de las mismas, con el objetivo de se extraer los datos cualitativos y cuantitativos que fueron incluidos en las bases de datos diseñadas en Excel, con el fin de realizar un correcto análisis estadístico.

A todos los pacientes se les realizó un examen oftalmológico completo, el cual incluyó: medición de la MAVC, oftalmoscopia indirecta con la utilización de una lente de 20 dioptrías, biomicroscopia aérea de polo posterior con lente aérea de 90 dioptrías. Se examinó tanto el ojo afecto como el contralateral.

### Anamnesis

Se realizó una exhaustiva anamnesis con la misma metodología en todos los pacientes. En la misma se hizo énfasis en la búsqueda de la siguiente información:

- ✓ Datos de filiación: edad , sexo, profesión, dirección

y teléfono.

- ✓ Antecedentes patológicos familiares .
- ✓ Antecedentes patológicos generales.
- ✓ Antecedentes patológicos oftalmológicos (ej. ambliopía, glaucoma, neovascularización coroidea, entre otros).
- ✓ Antecedentes quirúrgicos generales.
- ✓ Intervenciones quirúrgicas oftalmológicas previas en el ojo de estudio (glaucoma, vitrectomía pars plana, cirugía refractiva o de catarata). .
- ✓ Factores de riesgo sanitarios.
- ✓ Antecedente de traumatismo ocular previo.
- ✓ Medicación sistémica y oftalmológica habitual.
- ✓ Alergias medicamentosas conocidas.
- ✓ Motivo de consulta: pérdida de agudeza visual, metamorfopsia, miodesopsias, percepción de escotoma en el campo visual.
- ✓ Tiempo de evolución de los síntomas.

### Exploración oftalmológica

Para la medición de la MAVC se utilizó el **proyector de optotipos modelo CC-100XP, de la casa TOPCON®**, el cual es un sistema de proyección LCD de 22 pulgadas electrónico. El optotipo empleado para la medición de la MAVC fue el de Snellen con notación decimal.



**Figura 19.** Proyector de optotipos, modelo CC-100XP de TOPCON®.

La **lámpara de hendidura** utilizada para el examen del segmento anterior y posterior fue el modelo **SL-8Z de TOPCON®**, y para la biomicroscopía de polo posterior se utilizó además una **lente aérea de 90 dioptrías de Volk®**.

El Examen del segmento anterior mediante biomicroscopía fue basado en:

- ✓ Exploración del borde palpebral y conjuntiva.
- ✓ Exploración corneal.
- ✓ Exploración de la cámara anterior.
- ✓ Exploración del iris, problemas relacionados con la midriasis farmacológica.
- ✓ Valoración del estado del cristalino (faquia, afaquia, pseudofaquia), integridad y estado de las cápsulas.



**Figura 20.** Lámpara de hendidura, modelo SL-8Z, de TOPCON®, acompañada de una lente de 90 dioptrías de Volk® para la realización de la biomicroscopía de polo posterior.

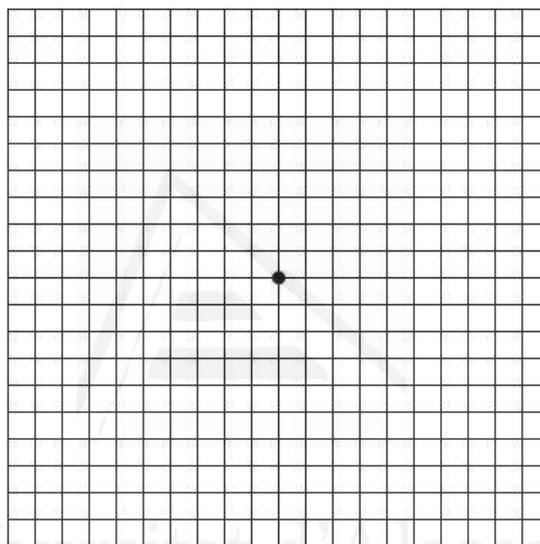
La biomicroscopía del segmento posterior fue realizada bajo midriasis farmacológica con instilación de colirio de tropicamida, mediante lentes de no contacto (**lente de 90 dioptrías de Volk®**. Mentor. Ohio. Estados Unidos).

A cada paciente se le realizó también una **oftalmoscopia indirecta** mediante el oftalmoscopio indirecto ID-10 de TOPCON®, con la utilización de una lente de 20 dioptrías (lente **de Volk®** doble esférica. Mentor. Ohio. Estados Unidos).



**Figura 21.** Oftalmoscopio indirecto, de TOPCON®, acompañado de una lente de 20 dioptrías de Volk® para realizar el examen del fondo de ojo.

La rejilla de Amsler que se empleó para el examen de cada paciente fue la cartilla 1 por ser la más versátil de todas, permitiendo identificar varias formas de distorsión, así como escotomas absolutos y relativos. La cartilla 1, que es la cartulina tipo, es un cuadrado de fondo blanco con un cuadrículado de líneas negras. En su centro un punto negro sirvió de fijación. Las dimensiones de la cuadrícula son las siguientes: 10 mm de lado para el gran cuadrado y 5 mm el de cada cuadrado. Estas corresponden a ángulos de 20 y 1 grado respectivamente cuando el ojo observador se halla de 28 a 30 cm de la cartulina.



**Figura 22.** La rejilla de Amsler, cartilla 1.

La refracción previa y post cirugía se determinó con el **autorrefractómetro modelo KR-8900 de TOPCON®**, el cual emplea la tecnología de prisma rotatorio para medir la refracción y la queratometría de forma automática.



**Figura 23.** Autorrefractómetro, modelo KR-8900, de TOPCON®.

La medición de la presión intraocular se realizó con el tonómetro de aire computerizado modelo **CT-80 de TOPCON®**. Las ventajas de este tipo de instrumentos son la facilidad, rapidez y no invasividad del mismo.



**Figura 24.** Tonómetro de aire, modelo CT-80 de TOPCON®.

A todos los pacientes se les realizó un contaje endotelial preoperatorio mediante el microscopio especular modelo **SP-2000P, de TOPCON®**.



**Figura 25.** Microscopio especular, modelo SP-2000P, de TOPCON®.

A todos los pacientes con o sin cataratas se les realizó una biometría y cálculo de la lente intraocular, para lo cual se empleó el biómetro modelo Ocuscan RXP, de Alcon®. Este tipo de aparato determina las medidas del ojo mediante técnica de A-scan. Las fórmulas para calcular de LIO fue la SRK-T con una constante-A estándar de 118,0 para la LIO monofocal Acry.Smart.



**Figura 26.** Biómetro, modelo Ocuscan RXP de Alcon®.

Para un correcto diagnóstico y clasificación clínica de las MER empleamos la clasificación de acuerdo al grado de severidad de la distorsión retiniana descrita por Gass (19), la cual a continuación describiremos:

**Grado 0 (maculopatía celofánica):** membrana translúcida la cual puede no estar asociada con ninguna distorsión de la superficie interna de la retina. El único hallazgo a examen oftalmoscópico o biomicroscópico es la presencia de un reflejo celofánico a nivel de la superficie interna de la retina.

**Grado 1 (maculopatía en celofán arrugado):** se observa una contracción o arrugamiento de la MER sobre la superficie interna de la retina con la presencia frecuentemente de pliegues irregulares.

**Grado 2 (pliegue macular):** La MER es suficientemente densa, observándose como una membrana grisácea sobre la superficie interna de la retina, este tipo de MER puede oscurecer la visualización de los vasos retinianos que se encuentran debajo de ella. En muchos casos el grado de distorsión retinal y arrugamiento es marcado, presentando un pliegue grueso a nivel macular.

Una vez establecido el diagnóstico clínico a cada paciente se le realizó como examen complementario una SD-OCT macular y a un subgrupo de trece pacientes también se les realizó una OCT-A.

A continuación describimos la exploración realizada con los dos sistemas de OCT que utilizamos:

### **Exploración por SD-OCT**

Para realizar el análisis anatómico del área macular, a todos los pacientes se les realizó por el mismo técnico una SD-OCT de mácula de ambos ojos utilizando el **3D OCT-1 MAESTRO** de **de TOPCON®** en el momento del diagnóstico, repitiéndose el mismo al mes y tres meses después de la cirugía. En un subgrupo de 13 pacientes se realizó además una **OCT-A** de mácula con la ayuda del **DRI OCT TRITON de TOPCON®** (no se le realizó este examen a todos los pacientes porque al iniciar la investigación aún no contábamos con esta tecnología), al diagnóstico, al mes y tres meses después de la cirugía, en ambos ojos igualmente, con el fin de utilizar este último para la recolección de variables anatomo-vasculares a nivel macular.

Las imágenes se obtuvieron por la mañana, en una habitación oscura, en horario de 8:00 a 14:00 horas y las mismas se registraron tras la dilatación pupilar que se realizó previamente con tropicamida (Colircusí Tropicamida<sup>®</sup>, Alcon Cusí, El Masnou. Barcelona. España) durante la exploración oftalmológica en la consulta.

### **3D OCT -1 MAESTRO, de TOPCON®.**

Para la realización de este estudio se utilizó el aparato 3D OCT -1 MAESTRO de dominio espectral (SD-OCT) de **TOPCON®** (Topcon Corp, Tokyo, Japón), que proporciona una longitud de onda de 840nm, y un prototipo conocido como Swept Source OCT (SS-OCT).



**Figura 27.** 3D OCT-1 MAESTRO de TOPCON®.

EL **3D OCT-1 MAESTRO** escanea automáticamente ambos ojos, y produce simultáneamente una tomografía y retinografía a color real. El alineamiento automático, el auto foco y el disparo automático aseguran que todo el proceso se realice rápido y correctamente. El **3D OCT-1 MAESTRO** puede utilizarse desde varias posiciones mediante una pantalla táctil giratoria de 10 grados que mejora drásticamente la interacción con el paciente. Dicho SD-OCT puede manejarse desde la posición clásica, o el usuario puede también situarse al lado del paciente. El **3D OCT-1 MAESTRO** ofrece un escáner de SD-OCT de campo amplio de 12 mm x 9 mm, proporciona mediciones, topografía del nervio óptico y mácula con un único escaneo. Este OCT produce B-scans de alta definición a una velocidad de 50.000 A-scans por segundo.

Este equipo, en combinación con el software Fastmap de **TOPCON®** ofrece una amplia selección de funciones de análisis, tales como análisis del disco óptico, análisis de mácula en 3D y escaneo amplio de 12 mm en 3D, entre otros.

### **DRI OCT TRITON, de TOPCON®.**

Para la realización del estudio anatómico-vascular de la mácula en un subgrupo de trece pacientes se utilizó el **DRI OCT TRITON, de TOPCON®**, el cual empleó como algoritmo, el **OCTA-Ratio Analysis** encima de una plataforma de SD-OCT, el cual garantiza una preservación de la integridad de todo el espectro, lo cual provoca que la resolución axial no se vea afectada.



**Figura 28.** DRI OCT TRITON, de TOPCON®.

La ventaja del uso de este sistema, radica fundamentalmente en el empleo de una fuente de luz infraroja de mayor frecuencia (1050 nm) que la empleada con la SD-OCT, esto garantiza una mayor penetración de los tejidos oculares como retina y coroides, atravesando con mayor facilidad las opacidades pertenecientes a los medios ópticos. De hecho debido a esta alta capacidad de penetración, este sistema a diferencia del SD-OCT no presenta una disminución significativa de la señal en su paso por los medios ópticos, al mismo tiempo este equipo realiza una retinofoto mientras se realiza la adquisición de la OCT estructural.

En una sola imagen, se muestran con todo detalle, el vítreo y la coroides. **DRI OCT TRITON, de TOPCON®** mejora la visualización de estructuras periféricas de la retina y patologías profundas. Este tipo de OCT 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.

Este OCT-A es reconocido como uno de los más rápidos del mercado capaz de realizar unas 100 000 exploraciones A-Scans/segundo, generando a su vez imágenes de alta resolución y calidad.

La longitud de onda invisible de 1050 nm, es útil sobre todo en niños y ancianos, pues al no poder ver la línea de escáner evita de esta forma la posible distracción de estos, reduciendo los artefactos de movimiento y mayor repetitividad.

### **Captura multimodal de imágenes del fondo ocular**

**DRI OCT TRITON, de TOPCON®** ofrece una imagen no midriática del fondo de ojo a color real usando un flash de baja intensidad. Esta exclusiva función es la herramienta perfecta para identificar la posición de escaneo en el ojo utilizando **el sistema Pinpoint Registration™** patentado de **TOPCON®**. Este OCT ofrece una amplia gama de opciones de diagnóstico con captura multimodal de imágenes del fondo de ojo, angiografía por fluoresceína y autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) para proporcionar aún más posibilidades de diagnóstico. El Pinpoint Registration™ está disponible por primera vez con autofluorescencia del fondo de ojo y SD-OCT.

### **Nuevo sistema de seguimiento -SMARTTrack™**

**SMARTTrack™** es una herramienta muy útil para compensar los presentes movimientos involuntarios del ojo (microsacádicos). SMARTTrack™ permite la captura automática de un escáner de seguimiento exactamente en la misma posición anatómica.

### **Tipo de clasificación de MER idiopática por SD-OCT empleada en nuestro estudio**

La clasificación de la MER idiopática por SD-OCT que empleamos en nuestro estudio para caracterizar la muestra fue la descrita por Govetto A y cols (144), los cuales definieron cuatro estadios de la misma como se describe a continuación:

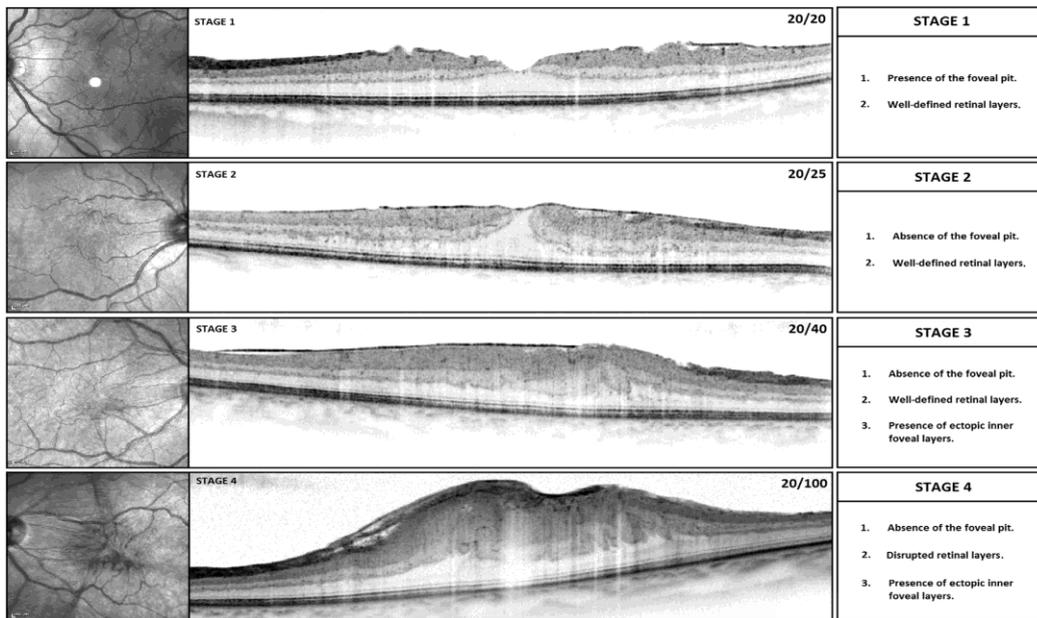
**Estadio 1** a la presencia de una MER leve con insignificante disrupción anatómica. En el cual todas las capas de la retina se pueden observar claramente con límites fácilmente distinguibles. También en este estadio se puede identificar la depresión foveal, aunque menos profunda que en el ojo contralateral no afectado por MER en aquellos pacientes con MER unilateral.

Como **estadio 2** se definió como la presencia de MER asociada a una distorsión de retina más progresiva, con pérdida de la depresión foveal y un característico estiramiento de la capa nuclear externa. Aquí todas las capas de la retina se pueden definir y se identifican claramente a través de la SD-OCT.

**El estadio 3** según estos autores se caracteriza por la presencia de MER con capas foveales ectópicas internas continuas que cruzan anómalamente el área foveal central. La depresión foveal está ausente, y la ampliación de la capa nuclear externa es menos pronunciada si se compara con el estadio 2. En este estadio todas las capas de retina son claramente identificadas por el OCT.

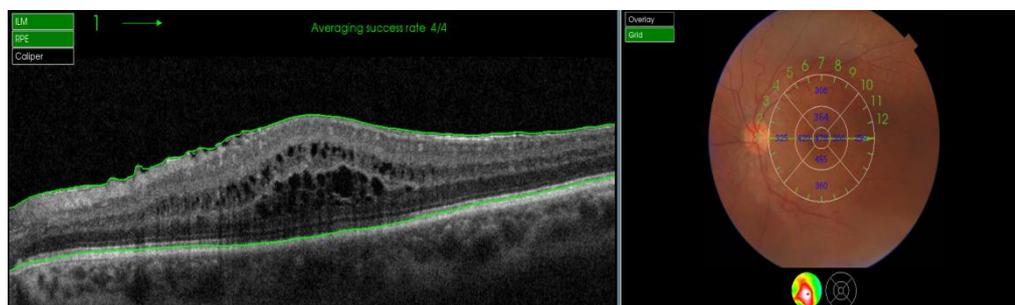
Como **estadio 4** describieron aquellas MER complicadas por un engrosamiento retinal significativo y notable alteración anatómica de la mácula. Presencia de capas foveales ectópicas internas continuas que se extienden desde la capa nuclear interna y la plexiforme interna, cruzando toda el área foveal. Así mismo también podemos encontrar capas de la retina significativamente distorsionadas, desorganizadas, y no claramente identificadas con el SD-OCT.

**Figura 29.** Estadios de la MER idiopática por SD-OCT según Govetto y cols <sup>(144)</sup>



**Protocolos utilizados para la realización de la OCT de mácula por el 3D OCT-1 MAESTRO y por el DRI OCT TRITON, ambos de TOPCON®.**

Para la realización del 3D OCT-1 MAESTRO se empleó el protocolo **radial para mácula de 6 x 6 mm** para el estudio cualitativo y cuantitativo de la retina del área macular, el cual utilizó además el protocolo de examen de seguimiento (Follow) en las visitas del mes y tres meses después de la cirugía para garantizar el mismo escaneo punto por punto de la zona explorada en el examen preoperatorio.



**Figura 30.** Evaluación del grosor retinal de las 9 zonas centrales de la mácula con el 3D OCT-1 MAESTRO utilizando el protocolo radial para mácula de 6 x 6 mm.

EL DRI OCT TRITON de TOPCON® empleó para el estudio cualitativo y cuantitativo de coroides el protocolo de mácula radial 6 x 6 mm, el cual utilizó además el protocolo de examen de seguimiento (Follow) en las visitas del mes y tres meses después de la cirugía para garantizar el mismo escaneo punto por punto de la zona explorada en el examen preoperatorio.

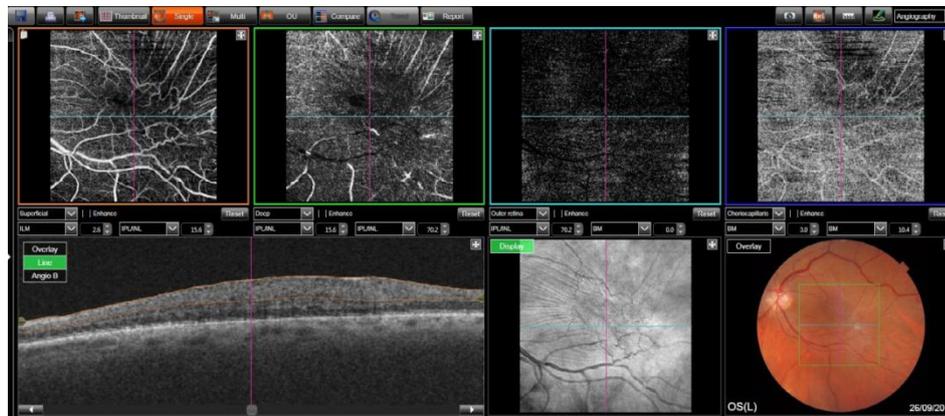


**Figura 31.** Evaluación del grosor coroideo de las 9 zonas centrales de la mácula con el DRI OCT TRITON de TOPCON®,\_utilizando el protocolo RADIAL para mácula de 6 x 6mm.

Para el estudio anátomo-vascular de la mácula se utilizó el el DRI OCT TRITON de TOPCON®, con el protocolo de OCT-A de mácula de 6x 6 mm, el cual empleó además el protocolo de examen de seguimiento (Follow) en las visitas del mes y tres meses después de la cirugía para garantizar el mismo escaneo punto por punto de la zona explorada en el examen preoperatorio.

Universidad de Alicante

**Figura 32.** Evaluación de los plexos vasculares de la mácula con el DRI OCT TRITON de TOPCON®, utilizando el protocolo Angio-OCT para mácula de 6 x 6mm.



Para el **análisis del grosor retinal** del área macular se obtuvieron todas las imágenes del **OCT MAESTRO** y del **OCT TRITON** (en el subgrupo de trece pacientes que se le realizó OCT-A) al diagnóstico, un mes y tres meses después de la cirugía. Para su evaluación se recogió el grosor retiniano de las 9 zonas centrales de la mácula según rejilla ETDRS <sup>(205)</sup> aportadas automáticamente por el propio equipo. El grosor foveal central fue el representado por el grosor del anillo central de la rejilla ETDRS <sup>(205)</sup> a nivel del área macular. El análisis cualitativo de todas las imágenes fue realizado por el autor de la investigación.

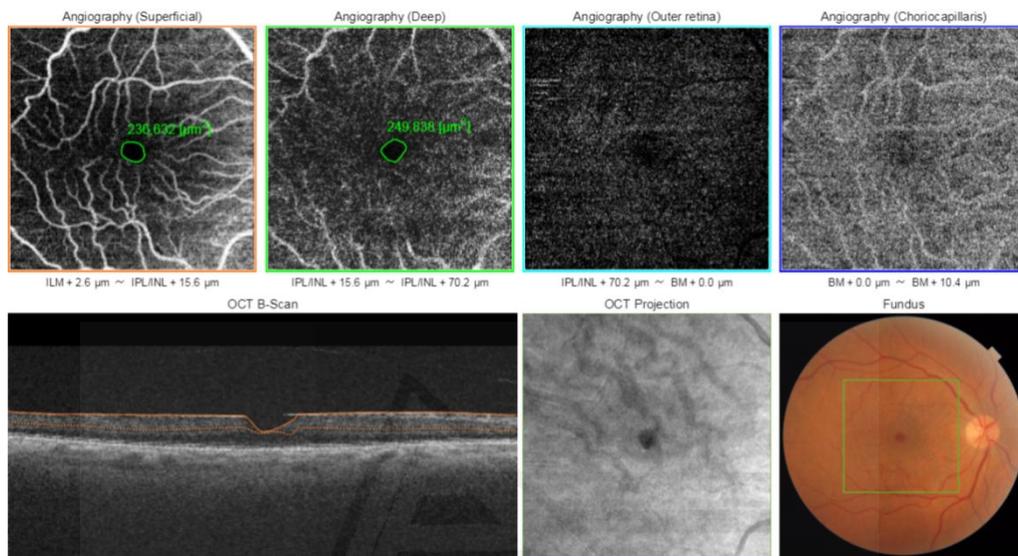
### **Evaluación del grosor coroideo**

Se estudió solamente en los pacientes a los cuales se les realizó la OCT-A, por presentar esta última, una mejor resolución de la imagen, necesario para poder determinar con mayor precisión los límites coroideos. El grosor coroideo generado automáticamente por el equipo en el estudio de las 9 zonas centrales según rejilla ETDRS <sup>(205)</sup> fue recogido al diagnóstico, al mes y tres meses después de la cirugía.

## Evaluación de la ZAF

La zona avascular de la fóvea a nivel del plexo superficial y profundo se midió manualmente por el autor de la investigación al diagnóstico, al mes y tres meses de la cirugía en ambos ojos.

**Figura 33.** Medición manual del área de la ZAF en PCS y en PCP



Para la determinación cualitativa de la tortuosidad vascular y la rectificación de vasos retinianos se evaluaron las OCT-A a posteriori. Es decir fue comparada cada imagen con la obtenida en la consulta anterior, los elementos empleados para demostrar la presencia de tortuosidad vascular o rectificación de vasos retinianos fueron la presencia de un incremento del calibre de vasos retinianos (para el caso de la tortuosidad vascular) y un desplazamiento de la posición de los vasos retinianos (rectificación).

## Entrada de sujetos al estudio

A cada paciente en la visita previa a la cirugía se le realizó una completa evaluación oftalmológica con las siguientes exploraciones:

- ✓ Mejor Agudeza Visual No Corregida (MAVNC) lejana, monocular y binocular.
- ✓ Mejor Agudeza Visual No Corregida (MAVNC) cercana,

- monocular y binocular.
- ✓ Mejor Agudeza Visual Con Corrección (MAVCC) lejana, monocular y binocular.
- ✓ Mejor Agudeza Visual Con Corrección (MAVCC) cercana, monocular y binocular.
- ✓ Refracción y queratometría.
- ✓ Exploración del segmento anterior con lámpara de hendidura.
- ✓ Biomicroscopía posterior y examen de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta.
- ✓ Paquimetría.
- ✓ Biometría.
- ✓ Contaje endotelial.
- ✓ Presión intraocular.
- ✓ SD-OCT de mácula
- ✓ OCT-A.

Aquellos pacientes que fueron incluidos en el estudio y a los cuales se les propuso el tratamiento quirúrgico, una vez explicado exhaustivamente en qué consistía la intervención quirúrgica, firmaron el o los consentimientos informados (en dependencia del tipo de cirugía) empleados en nuestro hospital según protocolo quirúrgico, en el que se explicó el tipo de cirugía al que serían sometidos y los posibles riesgos y complicaciones (ver Anexos 2 y 3)

## **Técnica quirúrgica**

### **Procedimiento quirúrgico**

Tras realizar el diagnóstico de MER macular, se explicó con claridad a cada paciente la patología y las diferentes alternativas terapéuticas. Aquellos pacientes que reunían los criterios de ser candidatos a cirugía, se les describió

exhaustivamente la técnica quirúrgica propuesta, así como los posibles riesgos y complicaciones del tratamiento. Cada duda en relación al tratamiento propuesto se resolvió en ese momento.

### **Preparación preoperatoria**

Los pacientes candidatos a cirugía fueron citados una hora antes de la intervención en la zona perteneciente a la unidad quirúrgica de Oftalmología. En ese momento se comenzó con el protocolo de dilatación, y de asepsia y antisepsia.

### **Protocolo de dilatación**

El protocolo de dilatación comenzó con la instilación de colirio de tetracaína-oxibuprocaina (Colircusí Anestésico doble 10 ml. Alcon-Cusí S.A. El Masnou. Barcelona. España) en el saco conjuntival. Posteriormente, cada 15 minutos y hasta el momento de la cirugía se aplicaron los colirios midriáticos de fenilefrina (Colircusí Fenilefrina 10% 10 ml. Alcon-Cusí S.A. El Masnou. Barcelona. España), tropicamida (Colircusí Tropicamida 1% 5 ml. Alcon-Cusí S.A. El Masnou. Barcelona. España) y cicloplentolato (Colircusí Ciclopléjico 1% 10 ml. Alcon-Cusí S.A. El Masnou. Barcelona. España).

### **Protocolo de asepsia y antisepsia**

Antes de comenzar la cirugía se procedió a instilar un antiséptico en el saco conjuntival (povidona yodada al 5%). A continuación se realizó la asepsia de la piel periocular con povidona yodada al 10%.

### **Sedación del paciente**

Cada paciente se evaluó previamente por un especialista en Anestesiología en la consulta preoperatoria de anestesia. En el quirófano los pacientes fueron reevaluados nuevamente por el equipo de anestesia, confirmando 6 horas de ayuno previas a la intervención, haciéndose énfasis en el estado de salud, analítica preoperatoria, electrocardiograma y radiografía de tórax (si precisaban), tratamientos previos, firma del consentimiento informado para la

anestesia. A todos los pacientes se les realizó una sedación con midazolam 2 mg, fentanilo 0,05 mg y propofol 80 mg endovenosos. Para prevenir un cuadro vagal postoperatorio y garantizar una mejor recuperación del paciente se utilizó de forma endovenosa atropina 0,5 mg, ranitidina 50 mg endovenosa, dexketoprofeno 50 mg y ondansetron 4 mg. El mantenimiento se realizó con remifentanilo en bomba continua para el control de la analgesia. Se administró oxígeno bajo el campo quirúrgico a través de gafas nasales durante toda la intervención. Cada paciente fue monitorizado durante toda la cirugía mediante control de la tensión arterial, electrocardiograma y pulsioximetría.

### **Anestesia retrobulbar**

La anestesia se llevó a cabo a través de la introducción de 5-7 ml de volumen de una mezcla de mepivacaína 2% y bupivacaína 0,75% mezcladas al 50% en el espacio retrobulbar, con ayuda de una aguja retrobulbar de 23G Atkinson (Steriseal. Aspen Medical Europa Ltd. Redditch, B98 9NL, UK). Para garantizar una mejor distribución de la anestesia por la órbita, se aplicó una presión sobre el globo ocular de unos 30 mmHg con la utilización del balón de Honan.

Todas las cirugías se realizaron por el mismo cirujano, junto con un cirujano ayudante, una enfermera instrumentista y otra enfermera de quirófano circulante. Se empleó un microscopio con dos binoculares. Se repitió la asepsia de la zona operatoria con povidona yodada al 10% mediante gasas y material estéril. Posteriormente, se colocó el paño quirúrgico adhesivo sobre el paciente, y se realizó un corte con tijeras en la zona plástica para proteger las pestañas y colocar el blefaróstato. Se procedió nuevamente a la instilación de povidona yodada al 5% en el fondo de saco conjuntival, previa protección corneal con Viscoelástico quirúrgico Provisc® (Hialuronato Sódico). Alcon Laboratories, Inc. Fort Worth. Texas. Estados Unidos. Alcon-Cusi, S.A. El Masnou, Barcelona. España.

### **Descripción de la técnica quirúrgica**

Inmediatamente después de la anestesia retrobulbar, con sedación por parte de anestesia, se realizó una segunda limpieza del área quirúrgica.

Posteriormente se procedió al montaje del campo estéril. Se abrió el plástico protector con unas tijeras y se mantuvieron los párpados abiertos con el blefarostato. En todas las cirugías se utilizó el custom pack de Alcon® (Alcon Laboratories Inc. Worth Texas USA Producido por: S.A Alcon Couvreur N.V., Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Bélgica).



**Figura 34.** Custom Pack Combinado para vitrectomía 23G y catarata de Alcon®.

A todos los pacientes se les realizó una VPP microincisional 23G con la ayuda del equipo de Faco-Vitrectomía Constellation de la casa Alcon® . Para la cirugía se empleó el microscopio OMS-800 OFFISS de **TOPCON®** con el sistema de visualización por oftalmoscopia indirecta binocular integrada al microscopio (**BIOM**).

**Figura 35.** Microscopio OMS-800 OFFISS de TOPCON®, con el sistema de visualización BIOM.



**Figura 36.** Equipo de Faco-Vitrectomía Constellation de la casa Alcon ®.



Universidad de Alicante  
Universidad de Alicante

### Descripción de la VPP

**La técnica de VPP que se empleó fue la siguiente:** se utilizaron 3 puertos de entrada de calibre 23G, uno para colocar la cánula de infusión y los otros dos para la realización de la VPP y el manejo del instrumental intraocular. Primeramente se realizó una VPP central, seguida de una vitrectomía periférica.

### Método de tinción de la MER y MLI

Una vez realizada la VPP (y descartando la presencia de la hialoides posterior) se procedió a teñir la MER y la MLI con el colorante **MembraneBlue® Dual** de la casa comercial DORC® (MembraneBlue® Dual, Syringe 0.5 ml. Fabricado

en: Dutch Ophthalmic Research Center(International) B.V. Scheijdelveweg 2 3214 VN Zuiland the Netherlands). La tinción permaneció en cavidad vítrea durante 2 minutos para obtener una mayor impregnación del colorante a nivel de la MER y MLI. En ese tiempo se colocó en la córnea una lente de contacto esférica de mácula de -59 Dioptrías de la casa comercial Volk® (Alcon Grieshaber AG Winklerriedstrasse 528203 Schaffhausen Switzerland) previa protección corneal con viscoelástico quirúrgico (Viscoelástico quirúrgico Provisc® (Hialuronato Sódico). Alcon Laboratories, Inc. Fort) para garantizar una mejor visualización de la mácula en el momento de la extracción de MER y MLI.

Una vez teñidas las MER y la MLI se procedió a la extracción de las mismas manualmente con la ayuda de la pinza de MLI 23G. En los casos que al levantar la MER se observó la presencia de la MLI, se procedió a liberar la misma de toda el área macular. En algunos pacientes con fines de mejorar la visualización de la MER y MLI, se repitió el proceso de tinción con igual colorante.

Tras la liberación de la MER y MLI se realizó un intercambio con aire, en ese momento se exploró toda la retina en busca de lesiones periféricas.

En aquellos pacientes que presentaron un edema macular significativo antes de la cirugía, se empleó una dosis de 8mg de acetónido de triamcinolona (Triescence 40mg/ml suspensión inyectable, de Alcon®) en cavidad vítrea al final de la cirugía. Posteriormente se aplicaron puntos de sutura Vicril 7.0 a los puertos de entradas para garantizar un cierre hermético de las mismas. Finalmente se administró 8 mg de Betametasona transpseptal y pomada de prednisona neomicina asociada a oclusión ocular durante 24 horas.

### **Vitrectomía pars plana combinada con facoemulsificación del cristalino**

En aquellos pacientes que fue necesario la cirugía de catarata en un mismo tiempo quirúrgico, la misma se llevó a cabo previa a la realización de la VPP mediante facoemulsificación y colocación de lente intraocular con la ayuda del mismo equipo de faco-vitrectomía (Constellation). Los parámetros utilizados fueron los estándares de la cirugía de cataratas semiduras.

La lente intraocular que se empleó en aquellos pacientes sometidos a cirugía de catarata por facoemulsificación en un mismo tiempo quirúrgico fue la LIO Acri.Smart 46 LC (Acri.Tec/Carl Zeiss Meditec®), la cual es considerada una lente esférica, libre de aberraciones, plegable y de material acrílico, de un tamaño de 11 x 6 mm de óptica.

**Figura 37.** Lente intraocular, modelo Acri.Smart 46 LC, de Carl Zeiss Meditec®.



### Tratamiento farmacológico

En este acápite incluiremos todos aquellos fármacos que se emplearon en los diferentes procedimientos, tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios.

- Solución salina balanceada (BSS). 500 ml, Bausch & Lomb Incorporated. 1400 North Goodman Street. Rochester, NY 14609. USA.
- Povidona yodada. Betadine®. Solución dérmica. Polividona (DCI) yodada 10 g /100 ml, glicerol, fosfato disódico, ácido cítrico. Hidróxido sódico, nonoxinol-9. Asta Médica. Burdeos. Francia.
- Povidona Iodada al 5% en colirio de 10 ml (preparado en quirófano del Hospital San Juan de Alicante)
- Lidocaína inyectable Braum 1%. 10 ml. Vía parenteral. Lidocaína HCl 0.1 g. Agua para inyección cps.10 ml. B Braum Medical SA. Rubí, Barcelona. España.

- Suero Fisiológico para dilución de medicación intravenosa o intraocular. Suero fisiológico Braum 0,9% 50 ml. Vía parenteral. B Braum Medical SA. Rubí, Barcelona. España.
- Oxibuprocaína-fluoresceína. Colircusi fluotest® 10 ml. Fluoresceína sódica 2,5 mg/ml, oxibuprocaína clorhidrato 4mg/ml. Alcon-Cusi S.A. El Masnou, Barcelona. España.
- Tetracaína-Oxibuprocaína. Colircusi anestésico doble® 10 ml. Tetracaína clorhidrato 1mg/ml, oxibuprocaína clorhidrato 4mg/ml. Alcon-Cusi S.A. El Masnou, Barcelona. España.
- Ciclopentolato. Colircusi ciclopléjico® 10 ml. Ciclopentolato clorhidrato 10 mg/ml. Alcon-Cusi S.A. El Masnou. Barcelona. España.
- Fenilefrina. Colircusi fenilefrina®. 10 ml. Fenilefrina clorhidrato 100 mg., timerosal, fosfato disódico, sulfito sódico, agua purificada. Alcon-Cusi S.A. El Masnou, Barcelona. España.
- Tropicamida. Colircusi tropicamida® 5ml. Tropicamida 10mg/ml., cloruro de benzalconio, ácido clorhídrico, edetato disódico, cloruro sódico, agua purificada. Alcon-Cusi S.A. El Masnou, Barcelona. España
- Dexametasona-Tobramicina. Tobradex® suspensión oftálmica 5 ml. Dexametasona (DCI) 1 mg/ml., tobramicina 3 mg/ ml. Alcon-Cusi S.A. El Masnou, Barcelona. España.
- Prednisona – Neomicina. Oftalmolosa Cusi®. Prednisona 5mg, Neomicina 3,5 mg. Excipientes: lanolina y vaselina. Alcon- Cusi S.A. Gran via de les corts Catalanes, 764 08013- Barcelona. España
- Paracetamol. Gelocatil® 650 mg. Paracetamol (DCI) 650 mg., dióxido de silicio, celulosa, estearato magnésico, almidón de maíz. Gelos S.A. Laboratorios. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

## **Periodo postoperatorio**

### **Posicionamiento postoperatorio**

A cada paciente se le indicó la realización de un reposo postural semisentado con la cabeza hacia abajo durante 3 días.

### **Tratamiento farmacológico postoperatorio**

Durante la visita de las 24 horas a cada paciente se le retiró la oclusión ocular, comenzándose con la instilación del tratamiento local con colirios en el ojo operado, el cual consistió en el siguiente protocolo:

- Colirio de ciclopentolato al 1%. Una gota cada 8 horas durante una semana.
- Colirio de brimonidina tartrato 0,2%. Una gota cada 12 horas durante 30 días.
- Colirio de dexametasona-tobramicina. Una gota cada 6 horas durante una semana, y después pauta descendente disminuyendo una frecuencia de gotas, cada 10 días, durante 5 semanas.
- Pomada oftálmica de predisona-neomicina. Una aplicación antes dormir durante 7 días.

Cada paciente fue evaluado nuevamente a las 24 horas, al mes y a los tres meses después de la intervención quirúrgica. En cada visita se realizó un examen oftalmológico completo incluyendo la determinación de la MAVC y también se procedió a realizar la SD-OCT por los métodos anteriormente descritos.

### **Exploración oftalmológica postoperatoria**

#### **Examen del segmento anterior mediante biomicroscopía.**

- Exploración del borde palpebral y conjuntiva.
- Exploración corneal.
- Exploración de la cámara anterior.

- Exploración del iris.
- Estado del cristalino o lente intraocular.

### **Biomicroscopía del segmento posterior bajo midriasis farmacológica.**

- Estado de la cavidad vítrea
- Estado de la papila
- Estado de la mácula y retina periférica
- Presencia de complicaciones (ej. hemorragias, roturas retinianas, desprendimiento coroideos, atrofia coriorretiniana).

Como parte de la evaluación postoperatoria a todos los pacientes incluidos en el estudio se les repitió una SD-OCT al mes y tres meses después de la cirugía. Además en un subgrupo de trece pacientes se les realizó también una **OCT-A** al mes y tres meses después de la intervención quirúrgica

Para el estudio inmunohistoquímico de la MER y la MLI, se obtuvo de todos los pacientes una muestra de MER, y en algunos casos factibles de MLI, dependiendo de su adhesión o no a la propia MER. Estas muestras fueron conservadas y preparadas para posterior estudio inmunohistoquímico.

### **Procesamiento del tejido (MER y MLI)**

Todas las muestras fueron obtenidas tras intervención quirúrgica en el hospital de San Juan de Alicante. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones y protocolos aprobados por el Comité de Ética del hospital universitario San Juan de Alicante.

Las MER y MLI extraídas durante la cirugía fueron fijadas en una solución de paraformaldehído al 4% en tampón fosfato ( $\text{NaHPO}_4$  y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) 0.1M, pH 7.4 (PB), durante 1 hora (h). Una vez finalizada la fijación se procedió a lavar las muestras en PB tres veces durante cinco minutos, para eliminar el exceso de fijador.

Posteriormente se realizó una crioprotección del tejido en soluciones crecientes de sacarosa al 15% durante 1 h, al 20% durante 1 h y al 30% durante 14-16 h, y posteriormente, tras congelación rápida en isopentano y nitrógeno líquido, se almacenaron en congelador a -80°C hasta su utilización.

### Anticuerpos utilizados

Para el estudio histológico de las MER y MLI se utilizaron distintos marcadores específicos de varias poblaciones celulares de la retina, con el fin de explorar el componente celular presente en las muestras. Los anticuerpos específicos utilizados se recogen en la **tabla A**. En concreto, se estudiaron las membranas con marcadores específicos para dos tipos principales de poblaciones celulares, las células macrogliales y las células inflamatorias (microglía/macrófagos).

Para la identificación del componente macroglial presente en las membranas retinianas se utilizaron anticuerpos que reconocen a la proteína fibrilar ácida glial (GFAP), presente en las células de Müller en gliosis y los astrocitos. Así mismo, se utilizó el marcador S100 como marcador de células de Müller.

**Tabla A.** Anticuerpos primarios utilizados en el estudio inmunohistoquímico de las muestras de MER y MLI.

Molecular marker (Initials)	Antibody (reference)	Source and catalog number	Working dilution
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	Mouse monoclonal, clone: G-A-5	Sigma (G 3893)	1:200
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	Rabbit polyclonal	Dako (N1506)	1:20

Ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1)	Rabbit polyclonal	Wako Chemicals, Richmond, VA, USA (019-19741)	1:500
Collagen type IV	Goat polyclonal	Millipore (AB769)	1:200
S100 (b-Subunit)	Mouse monoclonal, clone: SH-B1	Sigma-aldrich (S2532)	1:500

Para la identificación de las células inflamatorias (microglía y macrófagos) se utilizó el anticuerpo dirigido contra la proteína adaptadora de unión de calcio ionizado 1 (Iba1) que es un marcador específico de ambas poblaciones, y su clasificación se hizo atendiendo a las características morfológicas.

Los anticuerpos secundarios utilizados en este trabajo fueron adquiridos de Molecular Probes (Eugene, OR). Todos ellos fueron obtenidos en asno y reconocen la parte constante de la inmunoglobulina IgG de ratón o conejo. Estos anticuerpos están conjugados con moléculas fluorescentes: Anticuerpo contra la IgG de ratón (Alexa Fluor 555 y Alexa Fluor 488), de conejo (Alexa Fluor 555 y Alexa Fluor 488).

### Marcaje Inmunohistoquímico

Las MER y MLI fueron descongeladas en el momento de su procesamiento. Se realizaron tres lavados en tampón PB, durante 5 min para eliminar los restos de sacarosa. Posteriormente, fueron incubadas con suero de asno al 10% en PB suplementado con Tritón X-100 al 1% durante 1 h en una cámara húmeda, para evitar posibles reacciones cruzadas con el anticuerpo secundario. Tras esta incubación se procedió a lavar el tejido tres veces en PB durante 5 min.

Tras el bloqueo con el suero, las secciones fueron incubadas durante 24 h, en agitación suave y a temperatura ambiente, con los correspondientes

anticuerpos primarios a las diluciones indicadas en la **tabla A**. Se realizaron tinciones dobles y las incubaciones con los anticuerpos se realizaron con PB suplementado con un 1% de Tritón X-100 para permitir que el anticuerpo penetrara al interior de las células.

Tras 24 h de incubación, se procedió a lavar el tejido tres veces durante 5 min en PB para eliminar el exceso de anticuerpo primario sobrante. Tras los lavados, las MER y MLI fueron incubadas con la combinación de anticuerpos secundarios correspondientes. Los anticuerpos secundarios se aplicaron a una dilución final 1:100, mientras que el marcador nuclear TO-PRO fue utilizado a una dilución final de 1:1000. Ésta incubación se realizó durante 2 h en oscuridad y agitación. Transcurrido el tiempo de incubación, se realizaron 3 lavados con PB y las MER y MLI fueron montadas en medio de montaje CitiFluor (CitiFluor INC).

Un total de 25 MER inmunomarcadas fueron incluidas en un análisis cualitativo, en el que se contabilizó cualitativamente, la presencia o ausencia de determinadas grupos celulares, atendiendo a sus características morfológicas, Los resultados obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico y relacionado con las variables clínicas y de OCT.

Las fotografías se obtuvieron utilizando un microscopio de fluorescencia confocal Leica TCS SP2 (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania). Finalmente el brillo y contraste de las imágenes fueron ajustados utilizando el programa Adobe Photoshop CS2 (Adobe Systems, San Jose, California).

## **Búsquedas de evidencia científica**

### **Criterios utilizados para incluir o excluir las evidencias identificadas**

Para conocer el estado actual de las MER y su caracterización clínica, tomográfica e inmunohistoquímica, realizamos búsquedas en diferentes publicaciones y textos básicos de la especialidad. Las fuentes consultadas y los términos de búsqueda para localizar artículos a incluir, se describen a continuación:

1. Biblioteca Cochrane de Revisiones sistemáticas. Se buscó dentro del tópico “epirretinal membrane”, los siguientes sub-tópicos: natural history, epidemiology, diagnosis, treatment, vitrectomy, OCT, inmunohistochemical..

2. Base de datos PubMed. Se emplearon los siguientes términos del MeSH, combinados mediante la utilización de operadores booleanos: epirretinal membrane, vitrectomy and epirretinal membrane, OCT and epirretinal membrane, inmunohistochemical and epirretinal membrane, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial.

3. Bases de datos de revistas líderes en la publicación de estudios trascendentes dentro de la especialidad de oftalmología: Retina, Ophthalmology, Archives of Ophthalmology, seminars in Ophthalmology, survey in Ophthalmology, progress in retina

Para seleccionar los artículos a incluir, se utilizaron los siguientes criterios:

- Artículos que contienen evidencia específicamente relacionada con MER
- Artículos que contienen evidencia resultante de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, o series de casos.

Los criterios utilizados para determinar el nivel de la evidencia y el grado de recomendación fueron los de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) <sup>(207)</sup>.<sup>i</sup>

En la tabla I se describe la definición de los grados de recomendación y en la tabla II la clasificación del grado de recomendación de acuerdo al nivel de evidencia y su clasificación empleados en la investigación.

**Tabla I: Grados de recomendación**

Grado	Definición
-------	------------

<b>A</b>	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>B</b>	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
<b>C</b>	Recomendación en la opinión de expertos o panel de consenso
<b>X</b>	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

**Tabla II: Clasificación del grado de recomendación de acuerdo al nivel de evidencia disponible.**

<b>Grado de recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Evidencia derivada de:</b>
<b>A</b>	<b>Ia</b>	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
	<b>Ib</b>	Al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, bien diseñado
<b>B</b>	<b>IIa</b>	Al menos un estudio prospectivo controlado sin aleatorizar, bien diseñado.
	<b>IIb</b>	Al menos un estudio coasiexperimental, bien

		diseñado
	<b>III</b>	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados, como estudios comparativos, de correlación, de casos y controles.
<b>C</b>	<b>IV</b>	Procede de documentos u opiniones de expertos, consenso de expertos, o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

### **Técnica de procesamiento estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS versión 15.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Las variables cuantitativas se describieron mediante el uso de la media, la desviación estándar, la mediana y el rango. A su vez, se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov la normalidad de las distribuciones de datos. Para la evaluación de la significación estadística en las diferencias entre medidas consecutivas (preop-postop), se empleó el test de Friedman si las muestras no estaban normalmente distribuidas y el test ANOVA de medidas repetidas si las muestras sí lo estaban.

La comparación entre pares post-hoc se llevó a cabo mediante el test de Bonferroni en casos de muestras normales y con el test de rangos de Wilcoxon en casos de muestras no normales, siempre aplicando el ajuste de Bonferroni. En el caso de las comparaciones entre grupos independientes (sí-no, sin triamcinolona IV - con triamcinolona IV, VPP sola -facovitrectomía), se empleó el test de Student no pareado o el test de Mann-Whitney en caso de tratarse de muestras distribuidas normalmente o no, respectivamente. En lo que respecta a la comparación entre variables porcentuales, se empleó el test Chi-cuadrado para el análisis de las diferencias entre las distribuciones comparadas. En todos los tests estadísticos, un p-valor por debajo de 0,05 fue considerado como criterio de significación estadística.

Se analizaron las correlaciones entre diferentes tipos de variables, empleando el coeficiente de Pearson cuando las variables correlacionadas estaban normalmente distribuidas y el coeficiente de Spearman cuando no lo estaban.

Por último, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple de pasos hacia atrás (backwise) con el fin de obtener una ecuación predictiva de la MAVC postoperatoria a los 3 meses en función de una serie de parámetros basales. Las condiciones del modelo fueron aseguradas mediante el análisis de los residuales, la normalidad de los residuos no estandarizados (homoscedasticidad) y la distancia de Cook con el fin de detectar puntos de influencia o outliers. Además, la ausencia de correlación entre errores y

multicolinealidad fue comprobada mediante el test de Durbin-Watson y el cálculo de la tolerancia de colinealidad y el factor de varianza de inflación.

### **Consideraciones Éticas**

Para garantizar los principios éticos necesarios en esta investigación se cumplió con el protocolo y la declaración de Helsinki, se le informó a cada paciente todo lo relacionado con el estudio de forma verbal y por escrito a través de una hoja de información al paciente (Anexo 4), aceptando la participación en el mismo a través de un consentimiento informado (ver Anexo 5) escrito por el autor y firmado por cada paciente. En este documento se expusieron los principios de beneficencia y legalidad del trabajo, así como la autonomía de los pacientes para decidir participar o abandonar el mismo en el momento que lo deseen. Se explicó exhaustivamente con un lenguaje claro y comprensible todo lo relacionado con los riesgos y beneficios de este tipo de investigación. En todo momento se garantizó la confidencialidad y protección a toda la información relacionada con el paciente. El proyecto de esta investigación fue aprobado por el comité ético de evaluación del hospital universitario San Juan de Alicante (ver Anexo 6).

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



---

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## RESULTADOS

Tabla 1. Distribución de pacientes según grupo de edades y sexo.

Grupo de edades (años)	Masculino		Femenino		Total	
	#	%	#	%	#	%
51 a 60	5	7,3	4	5,9	9	13,2
61 a 70	8	11,8	10	14,7	18	26,5
Mayores de 70	27	39,7	14	20,6	41	60,3
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>58,8</b>	<b>28</b>	<b>41,2</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas

En la Tabla 1 se muestra la distribución de pacientes según edad y sexo. En la misma se puede observar una mayor prevalencia de pacientes mayores de 70 años del sexo masculino. En el grupo de 61 a 70 años se observó la misma prevalencia entre ambos sexos.

Tabla 2. Análisis descriptivo de la variable edad

	Nº	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DE
Edad	68	54	85	70,6	73	6,86

**Fuente:** Historias clínicas

La edad media de los pacientes fue de 70,6 años con un rango comprendido entre los 54 y 85 años. Con respecto a la lateralidad se observó la aparición de MER en 36 (52,9 %) ojos derechos, 32 (47,1 %) ojos izquierdos y en 20 (29,4 %) pacientes se observó la presencia de MER de forma bilateral.

Tabla 3. Distribución de pacientes según tipo de DVP.

Tipo de DVP	#	%
DVP Parcial	7	10,3
DVP Total	61	89,7
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas

La presencia de DVP se observó en todos los pacientes, predominando el DVP completo en casi un 90% de los pacientes.

Tabla 4. Distribución de pacientes según tipos de MER por OCT según clasificación de Takashi y cols. ()

Tipo de MER	#	%
MER Con adherencia completa y depresión foveal	3	4,4
MER Con adherencia completa y desaparición de la depresión foveal	52	76,5
Pseudoagujero macular	2	2,9
MER con adherencia parcial	11	16,2
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas

La distribución de pacientes según clasificación anatómica por SD-OCT de la MER se puede observar en la tabla 4. En nuestra muestra se evidenció un predominio (76,5%) de MER con adherencia completa y desaparición de la depresión foveal.

Tabla 5. Distribución de pacientes según presencia de agujeros maculares.

Tipo de agujero macular	No	%
Agujero macular completo	4	5,9
Agujero Lamelar	9	13,2
Ausencia de agujeros en mácula	55	80,9
Total	68	100

**Fuente:** Historias clínicas

En un 19,1% de los pacientes se observó algún tipo de agujero asociado a la MER, siendo el agujero lamelar el más frecuente representando un 13,2% de la muestra estudiada.

Tabla 6. Distribución pacientes según presencia de capas foveales ectópicas internas continuas (CFEIC) al diagnóstico.

CFEIC	#	%
Presencia	46	67,6
Ausencia	22	32,4
Total	68	100

**Fuente:** Historias clínicas

Se observó una mayor prevalencia de los pacientes con presencia de CFEIC determinadas por SD-OCT, representando un 67,6% de los casos de la muestra.

Tabla 7. Distribución pacientes por estadio de la MER al diagnóstico según clasificación por SD-OCT de Govetto y cols <sup>(144)</sup>

Estadio de MER	#	%
Estadio 1	7	10,3
Estadio 2	16	23,5
Estadio 3	27	39,7
Estadio 4	18	26,5
Total	68	100

Fuente: Historias clínicas

Según la clasificación de la MER por SD-OCT descrita por Govetto y cols (), el estadio 3 de dicha clasificación fue el que prevaleció en nuestro estudio con un 39,7% de los pacientes, siguiéndole en orden de frecuencia los estadios 4, 2 y 1 respectivamente.

Tabla 8. Análisis descriptivo según tipo de cirugía empleada.

Tipo de cirugía	No	%
<b>VPP 23G</b>	42	61,8
<b>VPP 23G combinada con Facoemulsificación más LIO</b>	26	38,2
<b>Total</b>	68	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 8 se aprecia la distribución de pacientes según tipo de cirugía utilizada en la investigación. En la misma se observa la realización de facoemulsificación del cristalino más colocación de LIO en saco capsular más VPP al 38,2% de los pacientes.

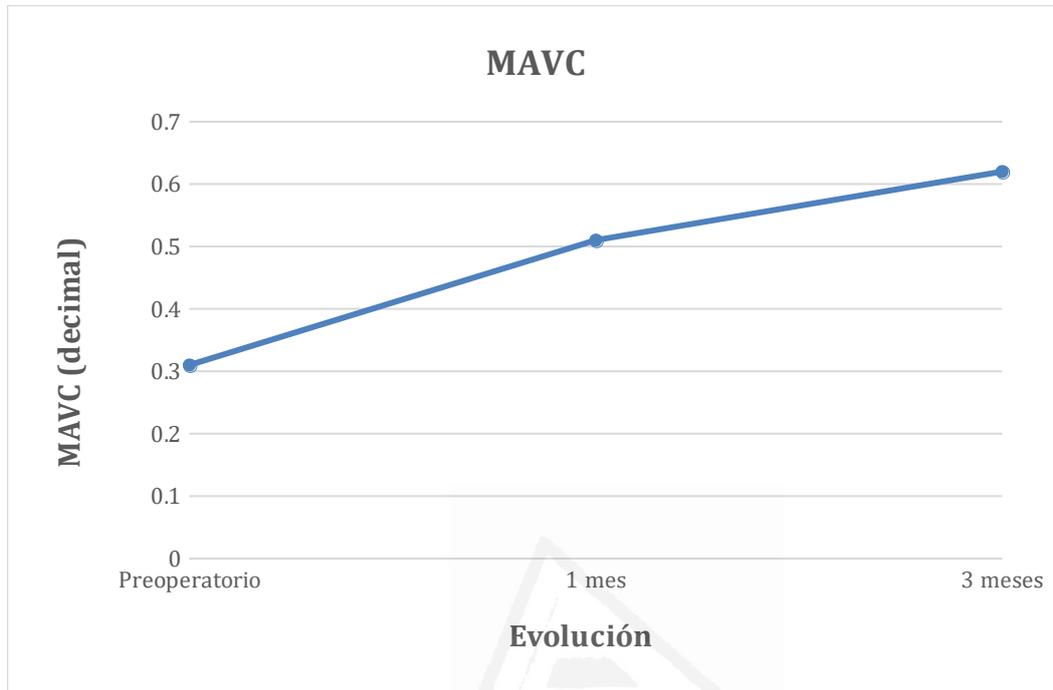
Tabla 9. Análisis descriptivo según utilización de triamcinolona intravítrea al final de la cirugía.

Empleo de Triamcinolona IV	#	%
<b>SÍ</b>	30	44,1
<b>NO</b>	38	55,9
<b>Total</b>	68	100

**Fuente: Historias clínicas**

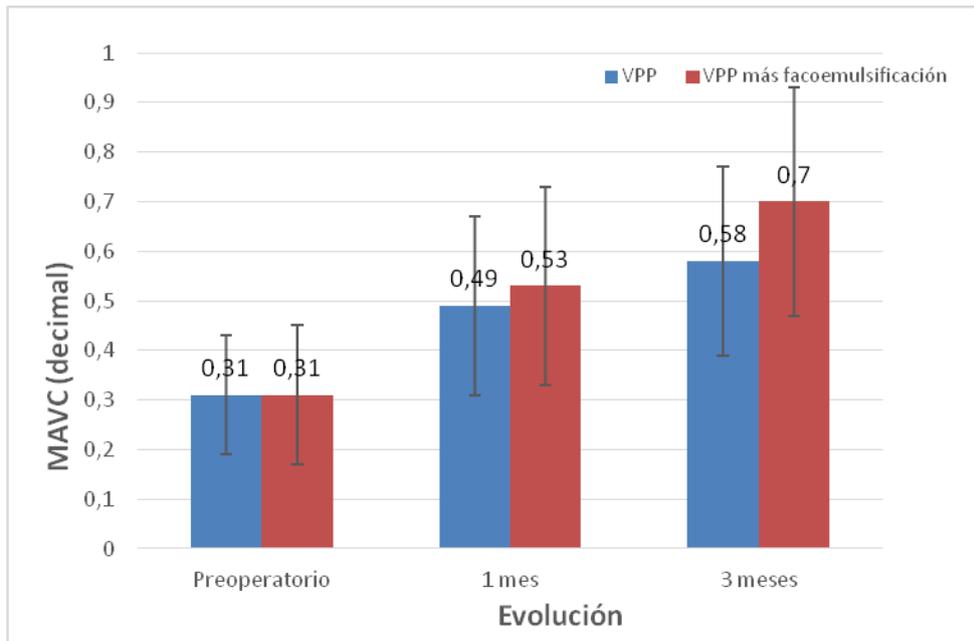
En el 55,9% de los pacientes se utilizó 8 mg de Triamcinolona IV al final de la cirugía como tratamiento coadyuvante para disminuir el edema macular preexistente.

Gráfico 1. Comportamiento de la MAVC antes y después de la cirugía



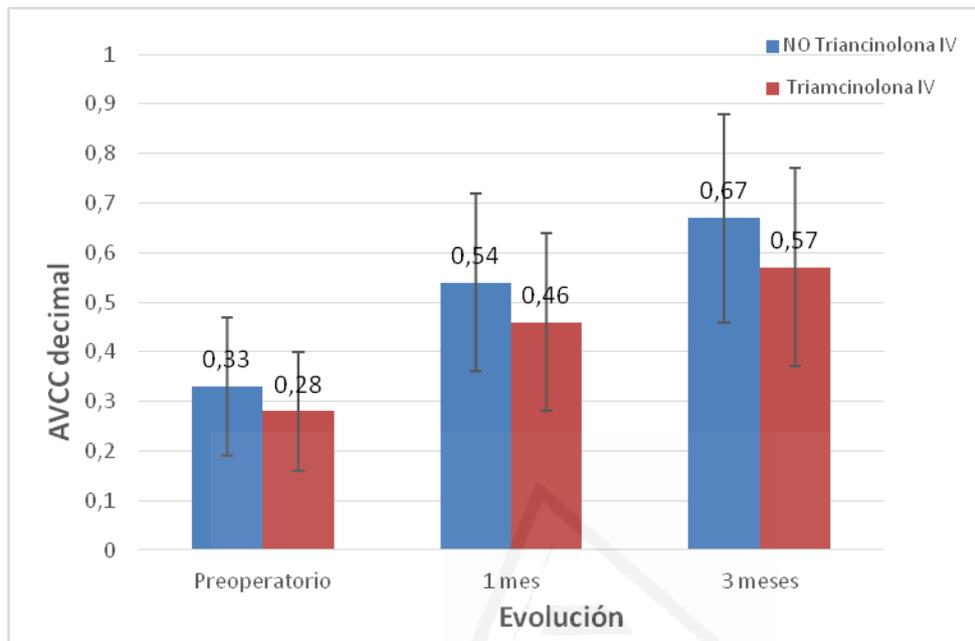
El gráfico 1 muestra el comportamiento de la MAVC antes y después de la cirugía. En la misma se aprecia una mejoría significativa ( $p < 0,001$ ) de la MAVC tanto al mes como a los tres meses del seguimiento postoperatorio.

Gráfico 2. Distribución de la MAVC según tipo de cirugía empleada.



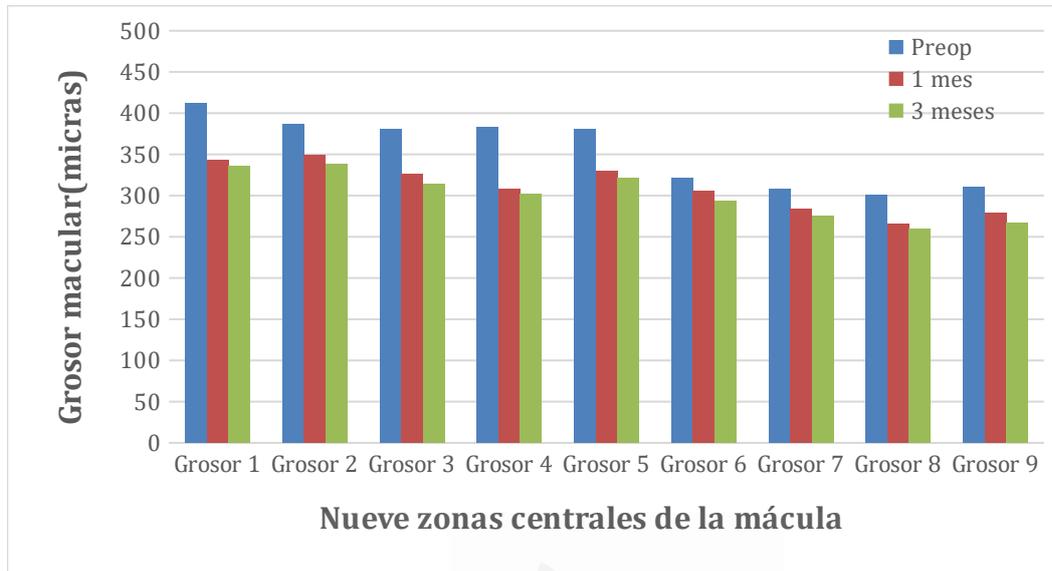
El comportamiento de la MAVC según tipo de cirugía utilizada se muestra en el gráfico 2, evidenciándose una recuperación de la MAVC en la consulta del mes y de los tres meses, con resultados significativos ( $p=0,011$ ) para ambos tipo de cirugía a los tres meses del postoperatorio.

Gráfico 3. Distribución de la MAVC según utilización de Triamcinolona intravítrea (IV) al final de la cirugía.



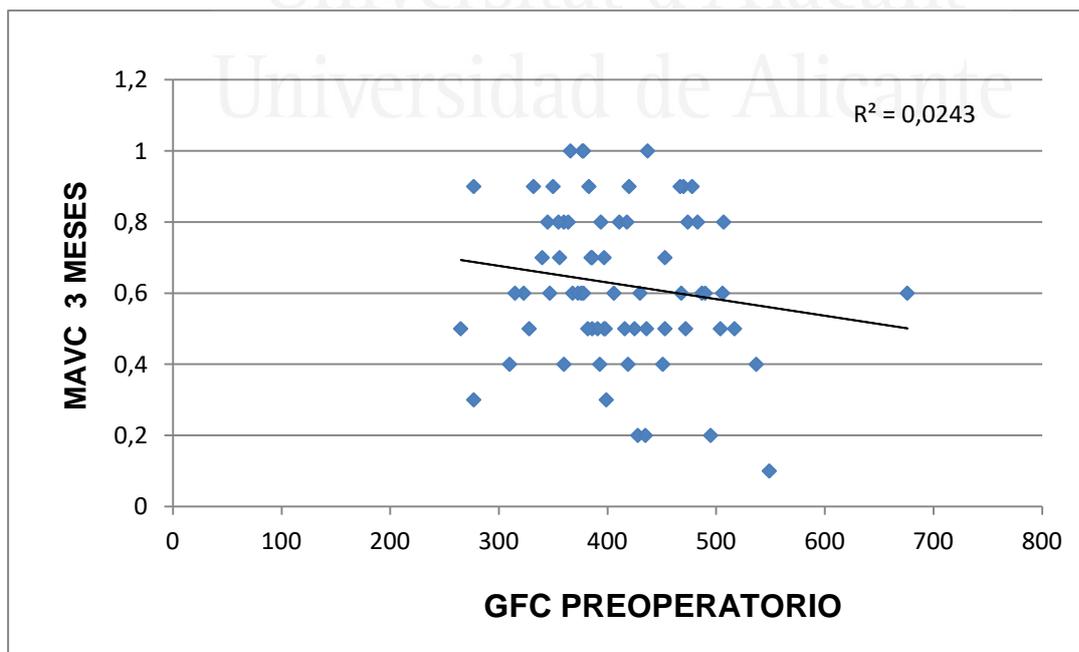
En el gráfico 3 se evidencia una recuperación de la MAVC en ambos grupos en el postoperatorio. A pesar de esta recuperación, en el grupo que se empleó la Triamcinolona IV al aplicar las pruebas estadísticas los resultados de mejoría visual no fueron significativos ( $p=0,06$ ).

Gráfico 4. Grosor retiniano de las nueve zonas centrales de la mácula antes y después de la cirugía a través de SD-OCT.



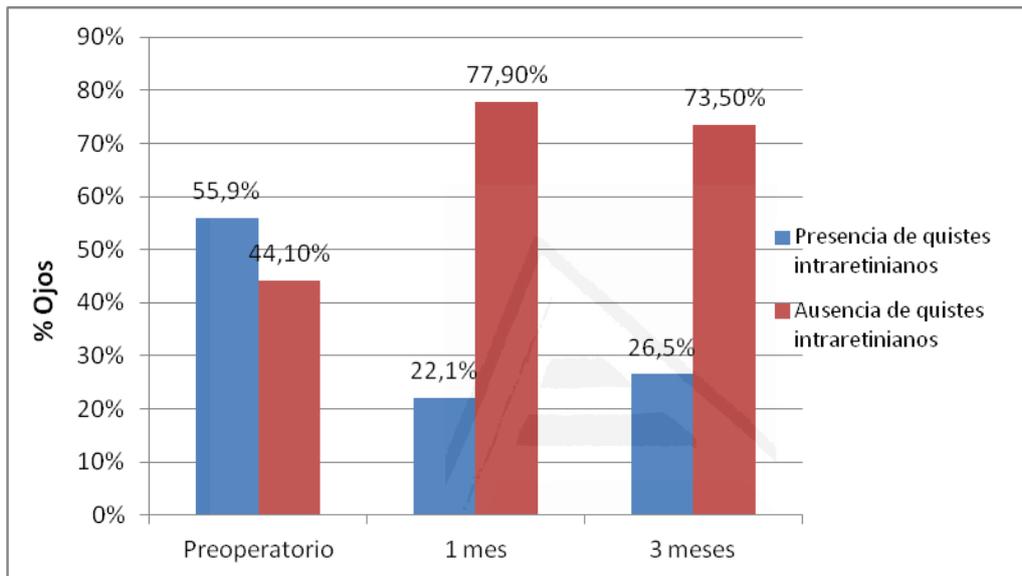
En el grafico 4 se puede observar una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) del grosor retiniano a nivel de las nueve zonas centrales de la mácula después de la cirugía.

Gráfico 5. Correlación entre el GFC preoperatorio y la MAVC a los 3 meses postcirugía.



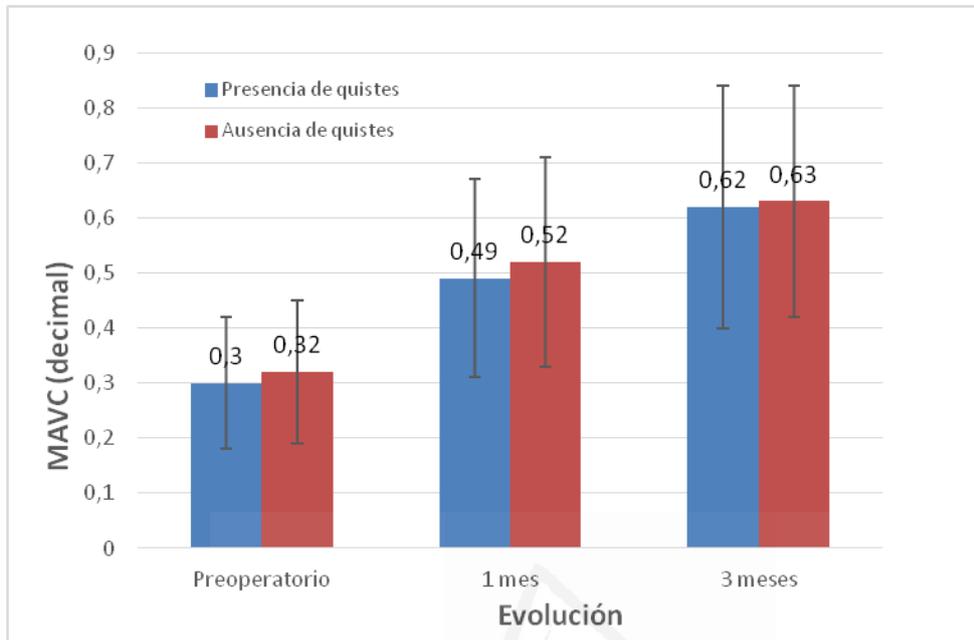
En el gráfico 5 se puede apreciar una correlación entre el GFC preoperatorio y la MAVC, en el cual se demuestra que no existió una evidente correlación entre estas dos variables, apreciándose una tendencia a la disminución de la MAVC cuando aparece un incremento del GFC.

Gráfico 6. Distribución de quistes intraretiniales por SD-OCT antes y después de la cirugía.



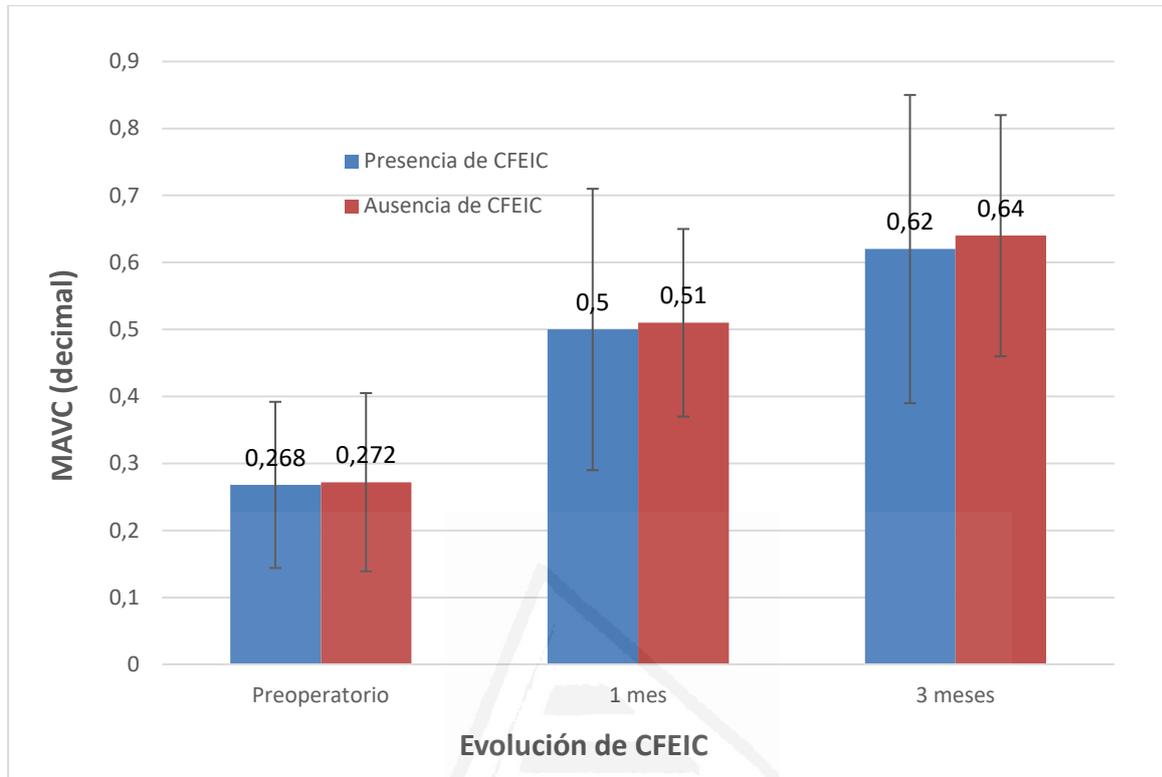
En el gráfico 6 se aprecia la presencia de quistes intraretinianos determinados por SD-OCT antes y después de la cirugía, en el cual se demuestra una significativa disminución de los mismos en ambas evaluaciones postcirugía.

Gráfico 7. Relación de la presencia de quistes intraretinianos por SD-OCT con la MAVC antes y después de la cirugía.



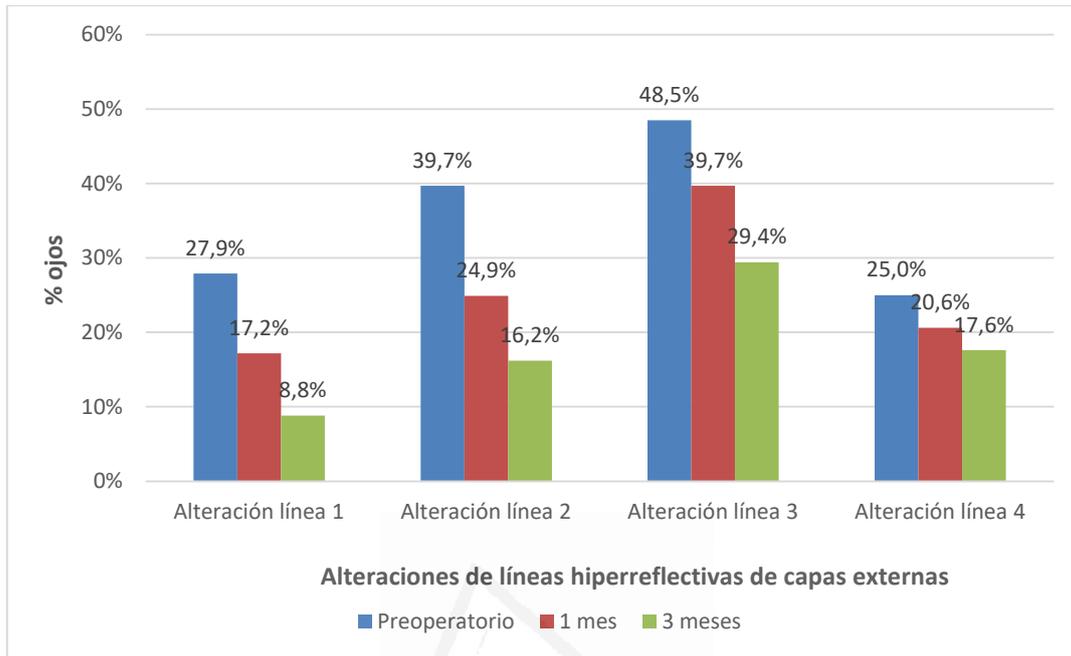
El gráfico 7 muestra la relación existente entre los quistes intraretiniales y la MAVC antes y después de la cirugía. Los pacientes con quistes presentaron una MAVC menor que los pacientes sin quistes, observándose una recuperación de la MAVC a medida que disminuían los quistes en el postoperatorio, sin embargo al aplicar las pruebas estadísticas este resultado no fue significativo ( $p=0,692$ ).

Gráfico 8. Relación entre presencia de CFEIC y MAVC antes y después de la cirugía.



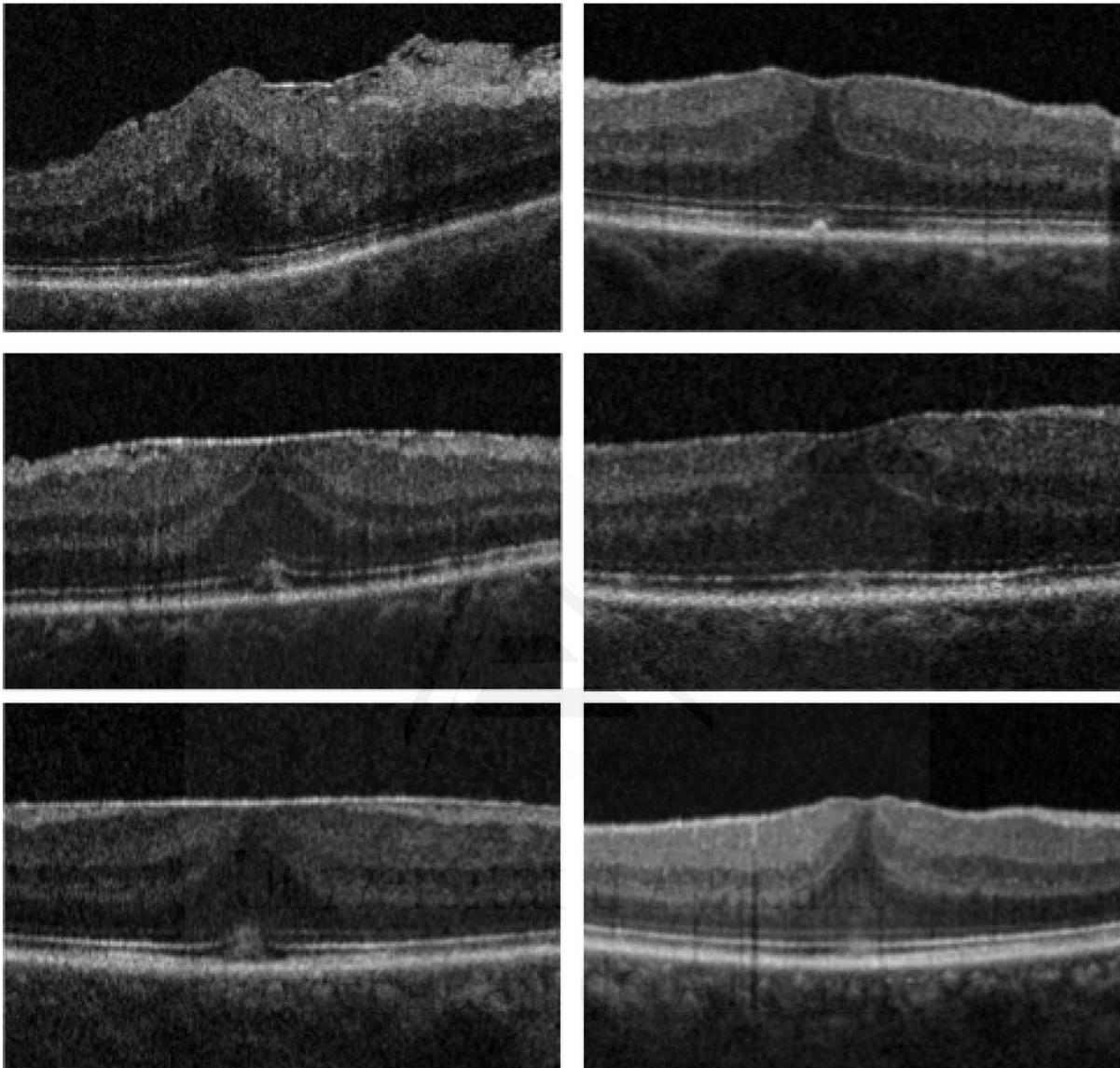
En el gráfico 8 se muestra la relación entre la presencia de CFEIC y la MAVC antes y después de la cirugía, en el cual observamos una mayor agudeza visual en el grupo donde no se encontraron las CFEIC, aunque con escasa diferencia. Al aplicar las diferentes pruebas estadísticas no encontramos diferencias significativas ( $p=0,891$ ) entre ambos grupos.

Gráfico 9. Distribución de la presencia de alteraciones a nivel de las cuatro líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT antes y después de la cirugía.



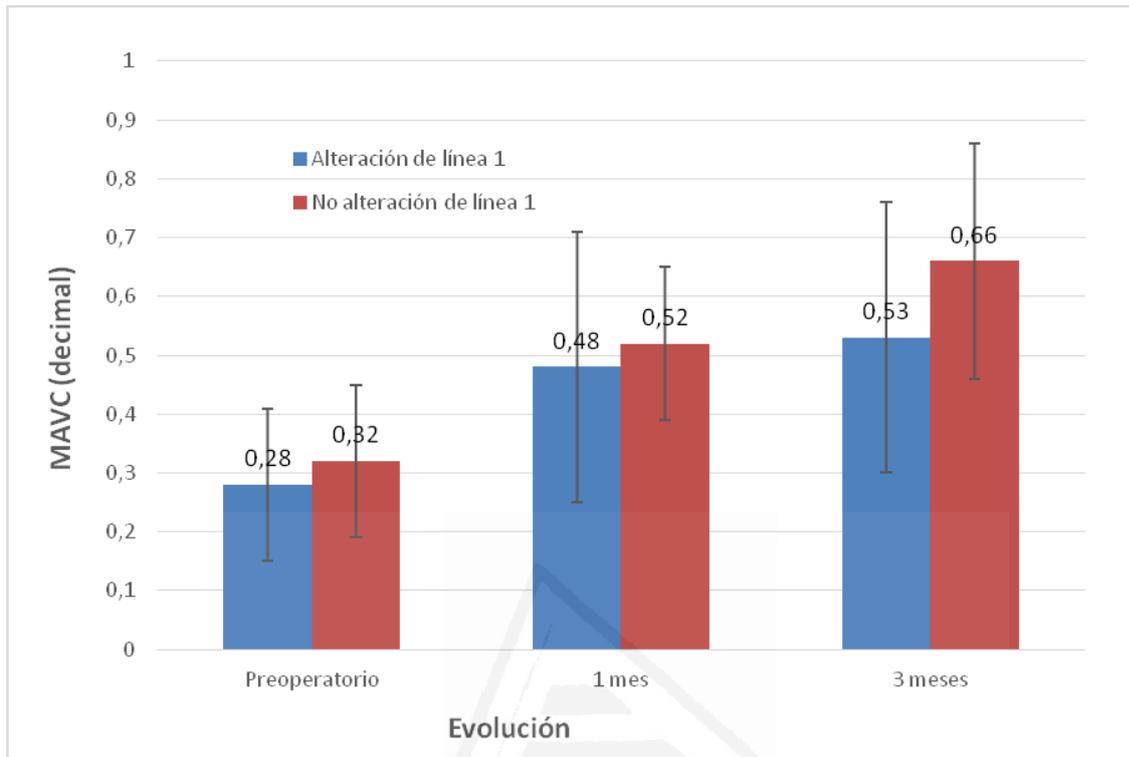
En el gráfico 9 se muestra el comportamiento de alteraciones a nivel de las cuatro líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT, en el cual podemos apreciar una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) de estas alteraciones durante las evaluaciones postquirúrgicas.

Figura 38. Alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas antes y después de la cirugía



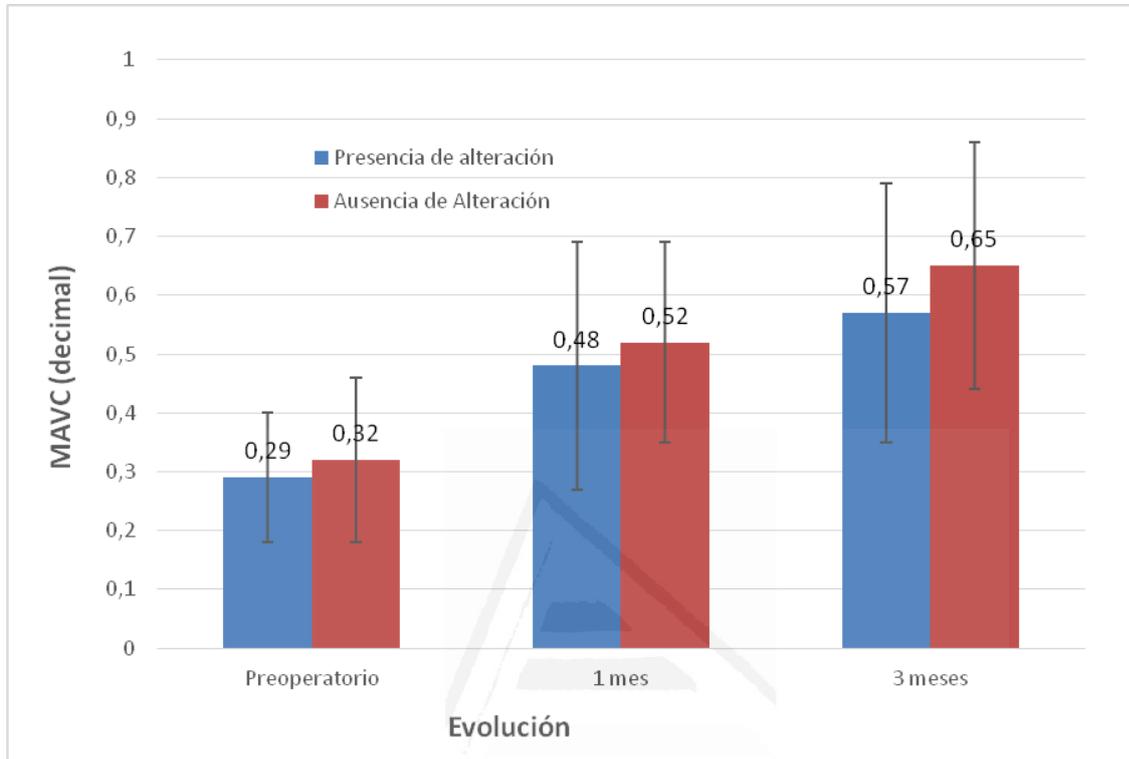
En la figura 38 se pueden apreciar alteraciones a nivel de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT, en el momento del diagnóstico (imágenes de la izquierda) y la evolución de dichas alteraciones 3 meses después de la cirugía (imágenes de la derecha).

Gráfico 10. Relación entre MAVC y alteración de la primera línea hiperreflectiva de capas externas por SD-OCT antes y después de la cirugía.



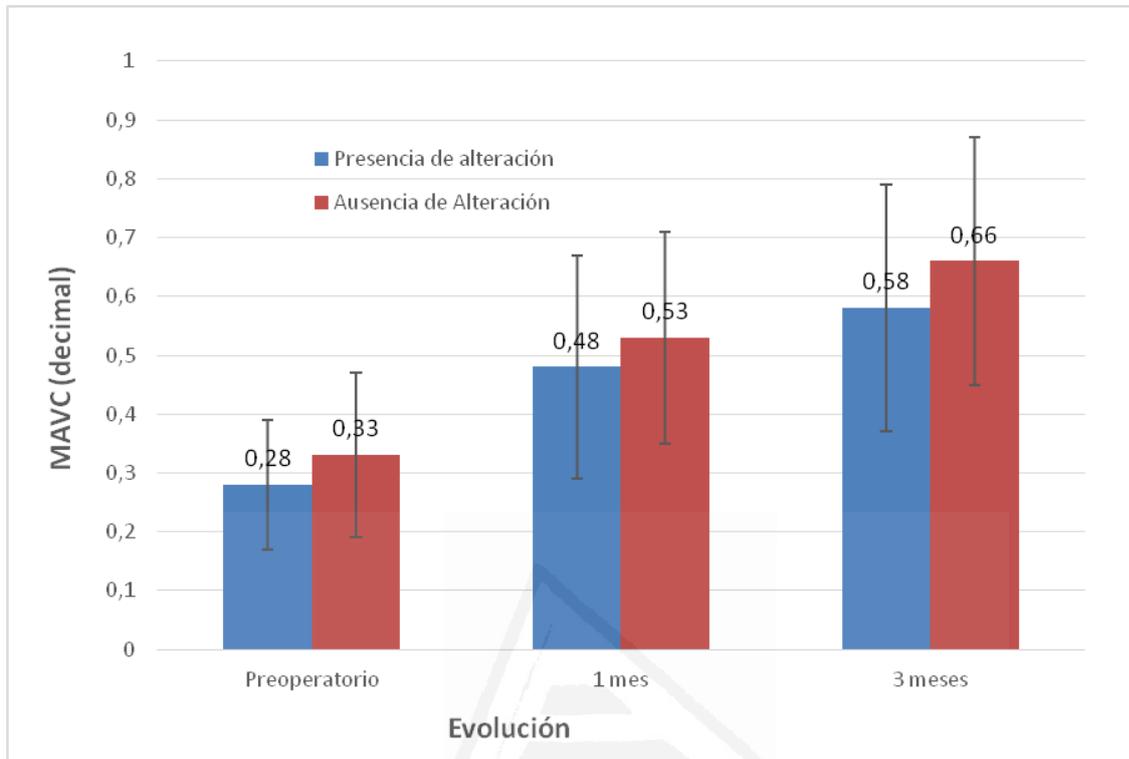
En el gráfico 10 se muestra la evolución de la alteración de la línea hiperreflectiva 1 de capas externas por SD-OCT, en el cual se observa que aquellos pacientes que presentaron alguna alteración (variable cualitativa) a nivel de esta línea evidenciaron una menor MAVC en comparación con el grupo de pacientes que no presentaron dicha alteración, a pesar de ello se mostró una recuperación de la MAVC con resultados significativos ( $p=0,048$ ) en las dos evaluaciones postcirugía tanto en el grupo de pacientes con alteraciones de la línea 1 como en aquellos que no presentaron dicha alteración.

Gráfico 11. Relación entre MAVC y alteración de la segunda línea hiperreflectiva de capas externas por SD-OCT antes y después de la cirugía.



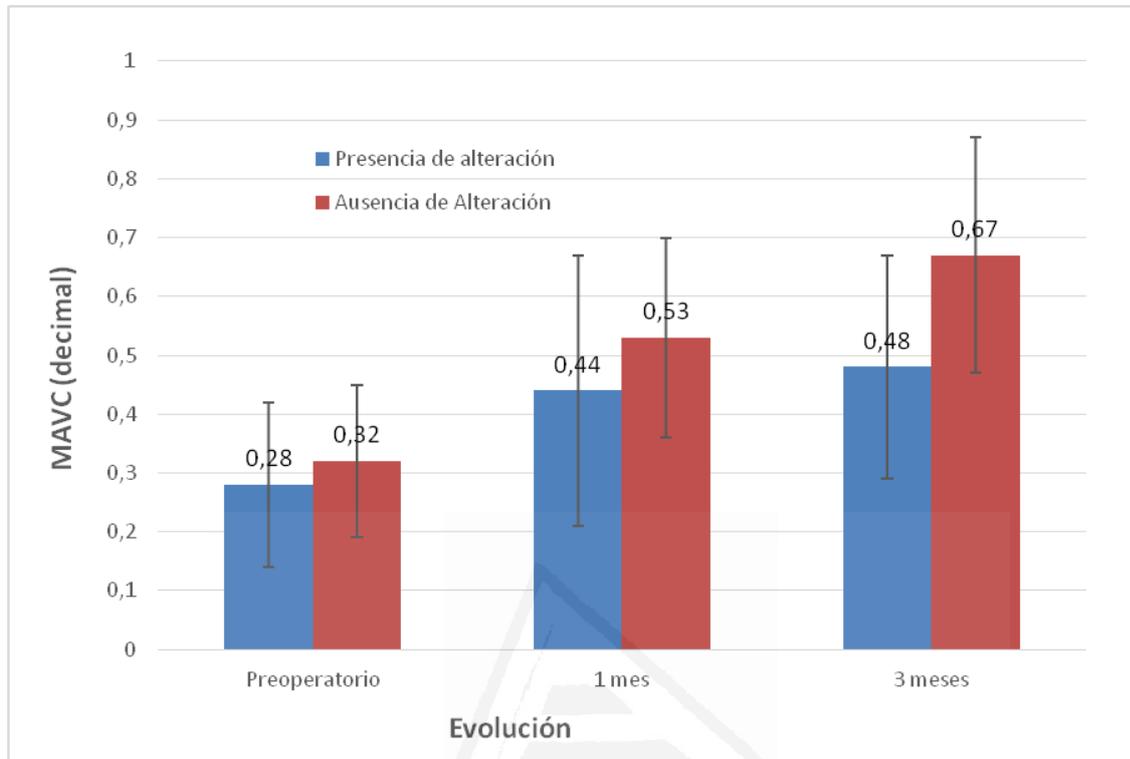
En el gráfico 11 mostramos la relación existente entre la alteración de la línea hiperreflectiva 2 a nivel de capas externas determinada por SD-OCT, en la cual podemos observar que aquellos pacientes que tuvieron dicha alteración fueron aquellos que presentaron una mayor disminución de la MAVC antes y después de la cirugía. Al aplicar las diferentes pruebas estadísticas obtuvimos que a pesar que existió una recuperación visual en los mismos en el postoperatorio los resultados no fueron significativos ( $p=0,118$ ).

Gráfico 12. Relación entre MAVC y alteración de la tercera línea hiperreflectiva de capas externas por SD-OCT antes y después de la cirugía.



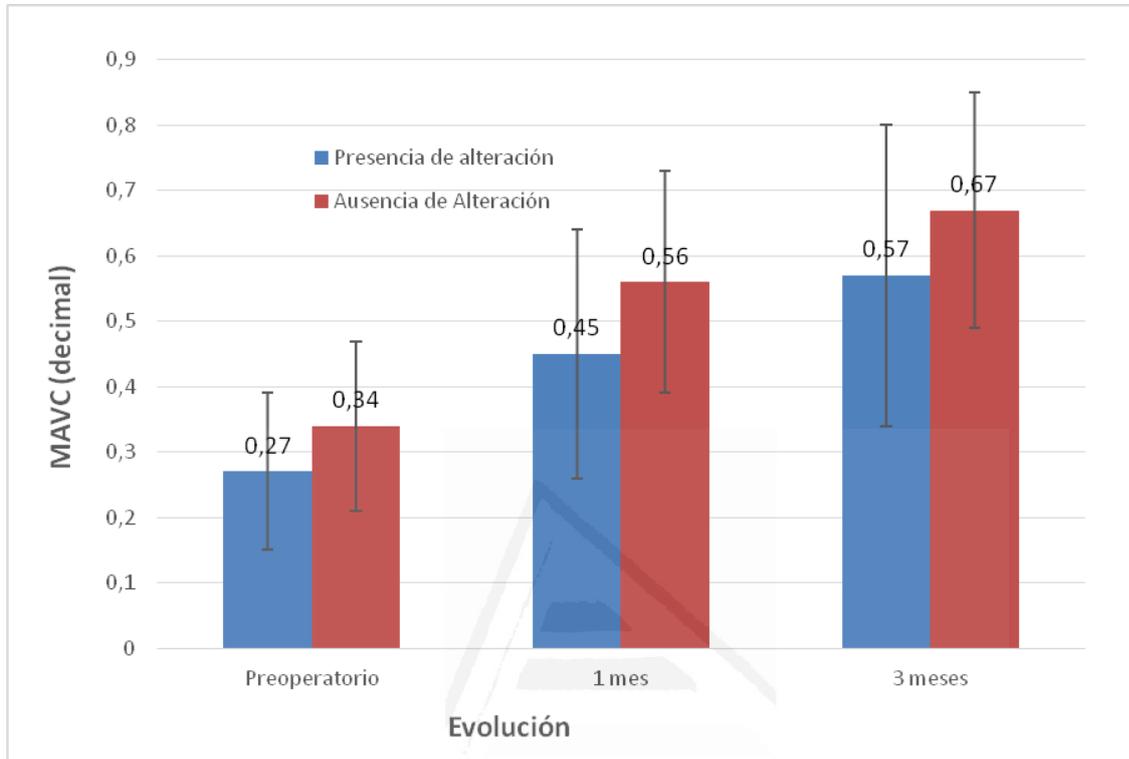
En el gráfico 12 se muestra la relación entre alteración de la tercera línea hiperreflectiva de capas externas determinada por SD-OCT, el cual se evidencia que los pacientes con alteraciones a este nivel presentaron una menor MAVC antes y después de la cirugía en comparación con el grupo de pacientes que no presentaban la misma. Este gráfico también muestra una recuperación de la MAVC postoperatoria, a pesar de ello al intentar asociar estadísticamente estas dos variables los resultados de asociación no fueron significativos ( $p=0,131$ ).

Gráfico 13. Relación entre MAVC y alteración de la cuarta línea hiperreflectiva de capas externas por SD-OCT antes y después de la cirugía.



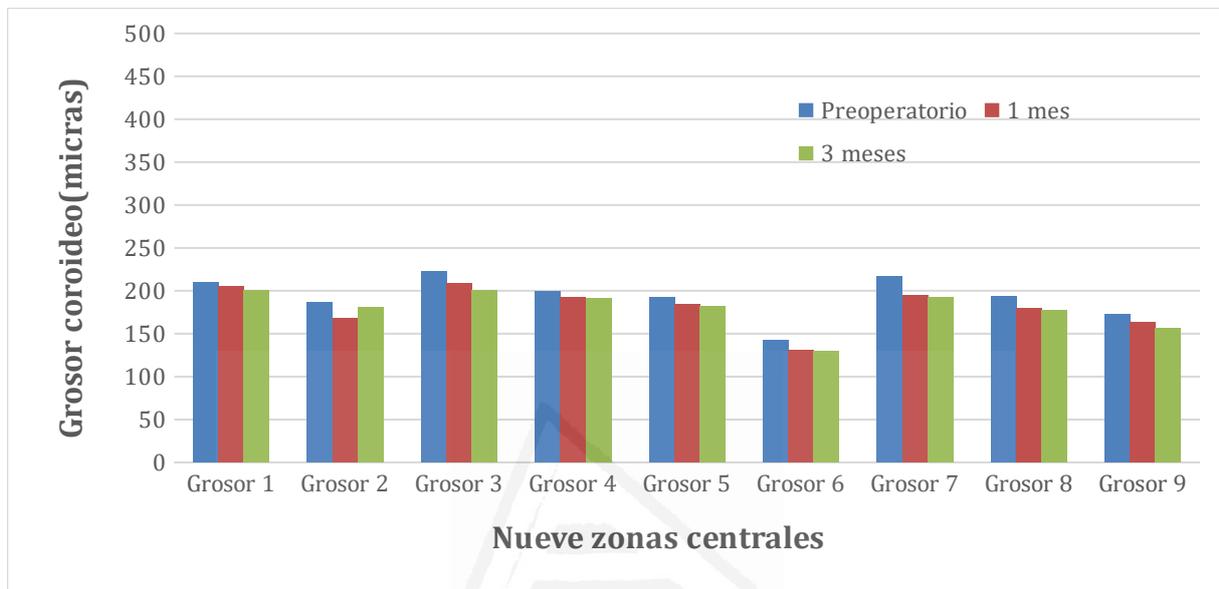
El gráfico 13 describe la relación entre la MAVC y la alteración a nivel de la cuarta línea hiperreflectiva, en el mismo podemos observar que los pacientes con alteración en esta capa presentaron una MAVC disminuída en relación con aquellos que no tuvieron dicha alteración, aún así se observó en ambos grupos un incremento de la MAVC con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,001$ ).

Gráfico 14. Relación entre MAVC y alteración de la capa de Henle por SD-OCT antes y después de la cirugía.



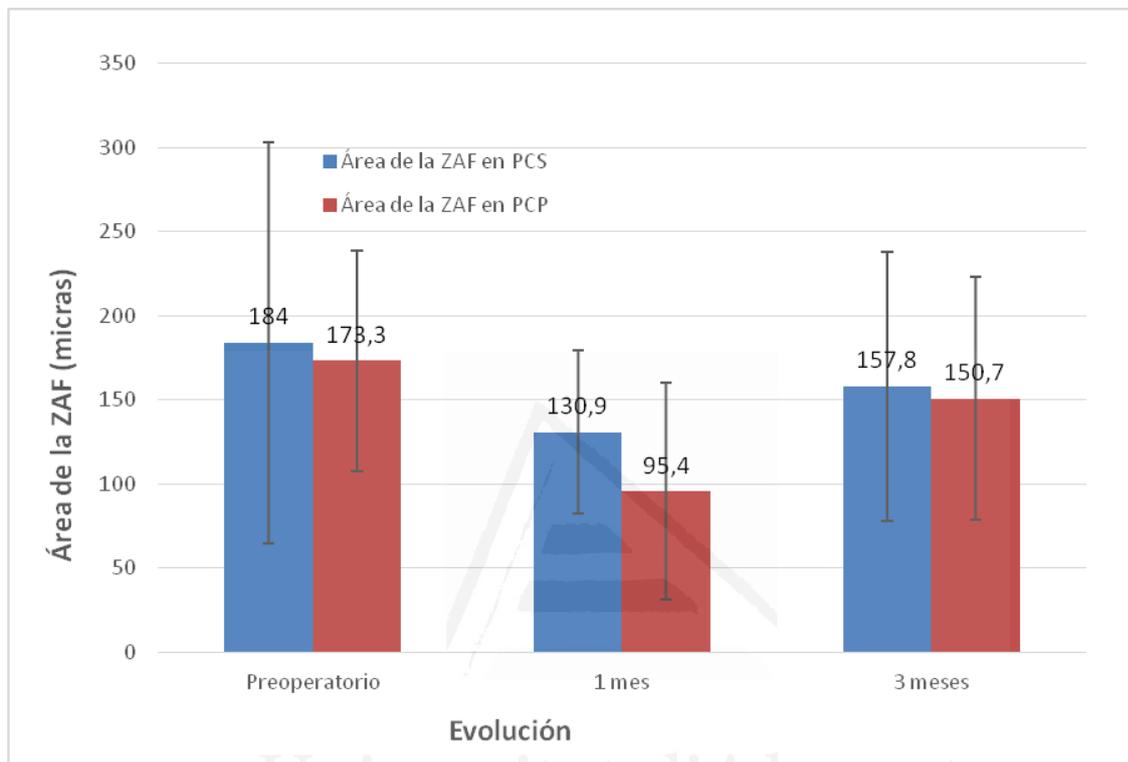
En el gráfico 14 se observa la asociación entre la alteración de la capa de Henle por SD-OCT y la MAVC antes y después de la cirugía, en la misma se evidencia una disminución de la MAVC en los pacientes con alteración de la capa de Henle en relación con aquellos que no presentaron esa alteración con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,05$ ).

Gráfico 15. Grosor coroideo de las nueve zonas centrales antes y después de la cirugía a través de SD-OCT.



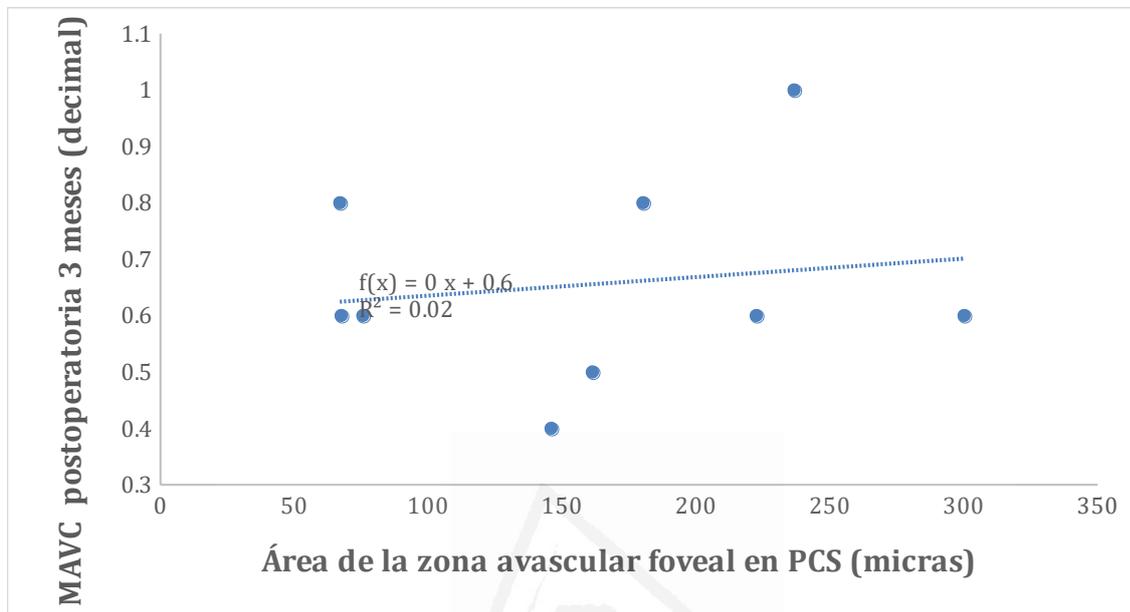
En el gráfico 15 se observa una leve disminución del grosor coroideo después de la cirugía en las nueve zonas centrales con respecto a la evaluación preoperatoria, estos cambios de grosor no fueron estadísticamente significativos a excepción de los cambios del grosor coroideo a nivel de la zona 4, los cuales si evidenciaron una significación estadística con una  $p=0,031$ .

Gráfico 16. Distribución del área (en micras) de la ZAF en el PCS y el PF por OCT-A antes y después de la cirugía.



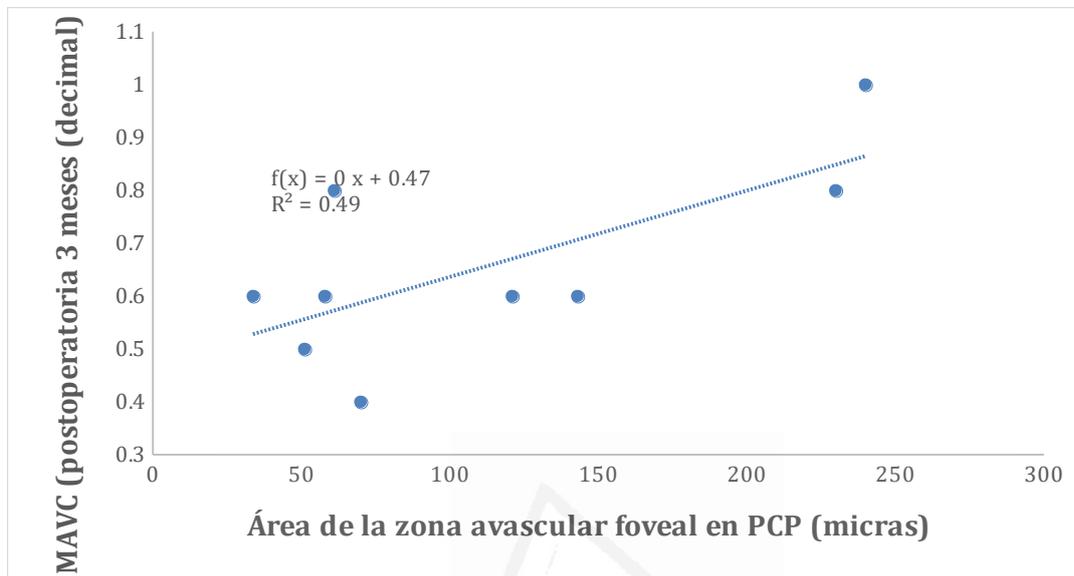
En el gráfico 16 se muestra el tamaño de la ZAF (en PSC y PCP) en micras antes y después de la cirugía, en el mismo se aprecia una disminución de de dicha área en ambos plexos vasculares al mes de la cirugía con un incremento de los mismos en la evaluación de los tres meses sin llegar al tamaño de la ZAF preoperatoria. Al comparar estos cambios los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Gráfico 17. Correlación entre la MAVC y el área de la ZAF a nivel del PCS después de la cirugía.



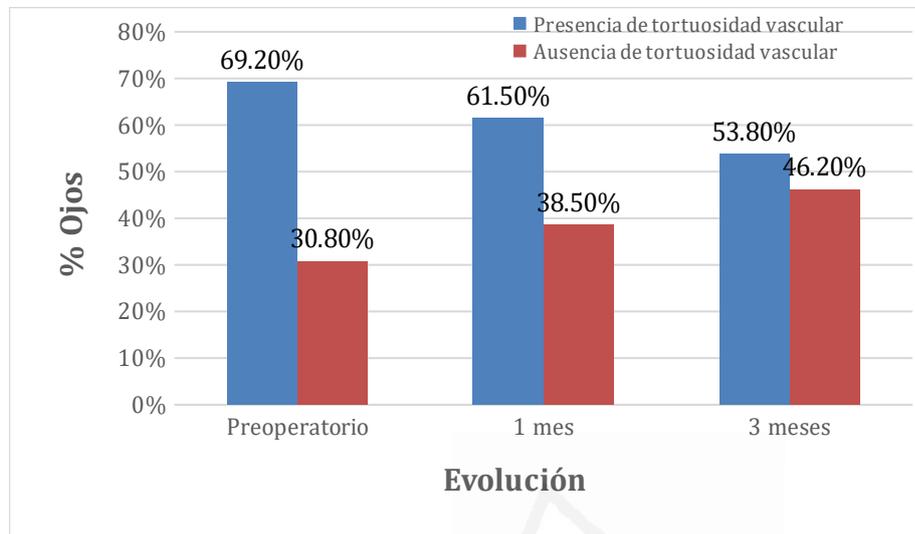
En el gráfico 17 se aprecia una correlación entre la MAVC y el tamaño del área de la ZAF en el PCS a los tres meses de la cirugía, en el mismo se aprecia que no existió una correlación significativa entre ambas variables ( $R^2=0,0224$ ).

Gráfico 18. Correlación entre la MAVC y el área de la ZAF a nivel del PCP después de la cirugía.



En el gráfico 18 podemos observar una correlación entre la MAVC y el tamaño de la ZAF en PCP a los tres meses de la cirugía, en el mismo se evidencia una correlación moderada entre ambas variables con un valor de  $R^2=0,4925$ .

Gráfico 19. Distribución de pacientes con tortuosidad vascular a nivel del PCS determinada por OCT-A antes y después de la cirugía.



En el gráfico 19 se puede observar la disminución de la tortuosidad vascular en las evaluaciones del mes y los tres meses posteriores a la cirugía con respecto a la evaluación preoperatoria, estos cambios fueron estadísticamente significativos ( $p=0,004$ ).

### Análisis de regresión lineal múltiple

El análisis de regresión lineal múltiple demostró que la AVCC postoperatoria a los 3 meses estaba correlacionada significativamente ( $p<0,001$ ) con AVCC preoperatoria, la presencia o no de alteración de la capa 4 (Sí: 1, No: 0), y el grosor macular de la zona 5. El siguiente modelo lineal fue obtenido ( $R^2: 0,77$ ,  $R^2$  ajustado: 0,76):

AVCC 3 meses:  $0,420 + 0,719 \times \text{AVCC preop} + 0,178 \times \text{Alteración línea 4} - 0,00088 \times \text{Grosor de la zona 5}$

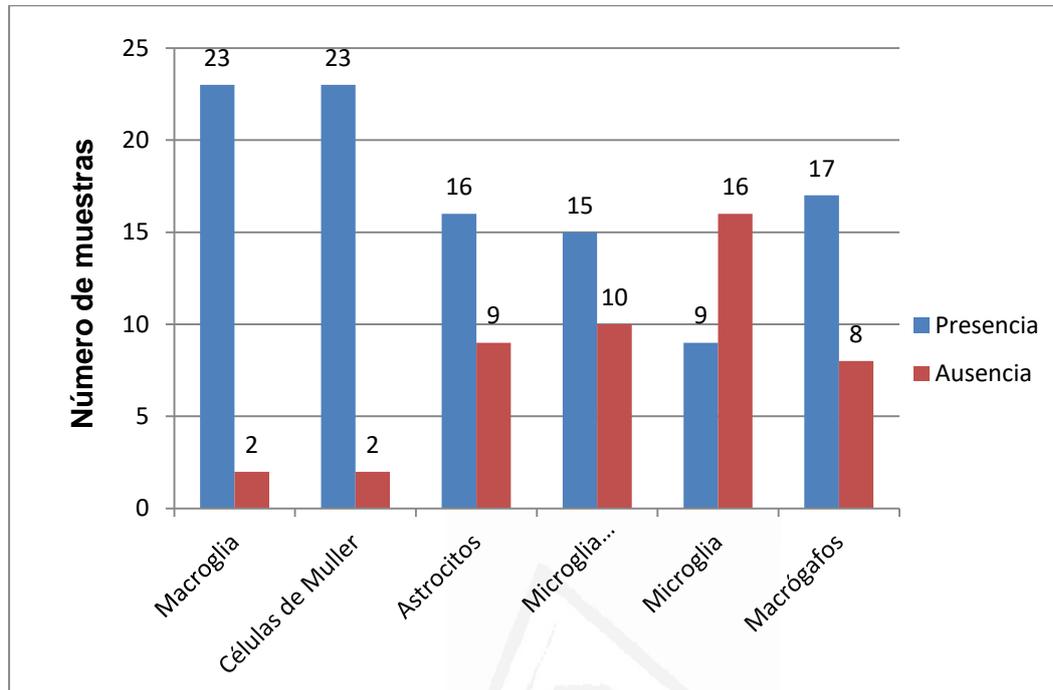
La homocedasticidad del modelo se confirmó por la normalidad de la distribución de residuos no estandarizados ( $p = 0,200$ ) y la ausencia de outliers o valores atípicos (distancia media de Cook:  $0,017 \pm 0,028$ ). También se confirmó la débil correlación

entre los residuos (test de Durbin-Watson: 1,998) y la falta de multicolinealidad (tolerancia de 1,043 a 1,100).



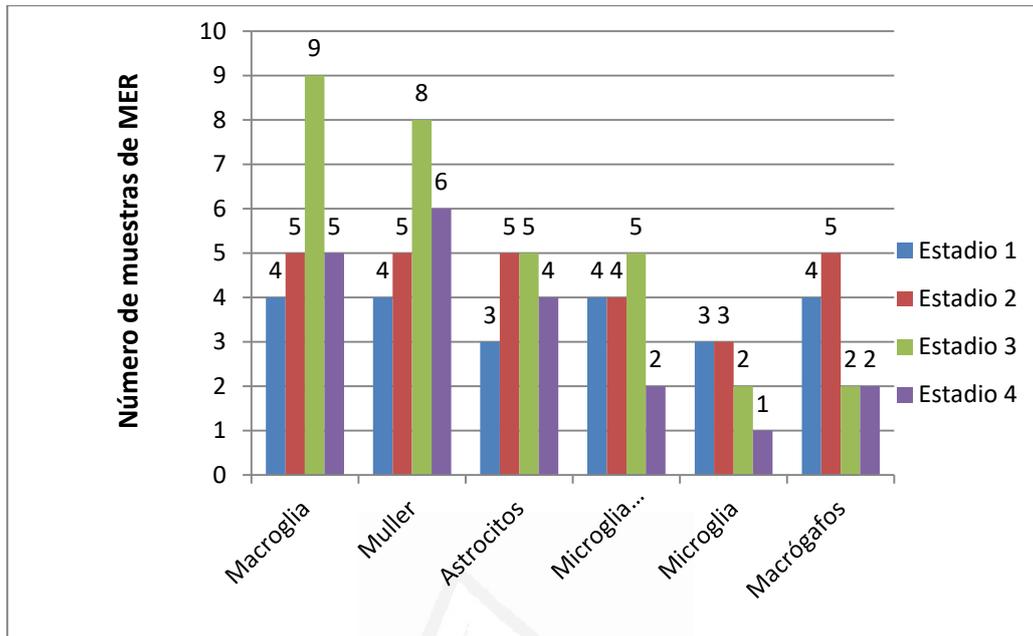
Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Gráfico 20. Distribución de muestras de MER según presencia de diferentes tipos celulares.



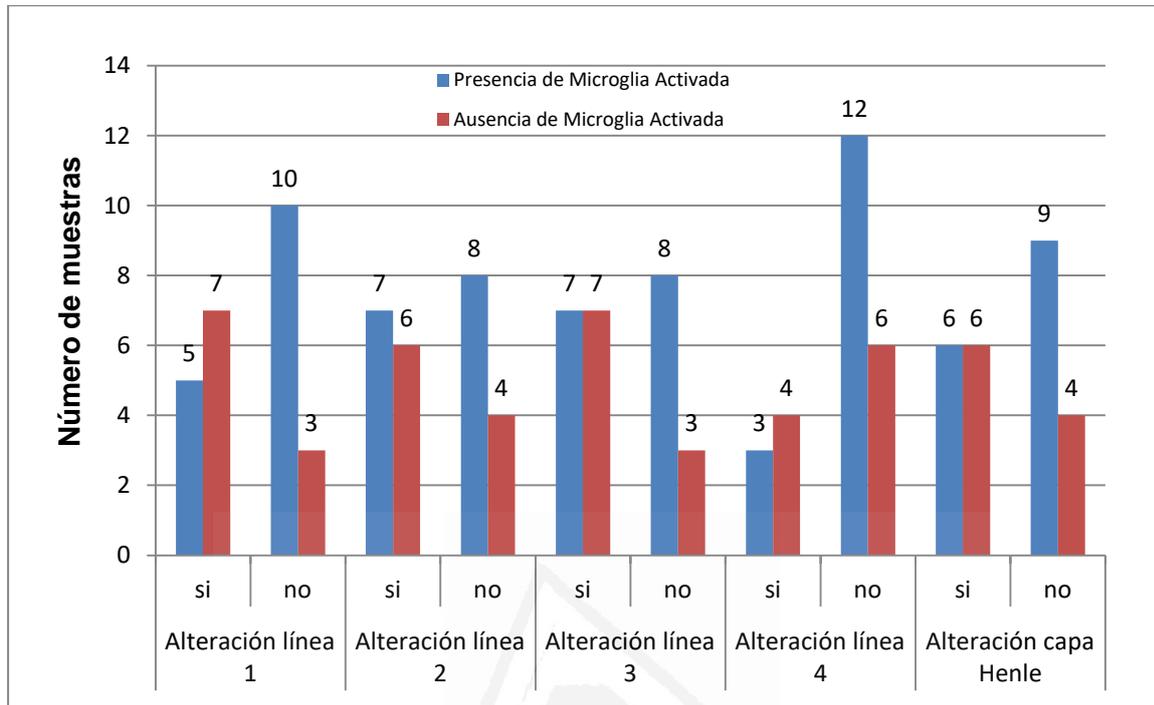
En el gráfico 20 podemos observar una representación de los principales tipos celulares encontrados en las muestras de MER estudiada por inmunohistoquímica. Además de la aparición en casi todos los casos de células de Muller, observamos de forma significativa la presencia de microglia activada, microglia residente y macrófagos en un elevado número de muestras.

Gráfico 21. Distribución de muestras de MER según tipo de MER por SD-OCT según clasificación de Govetto y cols <sup>(144)</sup>.



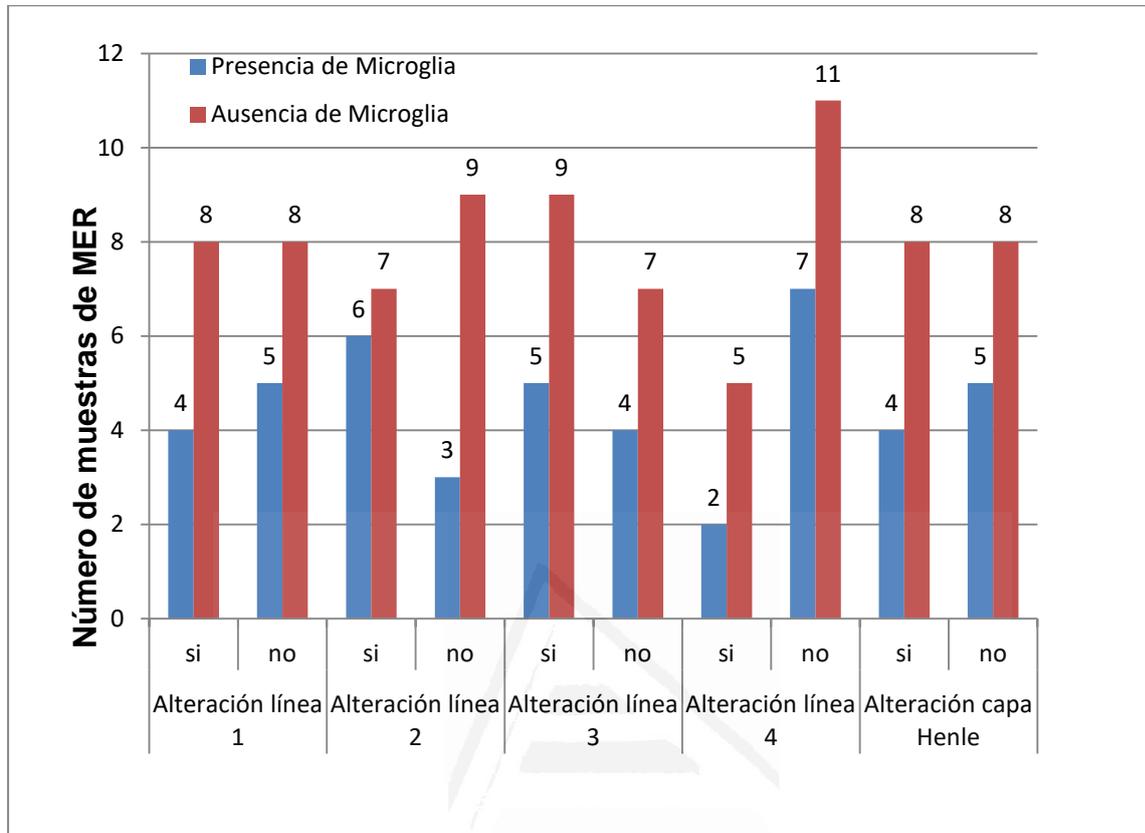
En el gráfico 21 se aprecia un predominio de macroglía, células de Muller y microglía activada en en el estadio 3. Sin embargo los macrófagos fueron más frecuentes en aquellas MER clasificadas como estadio 2 según SD-OCT.

Gráfico 22. Distribución de microglía activada según alteración de líneas hiperreflectivas de capas externas y capa de Henle por SD-OCT.



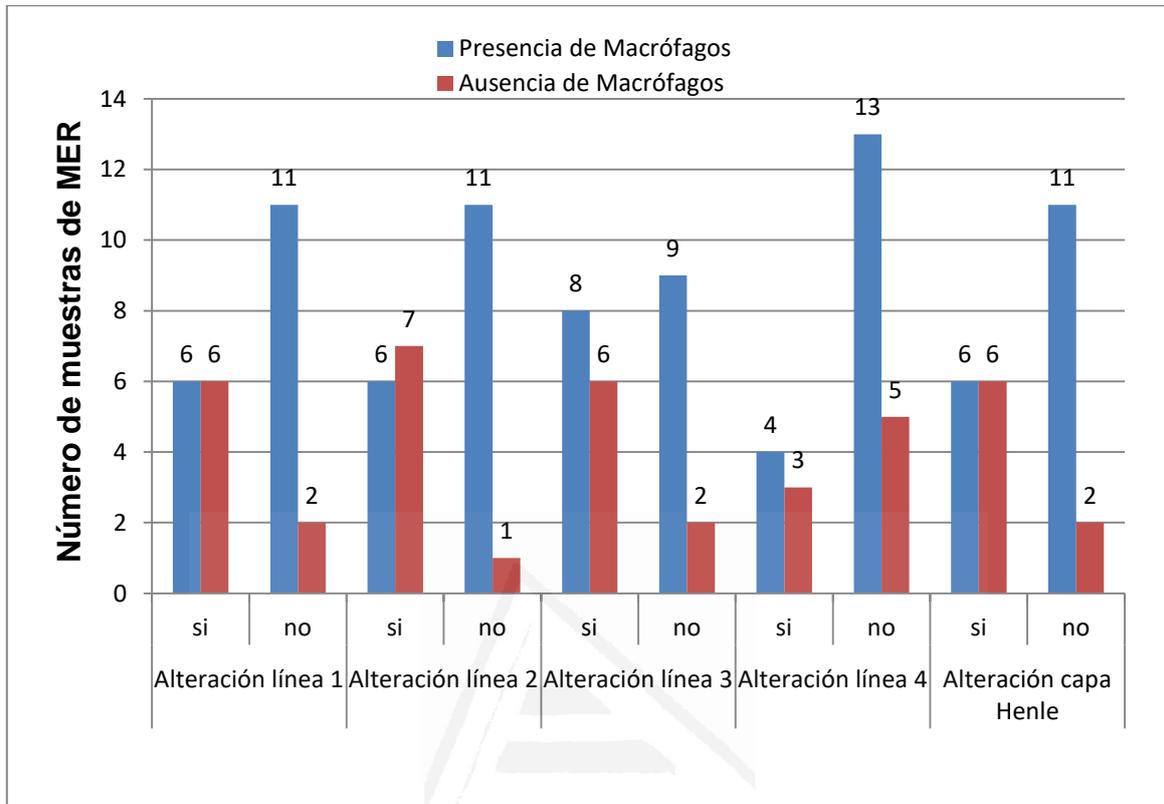
En el gráfico 22 observamos la aparición de microglía activada en todos los casos con alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externa y capa de Henle, sin embargo, en aquellos pacientes que no presentaron estas alteraciones se observó una mayor frecuencia de aparición de este tipo celular. En el caso de los pacientes con alteraciones de líneas hiperreflectivas o de capa de Henle la microglia activa apareció con una mayor frecuencia asociada a disrupción de las líneas 2, 3 y capa de Henle.

Gráfico 23. Distribución de microglía residente según alteración de líneas hiperreflectivas de capas externas y capa de Henle por SD-OCT.



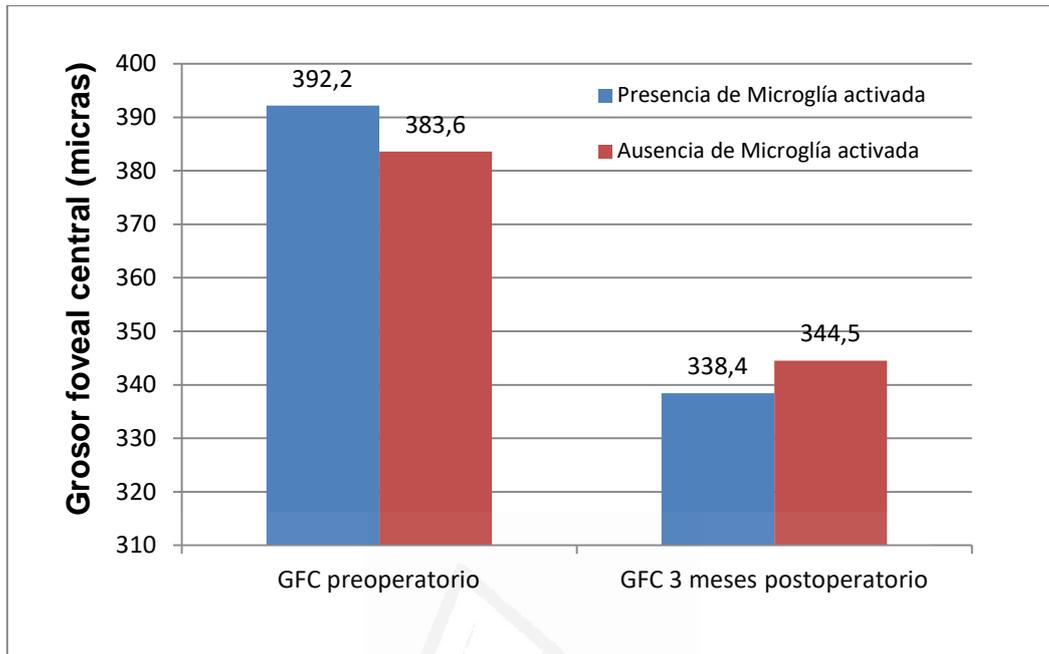
En el gráfico 23 se aprecia que la microglía residente predominó en los casos sin alteraciones de las líneas hiperreflectivas de capas externas y capa de Henle conservada, sin embargo, también podemos observar un incremento de la misma a nivel de las alteraciones de las líneas 2, 3 y afectación de capa de Henle.

Gráfico 24. Distribución de mácrófagos según presencia de alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas y afectación de capa de Henle.



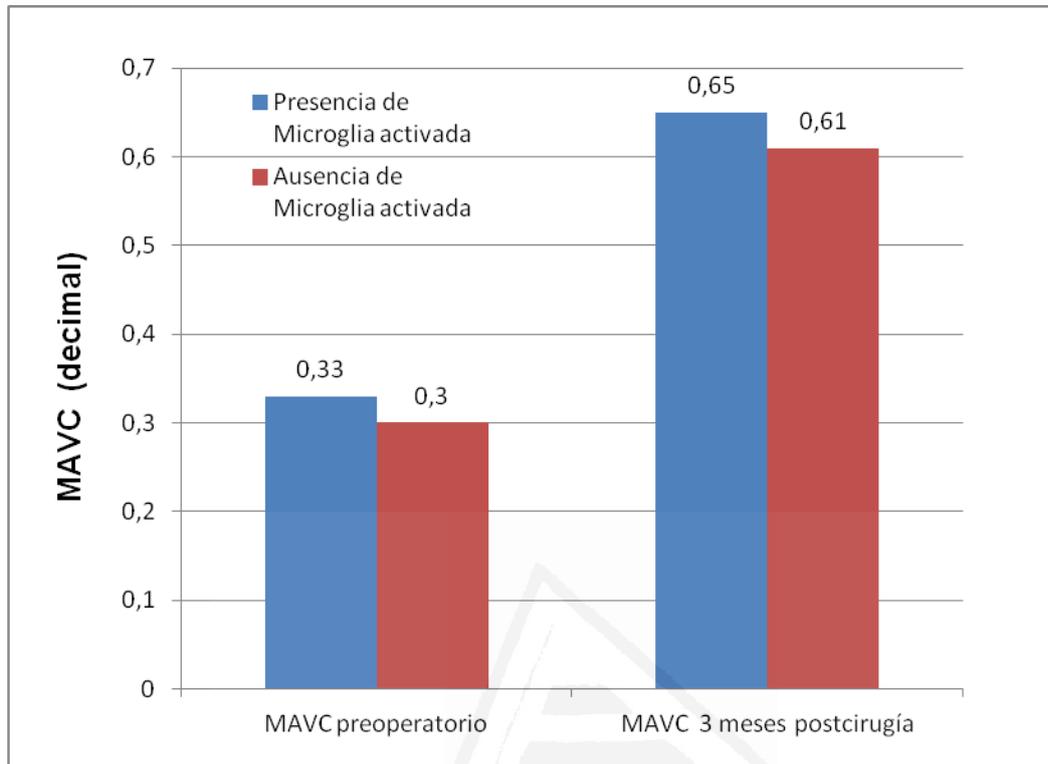
En el gráfico 24 se destaca la mayor frecuencia de aparición de macrófagos en los casos que no presentaban alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas ni afectación de la capa de Henle, aunque podemos observar que en aquellos casos con alteraciones de las líneas 1,2,3 y capa de Henle también existió un incremento de la frecuencia de este grupo celular.

Gráfico 25. Relación entre presencia de microglía activada y el grosor foveal central antes y a los 3 meses después de la cirugía.



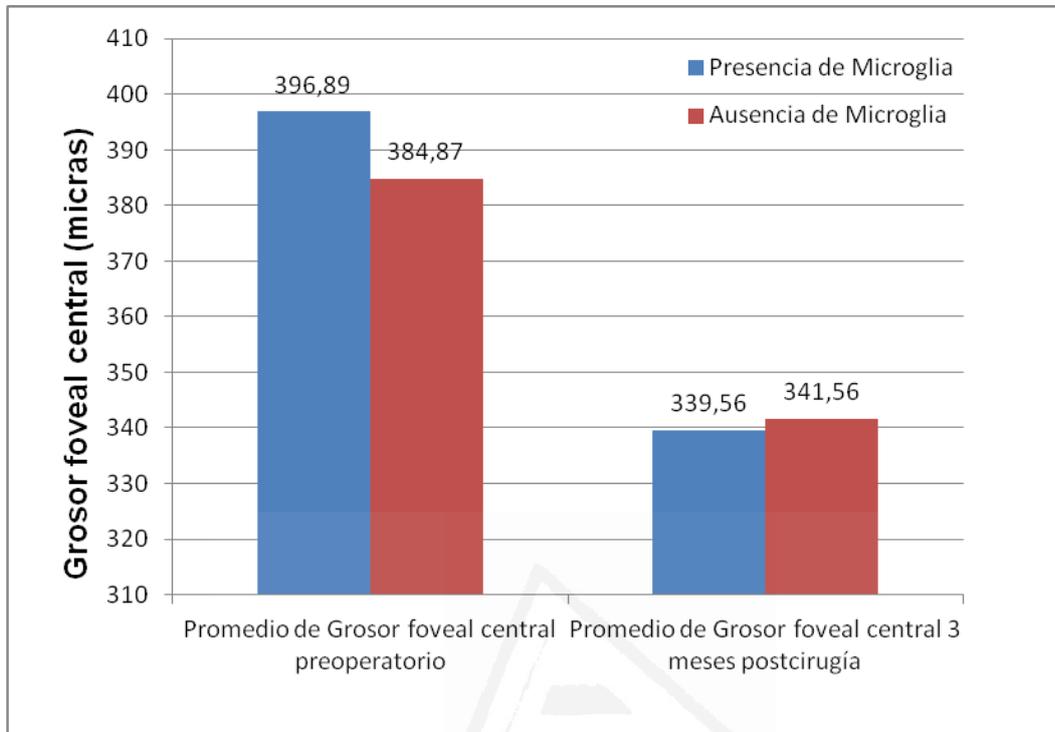
En el gráfico 25 se aprecia un incremento del GFC antes de la cirugía en aquellas MER con presencia de microglía activada en el preoperatorio, sin embargo este grupo de pacientes mostraron un GFC menor a los 3 meses de la cirugía.

Gráfico 26. Relación entre la presencia de microglía activada y la MAVC antes y 3 meses después de la cirugía.



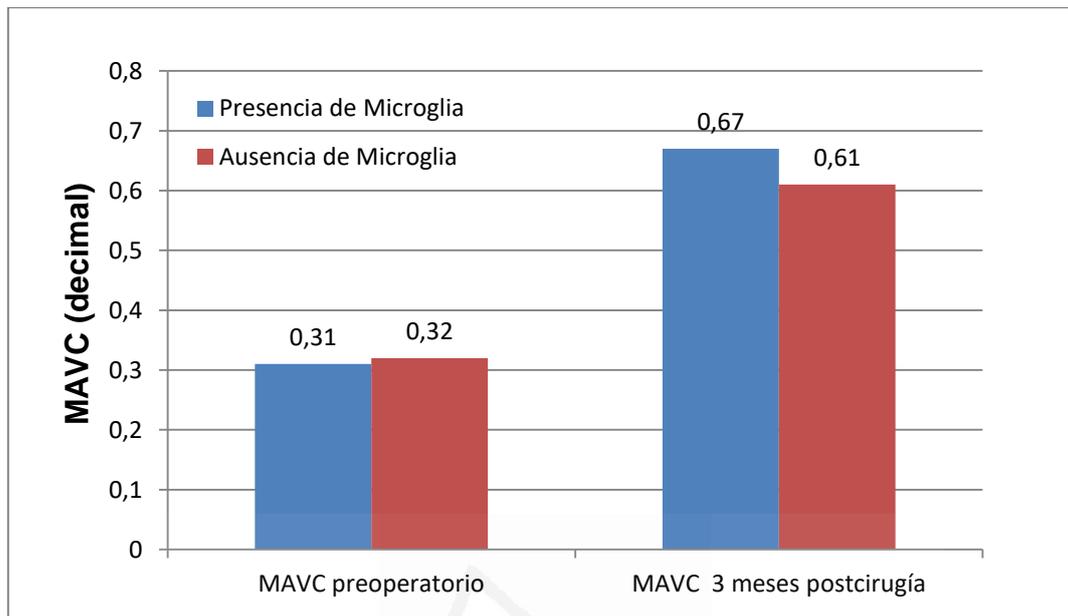
En el gráfico 26 se muestra que aquellos pacientes que presentaron una mejor agudeza visual tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio presentaban una MAVC con mayor frecuencia de microglía activada en relación con el grupo que no presentó este grupo celular.

Gráfico 27. Relación entre la presencia de microglía residente y la GFC antes y después de la cirugía.



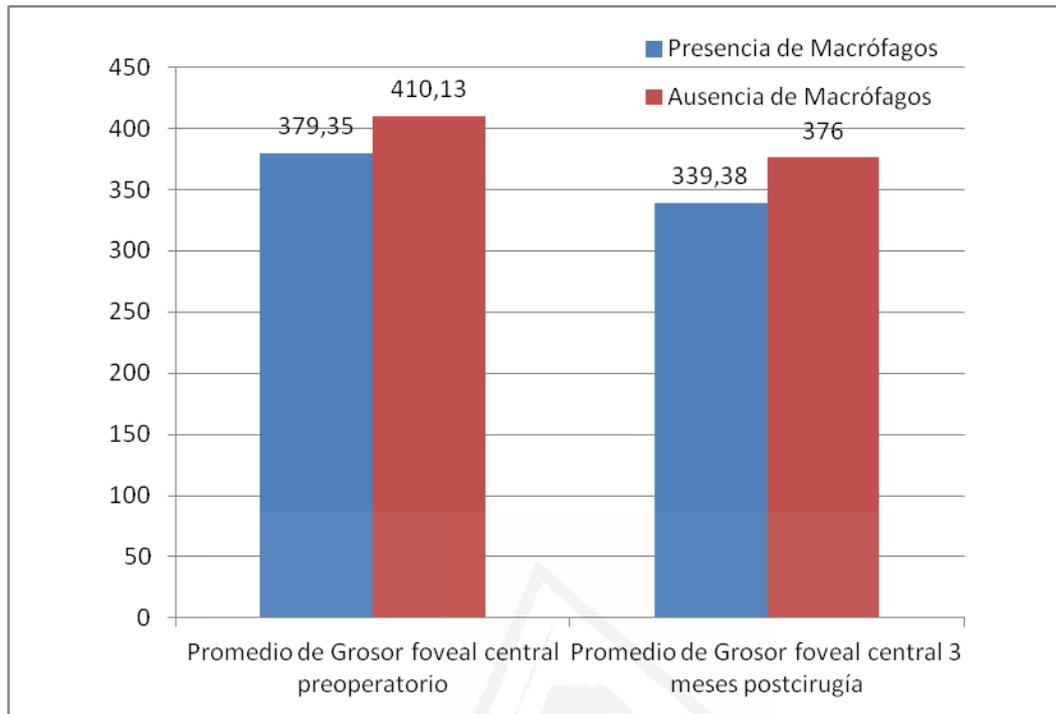
En el gráfico 27 se describe un mayor incremento del GFC en el preoperatorio en aquellos pacientes que presentaron MER con presencia de microglía residente, además justo este grupo de pacientes presentó una mejor agudeza visual postcirugía en comparación con los pacientes que no presentaron estas células en su MER.

Gráfico 28. Relación entre la presencia de microglía residente y la MAVC antes y a los 3 meses después de la cirugía.



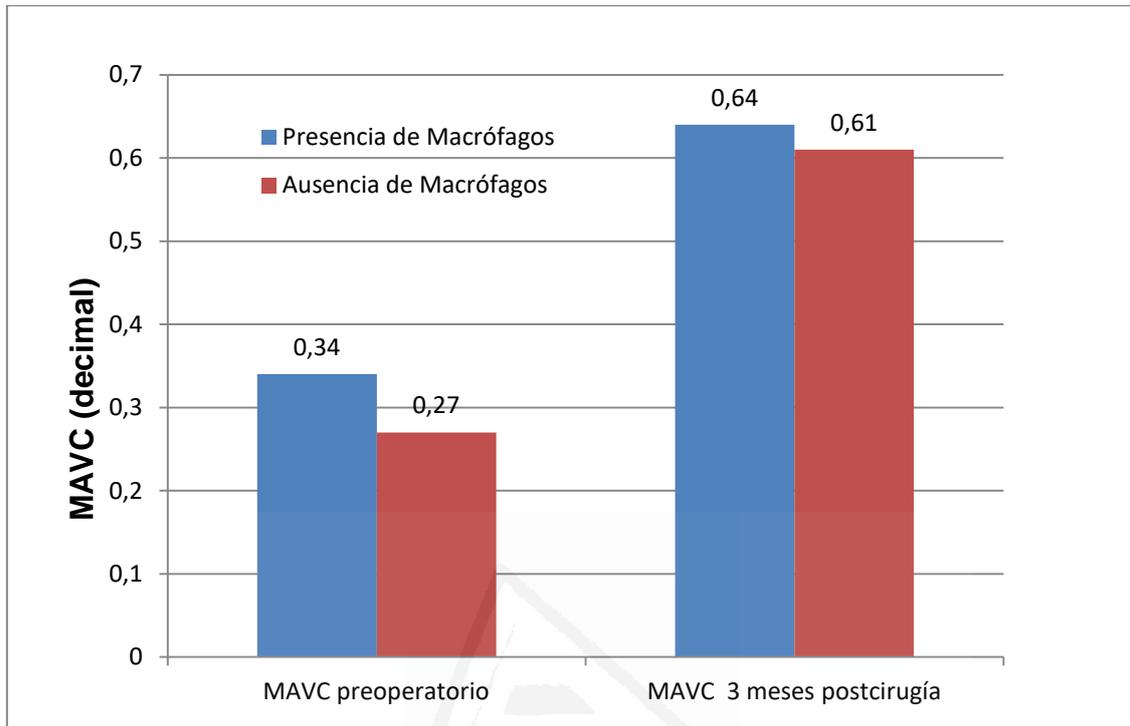
En el gráfico 28 apreciamos una mayor recuperación de la MAVC a los 3 meses del postoperatorio en aquellos casos que presentaron microglía residente en su MER antes de la cirugía

Gráfico 29. Relación entre la presencia de macrófagos y GFC antes y 3 meses después de la cirugía.



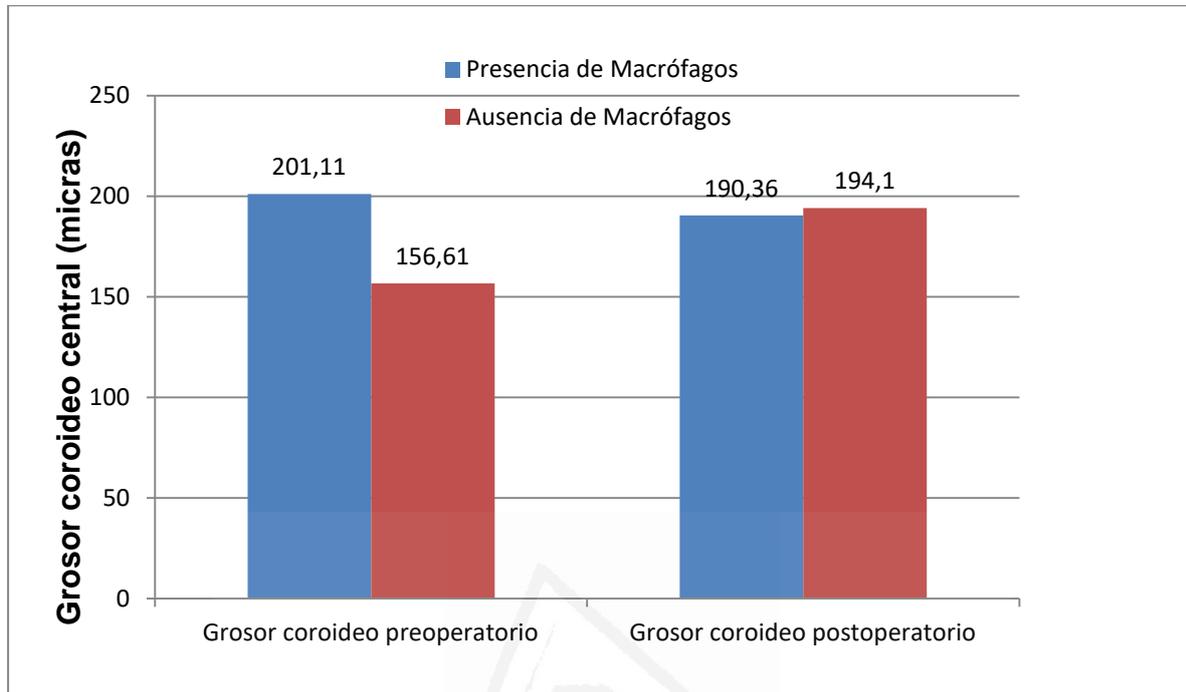
En el gráfico 29 se observó un menor GFC en el grupo de pacientes con presencia de macrófagos en las muestras de MER, tanto antes como después de la cirugía.

Gráfico 30. Relación entre la presencia de macrófagos y la MAVC antes y 3 meses después de la cirugía.



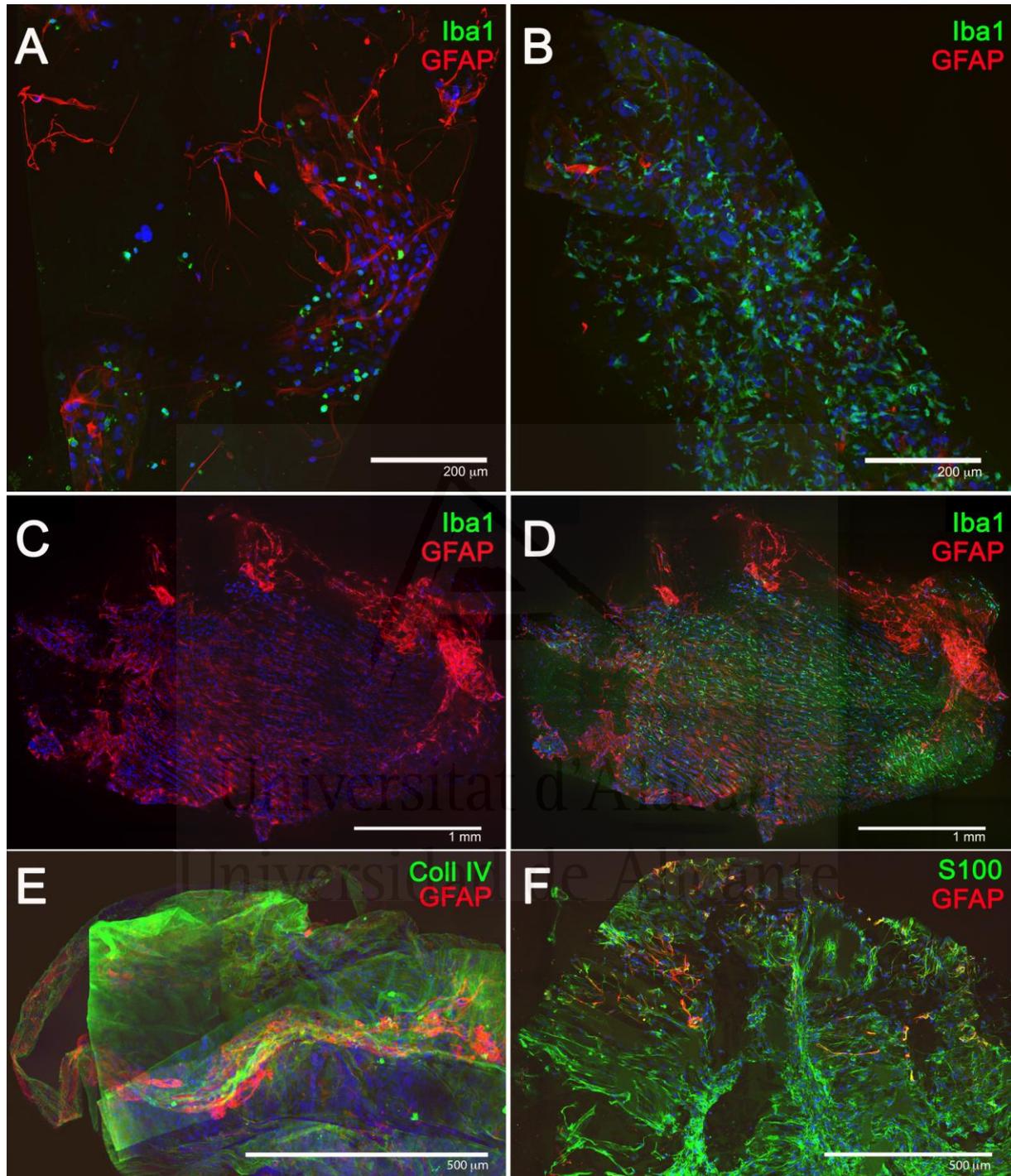
En el gráfico 30 se muestra que los pacientes que presentaron macrófagos en la MER tuvieron una mejor agudeza visual antes y después de la cirugía.

Gráfico 31. Relación entre la presencia de macrófagos y grosor coroideo central antes y 3 después de la cirugía.



El gráfico 31 muestra un mayor grosor coroideo preoperatorio en aquellos pacientes que presentaron macrófagos en la MER, además en el postoperatorio se evidenció una disminución de este grosor, justo lo contrario ocurrió en el grupo que no presentaron macrófagos, en los cuales apareció un incremento promedio del grosor coroideo central después de la cirugía.

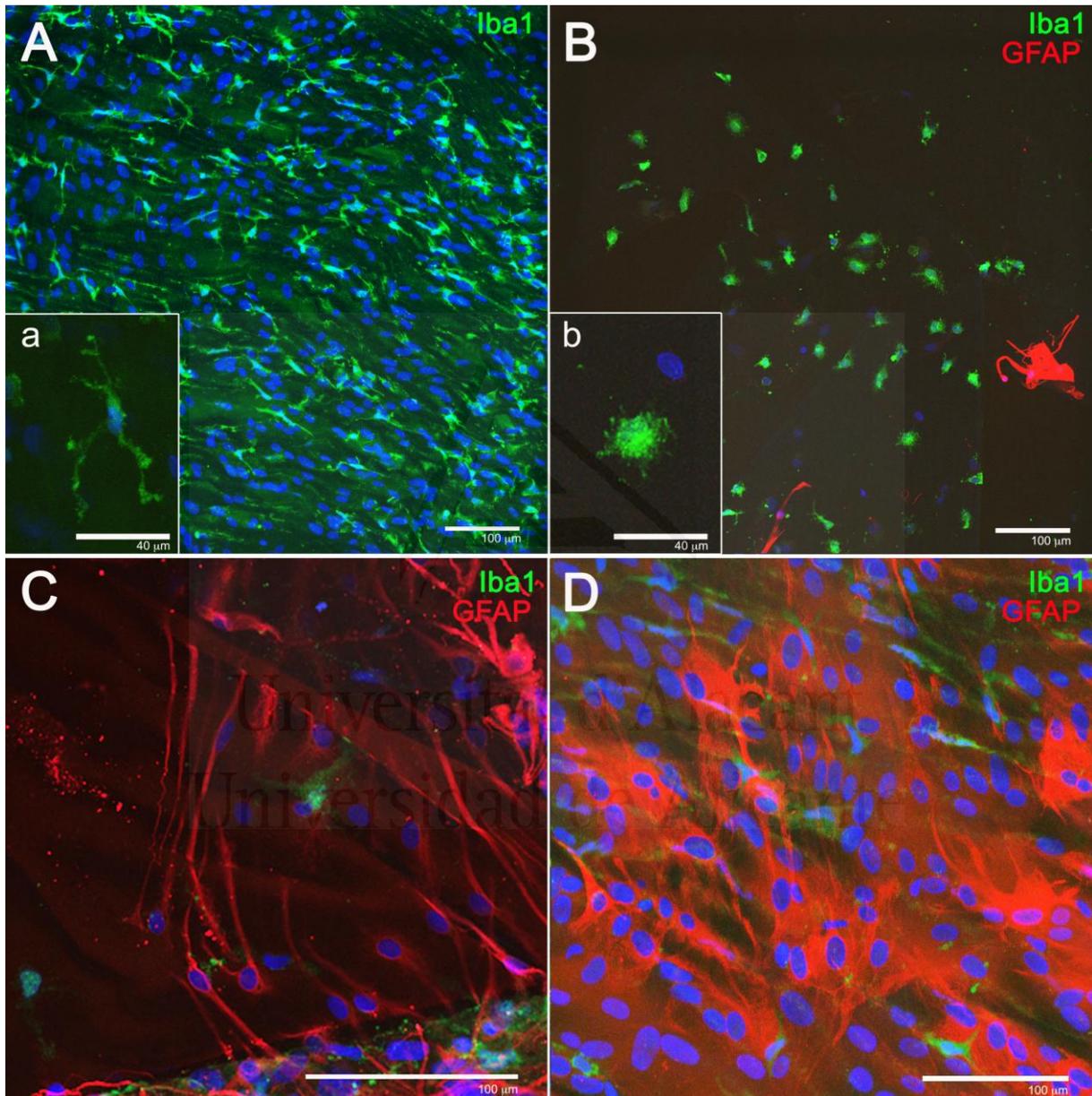
Figura 39. Membranas epirretinianas inmunomarcadas con diversos marcadores específicos



Se observa la distribución y número de células gliales marcadas con anticuerpos anti-GFAP (rojo) y células de la microglía/macrófagos marcadas en verde con anticuerpos anti-Iba1 (A-D). (E) El marcaje con anticuerpos anti-Colágeno IV (verde)

muestra la presencia de esta proteína en las MER. (F) Marcaje de células gliales con dos marcadores, anti-GFAP (rojo) y anti-S100b (verde).

Figura 40. Detalle de la morfología de las células presentes en las MER.



Marcaje con anticuerpos anti-GFAP (rojo) y anti-Iba1 (verde), para visualizar células gliales y células de la microglía/macrófagos, respectivamente. El marcaje desveló en algunas MER células Iba1+ con morfología similar a microglía (A, a) y macrófago (B, b). El marcaje con GFAP desveló células con morfologías similares a células de Müller (C) y astrocitos (D).

## ANÁLISIS MORFOLÓGICO DE LAS MER:

Para el estudio histológico de las MER, se realizaron marcajes inmunohistoquímicos con varios anticuerpos, con el fin de caracterizar el componente celular de las membranas.

La figura 1 muestra, en una visión panorámica, la distribución y número de células que se pueden encontrar en algunas de las MER analizadas. El inmunomarcaje con anticuerpos dirigidos frente a las proteínas GFAP e Iba1, marcadores específicos de células de la macroglia y microglia/macrófago, respectivamente, desveló diferencias en cuanto a la distribución de cada uno de estos tipos celulares en las MER. Observamos la existencia de diferencias claras entre las membranas en base a el número y distribución de estos tipos de poblaciones celulares (GFAP+ y Iba1+).

Hemos encontrado MER que presentaban poca cantidad de células Iba1+ (figura 1A), MER con un componente mayoritario de células Iba1+ y muy pocas células GFAP+ (figura 1B) y MER con gran cantidad de células tanto GFAP+ como Iba1+ (Figura 1C-D).

Otro de los componentes que confirmamos mediante inmunohistoquímica, fue la presencia de colágeno IV en las MER (figura 1E) como ya habían descrito previamente <sup>(206)</sup>. El marcaje de las células de la glía con dos marcadores, GFAP y S100 $\beta$  (Figura 1F) desveló dos poblaciones bien diferenciadas: una población de células GFAP+/S100+ y otra población de células GFAP-/S100+.

Para comprender mejor qué tipo de células forman las MER, estudiamos la morfología de las distintas células utilizando los anticuerpos dirigidos contra GFPA y Iba1. La figura 2 muestra los principales tipos morfológicos encontrados en las MER incluidas en este estudio. Por una parte, el marcaje con Iba1 desveló células con características morfológicas de microglía (Figura 2A, 2a), mostrando núcleos pequeños y prolongaciones finas, largas y ramificadas. Así mismo, también se observaron células Iba1+ con morfologías ameboides que asemejan, inequívocamente, a macrófagos (Figura 2B, 2b). Por otra parte, el marcaje con

GFAP reveló dos tipos básicos de morfología, unas células con morfología fusiforme, que recuerdan a la morfología de las células de Müller (Figura 2C), y otras células con una morfología estrellada, con numerosas prolongaciones de longitud variable y grandes núcleos, células con una elevada similitud a los astrocitos de la retina.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### Discusión de variables clínicas-epidemiológicas

En esta investigación se ha observado que el 58,8 % de los pacientes fueron hombres y el 41,2 % mujeres (ver tabla 1). En relación a esta descripción podemos decir que en la mayoría de los estudios internacionales se describe un leve predominio del sexo femenino sobre el masculino, aunque con diferencias estadísticas muy pequeñas.

Por el diseño de nuestro estudio, el cual no pretendía hacer un análisis de incidencia y prevalencia de la enfermedad, y al sólo incluirse en el mismo los pacientes con criterios de cirugía que deseaban someterse a tratamiento quirúrgico, no podemos afirmar que este predominio del sexo masculino sea real a nivel de toda la población, es por ello que creemos que no coincide con la prevalencia reportada por los diferentes estudios poblacionales ya publicados diseñados con el fin de esclarecer la prevalencia de esta patología según tipo de sexo.

En relación al sexo como posible factor de riesgo para desarrollar MER, algunos autores han descrito que el género femenino se asocia con un mayor riesgo de MER<sup>(1, 2, 3)</sup>, mientras que otros informes afirman que no se ha encontrado una diferencia específica de género para poder definir el sexo femenino como un factor de riesgo de desarrollo de MER<sup>(4,5, 8)</sup>.

En el Hisayama study<sup>(208)</sup>, se evaluó la prevalencia y los factores de riesgos de MER en una población de Japón, en este estudio de un total de 1765 personas estudiadas, 71 presentaron MER. En esta investigación se encontró una prevalencia de un 4,3% en mujeres y un 3,5% en hombres.

Con respecto a la edad, en nuestro estudio observamos un claro predominio de la MER en pacientes mayores de 70 años representando un 60,3% de nuestra muestra, siguiéndole en frecuencia el rango de pacientes entre 61 y 70 años con un 26,5 %. Es decir de un total de 68 pacientes el 86,8 % tenían una edad superior a los 60 años.

En un estudio observacional retrospectivo realizado en Corea del norte <sup>(209)</sup> donde evaluaron 14,772 sujetos mayores de 40 años desde el 2008 al 2012, 507 presentaron MER, de los cuales el 37,5 % fueron hombres y el 62,5 % mujeres. En este mismo estudio se realizó un análisis de regresión logística múltiple donde se evidenció que el sexo femenino no tenía una asociación significativa con la presencia de la MER como para poder establecer un posible factor de riesgo de la misma.

En el Beaver Dam Eye Study <sup>(65)</sup> se estudiaron 4926 personas en busca de presencia de MER, de las cuales 525 presentaron algún estadio clínico de MER representando una prevalencia de un 11,5 %, en dicho estudio se observó una frecuencia de MER muy similar en ambos sexos.

En el Blue Mountains Eye Study <sup>(9)</sup> donde se examinaron 3654 personas mayores de 48 años, se detectaron 243 pacientes con MER en los cuales sólo se apreció una prevalencia de MER de un 7,7% y un 6% en mujeres y hombres respectivamente.

En el "Los Angeles Latino Eye Study" <sup>(13)</sup>, de 6142 personas examinadas, 1105 fueron diagnosticadas de MER, de las cuales el 18,7% y el 18,2 % fueron mujeres y hombres respectivamente, sin existir un claro predominio del sexo femenino sobre el masculino.

En el Melbourne Collaborative Cohort Study <sup>(6)</sup>, donde se estudiaron 21241 personas de las cuales 1882 (8,9%) presentaron MER macular, la prevalencia de la misma no fue significativa entre hombres y mujeres, representando un 9,3% y 8,6 % respectivamente.

Diversos estudios <sup>(16, 208, 209)</sup> han demostrado la asociación entre la edad y la presencia de la MER. Esta asociación se cree que se deba al incremento del DVP que aparece con el envejecimiento.

Se ha descrito que durante el DVP pueden aparecer dehiscencias de la MLI, y residuos del humor vítreo que pueden permanecer en la superficie interna de la mácula. Se cree que el desarrollo de MER idiopática se debe fundamentalmente a las células gliales retinianas (astrocitos y células de Müller) y células del EPR. Sin

embargo, los miofibroblastos, fibroblastos, hialocitos y macrófagos también se han identificado en el examen histológico (15).

También con la edad avanzada comienza la aparición de cataratas en estos pacientes, los cuales se someten frecuentemente a tratamiento quirúrgico de las mismas. Este tipo de proceder también se ha demostrado por múltiples investigaciones como un factor favorecedor de la aparición de MER.

En relación a este tema, Jahn y cols <sup>(210)</sup> han reportado un incremento de la prevalencia de la MER 6 meses después de la cirugía extracapsular de la catarata de un 14,8 % hasta un 25, 3%. Estos autores explican que la cirugía de la catarata induce un DVP, el cual genera una tracción mecánica sobre la retina a nivel de la interfaz vitreoretiniana desencadenando la aparición de la MER por el supuesto mecanismo antes descrito.

Hoy en día a pesar de las novedosas técnicas empleadas en la cirugía de cataratas a través de microincisiones corneales y nuevos equipos de facoemulsificación, la incidencia de las MER posterior a este proceder se mantiene (209).

Con respecto a este tema también se cree que la presencia de la catarata puede provocar dificultades para una correcta visualización del fondo de ojo, impidiendo de esta forma el diagnóstico de una MER, fundamentalmente en estadios iniciales.

Después de la cirugía de la catarata se logra observar el fondo de ojo con mayor nitidez, facilitándose así la identificación de la MER. Por lo que esto podría ser otro factor que justificaría un incremento en el diagnóstico de MER después de la cirugía de cataratas. También hay que plantear que con la aparición de la OCT en los últimos tiempos, cada vez es más difícil que una MER macular no pueda ser diagnosticada en la consulta preoperatoria de catarata.

En el "Los Angeles Latino Eye Study" <sup>(13)</sup>, se observó un incremento de la MER desde un 10,1 % en personas entre 40 y 49 años de edad a un 35,7 % en personas con edades comprendidas entre 70 y 79 años.

Bae JH et al <sup>(211)</sup>, en un estudio de incidencia y factores de riesgos de MER durante 5 años, donde examinaron 2152 personas mayores de 50 años, detectaron la presencia de 82 pacientes con MER idiopática con una incidencia de un 3,8%. En dicha investigación demostraron a través de un análisis de regresión multivariado, que los factores con resultados estadísticamente significativos relacionados con la aparición de la MER fueron la edad avanzada y la presencia de hipercolesterolemia, este último factor también ha sido reportado por otros autores <sup>(6, 208)</sup>.

En relación con la hipercolesterolemia que en la mayoría de los casos está asociada también a la edad avanzada, se cree que incrementa la permeabilidad a nivel de las células endoteliales <sup>(212)</sup>; por lo tanto, en pacientes con hiperlipidemia, determinadas sustancias quimiotácticas del suero o del endotelio vascular pueden mediar la migración celular y la proliferación, promoviendo así el desarrollo de MER. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una relación significativa entre la hipercolesterolemia y la aparición de la MER <sup>(5,9)</sup>.

Existen otros factores asociados a la edad avanzada que han sido descritos como favorecedores para la aparición de las MER. En estos pacientes se observa con mayor frecuencia determinadas alteraciones metabólicas y osteomiarticulares; estas les obligan en muchos casos a llevar tratamiento sistémico con calcio. Algunos autores han descrito que un incremento en el consumo de calcio puede ser considerado como un factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad <sup>(209)</sup>.

Tajima y cols <sup>(213)</sup>, reportaron que la síntesis de colágeno disminuye en cultivos celulares bajo condiciones de hipercalcemia. La reducción de la síntesis de colágeno induce una mayor licuefacción vítrea, provocando con mayor facilidad la aparición de un DVP. Además el calcio también puede provocar cambios en la adhesión de moléculas a nivel de la interfaz vítreo-retiniana, incrementando a su vez la aparición del DVP y la posible formación de la MER.

Se ha descrito además que una alta ingesta de calcio puede facilitar la migración o la proliferación de componentes celulares implicados en la formación de MER <sup>(214)</sup>.

Sin embargo estas son meras hipótesis y se necesitan más estudios para poder demostrar el papel del calcio en la aparición de las MER.

Jong MK y cols <sup>(209)</sup>, han descrito también que una alta ingesta de calcio puede ser un factor de riesgo independiente para desarrollar MER, concluyendo que de demostrarse esta relación podría tener implicaciones clínicas importantes, ya que el calcio puede actuar como un nuevo objetivo terapéutico para la prevención de MER en el futuro.

En relación a la lateralidad, en nuestro estudio encontramos 48 pacientes (69,6%) con afectación unilateral, y en 20 pacientes (29,4 %) se observó la presencia de MER bilateralmente. De forma general incluyendo la afectación unilateral y bilateral, la presencia de MER en ojos derechos se observó en 36 (52,9 %) pacientes, y en ojos izquierdos en 32 (47,1 %) pacientes.

Con respecto a la bilateralidad, se ha descrito que la MER macular idiopática, es bilateral en aproximadamente 19-31%, y asimétrica en la mayoría de los casos <sup>(15)</sup>.

El Beaver Dam Eye Study <sup>(65)</sup>, fue un estudio poblacional relacionado con la prevalencia de la MER y otros factores asociados, en el cual se examinaron 4802 personas entre 43 y 84 años de edad. La aparición de MER en al menos un ojo fue de un 11,8 %, con una bilateralidad del 19,8% de los casos.

En el Melbourne Collaborative Cohort Study <sup>(6)</sup>, se reportó una bilateralidad del 22.6%. Así mismo en el "Los Angeles Latino Eye Study" <sup>(13)</sup>, y en el Handan Eye Study <sup>(17)</sup> la bilateralidad fue del 19,9 % y 20,3 % respectivamente.

El Blue mountains eye study <sup>(9)</sup>, describió una cifra superior de bilateralidad llegando a reportar un 31%.

El estímulo que desencadena la formación de las MER aún no está muy bien dilucidado. El DVP se cree que juega un papel importante en la fisiopatología de esta entidad <sup>(28,29)</sup>, aproximadamente un 75% de MER han sido encontradas en ojos con DVP <sup>(30,31)</sup>.

## **DVP y MER**

En nuestro estudio se observó la presencia de un DVP parcial en 7 pacientes (10,3%) y un DVP total en 61 pacientes (89,7%). Estos resultados están relacionados fundamentalmente con la edad avanzada de la mayoría de los pacientes y el hecho que en 42 pacientes (61,8%) (ver tabla 3) se había recogido el antecedente de haber sido operados de catarata senil del ojo afectado con MER, ambos elementos son considerados factores de riesgos para producir un DVP con el porcentaje que se ha obtenido en nuestra muestra.

Hoy en día no se conoce exactamente el estímulo capaz de desencadenar el origen de la MER, aunque se describe la presencia del DVP de hasta un 90% de pacientes con MER idiopáticas, por lo que se cree que este puede tener un papel importante en la formación de las mismas <sup>(39)</sup>. La licuefacción vítrea con acumulación de líquido delante de la mácula, las diferentes adherencias entre la corteza vítrea posterior y la MLI, la vitreosquisis del vítreo posterior y restos de vítreo adherido a la MLI también pueden estar relacionados con el origen de las MER <sup>(39)</sup>.

En el caso de las MER idiopáticas existe un predominio de las células gliales de la retina que han emigrado supuestamente a través de roturas de la MLI, proliferando en la superficie interna de la MLI. Se cree que estas roturas pueden ser secundarias al DVP <sup>(40)</sup>. Existen dos tipos principales de proliferación epimacular: tipo 1: es más celular, conteniendo astrocitos, miofibroblastos, fibrócitos, macrófagos y células del EPR junto con células gliales <sup>(41)</sup>, el tipo 2: supera la superficie de la MLI y consiste en una capa de células gliales que producen colágeno IV <sup>(41)</sup>.

El tipo 1 se observa con mayor frecuencia, y la acción de las células contráctiles, son responsables del desarrollo de complicaciones relacionadas con la tracción <sup>(41)</sup>. En este tipo la proliferación epirretiniana suele estar localizada en la mácula y frecuentemente tiene una estrecha relación con la fovea. Esta MER puede presentarse como un brillo celofánico en la superficie de la retina, que con el transcurso del tiempo se vuelven muy reflectante y engrosadas.

En las MER secundarias a desgarros de retina, se cree que pueden estar relacionadas con proliferación de células del EPR que han emigrado a través de las

roturas de la MLI, este tipo de mecanismo es similar al que aparece en las MER secundarias a criocoagulación retiniana <sup>(19)</sup>.

Los procesos inflamatorios intraoculares pueden producir MER con cierta frecuencia, se cree que el estímulo inflamatorio desencadenado por los diferentes mediadores pro-inflamatorios podrían ser el causante de la proliferación celular y la formación de MER en estos pacientes (42).

Numerosas teorías han intentado explicar la asociación entre el DVP y la aparición de MER idiopática. Clásicamente es aceptada la teoría relacionada con la aparición de microdesgarros o roturas en la MLI producidos por el DVP, los cuales permiten una migración celular sobre la superficie interna de la retina a través de estas roturas para formar lo que se conoce como MER idiopática <sup>(1, 215)</sup>.

Sin embargo esta teoría no ha sido aceptada del todo, por demostrarse que estos desgarros de la MLI en los pacientes con MER son infrecuentes <sup>(216)</sup>.

Otra alternativa a la teoría anterior es la que propone la definición de DVP anómalo <sup>(41)</sup>. Este ocurre cuando la licuefacción vítrea supera el debilitamiento de la adhesión vitreoretiniana, resultando en vitreosquisis y tracción vítreo-retinal <sup>(217)</sup>.

Cuando se produce vitreosquisis, quedan restos del vítreo cortical en la región premacular <sup>(218)</sup>, debido a la tracción vítreo-retinal se induce una producción de citoquinas, como el factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento nervioso, que estimulan la proliferación de las células vítreas residuales que se habían depositado en el área macular. Además las células vítreas residuales pueden promover la migración celular o la proyección de procesos celulares a través de la MLI.

La precisa identificación de las células y linajes celulares implicados en la patogénesis de las MER idiopáticas se ha visto obstaculizada por la capacidad de estas células de transdiferenciarse <sup>(219)</sup>. Se cree que las células gliales predominan en las MER idiopáticas en estadios iniciales <sup>(84)</sup>. Sin embargo el papel exacto asociado a estas células aún está por dilucidar; hay evidencia de que estas células se derivan de células de Müller o astrocitos <sup>(84, 123, 220)</sup>.

Se han identificado hialocitos, probablemente procedentes de restos vítreos corticales después de un DVP anómalo. Se cree que la transdiferenciación de hialocitos puede desempeñar un papel importante en la formación de MER <sup>(123, 221)</sup>.

El papel de los macrófagos en la patogénesis de las MER idiopáticas tampoco se ha determinado del todo; se describe que los hialocitos son del mismo linaje celular que los macrófagos, y que algunas células gliales son macrófagos especializados <sup>(221, 222)</sup>.

Las MER celofánicas son finas y presentan fibrillas que pueden llegar a medir entre 6 nanómetros (nm) a 15 nm, mientras que en la fibrosis macular o pliegues maculares, las fibras son más gruesas, las cuales pueden medir desde 18 nm hasta 56 nm <sup>(223)</sup>.

Los componentes de la matriz extracelular que se han descrito en las MER idiopáticas incluyen colágeno I, II, III, IV y VI, fibronectina y laminina <sup>(223, 224, 225)</sup>.

Los colágenos tipo III y IV, fibronectina y laminina están presentes tanto en MER idiopáticas tempranas como en las MER tardías o avanzadas <sup>(223)</sup>. Se ha demostrado que las MER contienen gran cantidad de colágeno VI <sup>(223)</sup>. Este último presumiblemente ancla la MER con la MLI.

La presencia de células del EPR en las MER es otro tema de debate. Actualmente existe evidencia de que las células del EPR solo pueden encontrarse en las MER secundarias a desprendimiento de retina <sup>(226, 227)</sup>.

Relacionado con la fisiopatología de las MER idiopáticas se cree que los fibroblastos probablemente contribuyan a la patogénesis de las MER a través de la producción de colágeno <sup>(228)</sup>.

Otro elemento importante en la fisiopatología de esta entidad es la presencia de miofibroblastos, posiblemente hialocitos, células de Müller o células epiteliales de los pigmentos retinianos <sup>(223, 228, 229, 230)</sup>. Los miofibroblastos pueden depositar colágeno, secretar proteínas contráctiles e inducir una contracción intracelular que podría explicar las propiedades contráctiles de las MER idiopáticas en estadios avanzados.

La producción y remodelación de la matriz extracelular también juega un papel importante en la patogénesis de las MER. En el DVP anómalo, la matriz extracelular temprana de la MER idiopática está compuesta principalmente por colágeno tipo II. La ultraestructura de las MER está caracterizada por una red densa e irregular de fibrillas extracelulares orientadas al azar <sup>(231)</sup>. El diámetro de estas fibrillas varía en función del estadio evolutivo de la propia MER, lo que sugiere que existen diferencias en la composición de colágeno.

Se ha demostrado también que la fibrosis macular prerretiniana contiene grandes cantidades de colágeno tipos I y II <sup>(231)</sup>. Los tipos de colágeno I y II, supuestamente forman la mayor parte de la matriz extracelular en las MER avanzadas o tardías. Se cree que las distorsiones retinianas inducidas por la contracción de la MER son la razón primaria para la disminución de visión producida por estas.

### **SD-OCT y MER**

En relación al tipo de MER según clasificación de Takashi y cols <sup>(26)</sup> por OCT, en nuestra investigación observamos la presencia de MER con adherencia completa y desaparición de depresión foveal en 52 pacientes (76,5 5%). En orden de frecuencia le siguió la MER con adherencia parcial, presente en 11 pacientes (16,2%). Con una menor frecuencia se encontró la MER con adherencia completa y depresión foveal en solamente 3 pacientes (4,4%).

Por último la aparición de pseudoagujeros maculares (PAM) se observó en 2 pacientes (2,9%). El PAM <sup>(69)</sup> es otro hallazgo que puede asociarse a las MER, estos aparecen a nivel foveal debido a la contracción de la MER con verticalización de las “paredes” de la fovea con forma cilíndrica, y capas de la retina externa conservadas. Se ha reportado una prevalencia de PAM entre un 8 y 20 % en pacientes con MER <sup>(70,71, 72)</sup>.

El PAM es una lesión que primero fue descrita mediante biomicroscopía y luego ha sido redefinida mediante OCT. Esta última ha permitido esclarecer las diferencias morfológicas existentes entre el pseudoagujero macular y los agujeros lamelares.

La mejora de los nuevos sistemas de OCT de alta resolución han revelado detalles con respecto a las características morfológicas de los PAM y los agujeros lamelares. Witkin y cols <sup>(226)</sup>, reportaron casos que podrían clasificarse como PAM, pero que en la OCT de alta resolución, presentaban un contorno foveal irregular y cierto grado de separación de capas de retina interna y externa a nivel foveal.

Estos autores <sup>(226)</sup> denominaron a estos casos, agujeros lamelares, aunque reconocen que puede ser fácil confundir su definición con la de los PAM. Por lo tanto la definición de agujero lamelar por OCT puede ser una subcategoría de PAM en los que existe una separación lamelar de capas internas y externas.

En nuestro estudio se observaron 9 agujeros lamelares (13,2%) confirmados por SD-OCT (ver tabla 5).

Gass en 1975 <sup>(20)</sup>, describió el agujero lamelar como una un defecto parcial de capas retinianas a nivel macular, resultante de un edema macular cistoide producido por rotura del techo de los quistes.

En relación con la asociación entre los agujeros lamelares y la MER, Haouchine y cols <sup>(69)</sup>, reportaron la aparición de MER en un 62% de 29 pacientes portadores de agujeros lamelares estudiados con OCT.

Hoy en día con el desarrollo de la SD-OCT de alta resolución aparece la nomenclatura de proliferación epirretiniana asociada al agujero lamelar (PEAAL) para caracterizar una capa homogénea gruesa de material moderadamente reflectante en el borde de los agujeros lamelares maculares <sup>(226)</sup>. En contraste a la MER de pseudoagujeros maculares, la PEAAL no muestra signos comunes de tracción en capas retinianas.

Govetto y cols <sup>(227)</sup>, en el año 2016 publican un estudio donde realiza una caracterización por SD-OCT de los posibles tipos de agujeros lamelares. En el mismo identifican dos subtipos diferentes de agujeros lamelares: el primero que denomina traccional y un segundo que denomina degenerativo.

El agujero lamelar traccional lo caracterizan como una separación de la retina neurosensorial entre las capas plexiforme externa y nuclear externa. Estos casos también pueden presentar la capa de los elipsoides intacta y tracción vítreomacular (227).

El agujero lamelar degenerativo se asocia a la presencia de cavitación intraretiniana que podría afectar a todas las capas de la retina. También puede estar asociado a alteraciones a nivel de la zona de los elipsoides y a proliferación epirretinal. Su patogénesis aunque crónica y progresiva sigue siendo desconocida.

Govetto y cols (227) en este estudio también reportan un grupo de pacientes que presentan características de agujero lamelar tipo traccional y tipo degenerativo.

Con respecto a la distribución de pacientes según estadio evolutivo por SD-OCT según clasificación de Govetto A y cols (144), en nuestro estudio encontramos 7 pacientes (10,3%) con estadio 1, 16 pacientes (23,5%) con estadio 2, 27 pacientes con estadio 3 (39,7%) y 18 pacientes con estadio 4 (26,5 %).

Govetto y cols (144), evaluaron 194 ojos pertenecientes a 172 pacientes portadores de MER idiopáticas, en la cual se observaron 43 ojos (22,1%) con estadio 1, 88 ojos (45,4%) con estadio 2, 51 ojos (26,3%) con estadio 3 y 12 ojos (6,2 %) con estadio 4.

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por Govetto A y cols (144) podemos decir que en nuestro caso el estadio de la MER por SD-OCT más frecuente fue el estadio 3, seguido del estadio 4. Este último estadio a su vez fue el más infrecuente en la investigación de Govetto A y cols (144), representando solamente un 6,2 % de los ojos, a diferencia del 26,5 % de los ojos encontrados en nuestro estudio.

Esta mayor frecuencia de estadios avanzados en muestra está en estrecha relación con una mayor distorsión anatómica y presencia de biomarcadores de posible mala

recuperación visual en el post operatorio, como son la presencia de alteraciones significativas de capas retinianas internas y externas y capas foveales CFEIC presentes en la mayoría de estos pacientes.

El estadio evolutivo observado por la SD-OCT depende en gran medida del estrés generado por la tracción que puede producir la MER sobre la retina, el cual afecta en muchos pacientes varias capas de la misma, causando un amplio espectro clínico de complicaciones maculares que van desde un incremento del grosor retinal con o sin esquisis macular, distorsión de capas internas y externas, hasta la formación de defectos maculares parciales o completos.

Es importante una adecuada clasificación anatómica de la MER y su repercusión sobre la mácula, pues de sobra es conocida la gran relación existente entre estructura y función a este nivel, la cual se traduce en una disminución de la visión en la mayoría de los pacientes que presenten algún tipo de alteración anatómica.

Diferentes causas de reducción de la agudeza visual en pacientes con MER han sido descritas, las cuales incluyen distorsión macular y / o edema, disrupción de capas externas incluyendo alteraciones en la longitud de los segmentos externos de los fotorreceptor <sup>(228, 229)</sup>

Las alteraciones a nivel de capas internas retinianas presentes, fundamentalmente en pacientes con estadio 3 y 4 según clasificación descrita por Govetto A y cols <sup>(144)</sup>, juegan un papel primordial en la pérdida de agudeza visual en estos pacientes, pues las capas más proximales generalmente son la primera zona afectada por el estrés mecánico producido por la MER.

El engrosamiento complejo de la capa plexiforme interna y de las células ganglionares también se ha asociado significativamente con la reducción de la agudeza visual según varios estudios <sup>(230)</sup>.

La presencia de CFEIC constituyen el elemento más importante relacionado con el esquema de clasificación propuesto por Govetto A y cols <sup>(144)</sup> basado en SD- OCT,

considerando las mismas como importantes biomarcadores de predicción de función visual post cirugía.

En nuestro estudio la presencia de CFEIC se observó en 46 ojos (67,6%). Govetto A y cols <sup>(231)</sup> en otro estudio relacionado con el significado anatómico y funcional de las CFEIC en ojos con MER idiopáticas donde estudiaron 111 ojos de 107 pacientes, en el cual encontraron que 56 ojos (50,4%) presentaron CFEI. En nuestra muestra la mayor frecuencia de CFEIC (67,6%) se debe en gran medida al predominio de ojos con MER con estadios avanzados de las mismas según clasificación por SD-OCT <sup>(144)</sup> descrita con antelación.

Para intentar comprender la descripción de CFEIC, tenemos que decir que se cree que una lesión a nivel retinal puede activar las células de Müller por diversos mecanismos, generando diversas señales que llevan a la proliferación y migración o gliosis reactiva <sup>(232)</sup>. Investigaciones experimentales in vitro en modelos animales, han demostrado que las células de Müller pueden activarse y proliferar en respuesta al estrés traccional sobre la retina <sup>(233)</sup>. También se han encontrado altos niveles de proteína quinasa regulada por señal extracelular (KRE) en la capa nuclear interna de retinas de cobaya y ratas después del estiramiento mecánico <sup>(233)</sup>. La KRE es una proteína que regula la proliferación de células de Müller y la neuroprotección <sup>(234)</sup>.

Según esta hipótesis, en el contexto de una MER, el desarrollo de CFEIC puede ser el resultado de la combinación del desplazamiento físico de las capas internas de la retina y proliferación de células de Müller.

Govetto y cols <sup>(144)</sup> explican que en los estadios 3 y 4, la CFEIC se interpone entre la luz aferente y los fotorreceptores, pudiendo obstruir o degradar la imagen visual proyectada en los fotorreceptores conos. Por otra parte, el desplazamiento crónico de las capas de la retina puede causar daño y deformación de los fotorreceptores, lo que contribuye a las alteraciones visuales y la distorsión en los ojos con MER.

En nuestra muestra la mayoría de pacientes presentaban estadios avanzados de MER como reflejan los resultados analizados anteriormente. Este hecho también se

puede explicar por el propio diseño de la investigación, incluyéndose en la misma solo aquellos pacientes con criterios de cirugía de MER que aceptaron el tratamiento quirúrgico.

### **VPP 23G vs VPP 23G más cirugía de catarata y su relación con la MAVC**

En nuestro estudio de un total de 68 ojos incluidos, 42 (61,8%) de los ojos tenían como antecedentes haber sido intervenidos de catarata en el ojo afecto con MER, por lo cual a este grupo de pacientes se le realizó solamente una VPP 23G con levantamiento de la MER y MLI previa tinción con azul dual.

En 26 de los ojos (38,2 %) se observó algún tipo de catarata en el ojo afecto con MER en el momento del diagnóstico. Este hecho está relacionado con la edad avanzada de los pacientes de nuestra muestra. En este grupo de pacientes se decidió la realización de cirugía combinada que incluía facoemulsificación de la catarata, colocación de LIO en saco capsular y realización de VPP 23G con levantamiento de MER y liberación de MLI previa tinción con Azul dual.

Al realizar una comparación en relación con la recuperación de la MAVC postcirugía tanto en el grupo al cual se le realizó cirugía combinada (facoemulsificación con LIO en saco capsular más VPP 23G) como el grupo en el cual solo se le realizó VPP 23G (pacientes pseudofáquicos), encontramos una importante recuperación de la MAVC con resultados significativos ( $p$  0,011) en ambos grupos a los tres meses de la cirugía.

Diversos estudios coinciden con estos resultados <sup>(235, 236)</sup>, remarcando la utilidad de la cirugía combinada en la reducción de costes y evitando una posible segunda cirugía (para extraer la catarata en un segundo tiempo) a la mayoría de estos pacientes que de por sí ya presentan una edad avanzada con los riesgos que esto implica.

Con respecto a este tópico queremos plantear que en el caso de pacientes con cataratas y MER o pacientes con MER mayores de sesenta años, según lo

reportado en la literatura, se debe evaluar la realización de una cirugía combinada de facoemulsificación con implante de LIO en saco capsular y VPP, de esta forma se garantiza una recuperación visual precoz y se evita una segunda cirugía para extraer la catarata <sup>(159, 174)</sup>. Este tipo de cirugía no genera más riesgo que ambas cirugías por separadas.

En los pacientes fáquicos, la progresión de la catarata es una complicación postoperatoria frecuente de la VPP con una incidencia alta (79% -84%), estos pacientes necesitan un segundo procedimiento quirúrgico en los próximos meses a la vitrectomía <sup>(237)</sup>.

Realizar una cirugía combinada de faco-vitrectomía evita que los pacientes fáquicos tengan complicaciones probables relacionadas con la cirugía posterior, y permite que la vitrectomía periférica sea más fácil sin afectación del cristalino <sup>(238)</sup>. Además, este enfoque proporciona una visualización más clara durante la cirugía y se describe que es más rentable <sup>(239)</sup>. A pesar de estas ventajas, la cirugía combinada no está exenta de limitaciones, incluido un aumento del tiempo quirúrgico, más inflamación postoperatoria y dificultad de facoemulsificación en el momento de la cirugía de faco vitrectomía <sup>(240)</sup>.

Relacionado con el tratamiento quirúrgico de las MER tenemos que decir que desde que Machemer (157) realizó la primera VPP para tratar esta entidad en 1978 y a pesar de los avances tecnológicos con el paso de los años, este tipo de cirugía aún se mantiene como la técnica de elección en el tratamiento quirúrgico de las MER, con algunas modificaciones del mismo a través de los años.

La técnica quirúrgica más usada universalmente para el tratamiento de las MER idiopáticas es la VPP utilizando tres vías de entrada, la cual puede realizarse con diferentes sistemas relacionados con el calibre de los puertos de entrada e incisiones esclerales existentes en el mercado, los cuales pueden ser: 20G, 23G, 25G, 27G.

Actualmente a nivel universal se coincide en el uso de sistemas de menor calibre para la realización de la VPP, como lo son el 23G, 25G, 27G, para realizar una VPP

que no sea muy amplia <sup>(170, 171-173)</sup>, disminuyendo de esta forma las complicaciones y tiempo quirúrgico así como garantizar una recuperación más rápida después de la cirugía.

### **Utilización de Triamcinolona intravítrea al final de la VPP**

En este apartado es importante remarcar que existen muchos pacientes que pueden presentar un edema macular asociado a la MER en el preoperatorio, en estos casos el empleo de Triamcinolona IV al concluir la cirugía facilita la recuperación visual según algunos estudios <sup>(175)</sup>.

Con respecto a lo anterior en nuestra investigación encontramos dos grupos de pacientes, un grupo conformado por 30 pacientes (44,1) %, en el cual se empleó 8mg de Triamcinolona (triescence) IV al final de la cirugía. El segundo grupo estuvo compuesto por 38 paciente (55,9%) en el cual no se empleo Triamcinolona en cavidad vítrea al finalizar la cirugía.

La variable primordial para considerar el uso de Triamcinolona en cavidad vítrea al final de la cirugía fue la presencia de edema macular durante la consulta preoperatoria.

Tenemos que decir que en nuestro estudio a pesar que existió una recuperación anátomo-funcional en aquellos pacientes tratados con Triamcinolona IV, la recuperación de la MAVC a los tres meses del postoperatorio no fue significativa ( p 0,068).

En relación a este tema queremos plantear que la intervención quirúrgica en este tipo de pacientes no siempre da como resultado una mejoría visual, y un evento adverso que podemos encontrar con cierta frecuencia es la persistencia o el desarrollo de edema macular post cirugía (241).

La frecuencia de esta complicación es muy variable, en un informe revisado se llega a describir hasta un 64% de los pacientes estudiados en el periodo postoperatorio <sup>(242)</sup>. Aunque, hay que plantear que frecuentemente este edema macular postquirúrgico suele resolverse espontáneamente dentro de unos pocos meses después de la cirugía.

Se ha demostrado que el Acetónido de Triamcinolona intravítreo puede ser beneficioso en el tratamiento del edema macular cistoide (EMC) después de la cirugía de cataratas <sup>(243)</sup>, y de manera similar, el uso concomitante de Triamcinolona IV al completar la VPP para el tratamiento de MER se ha empleado para acelerar la mejoría anatómica y funcional de estos pacientes después de la cirugía <sup>(244)</sup>.

La fisiopatología del edema macular después de la cirugía vitreoretiniana no está bien clara actualmente. El EMC puede ser el resultado de las fuerzas de tracción desarrolladas por la MER sobre la mácula. Posiblemente, esto podría iniciar una respuesta inflamatoria, tal vez intensificada por la eliminación del vítreo, alteraciones en la presión parcial de oxígeno, y el trauma quirúrgico asociado con la eliminación de MER y MLI. También se cree que la vía común final en el desarrollo de EMC es la descomposición de la barrera hematoretiniana <sup>(244, 245)</sup>.

Se ha demostrado que los esteroides desempeñan un papel importante en la estabilización de la barrera hematoretiniana <sup>(246)</sup>. Además, la triamcinolona IV ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio, por lo cual ha sido utilizada con éxito para tratar el EMC secundario a oclusión de vena central de la retina, uveítis, edema macular diabético, EMC postcirugía de cataratas entre otros <sup>(243, 244)</sup>.

Konstantinidis y cols <sup>(244)</sup>, han defendido el uso de Triamcinolona IV como terapia adyuvante con VPP en el tratamiento quirúrgico de las MER idiopáticas, como herramienta para una mejor recuperación anátomo-funcional después de la cirugía. Estos autores, especulan sobre el mecanismo de acción de la Triamcinolona, sugiriendo que la misma ayuda a incrementar la reabsorción de fluidos a nivel de los espacios retinianos además de promover activamente una regulación sobre el factor de crecimiento endotelial vascular, disminuyendo su producción.

También hay que decir que el empleo de Triamcinolona IV al final de la cirugía de la MER no está exenta de riesgos y complicaciones, como son: elevación de la presión intraocular, formación de cataratas, endoftalmitis entre otras <sup>(244, 247)</sup>.

## Evaluación anátomo-funcional

Los principales resultados de esta investigación están relacionados con el análisis anátomo-funcional antes y después de la cirugía, utilizando para ello diferentes biomarcadores aportados por la SD-OCT y su posible repercusión sobre la agudeza visual.

Comenzaremos a analizar el comportamiento de la MAVC globalmente sin especificar grupos de estudios, los cuales analizaremos posteriormente. En el gráfico 1 observamos una comparación entre la MAVC al diagnóstico, al mes y a los tres meses después de la cirugía. La media de la MAVC al diagnóstico fue de 0.31, llegando a alcanzar una media de 0.62 a los tres meses del postoperatorio. Una vez empleado el Test de Friedman para intentar evaluar el grado de mejoría de la MAVC post cirugía, encontramos que la mejoría de la MAVC fue significativa ( $p < 0,001$ ) después de la cirugía en comparación con el preoperatorio, ya sea al comparar la MAVC del diagnóstico con la del mes del postquirúrgico o con la obtenida a los tres meses. También, al realizar una comparación entre la MAVC al mes y a los tres meses post cirugía, observamos resultados de mejoría significativos con valores de  $p < 0,001$ .

Resultados similares han sido reportados por Dawson y otros autores <sup>(248)</sup>, los cuales realizaron un estudio prospectivo desde el 2001 hasta el 2011, donde evaluaron 237 pacientes operados de MER a través de VPP. En este estudio de un total de 165 (69.6%) pacientes evaluados, se observó una mejoría de MAVC luego del procedimiento; 36 (15,2%) no tuvieron cambios y 36 (15,2%) tuvieron una MAVC peor después de la intervención quirúrgica. La MAVC preoperatoria media para aquellos pacientes cuya visión empeoró fue de 0,4 según cartilla de Snellen. Los datos demográficos de este grupo fueron similares a aquellos cuya visión permaneció igual o mejoró. Ochenta pacientes (34%) mostraron una mejora en la MAVC en más de tres líneas. Un total de 168 pacientes (70,8%) lograron una MAVC postoperatoria de 0,3 o más, y 135 pacientes (57.0%) tuvieron una MAVC postoperatoria de 0,5 o más según cartilla de Snellen.

Batman C y Citirik M <sup>(249)</sup>, publicaron una investigación en el 2017, en la cual evaluaron el impacto anatómico y funcional de la VPP 23G con levantamiento de la MER y liberación de la MLI en pacientes con diferentes estadios evolutivos de la MER idiopática. En este estudio, se analizaron 71 ojos de 71 pacientes a los que se les realizó VPP 23G sin sutura. El período medio de seguimiento fue de 14 meses. Los casos se dividieron en dos subgrupos, uno conformado por pacientes con maculopatía en celofán (MC) y otro por pacientes con pliegue macular (PM). En dicho estudio se observó una mejoría en la MAVC postoperatoria, así como una disminución en el grosor foveal central (GFC) en ambos grupos (ambos fueron estadísticamente significativos,  $p = 0,001$ ).

En comparación entre estos dos grupos, se encontró que hubo una mayor recuperación de la MAVC y GFC en el grupo MC que en el grupo PM ( $p = 0,01$ ). Además, los hallazgos del fondo de ojo postoperatorio con respecto a las alteraciones de EPR y el edema macular fueron significativamente mayores en el grupo de PM en comparación con el grupo MC ( $p = 0,01$ ). En este estudio se concluyó que la cirugía de MER con liberación de la MLI puede conducir a una reducción significativa de GFC y mejoría significativa de la MAVC en pacientes con MER.

En relación a los posibles factores predictivos de MAVC después de la cirugía de MER por VPP, hemos encontrado un metanálisis <sup>(250)</sup> publicado en el año 2015, cuyo objetivo principal fue revisar el estado del arte en relación a este tema. En el mismo se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos de PubMed y Embase. En total, se obtuvieron 1927 estudios, de los cuales 35 fueron potencialmente elegibles. Diecinueve estudios fueron de calidad adecuada en términos de sesgo. La MAVC preoperatoria, el GFC y la integridad de IS/OS en la OCT fueron los factores que se estudiaron con mayor detalle en las diferentes publicaciones. Otros factores preoperatorios estudiados fueron la gravedad de la metamorfopsia, autofluorescencia de fondo y electroretinograma multifocal.

Esta publicación <sup>(250)</sup> evidenció que en la literatura actual, la MAVC preoperatoria es la única variable asociada de manera constante con la MAVC postoperatoria. La

integridad IS / OS en la OCT está probablemente asociada, y la gravedad de la metamorfopsia, la integridad de los segmentos externos de los conos y la autofluorescencia de fondo posiblemente estén asociados con la MAVC postoperatoria.

Según esta revisión el GFC no está asociado con la MAVC postoperatoria. También se concluye expresando que se necesitan más estudios con una calidad metodológica adecuada para confirmar estos hallazgos. Por lo tanto, todavía se espera un modelo de predicción general, que incluya diferentes parámetros.

Un factor relacionado con la recuperación funcional de este tipo de pacientes, que aún se encuentra en debate, es la liberación o no de la MLI durante la cirugía. En nuestra investigación al 100% de los pacientes se le extrajo la MER y se liberó la MLI. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la VPP como tratamiento de las MER, obteniéndose una mejoría visual significativa después de la misma, reportándose una tasa de recidiva de MER menor del 10 % en la mayoría de las investigaciones <sup>(190, 251)</sup>.

Para reducir este riesgo de recurrencia se ha introducido en los últimos años la liberación de la MLI a nivel macular, reportándose resultados significativos de recuperación visual y disminución de la tasa de recidiva <sup>(167, 252)</sup>. Sin embargo, la MLI es considerada una lámina basal que conecta con los pies de las células de Müller, y su remoción podría ser responsable de un daño anátomo-funcional a través de un claro mecanismo traumático sobre estas células (253, 254).

De hecho se han descrito pequeños cambios anatómicos en el área de pelado de la MLI, provocando que la retina de dicha área tenga una apariencia de disociación de capas de fibras nerviosas retinianas <sup>(255, 256)</sup>. Sin embargo, aún no está muy claro por qué el pelado de la MLI puede inducir alteraciones funcionales en la retina.

Intentado esclarecer este tópico, Ripandelli G y cols <sup>(150)</sup> realizaron una investigación en 60 ojos pertenecientes a 60 pacientes. A un grupo de 30 ojos se les realizó pelado de la MLI y a otro grupo de 30 ojos no se le realizó dicho pelado. Se empleó

la microperimetría MP1 para realizar un mapeo cuantitativo funcional del área macular. En ambos grupos se observó una mejoría de la MAVC significativa con resultados de recuperación similares. También en ambos grupos se observó una recuperación de la sensibilidad retiniana macular demostrada por microperimetría. Sin embargo, se evidenció una recuperación más temprana de la sensibilidad retiniana dentro de los 12 grados centrales en el grupo donde no se liberó la MLI en relación con el grupo de pacientes en el cual se realizó el pelado de la misma.

Como posible explicación a lo anterior tenemos que remitirnos a la propia función de la MLI en la retina. Wollensak y cols <sup>(257)</sup> observaron una remarcable plasticidad de la MLI con una importante función biomecánica sobre la retina, proporcionándole ciertos mecanismos de protección contra la formación de desgarros.

Durante el pelado de la MLI no sólo se remueve la membrana basal de las células de Müller, también es capaz de afectarse los pies de estas células, los cuales están en contacto con las fibras nerviosas <sup>(258)</sup>.

Recordar también que las células de Müller a nivel de los conos forman la base de la fovea, sirviendo como puntos de unión de fotorreceptores en la foveola con importante función estructural de la misma, por lo tanto cualquier alteración de estas células podría repercutir en la función visual de forma directa <sup>(259, 260)</sup>.

Clark y cols <sup>(261)</sup>, describen la presencia de edema a nivel de las capas de fibras nerviosas retinianas durante el postoperatorio de pacientes a los cuales se les ha realizado un pelado de la MLI.

Otro factor descrito en la literatura que podría producir toxicidad macular y disminución de la agudeza visual está relacionado con el efecto de las tinciones empleadas para lograr una mejor visualización de las MER y las MLI. Hoy en día se cree que la única tinción capaz de tener un efecto tóxico que ocasione daño a nivel de las células ganglionares es la indocianina verde <sup>(198,199)</sup>.

Iriyama y cols <sup>(262)</sup> han demostrado que el ABG, otra tinción empleada frecuentemente para teñir la MLI, no ejerce ningún efecto perjudicial detectable sobre las células ganglionares en la retina de ratas, tanto in vitro como in vivo, después de una exposición de corta duración, incluso después de una exposición más prolongada tampoco se encontraron efectos tóxicos significativos.

Awad y cols <sup>(263)</sup>, también estudiaron los posibles efectos tóxicos del ABG en células del EPR humano. Estos autores demostraron después de una exposición del colorante durante 5 minutos, que la viabilidad de las células estaba entre un 100% y un 114% en relación con el grupo control al cual solo se expuso a solución salina tamponada con fosfato.

En nuestros pacientes empleamos para teñir la MER y la MLI el colorante Membrane Blue-Dual TM (de la casa DORC International, Zuidland, the Netherlands), el cual es una combinación del AT y el ABG (0.025% ABG and 0.15% AT). Esta tinción tiene la ventaja de ser capaz de teñir al mismo tiempo la MER y la MLI. Con este tipo de colorante se ha descrito una menor toxicidad que con las tinciones de AT y ABG por separadas <sup>(204)</sup>, garantizando una mejor visualización de la MER y MLI durante la cirugía. El tiempo de exposición de la tinción en nuestros pacientes fue de dos minutos y a los tres meses del seguimiento no encontramos ningún paciente con signos clínicos relacionados con posible toxicidad macular asociada al empleo de la tinción Membrane Blue-Dual.

### **Evaluación estructural de la retina por SD-OCT**

Para realizar un completo estudio morfológico se determinó por SD-OCT el promedio del GFC y el grosor promedio de las nueve zonas centrales de la mácula al diagnóstico, al mes y tres meses después de la cirugía. El promedio del GFC al diagnóstico fue de 411 micras, el cual disminuyó a 343,3 micras al mes y 335,2 micras a los tres meses posterior al tratamiento quirúrgico. Al comparar estos resultados empleando el test de Friedman obtuvimos una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) del GFC antes y después de la cirugía. Al comparar el grosor promedio de las nueve zonas centrales de la mácula también se observó una disminución significativa del mismo en todas las zonas después de la cirugía ( $p < 0,001$ ).

Relacionado con el grosor retiniano y la MER, se conoce desde hace mucho tiempo que la MER afecta directamente el espesor retiniano a nivel macular. Diferentes autores han demostrado un aumento en el grosor total de la retina en pacientes con MER, con desaparición de la depresión foveal con el paso del tiempo <sup>(66, 264)</sup>. Las contracciones retinianas múltiples generadas por la MER inducen incremento del grosor macular y quistes intrarretinianos, que conducen a un mayor daño retinal (7).

El grosor de la mácula aumenta en gran medida por la tracción de MER, la cual produce una fuerza tangencial a nivel de la superficie interna de la retina. Esta fuerza unidireccional genera estrés mecánico desigual en la retina, lo que resulta en diferentes cambios de grosor para cada capa, fundamentalmente a nivel de capas internas.

Yann Kauffmann y cols <sup>(265)</sup>, en un estudio retrospectivo donde realizaron un análisis morfológico y funcional de pacientes operados de MER, observaron una rápida reducción del grosor macular dentro del primer mes. En este estudio se reportó una mejoría del grosor macular total en un 58% y del GFC en un 75% al mes del tratamiento. En este estudio no hubo relación clara entre grosor macular total o GFC y la MAVC en el preoperatorio. Por el contrario, el GFC postoperatorio, se asoció significativamente con una mejoría de la MAVC de 6 a 24 meses después de la cirugía.

Pilli y cols. <sup>(266)</sup>, demostraron una correlación significativa entre el grosor macular y la MAVC en una población con MER con buena MAVC no intervenida quirúrgicamente. Aunque parece que este hallazgo no se puede aplicar a pacientes con indicación quirúrgica <sup>(267, 268)</sup>.

Las diferentes opiniones sobre la influencia del grosor macular preoperatorio y su implicación en el resultado visual en los ojos con MER son contradictorias. Massin y cols <sup>(7)</sup>, informaron que el GFC preoperatorio no está correlacionado con la MAVC postoperatoria, mientras que Wilkins y cols <sup>(124)</sup>, demostraron una correlación positiva entre el grosor macular preoperatorio y la MAVC postcirugía.

Suh MH <sup>(131)</sup>, y colaboradores en un estudio prospectivo randomizado de 101 pacientes con MER evaluaron los hallazgos maculares en pacientes con MER por OCT antes del tratamiento quirúrgico y su posible relación con la mejoría visual

postcirugía. En este estudio <sup>(131)</sup> se concluyó que el incremento del grosor macular preoperatorio se asoció con una mayor mejoría visual después de la cirugía y una peor MAVC preoperatoria.

En nuestra investigación se realizó una correlación entre el GFC preoperatorio y la MAVC a los 3 meses postcirugía, los resultados obtenidos no mostraron una correlación significativa entre estas dos variables (ver gráfico 5

Las correlaciones no significativas entre grosor macular postoperatorio o contorno foveal y el pronóstico visual final podría ser atribuible al efecto de confusión de la cirugía combinada de catarata. Suh MH <sup>(131)</sup>, y colaboradores en un estudio prospectivo no observaron diferencias significativas entre el grado de recuperación visual en los ojos que se sometieron simultáneamente a cirugía de catarata y en los ojos en los que no fueron sometidos a dicho proceder.

La importancia del grosor retinal en la recuperación de la función visual postcirugía no ha sido aún esclarecida, en la literatura encontramos autores que informan tanto resultados que establecen una relación significativa entre ambas variables y otros que reportan todo lo contrario <sup>(7, 126,132, 229, 267, 269, 270, 271, 272)</sup>. Una revisión sistemática reciente concluyó que, en general, el grosor macular central no se asocia con la agudeza visual postoperatoria <sup>(273)</sup>.

Panos GD <sup>(274)</sup>, en un estudio retrospectivo de pacientes operados de MER con liberación de la MLI, demostraron que la medición por OCT del grosor foveal postoperatorio reveló una disminución significativa del grosor foveal; sin embargo, en este estudio no se observó una correlación significativa entre la MAVC postoperatoria y el grosor foveal postoperatorio.

La configuración anatómica postcirugía podría ser otro elemento relacionado con la recuperación visual postcirugía en estos pacientes, en relación a este apartado se ha descrito que la ausencia de recuperación anatómica foveal normal no influye en los resultados funcionales <sup>(275)</sup>.

Otro elemento morfológico que podría tener relación con la posible recuperación visual en estos pacientes es la tracción mecánica debido al pelado del MER

asociada con la eliminación de la MLI, se cree que esta puede ser la causa de los resultados microanatómicos encontrados en estos casos <sup>(275)</sup>.

En las MER, el incremento del GFC e incluso del grosor macular total puede ser debido en muchos casos por la aparición de quistes intraretinales (QIR), los cuales pueden encontrarse en diferentes capas a nivel de la retina, de esta forma los podemos observar a nivel de capas internas, medias, externas e incluso afectando múltiple estratos a la vez. En nuestra investigación la presencia de QIR en el preoperatorio se apreció en un 55,9% (38 pacientes) de los casos. En la literatura revisada se reporta una frecuencia de incidencia de QIR en pacientes con MER entre un 13.6% y un 24.2% <sup>(7, 276-278)</sup>.

Esta alta incidencia de QIR en nuestros pacientes evidentemente podría tener relación con el tipo de pacientes incluidos en nuestra muestra, los cuales presentaban en su mayoría un tiempo de evolución prolongado, EMC y deterioro significativo de la MAVC, elementos morfológicos y funcionales que describen un estadio avanzado de las MER en estos casos.

El advenimiento de la OCT ha permitido observar QIR en una variedad de enfermedades oculares <sup>(279-281)</sup>. Estas enfermedades se dividen en dos tipos principales. Uno es el conocido EMC, que se observa en casos de retinopatía diabética <sup>(282)</sup>, oclusiones vasculares <sup>(283)</sup> y posterior a la cirugía de cataratas <sup>(284)</sup>. Se cree que en el EMC existe un aumento de la permeabilidad vascular causada principalmente por isquemia e inflamación. El EMC se observa tanto en las capas internas como externas de la retina y es causa de disminución de la agudeza visual. El segundo tipo se conoce como edema macular microquístico (EMM). En las imágenes de OCT, el EMM se observa en la capa nuclear interna (CNI) como áreas lacunares de hiporreflectividad con límites claros y ausencia de una pared celular claramente visible. Originalmente, el EMM se asoció principalmente a pacientes con neuritis óptica y atrofia óptica, generándose una teoría en su patogénesis relacionada con la degeneración sináptica retrógrada que conduce a la degeneración de células de Müller <sup>(285, 286)</sup>. En los últimos tiempos, se ha informado que el EMM no es una característica específica de la neuropatía óptica, sino más

bien un hallazgo inesperado de la OCT en diversas enfermedades retinianas, incluida la degeneración macular relacionada con la edad, la coriorretinopatía serosa central y la MER <sup>(285)</sup>.

Se ha descrito la aparición de QIR antes y después de la cirugía de MER <sup>(276-103)</sup>. Algunos estudios describen que el EMM que aparece en el postoperatorio de la cirugía de la MER se podría producir por la propia liberación de la MLI y el proceso inflamatorio generado por la cirugía de catarata, cuando esta última se realiza de manera combinada con la VPP <sup>(276,287)</sup>. Sin embargo, la incidencia y la importancia clínica de los espacios quísticos observados antes de la cirugía de MER siguen siendo desconocidos.

En nuestro estudio se observó una reducción significativa de la presencia de QIR en la evaluación del mes y tres meses después de la cirugía. Sin embargo la presencia de QIR presentó una correlación estadísticamente no significativa con la MAVC (p 0.028) tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. Este resultado es similar al obtenido con el GFC, por lo que creemos que si no existe una alteración de capas externas a nivel foveal, la sola presencia de QIR incluso asociada a incremento del grosor retinal no constituye un biomarcador de importancia como factor predictivo de función visual.

En relación a este tópico Shione Y y cols <sup>(288)</sup>, realizaron una investigación donde evaluaron los resultados quirúrgicos de pacientes con MER con QIR, en la cual clasificaron los QIR en dependencia de su localización anatómica (a nivel de capas internas, externas o afectando ambas capas). En dicho estudio se concluyó que los QIR que afectaban tanto capas internas como externas no presentaban una recuperación funcional significativa en comparación con los pacientes que presentaban QIR en capas internas o externas únicamente.

Con el advenimiento de la SD-OCT algunos autores han estudiado a través de la OCT las diferentes capas de la retina a nivel macular y su relación con la MAVC postoperatoria a los 6 meses de la cirugía <sup>(34, 289)</sup>. Kim y cols. <sup>(289)</sup>, se enfocan

principalmente en la medición de las diferentes capas a nivel del centro foveal, de esta forma midieron el grosor de CCG, CPI, CNI, CPE, CNE, CFN.

Shiono y cols. <sup>(34)</sup>, midieron solamente la CNE, el grosor foveal de capas externas y longitud de fotorreceptores (LSE). El grosor de capas foveales externas se refiere a la distancia entre la MLE y el EPR. La LSE es la distancia entre la unión IS/OS y el EPR.

Solamente el grosor preoperatorio de la CCG más la CPI y CNI fueron asociados con una mayor MAVC postoperatoria de forma significativa en el estudio de Kim y cols. 2013 <sup>(289)</sup>. En este estudio se demostró que cuanto más delgadas las capas internas de la retina mejor será la MAVC postoperatoria. Este efecto se mantuvo estadísticamente significativo en un análisis de regresión múltiple para el grosor de la CNI solamente.

### **Evaluación de líneas hiperreflectivas de capas externas de retina**

En nuestro estudio nos centramos en conocer la integridad de las ya conocidas cuatro líneas o bandas hiperreflectivas que se pueden observar a través de la SD-OCT.

Para abordar este tema queremos recordar que anatómicamente fueron atribuidas diferentes estructuras a estas líneas hiperreflectivas en dependencia de los diferentes autores, existiendo diferencias entre los mismos <sup>(114)</sup>. Debido a estas diferencias aparece la necesidad de una terminología que unifique una exacta relación entre estas líneas y las respectiva estructura retinal que las generan, de esta forma se coincide en los diferentes artículos en atribuir a la MLE la responsable de la línea hiperreflectiva más interna de las 4 líneas antes mencionadas <sup>(114)</sup>, la cual es considerada como una confluencia lineal de complejos de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores. Es la línea más fina y débil en comparación con las tres líneas restantes. Por otra parte el límite entre los segmentos internos (IS) y los segmentos externos (OS) de los fotorreceptores ha sido responsable de la línea que aparece inmediatamente después de la MLE <sup>(115)</sup>.

La tercera línea se ha asociado con los extremos de los segmentos externos <sup>(116)</sup> de los fotorreceptores o a la membrana de Verhoeff y las interdigitaciones de las células del EPR. La banda hiperreflectiva más externa, es decir la cuarta línea, se le atribuye al EPR, y probablemente a la coriocapilar <sup>(114, 117, 118)</sup>.

Posteriormente Spaide <sup>(119)</sup> en el 2011, redefine la segunda línea, la denominada IS/OS, y plantea que la misma está generada por la parte externa del segmento interno de los fotorreceptores, región con una alta concentración de mitocondrias.

Recientemente Cuenca y cols <sup>(120)</sup>, han publicado un artículo donde realizan una caracterización celular por SD-OCT e inmunohistoquímica. En dicho artículo, se correlacionaron las cuatro bandas hiperreflectivas de capas externas obtenidas por la OCT SD con las estructuras histológicas mostradas de cortes retinianos a nivel de la fóvea, una vez que fueron analizadas inmunohistoquímicamente. Estos autores <sup>(120)</sup> han demostrado que las interdigitaciones del EPR se extienden a lo largo de todo el segmento externo de los conos, por lo cual no creen que sean la estructura responsable de formar la tercera banda. Al mismo tiempo la identificación de pequeños fragmentos de segmentos externos de conos dentro del EPR, los llevó a plantear, que los fagosomas de los conos, presentes en la parte superior del EPR pueden ser los responsables de la tercera banda. Estos autores <sup>(120)</sup> también proponen que la cuarta banda corresponde a la acumulación de mitocondrias en la porción basal del EPR, identificado por la inmunoreactividad del citocromo C.

A partir de ahora analizaremos las alteraciones a nivel de las líneas hiperreflectivas de capas externas a nivel foveal en estos pacientes y su posible papel relacionado con la MAVC postcirugía.

En nuestra investigación se demostró que la VPP 23G con liberación de la MLI y de la MER garantiza una recuperación de las alteraciones anatómicas cualitativas presentes a nivel de capas externas de la retina. Un ejemplo de ello es la recuperación significativa ( $p < 0,001$ ) de las alteraciones de las cuatro líneas hiperreflectivas de capas externas al mes después de la cirugía (ver gráfico 9).

En relación a este tema quisimos describir por frecuencia de afectación las alteraciones cualitativas de la integridad de estas líneas hiperreflectivas de capas externas obtenidas por SD-OCT en los pacientes con MER idiopáticas en el momento del preoperatorio.

Nuestro estudio concluyó que la tercera línea hiperreflectiva (fagosomas) fue la más afectada con un 48,5 % de los casos afectados. En orden de afectación le siguió la segunda línea hiperreflectiva (mioides de conos) con un 39,7% de los pacientes afectados, en un 27,9 % de se observó alteración de la primera línea hiperreflectiva (MLE), y la cuarta línea fue la menos comprometida con un 25 % de los pacientes afectados.

A continuación describiremos la posible asociación entre las alteraciones de cada línea hiperreflectiva de capas externas con la MAVC postcirugía:

### **Primera línea hiperreflectiva (MLE) y MAVC**

La integridad de MLE se define como la continuación de la línea hiperreflectiva correspondiente a la MLE. Una relación entre la integridad de MLE y la MAVC ha sido investigada en pacientes con desprendimiento de retina, AM y DMAE (229, 290, 291).

En nuestra investigación evaluamos la presencia o ausencia de alteraciones relacionada con la integridad de la MLE, representada a través de la SD-OCT como la primera línea o banda hiperreflectiva de capas externas a nivel de la fovea. Al comparar la presencia de alteraciones en el preoperatorio de esta línea hiperreflectiva con los resultados de la MAVC postcirugía, obtuvimos que los pacientes que no presentaban estas alteraciones en el preoperatorio fueron aquellos que MAVC tuvieron a los tres meses después del tratamiento quirúrgico con resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,048$ ).

En relación a este tópico, encontramos un estudio <sup>(292)</sup> donde se evaluó la integridad de la MLE en pacientes con MER sometidos a tratamiento quirúrgico, en el mismo clasificaron las alteraciones de la MLE en dos grupos: interrupción pequeña e intacta (< 200  $\mu$ m) o grandes interrupciones (>200  $\mu$ m). En dicho estudio no se observó una asociación significativa de estos hallazgos con la MAVC postoperatoria.

Shimozono y cols. <sup>(88)</sup>, también planearon estudiar integridad de la MLE, pero todos los sujetos estudiados no presentaron alteración de la MLE en el preoperatorio.

Itoh y cols. <sup>(293)</sup>, analizaron el diámetro del defecto de la MLE como factor predictor de la MAVC postoperatoria, no encontrando resultados estadísticamente significativos al correlacionar ambas variables.

### **Integridad del segunda línea hiperreflectiva (unión IS/OS) y MAVC**

Otra variable de interés que relacionamos como posible factor asociado de MAVC postquirúrgica fue la integridad de la unión IS/OS. La unión IS/OS es considerada por la mayoría de los autores como la segunda línea hiperreflectiva de capas externas a nivel foveal detectada por SD-OCT. La integridad de la unión IS / OS se ha definido como la continuación de la línea hiperreflectiva correspondiente a la unión IS / OS. Nosotros pensamos que la caracterización inmunohistoquímica realizada por Cuenca y colaboradores (120) relacionando esta línea con la zona de elipsoides de los conos con sus respectivas mitocondrias es más exacta y representa con gran exactitud las verdaderas estructuras que generan esta línea, pero por lo reciente de esta investigación no hemos encontrado ningún artículo que utilice esta nomenclatura por lo que seguiremos haciendo alusión a la unión IS/OS relacionándola con la segunda línea hiperreflectiva de capas externas.

En nuestro estudio, a pesar que se observó una mayor recuperación de la MAVC en aquellos pacientes que no presentaron alteraciones de la unión IS/OS, no se encontró una significación estadística a los tres meses de la cirugía (p 0,118) al realizar una asociación entre la MAVC y las alteraciones de la unión IS/OS. Estos hallazgos podrían estar relacionados con el tamaño muestral de nuestra

investigación y el propio diseño de la investigación, el cual fue estructurado para un análisis al mes y a los tres meses después de la cirugía. Pensamos que con un incremento de la muestra y una evaluación a los seis meses y al año de la cirugía esta variable podría demostrar resultados significativos.

En relación a este tema queremos plantear que la alineación de los discos en los segmentos externos de los fotorreceptores es esencial para el funcionamiento visual normal y esto puede estar representado por una integridad de la unión IS / OS por OCT <sup>(294, 295)</sup>.

El valor predictivo de la integridad de IS / OS y su relación con la MAVC postoperatoria se ha investigado en diversos estudios, en los cuales se han utilizados diversas clasificaciones para realizar esta evaluación <sup>(33, 56, 133, 134, 289, 292, 296, 297)</sup>.

En cinco estudios la unión IS / OS fue clasificada en dos grupos: intacta e irregular e interrumpido o ausente <sup>(33, 134, 289, 297, 298)</sup>.

Otros estudios también clasificaron la integridad de IS / OS como intacta, e irregular o interrumpida y ausente <sup>(56, 133)</sup>.

Brito y cols. 2014 <sup>(292)</sup>, un estudio definieron como como interrupción pequeña e intacta (<200 lm) y gran interrupción (> 200 lm).

Diversos estudios han encontrado resultados significativos al evaluar la integridad de la unión IS/OS por OCT y la MAVC postoperatoria de pacientes con MER, describiendo que a mayor alteración de esta unión peor recuperación de la MAVC en estos casos <sup>(33, 56, 133, 134, 297)</sup>.

Se ha evaluado también esta relación entre integridad de unión IS/OS y MAVC postoperatoria incluso a los doce meses de seguimiento postcirugía realizándose un análisis de regresión múltiple por pasos, obteniéndose resultados estadísticamente

significativos que confirman la estrecha relación anátomo-funcional entre estas dos variables <sup>(33, 134)</sup>.

Por el contrario, en otros estudios se encontraron una asociación no estadísticamente significativa entre la integridad de la unión IS/OS y la MAVC postoperatoria <sup>(289, 292, 296)</sup>.

La integridad de la unión IS / OS preoperatoria en relación con la mejora visual ha sido tema de investigación de diferentes autores <sup>(33, 56, 133, 134, 151, 297)</sup>.

Tres estudios han descrito una ganancia significativa de MAVC postcirugía en aquellos pacientes que presentaban una unión IS/OS íntegra por OCT, la cual se mantenía incluso a los seis y doce meses de seguimiento <sup>(134, 151, 297)</sup>.

Falkner-Radler y cols. <sup>(133)</sup>, compararon pacientes con una unión IS / OS íntegra o interrumpida con aquellos pacientes que presentaban una unión IS/OS invisible o ausente, en dicho estudio encontraron que en los ojos con uniones IS / OS íntegras o interrumpidas presentaron una mayor mejoría visual después de los tres meses de la cirugía.

Otros autores no pudieron demostrar la existencia de una relación significativa estadísticamente entre la integridad de la unión IS / OS preoperatoria y la AV postoperatoria <sup>(56, 289)</sup>.

Itoh y cols. <sup>(293)</sup>, estudiaron el diámetro del defecto a nivel de la unión IS / OS, pero no obtuvieron resultados estadísticamente significativos al correlacionar el mismo con la MAVC postoperatoria.

## **Integridad de la tercera línea hiperreflectiva y MAVC**

La integridad de los fragmentos de segmentos externos de los conos representan la tercera línea hiperreflectiva de capas externas a nivel foveal según lo descrito por la mayoría de los autores <sup>(114)</sup>, aunque en la clasificación propuesta por Cuenca y cols <sup>(120)</sup>, la posible estructura responsables de esta línea serían los fagosomas del EPR, nosotros creemos que esta última descripción es más plausible.

En nuestro estudio evaluamos la presencia o ausencia de disrupción de esta línea a través de la SD-OCT y su posible relación con la MAVC postcirugía. Como resultados obtuvimos una mayor recuperación de la MAVC en los pacientes que no presentaron alteraciones de esta línea hiperreflectiva a los tres meses de la cirugía, aunque al relacionar estas alteraciones con la MAVC postcirugía no se encontraron resultados estadísticamente significativos ( **p 0,131**).

Con respecto a este tema queremos expresar que los fragmentos del segmento externo del cono (COST), también conocidos como membrana Verhoeff, son visible a través de la SD-OCT como una línea hiperreflectiva entre la unión IS / OS y el EPR. Algunos autores sugieren que la interrupción de la COST podría ser un signo de daño a nivel de los fotorreceptores que habría que tener en cuenta como un posible factor predictor de MAVC postoperatoria <sup>(272, 293)</sup>.

Se ha demostrado también que una línea COST preoperatoria íntegra se asocia con una MAVC seis meses después de la cirugía de la MER (272).

La correlación entre el diámetro del defecto de la línea COST en el preoperatorio con la MAVC postoperatoria ha mostrado una fuerte asociación estadísticamente significativa <sup>(293)</sup>.

Al igual que el resultado obtenido con las alteraciones de la unión IS/OS pensamos que con un incremento de la muestra y un análisis longitudinal hasta un año después de la cirugía esta relación entre la integridad de la tercera línea hiperreflectiva de

capas externas a nivel foveal y la MAVC postoperatoria podría aportar resultados estadísticamente significativos.

### **Integridad de la cuarta línea hiperreflectiva y MAVC**

Otra variable de interés evaluada en nuestro estudio fue la integridad de la cuarta línea hiperreflectiva de capas externas determinada por SD-OCT a nivel de la región foveal, la cual según Cuenca (120) y colaboradores representa las mitocondrias basales a nivel del EPR.

En nuestro estudio se intentó asociar la presencia de disrupción o no de esta línea hiperreflectiva con la MAVC postoperatoria. Al mes de la cirugía encontramos que aquellos pacientes que no presentaron disrupción de esta línea fueron los que se asociaron a una mayor recuperación de la AV, aunque los resultados estadísticos no fueron significativos ( $p = 0,146$ ). Sin embargo al realizar esta comparación con la MAVC a los tres meses después de la cirugía obtuvimos una asociación entre estas dos variables con resultados estadísticamente significativos ( $p = 0,001$ ).

Para intentar asociar las alteraciones del EPR y su posible relación con la MAVC postcirugía en pacientes con MER idiopáticas diversos estudios <sup>(292, 299)</sup> han empleado la autofluorescencia de fondo (AFF) como medio diagnóstico útil para detectar afectación del EPR.

La AFF está determinada principalmente por la presencia de lipofuscina en el EPR, que es un derivado de la digestión de los discos de los fotorreceptores <sup>(299)</sup>. La pérdida de los fotorreceptores debido a una MER puede conducir a niveles disminuidos de lipofuscina, y como consecuencia, un aumento de la hipoautofluorescencia en la región foveal.

La lipofuscina es capaz de generar AFF cuando se excita con luz azul o infrarroja. Entonces se entiende que una imagen de AFF normal requiere integridad metabólica del complejo fotorreceptor-EPR. Estudios previos revelan que la MER puede causar deformación de la retina que involucre a las capas externas de la misma incluyendo

al EPR<sup>(300, 301)</sup>. Teóricamente, una MER que induce la afectación de capas externas de retina puede causar la pérdida de fotorreceptores y, en consecuencia una disminución en la densidad de lipofuscina a nivel del EPR, generando un aumento en la hipoautofluorescencia foveal.

Con respecto a este tópico Brito y cols.<sup>(292)</sup> estudiaron la utilidad de la AFF para la predicción postoperatoria de la MAVC después de seis meses de la cirugía. Este estudio demostró que aquellos ojos que presentaron áreas amplias de hipoautofluorescencia presentaron una menor recuperación de la MAVC postcirugía con resultados estadísticamente significativos.

En la revisión de la literatura no encontramos estudios donde se asocie la disrupción de la cuarta línea hiperreflectiva de capas externas a nivel foveal determinada por SD-OCT con la MAVC postcirugía. Sin embargo si se ha descrito la AFF como un posible factor predictor de agudeza visual postoperatoria en este tipo de pacientes<sup>(292)</sup>

### **Capa de Henle y su relación con la MAVC**

La capa de Henle (CH) está formada por los axones de los fotorreceptores conos y los procesos de las células Müller a nivel de la fóvea<sup>(302)</sup>. Debido a las propiedades de reflectividad direccional de la CH y su curso oblicuo en la mácula, típicamente parece iso-reflejante en estrecha relación con la CNE determinada través de imágenes SD-OCT<sup>(303)</sup>. La CH se ha incluido rutinariamente en segmentaciones manuales y automáticas de la aparente CNE, lo que resulta en una evaluación artificialmente gruesa del espesor verdadero de la CNE<sup>(304)</sup>.

Si bien la influencia de la CH ha sido reconocida en varias publicaciones, se ha agrupado como CNE o CNE más CH sin un análisis independiente de la contribución de cada capa<sup>(305, 306)</sup>.

La OCT direccional (D-OCT) es una técnica que se puede aplicar a cualquier tipo de sistema OCT que implique alterar deliberadamente la posición de entrada del haz de

OCT. Al cambiar la orientación de la luz que incide sobre la retina, D-OCT agrega contraste óptico a las estructuras reflectivas direccionales (307) y esto contribuye a una mejor adquisición de imágenes para garantizar una mejor identificación de dicha capa.

Lujan BJ y cols <sup>(303)</sup> realizaron un estudio a través de SD-OCT para identificar un límite sólido entre la verdadera CNE y la CH, estos autores midieron estas capas utilizando imágenes transversales horizontales y verticales de sujetos normales adquiridas con un sistema SD-OCT comercial (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA), los cuales demostraron la hipótesis de que la SD-OCT se puede usar para determinar las contribuciones independientes del grosor de la CNE y CH.

El diseño de nuestra investigación no pretendía determinar la medición de la CH, a pesar de ello y por la importancia que reviste esta estructura en la función visual pensamos que era necesario determinar cualitativamente la presencia, o no, de alteraciones a nivel de la misma.

Por la dificultad que entraña la medición de la CH en una retina con diferentes alteraciones a nivel de capas externas e internas (quistes, disrupciones, esquisis, edema entre otras), decidimos realizar solamente un análisis cualitativo de la misma y al mismo tiempo determinar su posible relación con la función visual en los pacientes con MER idiopáticas.

En nuestra investigación determinamos cualitativamente la presencia de alteraciones (disrupción, edema, quistes, entre otras) a nivel de CH antes y después de la cirugía. En el examen preoperatorio encontramos que 32 pacientes (47,1 %) presentaban alteraciones de esta estructura, este hecho está relacionado con el tipo de pacientes incluidos en nuestro estudio que en su gran mayoría tenían una MER de larga evolución, con alteraciones significativas a nivel de capas internas y externas. Una vez realizada la cirugía, se observó una disminución significativa de estas alteraciones al mes y a los tres meses, con resultados estadísticamente significativos en ambas evaluaciones (p 0.001).

Al relacionar la afectación de la CH con la MAVC antes y después de la cirugía encontramos que aquellos pacientes que presentaron estas alteraciones tuvieron peores agudezas visuales tanto en el preoperatorio, al mes y a los tres meses, evidenciándose una fuerte asociación entre estas dos variables antes y después de la cirugía con resultados significativos ( $p < 0.05$ ).

Si tenemos en cuenta que la CH está formada por los axones de los conos y las células de Müller, cualquier alteración a nivel de la misma puede provocar disminución de la agudeza visual e incluso puede estar relacionada con la aparición de quistes intraretinianos (recordar el papel de las células de Muller para garantizar la homeostásis intraretinal), que también puede ser causa de disminución de la MAVC en estos pacientes.

En la literatura revisada no encontramos artículos que hagan referencia a las alteraciones de la CH en pacientes con MER y su relación con la MAVC antes y después de la cirugía.

### **Evaluación del grosor coroideo a través de Swept-Source OCT**

Otra variable de nuestro estudio evaluada en un subgrupo de 13 pacientes fue el grosor coroideo (GC). Para ello empleamos el OCT-A Triton de la casa Topcon Corp., Japón <sup>(112)</sup>, el cual emplea como algoritmo, el OCTA-Ratio Analysis (OCTARA) encima de una plataforma de Swept-Source OCT (SS-OCT). La ventaja del uso de este sistema, radica fundamentalmente en el uso de una fuente de luz infraroja de mayor frecuencia que la empleada con la SD-OCT, esto garantiza una mayor penetración de los tejidos oculares como retina y coroides, atravesando con mayor facilidad las opacidades pertenecientes a los medios ópticos.

La coroides es una capa muy vascularizada, la cual suministra oxígeno y nutrientes a el EPR, la porción prelaminar del disco óptico y a las capas externas de la retina, incluidos los fotorreceptores. También absorbe luz dispersa gracias a los melanocitos que contiene, y actúa como un disipador de calor debido al alto flujo sanguíneo que posee <sup>(308)</sup>.

Las técnicas de imagen tradicionales, como las primeras OCT convencionales de dominio espectral, no permitían una visualización completa de la coroides.

Spaide y cols. <sup>(309)</sup> describió una nueva técnica que mejora las imágenes de profundidad del OCT (EDI-OCT), esta técnica consiste en lo siguiente: una imagen invertida se adquiere para traer las estructuras profundas del ojo más cerca de la "línea de retardo cero" de la OCT. Esta técnica permite una mejor visualización de la coroides y una medida in vivo de su grosor <sup>(309)</sup>. Recientemente, diferentes SD-OCT usando diferentes fuentes de luz con mayores longitudes de onda (1.060 nm frente a 800 nm), proporciona una alternativa al sistema de dominio espectral EDI <sup>(310)</sup>.

Se han reportado cambios en el GC en varias enfermedades de la retina, como la coriorretinopatía serosa central <sup>(311)</sup>, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada <sup>(312)</sup>, atrofas coriorretinianas relacionadas con altas miopías <sup>(313)</sup>, DMAE <sup>(314)</sup>, agujero macular idiopático <sup>(315)</sup> entre otras. Conforme a estos hallazgos, varios autores han sugerido que los cambios en la GC pueden representar modificaciones en la coroides circulación o inflamación <sup>(311, 312)</sup>.

Recientemente, varios autores han investigado sobre el posible papel de la coroides en el desarrollo de MER. Michalewska y cols. <sup>(316)</sup> planteó que la normalización del GC después de la VPP en pacientes con MER idiopáticas sugiere que hay alguna relación entre GC y la presencia de MER. En otro estudio, Michalewska y cols. <sup>(317)</sup> correlacionan positivamente el límite coroido-escleral externo irregular con una recuperación más rápida de la función visual y reducción del GC después de la cirugía en pacientes con MER <sup>(317)</sup>.

Kang y cols. <sup>(318)</sup> demostraron que la tracción anteroposterior asociada a la MER es responsable de un mayor GC en comparación con aquellos pacientes con MER que no presentan tracción vítrea anteroposterior.

En nuestra investigación evaluamos el GC en un subgrupo de 13 pacientes con la ayuda del OCT-A Triton. El GC de las nueve zonas centrales de la mácula según rejilla de ETDRS <sup>(205)</sup> se obtuvo de forma automática. Al realizar un análisis descriptivo del GC preoperatorio por zonas (nueve zonas centrales de la mácula),

encontramos que en nuestros pacientes el mayor GC promedio lo presentó la zona 3 (representa la región superior interna a la fovea) con un promedio de GC de 222,2 micras, seguida por la zona 7 (representa superior externa a la fovea) con un promedio de GC de 217,2 micras. A continuación se encontraron la zona 1 (zona foveal central), zona 4 (zona temporal interna), zona 8 (zona temporal externa), zona 5 (zona inferior interna), zona 2 (zona nasal interna), zona 9 (zona inferior interna) y por último con el menor promedio de GC (141,8 micras) se ubicó la zona 6 (zona nasal externa).

Respecto a este tema Casini y cols<sup>(319)</sup> describieron también que la coroides es más gruesa en la región subfoveal, mientras que el cuadrante nasal e inferior son más delgados que los cuadrantes temporales y superior. Estos resultados coinciden con nuestro estudio. Otros autores como Michalewska y cols.<sup>(316)</sup> reportaron que la coroides era más gruesa en los cuadrantes temporales en pacientes con MER.

Al comparar el promedio de GC pre y postoperatorio al mes y a los tres meses de la cirugía, solamente obtuvimos una reducción significativa del GC a nivel de la zona 4 (zona temporal interna) con una  $p$  0.031, a pesar que se observó una reducción del GC en el resto de las zonas estudiadas.

Ahn y cols.<sup>(320)</sup> en su estudio, obtuvieron un aumento del GC en temporal una semana después de la VPP en ojos con MER, seguido de una significativa reducción del mismo a nivel subfoveal y temporal en la visita de seguimiento de los seis meses.

Casini y cols<sup>(319)</sup> evaluaron el GC subfoveal basal y segmentado en diferentes zonas centrales (cuadrante superior, temporal, inferior y nasal, 500 y 2,500  $\mu$ m de la fovea). En este estudio el GC no difirió entre ojos con MER idiopáticas y ojos contralaterales sanos, lo que sugiere que MER no afecta la homeostasis y el grosor de la coroides, y viceversa. Sobre estos resultados no es posible elaborar una hipótesis que sostenga una influencia del GC en la posible formación de la MER.

En un intento de explicar el por qué de las variaciones del GC en las MER idiopáticas, se cree que la MER se vuelve más gruesa y se contrae, esto hace que aparezca un incremento de la tracción macular aumentando la dilatación y la tortuosidad de los vasos retinianos, alterando la microcirculación y la hemodinámica a nivel del área afectada. En apoyo de esta hipótesis, estudios clínicos con angiografía con fluoresceína han confirmado una reducción de la velocidad de flujo de los capilares retinianos en los ojos con MER <sup>(321)</sup>. También se debe considerar que el ambiente natural en el interior el ojo tiene un 5% de oxígeno en comparación con un 21% en el aire que nos rodea <sup>(322)</sup>. Se conoce que el vítreo en su metabolismo consume cantidades no despreciables de oxígeno, por lo que una vez eliminado el vítreo en la cirugía de la MER, de alguna manera aumenta la oxigenación de los tejidos oculares, incrementándose de esta forma la constricción de los vasos sanguíneos en presencia de una mayor tensión de oxígeno, la cual puede producir una reducción del GC.

El tamponamiento intraocular con gas también puede estar relacionado con la reducción del GC en el postoperatorio de pacientes con MER. Como la coroides tiene propiedades elásticas <sup>(323)</sup>, la inyección intravítrea de gas produce un incremento de las fuerzas de compresión sobre la coroides, generando una disminución del GC. Es por ello que la presión intraocular durante la VPP, así como la duración de la misma, podrían ser parámetros interesantes a correlacionar con las diferentes modificaciones del GC. Sin embargo las diferencias de GC encontradas entre los cuadrantes nasal/temporal y superior/inferior aún no ha sido dilucidada.

Otro elemento interesante que podría estar asociado a cambios en el GC en estos pacientes es el efecto de la cirugía combinada, asociando a la VPP una cirugía de catarata con implante de LIO en saco capsular. Casini y cols <sup>(319)</sup> en una evaluación de 53 pacientes con MER idiopáticas, de los cuales a 27 pacientes se les realizó una cirugía combinada (VPP más cirugía de catarata) no encontraron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre los pacientes sometidos a cirugía combinada y los pacientes a los cuales solo se les realizó una VPP.

## **Evaluación vascular a través de OCT-A**

El plexo vascular retiniano de sujetos sanos está formado por un plexo superficial localizado (por OCT-A) a nivel de las capas de fibras nerviosas y células ganglionares, y un plexo profundo ubicado en las capas nucleares internas <sup>(324)</sup>. En el plexo superficial, los vasos son lineales con un patrón centrípeto; en el profundo, los vasos tienen una distribución concéntrica con interconexiones verticales. El plexo capilar foveal forma un anillo en el margen de la fovea, produciendo una región sin capilares llamada zona avascular de la fovea (ZAF).

En el mismo subgrupo de 13 pacientes, a los cuales se les realizó una OCT estructural con la OCT TRITON para medir el GC también se le realizó una OCT-A para caracterizar la vascularización del área foveal. A cada paciente se le realizó esta OCT-A en el preoperatorio, al mes y a los tres meses después de la cirugía. Los ojos contralaterales de estos pacientes no fueron incluidos en este estudio como posible grupo control, porque la mayoría de los mismos presentaban algún tipo de MER y por tanto el resultado obtenido en dichos ojos no nos aportaba un patrón de posible "normalidad" que nos sirviera para comparar los resultados obtenidos en los ojos afectados estudiados.

A través del resultado obtenido de la OCT-A medimos de forma manual el área de la ZAF superficial antes y después de la cirugía. Durante el preoperatorio encontramos un área de la ZAF superficial promedio de 184 micras. Al mes de la cirugía se observó una disminución creciente de dicha área (130,9 micras), sin embargo como dato interesante a los tres meses de la cirugía se apreció un incremento del área de la ZAF con un promedio de 157,8 micras. Este resultado puede traducirse indirectamente en un incremento de la densidad vascular en la ZAF superficial al mes de la cirugía provocando una disminución del mismo.

Al evaluar el área de la ZAF en el PCP profundo, de forma manual al igual que la realizada con la medición de la ZAF superficial encontramos en el preoperatorio un área promedio de 161,3 micras. Esta área disminuyó de forma importante al mes de la cirugía con un promedio de 95,4 micras. A los tres meses de la cirugía

encontramos un área de la ZAF profunda de 150,7 micras. Este patrón de variación coincide con las variaciones descritas con la ZAF superficial antes y después de la cirugía.

Pensamos que la disminución de la ZAF después de la cirugía está determinada por las diferentes variaciones anatómicas que sufre una mácula sometida a una cirugía de MER. La liberación de la MER y la MLI provocan un cambio anatómico importante a nivel foveal, desencadenando en la mayoría de los pacientes irregularidades a nivel de capas internas de la retina. Esta cirugía también desencadena un proceso inflamatorio mediado por múltiples agentes proinflamatorios y celulares capaces en algunos casos de provocar variaciones importantes del GFC, llegando incluso a ser responsables de la aparición del edema macular postcirugía.

A todo lo anterior hay que añadir que las MER pueden generar fuerzas centrípetas y contracción del polo posterior <sup>(325)</sup> asociándose en estos casos a una insuficiencia vascular secundaria a la distorsión mecánica de la retina, por lo que valores mayores de GFC, pueden estar relacionados con el desplazamiento centrípeto y la deformación de la integridad vascular de la mácula, lo que resulta en una disminución de la ZAF y de la densidad vascular parafoveal.

Por otro lado, el incremento del área de la ZAF en PCS y PCP a los tres meses de la cirugía en comparación con la evaluación realizada al mes de la misma, puede estar relacionado por el propio efecto de recuperación anatómica caracterizado por disminución del edema macular, desaparición QIR, rectificación de vasos sanguíneos, desaparición de pliegues a nivel de retina interna, entre otros.

Con respecto a este tema Kim y otros autores <sup>(326)</sup> realizaron una investigación utilizando el OCT-A AngioVue (Optovue, Fremont, California, USA) con el objetivo de caracterizar los plexos vasculares maculares antes y después de la cirugía en pacientes con MER idiopáticas. La muestra de este estudio fue de 43 pacientes y el seguimiento fue realizado hasta los 6 meses postcirugía.

Kim y cols <sup>(326)</sup> en su investigación demostraron que los ojos después de la eliminación de MER muestran un desplazamiento y reorganización vascular de la mácula. En este estudio al comparar estos resultados con el ojo contralateral, se observaron marcados cambios en el área de la ZAF y la densidad vascular (DV) a nivel parafoveal inferior. Esta investigación demostró también una reducción de la ZAF en PCS y PCP después de la cirugía de la MER idiopática, estos resultados coinciden con lo encontrado en nuestro estudio.

Al igual que nuestra investigación, en el estudio de Kim y cols <sup>(326)</sup> la arquitectura de ambos plexos (PCS Y PCP) se encontró afectada en todos los casos. Estos cambios fueron correlacionados con diferentes variables estructurales de la retina aportada por la OCT-A, obteniendo resultados significativos. Además, en dicho estudio <sup>(326)</sup> también se demostró que los pacientes que presentaron mayores alteraciones vasculares fueron aquellos que evidenciaron una menor recuperación de la MAVC postoperatoria.

Con respecto a este tema, en nuestro estudio correlacionamos el tamaño de la ZAF en PCS Y PCP con el GFC y la MAVC, dichas correlaciones no mostraron una asociación estadísticamente significativas, lo cual difiere de lo reportado en la investigación de Kim y cols <sup>(326)</sup>, en la cual se describe que los cambios vasculares maculares tienen una estrecha relación con el GFC. Esta diferencia podría estar relacionada con la diferencia del tamaño muestral de nuestro estudio en comparación con el de Kim at <sup>(326)</sup>.

En el estudio de Kim y cols <sup>(326)</sup>, se observó que los parámetros tanto para el PCS, como para el PCP, demostraron los mismos patrones en todas las correlaciones. Estos autores <sup>(326)</sup> plantean que teniendo en cuenta el estrés mecánico asociado a la MER, el cual afecta directamente capas internas de la retina, es plausible pensar que los vasos del PCS se ven afectados principalmente por la MER y pueden causar un subsecuente deterioro proporcionado a nivel del PCP.

Un reciente estudio que utilizó OCT-A encontró que la fuerza de tracción de la MER afecta tanto el PCS como el PCS, generando además tortuosidad vascular <sup>(143)</sup>.

En la investigación de Kim y cols <sup>(326)</sup>, se observó una correlación significativa entre el área de la ZAF y resultados visuales postoperatorios. Aunque el mecanismo subyacente de esta asociación no se determinó del todo. También se encontró que los pacientes con ZAF más pequeñas tenían un incremento del GFC, este incremento predominaba a nivel de capas de retina internas foveales.

Ha habido informes donde plantean que el grosor de la retina interna está fuertemente asociado con cambios en la agudeza visual, enfatizando la importancia de la retina interna para determinar el pronóstico visual de los ojos con MER <sup>(129,327)</sup>.

Del mismo modo, estos autores <sup>(326)</sup>, identificaron una estrecha asociación entre la DV parafoveal y agudeza visual. Aunque esta relación causal entre estas dos variables no está aún muy clara. Estos autores plantean la hipótesis de que la disminución de la DV podría reflejar un daño neuronal inducido por la distorsión mecánica generada por la MER. Esta especulación es apoyada por la correlación moderada entre la DV parafoveal inferior y la CCG a nivel parafoveal, la cual presentó un grosor disminuido en este estudio.

En nuestro estudio no se realizó una medición de la densidad vascular debido a que el propio Software para el análisis de la densidad vascular del OCT TRITON carece de herramientas objetivas para el cálculo de la misma, y por otro lado tampoco contamos con un programa informático externo al equipo que fuese capaz de determinarnos esta variable. De cualquier manera, de forma indirecta, al medir el tamaño de la ZAF y sus variaciones antes y después de la cirugía estamos haciendo una evaluación cualitativa de las variaciones de la DV parafoveal encontradas en nuestra investigación, ya que sin estas variaciones sería imposible hablar de disminución o incremento de la ZAF.

Volviendo a la relación GFC y alteraciones vasculares aportadas por la OCT-A, se cree que el adelgazamiento de la CCG y CPI después de la cirugía de MER, indica una pérdida de células ganglionares de la retina <sup>(328)</sup>. Por lo tanto se supone que la asociación entre la disminución de la DV parafoveal está relacionada directamente con la posible pérdida de las células ganglionares.

Otro resultado interesante en el estudio de Kim y cols <sup>(326)</sup>, fue que la DV parafoveal mostró una correlación inversa con el grosor parafoveal de la CNI y la CCG, demostrándose que la disminución de la DV estaba asociada a un incremento de grosor a nivel de la CNI y CCG en la región parafoveal, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio.

Esto podría explicarse parcialmente por el posible rol del PCP, que participa en la eliminación del exceso de fluido de la retina; su ausencia podría predisponer a la acumulación de líquido a nivel de la retina interna <sup>(329)</sup>.

La importancia clínica del deterioro de la CNI al determinar el pronóstico visual en pacientes con MER ha sido destacada por otros autores <sup>(51, 68)</sup>. Varios estudios previos, han argumentado que los aumentos en el GFC son producidos por la distorsión mecánica que produce la MER, generando un edema que ocurre debido al estiramiento o desorganización de la CNI <sup>(330)</sup>.

La deformación o desconexión de la unión sináptica y el daño celular que acompaña a los principales componentes de la CNI, podría desempeñar un papel importante en el deterioro visual de los pacientes con MER <sup>(51, 289)</sup>.

Romano y cols <sup>(145)</sup> realizaron un estudio con la ayuda de la OCT-A AngioVue (Optovue, Fremont, California, USA), donde compararon las posibles alteraciones vasculares por OCT-A a nivel de la mácula en pacientes con MER idiopáticas y en pacientes con MER secundarias a retinopatía diabética. En esta investigación se observaron cambios en la OCT-A después de la cirugía (VPP más liberación de MER y MLI) tanto en las MER idiopáticas como en las MER secundaria a RD. También se demostró un significativo incremento de la ZAF después de la cirugía en los pacientes con MER secundarias a RD, mientras que los cambios angiográficos postoperatorios en los pacientes con MER idiopáticas no fueron significativos.

Este resultado puede estar dado por la posible isquemia a nivel de capilares profundos que aparece en la RD, la cual podría conducir alteraciones de la retina externa en pacientes diabéticos con mala perfusión macular <sup>(331)</sup>. En términos de

cambios funcionales, la MAVC mejoró significativamente después de la cirugía en ambos grupos <sup>(145)</sup>.

Las mediciones del ZAF con OCT-A han mostrado una excelente reproducibilidad y repetibilidad en ojos sanos <sup>(332, 333)</sup>. La principal ventaja de la OCT-A radica en que es capaz de obtener imágenes de los dos plexos vasculares (superficial y profundo) por separado, mostrando diferentes características que no se pueden distinguir con la angiografía con fluoresceína <sup>(136)</sup>. Además, la angiografía con fluoresceína solo puede mostrar la distribución del PCS, con su respectiva falta de información acerca del PCP.

Nelis y cols <sup>(142)</sup> realizaron un estudio a 42 ojos de 38 pacientes con MER idiopáticas, en este estudio se incluyó un grupo de controles de 41 sujetos sanos. A todos los pacientes se les realizó una OCT-A AngioVue (Optovue, Fremont, California, USA). En este estudio <sup>(142)</sup>, el software del dispositivo permitió determinar la DV en las áreas parafoveal y foveal (según clasificación topográfica de la mácula con la rejilla ETDRS). Estos autores proponen una especie de índice de DV, al cual denominan radio de densidad vascular de la mácula (RDVM), el cual se calcula de la siguiente manera: dividiendo la DV de la región foveal (DVfo) por la DV de la región parafoveal (DVp). De esta manera estos autores <sup>(142)</sup> determinaron el RDVM a nivel del PCS y del PCP.

En este estudio se demostró que el RDVM fue significativamente menor tanto en el PCS como en el PCP en el grupo control que en los pacientes con MER <sup>(142)</sup>.

En esta investigación <sup>(142)</sup>, el grupo de pacientes con MER que presentaban peores agudezas visuales, se asociaban a un incremento del RDVM, afectándose tanto el PCS como el PCP, no encontrándose estas alteraciones en el grupo control. Sin embargo, en el grupo de MER con reducción leve de la MAVC, la DV fue significativamente mayor solo a nivel del PCS. Por lo tanto, la OCT-A parece capaz de diferenciar entre MER leve y MER más avanzada, a través de su selectiva visualización de profundidad para detectar el desplazamiento capilar foveal.

Un RDVM incrementado podría ser causado por un aumento en el grosor de la retina en pacientes con MER. De acuerdo a lo anterior Dubis y cols<sup>(334)</sup>, plantean que el área de la ZAF se relaciona inversamente con el GFC.

Otra variable cualitativa por OCT-A que evaluamos en nuestro estudio fue la presencia de tortuosidad vascular. Para intentar determinar la posible alteración de calibre y posición de los vasos a nivel del PCS nos apoyamos en el método empleado por Maguire y cols<sup>(147)</sup>, el cual fue descrito con el empleo de angiografía fluoresceínica retiniana, aún así nos aporta los elementos necesarios para determinar la presencia de distorsión vascular e incluso rectificación de vasos sanguíneos después de la cirugía. El calibre de los vasos retinianos puede estar alterado por múltiples patologías sistémicas como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus entre otros, también por patologías vasculares retinianas como oclusiones venosas o arteriales.

En nuestra muestra no había pacientes diabéticos ni tampoco hipertensos descontrolados, y los ojos con patologías oculares que alterasen el calibre de los vasos retinianos fueron excluidos de nuestro estudio. Aún así para evitar confusiones con el posible efecto de la HTA leve o moderada que podían presentar algunos de estos pacientes, decidimos evaluar la tortuosidad vascular a posteriori, es decir en la consulta del mes y los tres meses después de la cirugía comparamos según el método de Maguire y cols<sup>(147)</sup> la presencia, o no, de tortuosidad vascular a nivel del PCS en el preoperatorio, y al mismo tiempo determinar su evolución postcirugía.

La tortuosidad vascular a nivel del PCS fue comparada antes y después de la cirugía. De todas las variables estudiadas por OCT-A, la tortuosidad vascular fue la única que demostró una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0.004$ ) al comparar el resultado obtenido del mes con respecto al de los tres meses postcirugía

## Hallazgos encontrados en el análisis inmunohistoquímico de MER

Otros resultados interesantes de esta investigación están relacionados con los hallazgos encontrados en el estudio inmunohistoquímico de las muestras de MER. Del total de pacientes incluidos en la investigación a todos se les extrajo quirúrgicamente una muestra de MER, 25 de estas muestras fueron analizadas a través de la inmunohistoquímica. En el gráfico 20, podemos observar una descripción completa de los principales grupos celulares encontrados en las MER a través del estudio inmunohistoquímico.

En estas muestras se observó la presencia de macroglia (células de Müller y astrocitos), microglia residente, microglía activada y macrófagos. La macroglia fue el grupo celular más frecuente y dentro de este grupo las células de Müller predominaron en comparación con los astrocitos.

La presencia de la macroglia, especialmente las células de Müller en las MER, al parecer juegan un papel importante en la formación de la propia MER idiopática, pues se cree que las mismas proliferan y migran hacia la superficie interna para formar la MER <sup>(1)</sup>.

Supuestamente en la formación de la MER aparece una extensión de los procesos de células de Müller y astrocitos sobre la retina interna a través de microroturas de la MLI, aunque hay que decir que en este proceso de formación también pueden migrar hacia la superficie interna de la retina otros grupos celulares, como por ejemplo las células del EPR, que generalmente lo hacen cuando aparecen desgarros o roturas retinianas.

La importancia de las células gliales en la formación de la MER no se discute hoy en día, sin embargo, hay desacuerdo cuando se trata de decidir qué tipo de célula glial (células Müller o astrocitos) es el tipo de célula principal involucrada.

De acuerdo con Foos <sup>(215)</sup>, es poco probable que las MER se deriven de las células de Müller, ya que estas están ancladas en la retina externa unidas a los fotorreceptores. Por otro lado, Kase y cols <sup>(220)</sup>, afirman que las células de Müller y sus procesos son las principales células constituyentes en las MER idiopáticas.

Para intentar dilucidar este apartado, Kase y cols.<sup>(220)</sup>, emplearon una tinción para la glutamina sintetasa (GS) expresada específicamente en células de Müller y en sus procesos, y no en astrocitos, en MER idiopáticas extirpadas quirúrgicamente. Todos las MER demostraron un patrón isodenso continuo de inmunoreactividad para GS, lo que indica que las células de Müller pueden ser las responsables de la formación de las MER idiopáticas y no los astrocitos.

Sin embargo, debido a la presencia continua de inmunorreactividad GS en los tejidos donde existe colágeno, es muy probable que sean los procesos de las células de Müller a través de la MLI, y no las células de Müller como un "todo. En este estudio<sup>(220)</sup> se observó también una pequeña parte de la MER que no mostró inmunorreactividad para GS, esta, probablemente representaba hialocitos y miofibrocitos. .

Rentsch<sup>(335)</sup> también cree que los procesos de células Müller (y no las células completas), se extienden hasta la " cavidad vítrea a través de la MLI y sirven como anclaje para la migración y proliferación de otras células<sup>(335)</sup>.

Hoy en día se piensa que la célula de la macroglía una vez instaurada en la superficie interna de la retina induce proliferación de otros tipos celulares presentes en la interfaz vitreoretiniana, tales como hialocitos y macrófagos, los cuales posteriormente actuarán sobre la propia MER. Con respecto a esta relación, en nuestro estudio encontramos en la mayoría de los casos la presencia de macrófagos, MG residente y MG activada.

La determinación de los diferentes tipos celulares presentes en las MER ha sido estudiada previamente por diferentes investigadores<sup>(121, 336-338)</sup>. A través de la microscopía óptica o electrónica, se ha demostrado que muchas células parecen cambiar su morfología característica a medida que se desarrolla la MER, lo que dificulta la identificación de su origen<sup>(121,336-338)</sup>.

Investigaciones anteriores<sup>(74,337, 339)</sup>, han descrito que las células presentes en las MER idiopáticas han sido identificadas como miofibroblastos, hialocitos, astrocitos

fibrosos, células del EPR y macrófagos usando solo la morfología como medio de identificación. Sin embargo a través de estudios de inmunohistoquímica se ha hecho evidente que los tipos de células más frecuentes en las MER son la macroglia, los macrófagos, las células del EPR y fibroblastos <sup>(121, 122, 340, 341)</sup>.

En las MER también parece haber un componente inflamatorio celular significativo. La presencia de macrófagos, linfocitos y monocitos en muestras de MER se ha observado previamente <sup>(342,343)</sup>, sin embargo, no está claro si la activación inmune es en respuesta al trauma inicial (microtrauma) de la enfermedad o provocado por el DVP <sup>(1)</sup> o si es una reacción autoperpetuante, posiblemente causada por un colapso de la barrera hematoretiniana.

Shumann y cols <sup>(344)</sup> en su estudio relacionado con el papel de los hialocitos en la formación de MER idiopáticas concluyeron expresando que los hialocitos en las MER se pueden diferenciar en un nivel ultraestructural utilizando un nuevo método de aplicación para muestras de MER y MLI. También manifestaron que las células epirretinianas con características ultraestructurales de hialocitos, demostraron ser inmunorreactivas para CD45. Estos autores <sup>(344)</sup> concluyeron que en el contexto de un DVP anómalo con vitreosquisis, la presencia, localización y características ultraestructurales de estas células sugieren un papel importante en la formación de la MER.

Durante las últimas décadas, se ha logrado un progreso significativo para intentar dilucidar los mecanismos patogénicos en la formación de la MER idiopática; sin embargo, muchas preguntas aún siguen sin respuesta. Uno de los impedimentos significativos para una mayor comprensión de cómo y por qué ocurren las MER idiopáticas, está relacionado con la precisión e identificación de las células que participan en su patogénesis.

Análisis morfológicos de muestras de MER extirpadas quirúrgicamente, han demostrado una variedad de células incluidas las células gliales (células de Müller, astrocitos fibrosos y microglia), hialocitos, células del EPR, fibroblastos y miofibroblastos <sup>(345)</sup>. Sin embargo, debido a que las células en el vítreo, pueden sufrir cambios morfológicos sorprendentes a través de la transdiferenciación, los criterios

morfológicos solo han demostrado ser inadecuados para identificar el origen de estas células <sup>(346)</sup>.

De hecho, Viores y colsabama. <sup>(121)</sup>, confirmaron que cuando las células gliales, fibroblastos y células del EPR se cultivan en vítreo, las mismas presentan cambios en su morfología y son esencialmente indistinguibles según criterios ultraestructurales <sup>(121)</sup>. Es por ello que hoy en día se emplean marcadores de proteínas estructurales a través de la inmunohistoquímica tales como los filamentos intermedios de proteína glial para ayudar en la determinación del tipo de celular presente.

Las células gliales generalmente predominan en las MER idiopáticas con poca tracción, mientras que los miofibroblastos son el tipo de célula principal en las membranas con tracción significativa <sup>(121)</sup>.

Schumann y cols <sup>(345)</sup>, confirmaron la presencia e importancia de las células de Müller como un componente de la MER idiopática. Estos autores <sup>(345)</sup>, estudiaron muestras de MER a través de marcadores de GFAP, marcadores de hialocitos (CD45 y CD64), vimentina, CRALBP y  $\alpha$ -SMA (alfa actina de músculo liso). También encontraron la colocalización de GFAP y los marcadores de hialocitos, que se presumen, ser hialocitos que podrían haber fagocitado GFAP, detritos celulares o células apoptóticas. Además, las células colocalizadas con GFAP / vimentina y GFAP / CRALBP también se encontraron, por lo tanto, estos hallazgos también destacan la importancia de las células Müller en la proliferación de la MER.

En un estudio realizado por Zhao y cols <sup>(347)</sup>, las células de Müller y los hialocitos fueron los grupos celulares predominantes en muestras de MER extraídas quirúrgicamente. En este estudio <sup>(347)</sup> se encontró que las muestras de MER idiopáticas tenían inmunotinción positiva para la GFAP, CD45, CD68, CD163, vimentina y CRALBP, lo cual indica la presencia de células gliales y hialocitos <sup>(347)</sup>. La inmunotinción para pancitoqueratina en este estudio fue negativa, prediciendo poco o ningún rol de las células del EPR en las MER idiopáticas.

En nuestra investigación quisimos relacionar la presencia de los diferentes grupos celulares en dependencia del estadio evolutivo de la MER por SD-OCT descrito por Govetto y cols <sup>(144)</sup>. Esta clasificación se basa fundamentalmente en la aparición de CFEIC en SD-OCT, las cuales se describen como la presencia de una banda hiporreflectiva o hiperreflectiva, que se extienden desde la capa nuclear interna y capa plexiforme interna en toda la región foveal, al parecer por una extensión de estas capas a ese nivel provocado por el estrés generado por la tracción de la MER sobre la retina, visible en todos los escaneos de SD- OCT centrados en la fóvea.

En el gráfico 21, observamos como la presencia de macroglía (células de Müller y astrocitos) predominó en todos los estadios descritos sin embargo su frecuencia fue mayor en los estadios 3 y 4 de la clasificación ya descrita anteriormente. En estos estadios se observa una mayor desestructuración de capas internas y externas de retina. Sin embargo la frecuencia de otros grupos celulares como los macrófagos, MG residente, y MG activada fue más predominante en los estadios iniciales (1y 2). Esta descripción reafirma la teoría que la aparición de migración de otros grupos celulares diferentes a las células gliales se producen incluso antes que aparezcan alteraciones anatómicas y funcionales evidentes.

Oberstein y cols <sup>(348)</sup>, en un estudio relacionado con la proliferación celular en las MER, observaron que las células de linaje inmune encontradas en las MER no solo aparecían en todas las MER estudiadas (idiopáticas o secundarias), sino que también se apreció una proliferación activa en todas ellas.

Respecto a lo anterior se cree que la formación de la MER probablemente implica que, en la fase proliferativa temprana aparece una tasa más alta de división celular, en comparación con las MER antiguas, en las que puede haber una tasa de división celular más lenta. Después de la fase proliferativa, hay una fase contráctil con depósito de matriz extracelular <sup>(82, 349)</sup>.

Oberstein y cols <sup>(348)</sup>, en su estudio, demostraron que en lo que sería clínicamente descrito la fase activa de proliferación vítreo-retiniana de la MER, estas mostraron una menor proliferación celular de lo que podría esperarse. Esto sugiere que, tal vez,

gran parte de la proliferación celular es un evento muy precoz en la formación de la MER y, de hecho, incluso puede ocurrir dentro de la retina antes de la formación de la propia MER <sup>(348)</sup>.

Este hecho coincide con la aparición de grupos celulares de linaje inmune en nuestra muestra en estadios evolutivos iniciales según SD-OCT. Esta relación entre la mayor presencia de macrófagos, MG residente y MG activada en estadios evolutivos iniciales por SD-OCT según clasificación evolutiva de MER idiopática descrita por Govetto y cols <sup>(144)</sup> no ha sido descrita en la literatura.

La importancia clínica de esta descripción radica en lo siguiente: cuando las MER están en una fase clínica con criterios de tratamiento quirúrgico, se cree que ya han entrado en la fase secundaria de deposición y contracción de la matriz extracelular. Esto implica que los tratamientos clínicos que se puedan diseñar dirigidos contra la formación de la MER, tendrían que ser utilizados tan pronto como sea posible, cuando la MER se ha formado, agentes contra la contracción de la MER podrían ser más eficaces que los medicamentos antiproliferativos.

Oberstein y cols <sup>(348)</sup>, empleando marcadores celulares específicos identificaron varios tipos celulares en los diferentes tipos de MER, estos autores describieron además que las proporciones de células difieren entre las diferentes enfermedades o causas relacionadas con las MER.

En dicho estudio <sup>(348)</sup>, también se demostró que la tasa de proliferación es mayor en las membranas de menor tiempo de evolución. Estos autores <sup>(348)</sup>, demostraron además que en condiciones donde no se observó rotura o desgarros de retina, se encontró la presencia de células del EPR en las MER.

Otra conclusión interesante en el estudio de Oberstein y cols <sup>(348)</sup>, fue la descripción relacionada con el hecho de que el número total de células en división fue relativamente bajo en su estudio, en comparación con el número total de núcleos en las membranas, sugiriendo que gran parte de la proliferación puede ocurrir tempranamente, incluso antes de las manifestaciones clínicas producidas por la

enfermedad. Este hecho podría tener una importante implicación en el futuro desarrollo de tratamientos para frenar esta patología.

Un resultado interesante en nuestra investigación fue la aparición de MG residente y MG activada en la mayoría de las muestras de MER estudiadas por inmunohistoquímica.

La MG proviene de precursores celulares a nivel de la médula ósea, los cuales penetran al sistema nervioso central (SNC) por vía vascular durante la embriogénesis <sup>(350)</sup>, constituyen la población de fagocitos mononucleares residentes en el SNC <sup>(351)</sup>. Aún hoy se cree, que el origen de la MG es controvertido. Estudios iniciales sugirieron que la MG se origina de células neuroepiteliales <sup>(352,353)</sup>. Posteriormente otros estudios han definido el origen hematopoyético de las mismas <sup>(354,355)</sup>.

La barrera hemato-retiniana esta constituida por las uniones firmes de las células epiteliales, las cuales evitan el paso de elementos celulares en el parénquima retinal. Atendiendo a ello, sería interesante preguntarse cómo llegan los precursores de las MG a entrar o invadir la retina. En relación a esto, se ha propuesto dos importantes vías, una a nivel de los márgenes de la retina y el nervio óptico y otra relacionada con los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar e iris y vasculatura retinal <sup>(356)</sup>.

En el desarrollo embriológico de la retina, un grupo de MG entran en la retina a través de los márgenes del cuerpo ciliar antes de la completa organización de la vasculatura retinal, aproximadamente en las primeras semanas de gestación. Estas células se diferencian, comienza a crecer y desarrollarse en el parénquima de la retina del adulto. Estudios inmunohistoquímicos indican que las células de la MG son inmunoreactivas para CD45, CMH clase II y CMH clase I en retinas humanas pero carecen de marcadores de macrófagos sobre la superficie de sus células <sup>(357,358)</sup>.

El antígeno de macrófago S22 inmunoreactivo a MG, aparece en el desarrollo de la retina después de las 14 semanas de gestación, coincidiendo con la llegada de los precursores de los vasos retinianos. Estas MG son inmunoreactivas para antígenos CD68, S22, CD45 del CMH clase II y clase I.

Estas células microgiales macrófagas antígenas inmunoreactivas, entran en la retina principalmente a través de la cabeza del nervio óptico y aparecen alrededor de los vasos sanguíneos en la retina adulta. Estos hallazgos sugieren que estos macrófagos inmunoreactivos son células de la serie mononuclear fagocítica, ontogenéticamente distintas a la MG del parénquima (S22 antígeno-negativa) <sup>(356, 358)</sup>. Después de que los precursores de la MG penetran en la retina, estos migran paralelamente a los fascículos axonales de las fibras del nervio óptico. Estos precursores de la MG se diseminan a través del parénquima retinal hasta alcanzar su destino final.

Las MG son denominadas células ameboideas, redondas y con ramificaciones cortas y anchas. Son células reactivas y juegan un importante papel durante el desarrollo. Finalmente, estas se diferencian en las llamadas MG ramificadas convirtiéndose posteriormente en MG maduras <sup>(359, 360)</sup>.

Las MG están confinadas fundamentalmente a nivel CCG, CPI y ocasionalmente CNI. Pero en la vida adulta, las MG maduras suelen encontrarse en las CPI y CCG <sup>(361,362)</sup>.

En retinas normales la MG se encuentran quiecentes alrededor de la superficie interna de vasos sanguíneos, y funcionan como macrófagos residentes <sup>(363)</sup>, en modelos experimentales en ratas, se ha observado que durante la activación de la MG se produce un incremento de células ameboideas que migran hacia capas externas de la retina provocando alteraciones tempranas a nivel de fotorreceptores, desencadenando la muerte de los mismos <sup>(364,365)</sup>, cuando se produce esta migración también se liberan factores de inhibición de MG que impiden la muerte de fotorreceptores <sup>(366)</sup>. La MG activada se ha encontrado en el espacio subretinal en modelos experimentales de ratones con daño retinal inducido por la luz <sup>(367)</sup>.

En diferentes estudios, el análisis de los perfiles inmunohistoquímicos de retinas de varios modelos animales demostraron que la activación de la MG se asocia, y a menudo, precede la degeneración retiniana y la apoptosis de fotorreceptores <sup>(368-370)</sup>. Además, este fenómeno normalmente se acompaña de una transición morfológica de células ramificadas a células con forma más ameboidea, los mecanismos exactos que dan lugar a esta activación molecular son desconocidos. Una caracterización

fenotípica, morfológica y funcional de las poblaciones de MG en las enfermedades de retina, podría tener una gran relevancia para revelar sucesos que dan lugar a su activación. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que la MG al igual que otros macrófagos residentes en los tejidos, comprende diversos fenotipos funcionales con un amplio espectro de marcadores potenciales <sup>(371)</sup>. Por tanto, el análisis de la población de células de la MG requiere un acercamiento que integre distintas técnicas para monitorizar todas estas células en su microambiente.

La MG ramificada tiene una distribución pluriestratificada y se encuentra en la capas plexiformes interna y externa de la retina de ratones, como se mostró en las tinciones inmunohistoquímicas de la glicoproteína F4/80 de superficie específica para macrófagos hace más de 25 años <sup>(372)</sup>.

Existen diversos marcadores para definir presencia de MG y su forma activada, el anticuerpo policlonal contra fosfotirosina (anti-PT) y aglutinina ricinus communis I(RCA-I), fitolectina que se une preferentemente a terminales olisacáridos en D-galactosa o N-acetylgalactosamina puede identificar ambas formas, la quiescente y la activada (373, 374). En retinas normales, la MG, los vasos sanguíneos y las células horizontales H1 son fosfotirosina positivos <sup>(375)</sup>.

La MG están involucradas en mecanismos de defensas contra agentes ambientales agresivos, facilitando el proceso regenerativo. Diversos estudios morfológicos y funcionales han revelado características similares entre la MG del SNC y las encontradas a nivel de la retina. La retina comparte los privilegios inmunológicos con el cerebro, como son la barrera hematoretiniana, ausencia de drenaje linfático y la incapacidad de respuestas inmunológicas. Un análisis de las características de la MG pudiera ayudarnos a comprender el funcionamiento de las mismas y su papel en diferentes enfermedades retinianas.

La función de la MG en la retina adulta no está dilucidada completamente. Las MG que se encuentran en la retina, forman una red de células de potencial inmunoelector. Estas son consideradas por su importante papel en las defensas del huésped contra la invasión de microorganismos, inmunoregulación, y reparación de tejidos.

Provis y cols <sup>(358)</sup>, encontraron que algunas células microgliales tienen características de células dendríticas presentadoras de antígenos, mientras que otros creen que se parecen a la serie fagocítica mononuclear o macrófago <sup>(358)</sup>. La MG por tanto, tiene la capacidad de presentar antígenos y fagocitosis de desechos. La MG se encuentra inactiva en retinas del adulto, pero pueden activarse por diferentes estímulos, los cuales pueden ser degeneración nerviosa, inflamación, lesiones traumáticas de nervios. La activación de MG juega un papel importante en el inicio de mecanismos de defensa contra influencias ambientales destructivas y facilitan los diferentes procesos regenerativos.

### **Hallazgos inmunohistoquímicos e integridad de líneas hiperreflectivas**

En nuestra investigación, una vez que describimos la presencia de MG residente y MG activada en las MER estudiadas, intentamos relacionar el grupo de MER donde encontramos este hallazgo (15 muestras) y las alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT. Sorprendentemente encontramos que ambos tipo de MG predominaron en el grupo que no presentaron alteraciones de estas líneas en el preoperatorio. En relación a este resultado y debido a la ausencia de información relacionado con este tema planteamos la siguiente teoría: en el caso en concreto de la MER idiopática donde no encontramos un proceso inflamatorio secundario evidente (a pesar que en la misma si existen mediadores proinflamatorios y citoquinas que juegan un papel en su etiopatogenia), la presencia de una mayor concentración de MG activada podría ser un factor protector para evitar posibles alteraciones de capas externas, al menos en estadios iniciales de la enfermedad.

Para sustentar lo anteriormente planteado nos basamos en lo siguiente: cuando la MG se activa, por efecto de muerte celular a nivel del SNC y retina, las mismas migran al sitio para realizar fagocitosis celular a ese nivel. En el caso de la MER donde el efecto traccional del vítreo sobre la retina genera un estrés tisular, capaz de producir inflamación e incluso muerte celular, esta función de fagocitosis que poseen las MG activadas podrían ser las responsables de una mejor homeostasis tisular y de esta forma ayudarían a mantener la integridad anatómica a nivel de capas externas.

También tenemos que decir que la MG activada se observó en aquellos pacientes con alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT, aunque en menor frecuencia que en los casos que presentaban integridad de capas externas por SD-OCT. Esta es una interesante descripción, y creemos que para explicar la misma tenemos que incluir varios factores, como el tiempo de evolución de la enfermedad y el posible efecto indeseado de las MG activadas.

Si recordamos que en los estadios evolutivos 3 y 4 por SD-OCT (estadios más avanzados de la MER) presentaron menor aparición de las MG activadas, podemos inferir un mayor tiempo de evolución de la enfermedad pues como ya se ha explicado en estos estadios tardíos de la enfermedad la fase de proliferación celular es prácticamente inexistente, con menor concentración de células de linaje autoinmune. Esta descripción es justo lo que se observa en los casos con alteración de capas externas demostradas por SD-OCT, es decir una menor concentración de MG residente, MG activada y macrófagos.

Otro elemento a tener en cuenta en la posible causa de las alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas observadas por SD-OCT, está relacionado con el efecto indeseado que puede ser capaz de producir las MG activadas. Las MG activadas además de producir fagocitosis de células degeneradas, a nivel de la retina, en las áreas afectadas secretan moléculas que pueden causar destrucción celular, fundamentalmente alrededor de la zona afectada, este efecto es conocido como zona de penumbra <sup>(376, 377)</sup>.

Dentro de estas moléculas se encuentran el óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno, citoquinas proinflamatorias, proteasas, factor de necrosis tumoral alfa, derivados del ácido araquidónico <sup>(378)</sup>. En las fases tempranas, la MG produce una potente remodelación tisular e inicia los mecanismos de reparación <sup>(379)</sup>. Sin embargo, la activación excesiva o prolongada de la MG en el SNC y la retina puede llevar a una inflamación crónica severa con potenciales efectos secundarios patológicos, resultando en una pérdida celular irreversible <sup>(380, 381)</sup>.

Otro dato interesante en este apartado consiste en la aparición de la MG activada en alteraciones de todas las líneas hiperreflectivas externas, predominando en los pacientes con alteración de las líneas 2 y 3, donde se encuentran las uniones de la

unión IS/OS y los fagosomas respectivamente, por lo que creemos que en etapas avanzadas de la enfermedad los mediadores producidos por las MG activadas perpetúan su acción, provocando muerte celular a nivel de fotorreceptores y afectación de región apical de las células del EPR.

En el caso de los pacientes con alteraciones de la línea 1, a parte de producir alteraciones de la porción proximal de los conos, también se ven afectadas las células de Müller, que ya de por sí presentaban una estimulación mediada por citoquinas, responsables en gran medida de su proliferación y migración hacia capas retinianas internas.

La capa de Henle formada por axones de conos foveales y células de Müller, fue otra estructura afectada en un grupo importante de estos pacientes durante el preoperatorio, como ya se ha discutido con antelación. Ahora bien, al relacionar la presencia de MG activada con la alteración de esta capa, encontramos el mismo comportamiento descrito con las alteraciones de líneas externas y su relación con la MG activada, es decir existió un predominio de este grupo celular en aquellos pacientes que no presentaban alteraciones de la capa de Henle durante el preoperatorio en relación con los pacientes que si la presentaban, aunque en estos últimos, también se apreció un grupo de muestras de MER con presencia de MG activada. Creemos que la misma teoría explicada anteriormente puede aplicarse a esta descripción. La afectación de las células de Müller por proliferación, hipertrofia e incluso edema intracelular desencadenado por el efecto de tracción de la MER, también es otro factor a tener en cuenta en la afectación de esta capa.

Otro hallazgo inmunohistoquímico interesante fue la aparición de macrófagos en la mayoría de las muestras de MER estudiadas. Al relacionar la aparición de macrófagos con la integridad de las líneas hiperreflectivas de capas externas, observamos el mismo comportamiento descrito con anterioridad en relación con las microglías y las líneas hiperreflectivas externas. Recordar que, a diferencia de la MG residente, la cual, si se encuentra normalmente en el tejido retinal, los macrófagos no se encuentran en este tejido por lo cual en la etiopatogenia de esta entidad necesariamente tiene que existir un proceso inflamatorio o destrucción celular que desencadene la migración de macrófagos desde la coroides hacia la retina.

Al intentar relacionar este hallazgo con la integridad de líneas hiperreflectivas externas encontramos una mayor prevalencia de los mismos en aquellos pacientes sin alteraciones de estas líneas, por lo que pensamos que este grupo celular, al igual que las MG, juega un importante papel protector de lesión retiniana fundamentalmente en estadios iniciales de la enfermedad. Estos, entre otras funciones se encargan de la fagocitosis de fotorreceptores y células de Müller muertas o desvitalizadas.

### **Hallazgos inmunohistoquímicos, grosor foveal central y MAVC**

En nuestra investigación también evaluamos la posible relación existente entre la aparición de MG residente, MG activada con el GFC en el preoperatorio. Sorprendentemente nos encontramos que aquellos pacientes que presentaron un mayor GFC preoperatorio, fueron los que presentaban MG residente y MG activada, sin embargo, al realizar la evaluación del GFC a los tres meses después de la cirugía, el grupo de pacientes que presentaban estas células mostró una mayor recuperación del GFC.

Esta relación entre la histología y la clínica reafirma nuestra teoría de acción protectora de la MG en pacientes con MER idiopáticas fundamentalmente en estadios iniciales de la enfermedad, pues estos pacientes presentan un grupo celular capaz de realizar una acción fagocítica, incluso desde antes de ser sometidos a la cirugía en comparación con el grupo de pacientes en los cuales no se encontró este tipo celular en su muestra.

Otro resultado interesante fue la relación existente entre el grupo de muestras que presentaron macrófagos y el GFC antes y a los tres meses después de la cirugía. Al contrario que lo descrito con las MG, el grupo que no presentó macrófagos fueron aquellos pacientes que mayor GFC presentaron tanto antes como después de la cirugía. Este resultado también remarca la importancia de la activación de células fagocíticas desde etapas tempranas de la enfermedad para de esta forma poder enfrentar el proceso inflamatorio producido por la cirugía de manera más eficaz a nivel celular.

### **Macrófagos en muestras de MER y su relación con el grosor coroideo**

Como ya se ha explicado, los macrófagos son células fagocíticas que provienen de la coroides y migran hacia la retina ante cualquier fenómeno inflamatorio que en ella

aparezca. Atendiendo a este análisis, quisimos relacionar la presencia de macrófagos en muestras de MER con el grosor coroideo en busca de cambios vasculares que podrían estar relacionados con la activación de los macrófagos en pacientes con MER. En nuestra muestra encontramos que aquellos pacientes que presentaron MER con presencia de macrófagos, tuvieron un mayor GC central durante el preoperatorio. Este hecho podría estar asociado con la liberación de citoquinas (entre ellas el óxido nítrico) y mediadores proinflamatorios liberados en las MER idiopáticas, secundario al estrés celular a nivel retinal que ocasiona la tracción de las mismas sobre la retina. Estas citoquinas y mediadores inflamatorios desencadenarían cambios vasculares a nivel coroideo, que podrían ser los responsables de esta descripción en estos casos.

A los tres meses después de la cirugía se observó una mayor reducción del grosor coroideo central en el grupo de pacientes con macrófagos en su MER. Este hecho, podría estar relacionado con una mayor recuperación anatómica, demostrada con antelación en relación al GFC por un incremento de la fagocitosis celular, incluso desde etapas tempranas de la enfermedad.

### **Microglia activada, macrófagos y MAVC**

Por último, relacionamos el comportamiento de la función visual a través de la MAVC y la presencia de MG activada y macrófagos. En ambos casos encontramos una mejor agudeza visual antes y después de la cirugía. Este hecho reafirma la teoría que aquellos pacientes con MER idiopáticas que presenten MG activada y macrófagos mantienen de alguna manera una mejor homeostasis a nivel foveal y al mismo tiempo se encuentran más preparados para enfrentar el proceso inflamatorio que generará la cirugía. Además, recordar que una mayor frecuencia de estas células implica generalmente una fase proliferativa a nivel celular, típica de estadios iniciales por (1 y 2) de la MER según SD-OCT, y al mismo tiempo relacionado con un menor tiempo de evolución de la enfermedad. Todos estos factores en su conjunto garantizan una mejor anatomía foveal y por ende una mejor recuperación visual en comparación con aquellos pacientes que no presenten estos marcadores celulares (MG activada, macrófagos).

## CONCLUSIONES

?

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## CONCLUSIONES

1. La vitrectomía pars plana constituye una técnica efectiva en el tratamiento de la MER; sin embargo, el uso de la Triamcinolona intravítrea como terapia coadyuvante al final de la cirugía no está relacionado con una mayor recuperación visual.
2. Se evidenció que la recuperación de la agudeza visual de los pacientes con MER idiopáticas no depende ni del grosor foveal ni de los quistes intrarretinales; siendo la integridad de capas externas, en asociación con la agudeza visual, los mejores factores predictivos de recuperación visual en estos pacientes.
3. Las alteraciones a nivel de la capa de Henle, y de las líneas hiperreflectivas de capas externas 1 y 4, fueron las variables anatómicas que presentaron una mayor asociación con la mejor agudeza visual corregida, antes y después de la cirugía.
4. Las células de Müller fueron el grupo celular más frecuente en las muestras estudiadas, asociándose, en la mayoría de los casos, con la presencia de microglía residente, microglía activada y macrófagos
5. La presencia de microglía residente, microglía activada y macrófagos en la MER idiopática podría ser un factor protector de alteraciones de líneas hiperreflectivas externas por SD-OCT; al menos, en estadios no avanzados de la enfermedad.
6. Los pacientes que presentaron microglía residente, microglía activada y macrófagos tuvieron una mayor recuperación anatómica y funcional después de la cirugía.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

?

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foos RY. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 May;16(5):416-22.
2. Iwanoff A. Beitrage zur normalen und pathologischen anatomie des auges. *Arch Ophthalmol* 1865;11: 135-170.
3. Khaja HA, McCannel CA, Diehl NN, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of epiretinal membranes in children. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(5):632-6.
4. Lesnik Oberstein SY, Lewis GP, Chapin EA, Fisher SK. Ganglion cell neurites in human idiopathic epiretinal membranes. Amsterdam, Netherlands. *Br J Ophthalmol.* 2008 ;92(7):981-5.
5. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:403–25; discussion 25–30.
6. Aung KZ, Makeyeva G, Adams MK, Chong EW, Busija L, Giles GG. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina* 2013;33:1026–34.
7. Massin P, Allouch C, Haouchine B, Metge F, Paques M, Tangui L, et al. Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *Am J Ophthalmol* 2000;130:732–9.
8. Nigam N, Bartsch DU, Cheng L, Brar M, Yuson RM, Kozak I, et al. Spectral domain optical coherence tomography for imaging ERM, retinal edema, and vitreomacular interface. *Retina* 2010;30:246–53.
9. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A., et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:1033–40.
10. McCarty DJ, Mukesh BN, Chikani V, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in the visual impairment project. *Am J Ophthalmol* 2005;140:288-94.
11. Koh V, Cheung CY, Wong WL, Cheung CM, Wang JJ, Mitchell P, et al. Prevalence and risk factors of epiretinal membrane in Asian Indians. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1018–22.

12. Kawasaki R, Wang JJ, Mitchell P, Aung T, Saw SM, Wong TY, et al. Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1320–4.
13. Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Klein R, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1732–6.
14. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, Islam AF, Kawasaki R, Meuer SM, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology* 2011;118:694–9.
15. Johnson MW. Epiretinal membrane. In: Yanoff M, Duker J, eds. *Ophthalmology*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 2004.
16. Ye H, Zhang Q, Liu X, Cai X, Yu W, Yu S, et al. Prevalence and associations of epiretinal membrane in an elderly urban Chinese population in China: the Jiangning Eye Study *Br J Ophthalmol* 2015;99:1594–1597.
17. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wei WB, Wang JJ, 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.
18. You Q, Xu L, Jonas JB. Prevalence and associations of epiretinal membranes in adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Eye (Lond)*, 2008;22:874-9.
19. Gass JDM. Macular dysfunction caused by epiretinal membrane contraction. En: Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular disease: diagnosis and treatment*. Vol.2. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby;1997.pp.938-50.
20. Gass JDM. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: clinicopathologic case report. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975;73:231–50. [Also *Arch Ophthalmol* 1976;94:793–800.]
21. Clarkson JG, Green WR, Massof D. A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 1977;84:1–17.
22. Kampik A, Green WR, Michels RG, Nase PK. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 1980;90:797–809.

23. Robertson DM, Buettner H. Pigmented preretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 1977;83: 824–9.
24. Gloor BP. Cellular proliferation on the vitreous surface after photocoagulation. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1969;178:99–113.
25. Snead MP, Snead DR, James S, Richards AJ. Clinicopathological changes at the vitreoretinal junction: posterior vitreous detachment. *Eye (Lond)* 2008;22:1257–62.
26. Takashi T, Keisuke M, Tamiya S, Nobusuke E, Shin Y. Classification of epiretinal membrane base don findings by optical coherence tomography. *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology*. 2002;56:1005-9.
27. Algvere P, Kock E. Experimental epiretinal membranes induced by intravitreal carbon particles. *Am J Ophthalmol* 1983;96:345–53.
28. Sebag J. To see the invisible: the quest of imaging vitreous. *Dev Ophthalmol* 2008;42:5–28.
29. Sebag J. Classifying posterior vitreous detachment: a new way to look at the invisible. *Br J Ophthalmol* 1997;81:521.
30. Roth AM, Foos RY. Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:1047–58.
31. Hirokawa H, Jalkh AE, Takahashi M, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL, et al. Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:166–9.
32. Sabates NR, Sabates FN, Sabates R, Lee KY, Ziemianski MC, et al. Macular changes after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 1989;108:22–9.
33. Glaser BM, Cardin A, Biscoe B. Proliferative vitreoretinopathy; the mechanism of development of vitreoretinal traction. *Ophthalmology* 1987;94:327–32.
34. Sivalingam A, Eagle Jr RC, Duker JS, Duker JS, Brown GC, Benson WE, et al. Visual prognosis correlated with the presence of internal-limiting membrane in histopathologic specimens obtained from epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 1990;97:1549–52.

35. Gupta P, Yee KM, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol* 2011;95:376–80.
36. Kishi S, Shimizu K. Oval defect in detached posterior hyaloid membrane in idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1994;118:451–6.
37. Grupo de estudios da retina. 25 perguntas e despostas; Membranas epirretinianas. Disponible en: [www.ger-portugal.com](http://www.ger-portugal.com)
38. Snead DR, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye (Lond)* 2008;22:1310-7.
39. De Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Rice TA, Glaser BM. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Br J Ophthalmol* 1988;72:692-5.
40. Bellhorn MB, Friedman AH, Wise GN, Henkind P. Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1975;79:366-73.
41. Kampik A. Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. *Retina* 2012;32:194-9.
42. Cherfan GM, Smiddy WE, Michels RG, de la Cruz Z, Wilkinson CP, Green WR. Clinicopathological correlation of pigmented epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 1988;106:536-45.
43. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Time course of changes in aniseikonia and foveal microstructure after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmology* 2014;121(11):2255-60.
44. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2003; 110(1):34-40.
45. Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):349-7.
46. Hejsek L, Stepanov A, Dohnalova A, Rehakova T, Jiraskova N. The natural evolution of idiopathic epimacular membrane. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017;161(1):100-106.

47. . Kofod M, la Cour M. Quantification of retinal tangential movement in epiretinal membranes. *Ophthalmology* 2012;119(9):1886-91.
48. Byon IS, Pak GY, Kwon HJ, Kim KH, Park SW, Lee JE. Natural History of Idiopathic Epiretinal Membrane in Eyes with Good Vision Assessed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica*. 2015;234(2):91-100.
49. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, et al. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:8287–8292.
50. . Labin AM, Safuri SK, Ribak EN, Perlman I. Müller cells separates between wavelengths to improve day vision with minimal effect upon night vision. *Nat Communicati* 2014;5:4319.
51. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T, et al. Inner nuclear layer thickness as a prognostic factor for metamorphopsia after epiretinal membrane surgery. *Retina* 2015;35:2107–2114.
52. Hibi N, Ueno S, Ito Y, Piao CH, Kondo M, Terasaki H, et al. Relationship between retinal layer thickness and focal macular electroretinogram components after epiretinal membrane surgery. *Invest Ophtahlmol Vis Sci* 2013;54:7207–7214.
53. Amsler M. Earliest symptoms of diseases of the macula. *Br J Ophthalmol* 1953;37:521–537.
54. Matsumoto C, Arimura E, Okuyama S, Takada S, Hashimoto S, Shimomura Y, et al. Quantification of metamorphopsia in patients with epiretinal membranes. *Invest Ophtahlmol Vis Sci* 2003;44:4012–4016.
55. Suh MH, Seo JM, Park KH, Yu HG. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol* 2009;147:473–480.
56. Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol* 2009;93:171–175.

57. De Pool ME, Campbell JP, Broome SO, Guyton DL. The dragged-fovea diplopia syndrome: clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Ophthalmology* 2005;112(8):1455-1462.
58. Burgess D, Roper-Hall G, Burde RM. Binocular diplopia associated with subretinal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 1980;98(2):311-317.
59. Martinez-Thompson JM, Diehl NN, Holmes JM, Mohny BG. Incidence, types, and lifetime risk of adult-onset strabismus. *Ophthalmology* 2014;121(4):877-882.
60. Veverka KK, Hatt SR, Leske DA, Brown WL, Iezzi R Jr, Holmes JM. Causes of Diplopia in Patients With Epiretinal Membranes. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul;179:39-45.
61. Allen Jr AW, Gass JDM. Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole. *Am J Ophthalmol* 1976;82:684-91.
62. Smiddy WE, Gass JDM. Masquerades of macular holes. *Ophthalmic Surg* 1995;26:16-24.
63. Zarbin MA, Michels RG, Green WR. Epiretinal membrane contracture associated with macular prolapse. *Am J Ophthalmol* 1990;110:610-8.
64. Bonnet M, Fleury J. Pseudo-trou maculaire tardif après pelage chirurgical d'une membrane prémaculaire. *J Fr Ophtalmol* 1992;15:123-30.
65. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
66. Gupta P, Sadun AA, Sebag J. Multifocal retinal contraction in macular pucker analyzed by combined optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Retina* 2008;28:447-52.
67. Mori K, Gehlbach PL, Sano A, Deguchi T, Yoneya S. Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography. *Retina*. 2004 Feb;24(1):57-62.
68. Watanabe A, Arimoto S, Nishi O. Correlation between metamorphopsia and epiretinal membrane optical coherence tomography findings. *Ophthalmology* 2009;116:1788-93.
69. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A, et al. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138:732-9.

70. Klein BR, Hiner CJ, Glaser BM, Murphy RP, Sjaarda RN, Thompson. Fundus photographic and fluorescein angiographic characteristics of pseudoholes of the macula in eyes with epiretinal membranes. *JT. Ophthalmology*. 1995;102(5):768-74.
71. Sidd RJ, Fine SL, Owens SL, Patz A. Idiopathic preretinal gliosis. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(1):44-8.
72. Margherio RR, Cox MS Jr, Trese MT, Murphy PL, Johnson J, Minor LA. Removal of epimacular membranes. *Ophthalmology*. 1985;92(8):1075-83.
73. Wallow IHL, Miller SA. Preretinal membrane by retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1643-6.
74. Machemer R, van Horn D, Aaberg TM. Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1978;85:181-91.
75. Byer NE. Spontaneous disappearance of early postoperative preretinal retraction; a sequel of retinal detachment surgery. *Arch Ophthalmol* 1973;90:133-5.
76. Wiznia RA. Posterior vitreous detachment and idiopathic preretinal macular gliosis. *Am J Ophthalmol* 1986;102:196-8.
77. Messner KH. Spontaneous separation of preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1977;83:9-11.
78. Gass JDM. A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. III. Hypertensive retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1968;80:569-82.
79. Appiah AP, Hirose T. Secondary causes of premacular fibrosis. *Ophthalmology* 1989;96:389-92.
80. Cleary PE, Leaver PK. Macular abnormalities in the reattached retina. *Br J Ophthalmol* 1978;62:595-603.
81. Lobes Jr LA, Burton TC. The incidence of macular pucker after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 1978;85:72-7.
82. Uemura A, Ideta H, Nagasaki H, Morita H, Ito K, et al. Macular pucker after retinal detachment surgery. *Ophthalmic Surg* 1992;23:116-9.

83. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM, et al. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;12:159-65.
84. Bringmann A, Wiedemann P. Involvement of Müller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(7):865-83.
85. Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z, Enger C, et al. Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*. 1989;96(6):811-20.
86. Snead DR, Cullen N, James S, Poulson AV, Morris AH, Lukaris A, et al. Hyperconvolution of the inner limiting membrane in vitreomaculopathies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(10):853-62.
87. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem Res*. 2000;25(9-10):1439-51.
88. Jaffe NS. Macular retinopathy after separation of vitreoretinal adherence. *Arch Ophthalmol*. 1967;78(5):585-91.
89. Kono T, Kohno T, Inomata H. Epiretinal membrane formation. Light and electron microscopic study in an experimental rabbit model. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):359-63.
90. Fercher AF, Mengedoht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 1988; 13:186-8.
91. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
92. Fercher AF, Hitzinger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:113-4.
93. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993; 18:1864-6.
94. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93:1206-13.
95. Marschall S, Sander B, Mogensen M, Jorgensen TM, Andersen PE. Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical

- and biomedical research. *Anal Bioanal Chem* 2011; 400:2699-720.
96. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102:217-29.
97. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1019-29.
98. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:65-74.
99. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995; 102:748-56.
100. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:586-96.
101. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2002; 7:457-63.
102. Keane PA, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Clinical applications of long-wavelength (1,000-nm) optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42:S67-74.
103. van Velthoven ME, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26:57-77.
104. Hale GM, Query MR. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200-microm Wavelength Region. *Appl Opt* 1973; 12:555-63.
105. Bourquin S, Aguirre A, Hartl I, Hsiung P, Ko T, Fujimoto J, et al. Ultrahigh resolution real time OCT imaging using a compact femtosecond Nd:Glass laser and nonlinear fiber. *Opt Express* 2003; 11:3290-7.

106. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:30-6.
107. Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, Khurana M, Munce NR, Leung MK, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2008;33(13):1530-2.
108. Huang Y, Zhang Q, Thorell MR, An L, Durbin MK, Laron M, et al. Swept-source OCT angiography of the retinal vasculature using intensity differentiation-based optical microangiography algorithms. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(5):382-9.
109. Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:6-12.
110. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:1-5.
111. Rosenfeld PJ, Durbin MK, Roisman L, Zheng F, Miller A, Robbins G, et al. ZEISS Angioplex™ Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:18-29.
112. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio™ (Topcon Corp, Japan): Technology Review. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:13-7.
113. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kierman CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 2009;147(2):267-275.
114. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(5):695-706.

115. Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, Paunescu LA, Drexler W, Bauman CR. Comparison of ultrahigh-and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2033-43.
116. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, Bilonick RA, Gorczynska I, Chen R, et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1571-9.
117. Puche N, Querques G, Benhamou N, Tick S, Mimoun G, Martinelli D, et al. High-resolution spectral domain optical coherence tomography features in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Br J ophthalmol*. 2010;94(9):1190-6.
118. Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H, Ahnelt PK, Drexler W. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1969-703.
119. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. *Retina*. 2011;31(8):1609-19.
120. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular Characterization of Optical Coherence Tomography and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology*. 2017;17)31674-3.
121. Viores SA, Campochiaro PA, Conway BP: Ultrastructural and electron-immunocytochemical characterization of cells in epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 14–28.
122. Heidenkummer HP, Kampik A: Proliferative activity and immunohistochemical cell differentiation in human epiretinal membranes. *Ger J Ophthalmol* 1992; 1: 170–175..
123. Kohno RI, Hata Y, Kawahara S, Kita T, Arita R, Mochizuki Y, et al. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1020–1026.

124. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, Duker JS, Reichel E, Coker JG, et al: Characterization of epiretinal membrane using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103: 2142–2151.
125. Mori K, Gehlbach PL, Sano A, Deguchi T, Yoneya S: Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography. *Retina* 2004; 24: 57–62.
126. 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(11):1623-31.
127. Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol.* 2009 Feb, (2):171-5.
128. Inoue M. Correlation between the morphology of the IS/OS junction and functional outcomes in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2012;116(11):1029-36.
129. Hwang JU, Sohn J, Moon BG, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Yoon YH, et al. Assessment of macular function for idiopathic epiretinal membranes classified by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3562–3569.
130. Konidaris V, Androudi S, Alexandridis A, Dastiridou A, Brazitikos P. Optical coherence tomography-guided classification of epiretinal membranes. *Int Ophthalmol.* 2015;35(4):495–501.
131. Suh MH, Seo JM, Park KH, Yu HG. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(3):473.
132. Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(2):171–175.

133. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Hagen S, Benesch T, Binder S. Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*. 2010;117(4):798–805.
134. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, et al. Preoperative inner segment/outer segment junction in spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Retina*. 2011;31(7):1366–1372.
135. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al. Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1366–1371.
136. Bressler NM, Edwards AR, Antoszyk AN, Beck RW, Browning DJ, Ciardella AP, et al. Retinal thickness on Stratus optical coherence tomography in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):894–901.
137. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8154–8161.
138. Suzuki N, Hirano Y, Ichida M, Tomiyasu T, Esaki Y, Yasukawa T. Preoperative optical coherence tomography visualization of epiretinal membranes enhances surgical strategies. *Clin Ophthalmol*. 2016, 17;10:2297-2302.
139. Noda Y, Yamazaki S, Kawano M, Goto Y, Otsuka S, Ogura Y. Prevalence of Epiretinal Membrane Using Optical Coherence Tomography. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2015;119(7):445-50.
140. Chen SJ, Tsai FY, Liu HC, Chung YC, Lin TC. Postoperative inner layer microcysts affecting long-term visual outcomes after epiretinal membrane surgery. *Retina*. 2016;36(12):2377-2383.
141. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Choroidal thickness change following vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane and macular hole. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(6):1059-67.

142. Nelis P, Alten F, Clemens CR, Heiduschka P, Eter N. Quantification of changes in foveal capillary architecture caused by idiopathic epiretinal membrane using OCT angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1319-1324.
143. Lin TC, Chung YC, Lin CY, Lee FL, Chen SJ. Focal Nonperfusion of Deep Retinal Capillary Plexus in Eyes With Epiretinal Membranes Revealed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(5):404-9.
144. Govetto A, Lalane RA 3rd, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:99-113.
145. Romano MR, Cennamo G, Schiemer S, Rossi C, Sparnelli F, Cennamo G. Deep and superficial OCT angiography changes after macular peeling: idiopathic vs diabetic epiretinal membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):681-689.
146. Mastropasqua L, Borrelli E, Carpineto P, Toto L, Di Antonio L, Mattei PA, et al. Microvascular changes after vitrectomy with internal limiting membrane peeling: an optical coherence tomography angiography study. *Int Ophthalmol* 2017 Jun 19. doi: 10.1007/s10792-017-0608. [Epub ahead of print]
147. Maguire AM, Margherio RR, Dmuchowski C. Preoperative fluorescein angiographic features of surgically removed idiopathic epiretinal membranes. *Retina*. 1994;14(5):411-6.
148. Klein BR, Hiner CJ, Glaser BM, Murphy RP, Sjaarda RN, Thompson JT. Fundus photographic and fluorescein angiographic characteristics of pseudoholes of the macula in eyes with epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 1995;102(5):768-74.
149. Mayer WJ, Fazekas C, Schumann R, Wolf A, Compera D, Kampik A, et al. Functional and Morphological Correlations before and after Video-Documented 23-Gauge Pars Plana Vitrectomy with Membrane and ILM Peeling in Patients with Macular Pucker. *J Ophthalmol*. 2015;2015:297239.

150. Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, Guidi G, Pileri M, Cupo G, et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response. *Retina*. 2015;35(3):498-507.
151. Mayer WJ, Vogel M, Neubauer A, Kernt M, Kampik A, Wolf A, et al. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica*. 2013;230(1):9-17.
152. Thompson JT. Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:97-103.
153. Thompson JT. Epiretinal membrane removal in eyes with good visual acuities. *Retina*. 2005;25(7):875-82.
154. Desatnik H, Treister G, Moisseiev J. Spontaneous separation of an idiopathic macular pucker in a young girl. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):729-31.
155. Meyer CH, Rodrigues EB, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Spontaneous separation of epiretinal membrane in young subjects: personal observations and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(12):977-85.
156. Garay-Aramburu G, Larrauri-Arana A. Resolución espontánea de membrana epirretiniana idiopática en un paciente joven. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(12):741-3.
157. Machemer R. The surgical removal of epiretinal macular membranes (macular puckers). *Klin Monbl Augenheilkd*. 1978;173(1):36-42.
158. Yopez J, Cedeño de Yopez J, Arevalo JF. Topical anesthesia in posterior vitrectomy. *Retina*. 2000;20(1):41-5.
159. Cian R. Partial vitrectomy technique reduces complications. *Ocular Surgery News, Europe edition*, 2009;20(6):7-8.
160. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1370-6.

161. Kifuku K, Hata Y, Kohno RI, Kawahara S, Mochizuki Y, Enaida H, et al. Residual internal limiting membrane in epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1016-9.
162. Kwok AK, Lai TY, Li WW, Woo DC, Chan NR. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: a clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(2):194-9.
163. Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(3):332-40.
164. Mc Donald HR, Jonson RN, Ai E, Jumper JM, Fu AD. Macular Epiretinal Membranes. En: Ryan SJ *Retina*, 4ª ed. St Louis, Mosby, 2006;2509-2525.
165. Lewis JM, Park I, Ohji M, Saito Y, Tano Y. Diamond-dusted silicone cannula for epiretinal membrane separation during vitreous surgery. *Am J Ophthalmol.* 1997;124(4):552-4.
166. Johnson TM, Glaser BM. Intraocular rake for removal of epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(2):381-3.
167. Kwok AKh, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(4):379-85.
168. Kwok AKh, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(4):379-85.
169. Fang X, Chen Z, Weng Y, Shu Z, Ni H, Jiang J, et al. Surgical outcome after removal of idiopathic macular epiretinal membrane in young patients. *Eye (Lond).* 2008;22(11):1430-5.
170. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Murri S, Belting C, Vento A, Cresti F, et al 25-gauge, sutureless vitrectomy and standard 20-gauge pars plana vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane surgery: a comparative pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(4):472-9.

171. Sakaguchi H, Oshima Y, Tano Y. 27-gauge transconjunctival nonvitrectomizing vitreous surgery for epiretinal membrane removal. *Retina*. 2007;27(8):1131-2.
172. Sawa M, Ohji M, Kusaka S, Sakaguchi H, Gomi F, Saito Y, Tano Y. Nonvitrectomizing vitreous surgery for epiretinal membrane long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1402-8.
173. Mariotti C, Viti F, Neri P. Non-vitrectomizing surgery for idiopathic macular pucker using a 25-gauge synergetics high-flow infusion with a 27-gauge light (Photon II, Synergetics USA, Inc.). *Int Ophthalmol*. 2010;30(3):323-7.
174. Docournau D. Surgical slit lamp advantages for macular surgery. *Macular update*. Fifth EVRS Congress. Orebro, Sweden. June 18-22.2005.
175. Konstantinidis L, Berguiga M, Beknazar E, Wolfensberger TJ. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane. *Retina*. 2009;29(8):1119-27.
176. Saito Y, Lewis JM, Park I, Ikuno Y, Hayashi A, Ohji M, et al. Nonvitrectomizing vitreous surgery: a strategy to prevent postoperative nuclear sclerosis. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1541-5.
177. Tanaka M, Qui H. Pharmacological vitrectomy. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(1):51-61.
178. Gandorfer A. Pharmacologic vitreolysis. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:149-56.
179. Gandorfer A. Objective of pharmacologic vitreolysis. *Dev Ophthalmol*. 2009;44:1-6.
180. Díaz-Llopis M, Udaondo P, Cervera E, García-Delpech S, Salom D, Quijada A, et al. Vitrectomía enzimática por inyección intravítrea de plasmina autóloga como tratamiento inicial de las membranas epirretinianas maculares y el síndrome de tracción vitreomacular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(2):91-100.

181. Díaz-Llopis M, Udaondo P, Cervera E, García-Delpech S, Salom D, Cervera E, et al. Vitrectomía enzimática por inyección intravítrea de plasmina autóloga como tratamiento inicial del edema macular diabético difuso. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2008;83:77-84.
182. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Arevalo F, Salom D, Garcia-Delpech S, Quijada A, et al. Intravitreal plasmin without associated vitrectomy as a treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25(4):379-84.
183. Cherfan GM, Michels RG, de Bustros S, Enger C, Glaser BM. Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Am J Ophthalmol*. 1991; 15;111(4):434-8.
184. de Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Rice TA, Glaser BM. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(9):692-5.
185. Bouwens MD, de Jong F, Mulder P, van Meurs JC. Results of macular pucker surgery: 1- and 5-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1693-7.
186. Pournaras CJ, Donati G, Brazitikos PD, Kapetanios AD, Derkalis DL, Stangos NT. Macular epiretinal membranes. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(2):100-7.
187. Tan HS, Mura M, de Smet MD. Iatrogenic retinal breaks in 25-gauge macular surgery. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):427-30.
188. Ciulla TA, Pesavento RD. Epiretinal fibrosis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1997;28(8):670-9.
189. Michels M, Lewis H, Abrams GW, Han DP, Mieler WF, Neitz J. Macular phototoxicity caused by fiberoptic endoillumination during pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 1992;15;114(3):287-96.
190. Grewing R, Mester U. Results of surgery for epiretinal membranes and their recurrences. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):323-6.
191. Micelli Ferrari T, Dammacco R, Quaranta GM, Cardascia

- N, Boscia F, Sborgia C. Choroidal neovascularization secondary to vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane: report of an unusual case. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13(2):218-20.
192. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy causes and prevention. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2215-20.
193. Scott IU, Flynn HW Jr, Dev S, Shaikh S, Mitra RA, Arevalo JF, et al. Endophthalmitis after 25-gauge and 20-gauge pars plana vitrectomy: incidence and outcomes. *Retina.* 2008;28(1):138-42.
194. Hu AY, Bourges JL, Shah SP, Gupta A, Gonzales CR, Oliver SC, et al. Endophthalmitis after pars plana vitrectomy a 20- and 25-gauge comparison. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1360-5.
195. Lott MN, Manning MH, Singh J, Zhang H, Singh H, Marcus DM. 23-gauge vitrectomy in 100 eyes: short-term visual outcomes and complications. *Retina.* 2008;28(9):1193-200.
196. Gupta OP, Ho AC, Kaiser PK, Regillo CD, Chen S, Dyer DS, et al. Short-term outcomes of 23-gauge pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(2):193-197.
197. Patelli F, Radice P, Zumbo G, Frisone G, Fasolino G. 25-gauge macular surgery: results and complications. *Retina.* 2007;27(6):750-4.
198. von Jagow B, Höing A, Gandorfer A, Rudolph G, Kohnen T, Kampik A, et al. Functional outcome of indocyanine green-assisted macular surgery: 7-year follow-up. *Retina.* 2009;29(9):1249-56.
199. Tognetto D, Haritoglou C, Kampik A, Ravalico G. Macular edema and visual loss after macular pucker surgery with ICG-assisted internal limiting membrane peeling. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(2):289-91.
200. Haritoglou C, Eibl K, Schaumberger M, Mueller AJ, Priglinger S, Alge C, et al. Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(1):1-5.

201. Li K, Wong D, Hiscott P, Stanga P, Groenewald C, McGalliard J. Trypan blue staining of internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy: visual results and histopathological findings. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):216-9.
202. Cervera E, Díaz-Llopis M, Salom D, Udaondo P: High dose intravitreal brilliant blue G. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82:473.
203. Awad D, Schrader I, Bartok M, Mohr A, Gabel D: Comparative toxicology of trypan blue, brilliant blue G, and their combination together with polyethylene glycol on human pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4085–4090.
204. Dupont WD, Plummer WD: "Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program", *Controlled Clinical Trials* 1990; 11: 116-28.
205. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(12): 1796–1806.
206. Bu SC, Kuijer R, van der Worp RJ, Postma G, Renardel de Lavalette VW, Li XR Immunohistochemical Evaluation of Idiopathic Epiretinal Membranes and In Vitro Studies on the Effect of TGF- $\beta$  on Müller Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015, ;56(11):6506-14.
207. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports [internet]. Rockville: AHRQ. [acceso 24 de marzo del 2006]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>.
208. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Iida M, Ishibashi T, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a Japanese population: the Hisayama Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:642–646.
209. Jong Min Kim, Hoyoung Lee, Jae Pil Shin, Jeeyun Ahn, Je Moon Yoo, Su Jeong Song. Epiretinal Membrane: Prevalence and Risk Factors from

- the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2012. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(6):514-523.
210. Jahn CE, Minich V, Moldaschel S, Stahl B, Jedelhauser P, Kremer G, et al. Epiretinal membranes after extracapsular cataract surgery(1) *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:753–760.
211. Bae JH, Song SJ, Lee MY. Five –Year incidence and risk factors for idiopathic epiretinal membranes. *Retina*. 2017 Dec 28. doi: 10.1097/IAE.0000000000002024. [Epub ahead of print].
212. Zauberman H, Livni N Experimental vascular occlusion in hypercholesterolemic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* .1981;21:248–255.
213. Tajima T, Iijima K, Watanabe T, Yamaguchi H. The influence of calcium ions on the synthesis of collagen and glycosaminoglycans in human diploid cells in culture. *Exp Pathol*. 1981;19:219–225.
214. Smith-Thomas L, Haycock JW, Metcalfe R, Boulton M, Ellis S, Rennie IG, et al. Involvement of calcium in retinal pigment epithelial cell proliferation and pigmentation. *Curr Eye Res*. 1998;17:813–822.
215. Foos RY. Vitreoretinal juncture – simple epiretinal membranes. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1974;189(4):231–250.
216. Gandorfer A, Schumann R, Scheler R, Haritoglou C, Kampik A. Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens. *Retina*. 2011;31(5):977–981.
217. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(8):690–698.
218. Hikichi T, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL. Relationship between premacular cortical vitreous defects and idiopathic premacular fibrosis. *Retina*. 1995;15(5):413–416.
219. Vinorez SA, Campochiaro PA, McGehee R, Orman W, Hackett SF, Hjelmeland LM. Ultrastructural and immunocytochemical changes in retinal pigment epithelium, retinal glia, and fibroblasts in vitreous culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(12):2529–2545.

220. Kase S, Saito W, Yokoi M, Yoshida K, Furudate N, Muramatsu M, et al. Expression of glutamine synthetase and cell proliferation in human idiopathic epiretinal membrane. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(1):96–98.
221. Qiao H, Hisatomi T, Sonoda KH, Kura S, Sassa Y, Kinoshita S, et al. The characterization of hyalocytes: the origin, phenotype, and turnover. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(4):513–517.
222. Ohsawa K, Imai Y, Sasaki Y, Kohsaka S. Microglia/macrophage-specific protein Iba1 binds to fimbrin and enhances its actin-bundling activity. *J Neurochem*. 2004;88(4):844–856.
223. Kritzenberger M, Junglas B, Framme C, Helbig H, Gabel VP, Fuchshofer R, et al. Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes. *Histopathology*. 2011;58(6):953–965.
224. Okada M, Ogino N, Matsumura M, Honda Y, Nagai Y. Histological and immunohistochemical study of idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmic Res*. 1995;27(2):118–128.
225. George B, Chen S, Chaudhary V, Gonder J, Chakrabarti S. Extracellular matrix proteins in epiretinal membranes and in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2009;34(2):134–144.
226. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Bauman CR, Rogers AH, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2006;113(3):388–397.
227. Govetto A, Dacquay Y, Farajzadeh M, Platner E, Hirabayashi K, Hosseini H, et al. Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities?. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:99-109.
228. Kim JH, Kim YM, Chung EJ, Lee SY, Koh HJ. Structural and functional predictors of visual outcome of epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol* 2012;153(1):103–110
229. Shiono A, Kogo J, Klose G, Takeda H, Ueno H, Tokuda N, et al. Photoreceptor outer segment length: a prognostic factor for idiopathic epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 2013;120(4):788–794.
230. Koo HC, Rhim WI, Lee EK. Morphologic and functional association of retinal layers beneath the epiretinal membrane with spectral-domain

- optical coherence tomography in eyes without photoreceptor abnormality. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(4):491–498.
231. Govetto A, Virgili G, Rodriguez FJ, Figueroa MS, Sarraf D, Hubschman JP. Functional and anatomical significance of ectopic inner foveal layers in eyes with idiopathic epiretinal membranes: Surgical Results at 12 Months. *Retina*. 2017 Nov 16. doi: 10.1097/IAE.0000000000001940. [Epub ahead of print].
232. Dyer MA, Cepko CL. Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nat Neurosci* 2000;3(9):873–880.
233. Lindqvist N, Liu Q, Zajadacz J, Franze K, Reichenbach A. Retinal glial (Müller) cells: sensing and responding to tissue stretch. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1683–1690.
234. Fischer AJ, Scott MA, Ritchey ER, Sherwood P. Mitogen-activated protein kinase-signaling regulates the ability of Müller glia to proliferate and protect retinal neurons against excitotoxicity. *Glia* 2009;57(14):1538–1552.
235. Dugas B, Ouled-Moussa R, Lafontaine PO, Guillaubey A, Berrod JP, Hubert I, Bron AM, Cruzot-Garcher CP. Idiopathic epiretinal macular membrane and cataract extraction: combined versus consecutive surgery. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(2):302-6.
236. Alexandrakis G, Chaudhry NA, Flynn HW Jr, Murray TG. Combined cataract surgery, intraocular lens insertion, and vitrectomy in eyes with idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999;30:327–328.
237. Ibarra MS, Hermel M, Prenner JL, Hassan TS. Longer-term outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(5):831–836.
238. Treumer F, Bunse A, Rudolf M, Roider J. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation. Comparison of clinical complications in a combined versus two-step surgical approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(7):808–815.
239. Seider MI, Michael Lahey J, Fellenbaum PS. Cost of phacovitrectomy versus vitrectomy and sequential phacoemulsification. *Retina*. 2014;34(6):1112–1115. .

240. Sood V, Rahman R, Denniston AK. Phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation combined with 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(8):1380–1384. .
241. Ma SS, Barloon S, Maberley AL, Kestle J. Effect of macular edema on surgical visual outcome in eyes with idiopathic epiretinal membrane. *Can J Ophthalmol.* 1996;31:183-186.
242. Kim SJ, Martin DF, Hubbard GB 3rd, Srivastava SK, Yan J, Bergstrom CS, et al. Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116:1531-1537.
243. Konstantopoulos A, Williams CP, Luff AJ. Outcome of intravitreal triamcinolone acetonide in postoperative cystoid macular oedema. *Eye (Lond).* 2008;22:219-222.
244. Konstantinidis L, Berguiga M, Beknazar E, Wolfensberger TJ, et al. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane. *Retina.* 2009;29:1119-1127.
245. Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP, et al. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmology.* 1990;97:1253-1258.
246. Gass JD, Anderson DR, Davis EB. A clinical, fluorescein angiographic, and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1985;100:82-86.
247. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol.* 2008;53:139-149.
248. S R Dawson, M Shunmugam, T H Williamson. Visual acuity outcomes following surgery for idiopathic epiretinal membrane: an analysis of data from 2001 to 2011. *Eye (Lond).* 2014 Feb; 28(2): 219–224.
249. Batman C, Citirik M. The impact of macular surgery in different grades of epiretinal membrane. *Int J Ophthalmol.* 2017 Dec 18;10(12):1877-1882.

250. Scheerlinck LM, van der Valk R, van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(3):203-12.
251. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. Complications of surgery for epiretinal membranes peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:739–746.
252. Park DW, Dugel PU, Garda J, Sipperley JO, Thach A, Sneed SR, et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology* 2003;110:62–64.
253. Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Piao CH, Hori K, Niwa T, et al. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:229–234.
254. Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, Kita H. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 2003;136:252–257.
255. Tadayoni R, Paques M, Massin P, Mouki-Benani S, Mikol J, Gaudric A, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology* 2001;108: 2279–2283.
256. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2005;112: 1415–1420.
257. Wollensak G, Spoerl E. Biomechanical characteristics of retina. *Retina* 2004;24:967–970.
258. Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P, Grosche J, Reichenbach A, Wolburg H, et al. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects. *Ophthalmology* 2004;111:238–243.
259. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. *Arch Ophthalmol* 1969;82:151–159.
260. Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1999;117:821–823.

261. Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, et al. Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2012 Sep;32(8):1608-13
262. Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of Brilliant Blue G on the retinal ganglion cells of rats. *Retina*. 2012;32(3):613-6.
263. Awad D, Schrader I, Bartok M, Sudumbrekar N, Mohr A, Gabel D. Brilliant Blue G as protective agent against trypan blue toxicity in human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(7):1735-40.
264. Theodossiadis PG, Grigoropoulos VG, Kyriaki T, Emfietzoglou J, Vergados J, Nikolaidis P, et al. Evolution of idiopathic epiretinal membrane studied by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:980–988.
265. Kauffmann Y, Ramel JC, Isaico R, De Lazzer A, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Long-Term Anatomical and Functional Outcomes after Combined Cataract and Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Ophthalmic Res*. 2017;57(2):125-134.
266. Pilli S, Lim P, Zawadzki RJ, Choi SS, Werner JS, Park SS, et al: Fourier-domain optical coherence tomography of eyes with idiopathic epiretinal membrane: correlation between macular morphology and visual function. *Eye (Lond)* 2011; 25: 775–783.
267. Kim J, Rhee KM, Woo SJ, Yu YS, Chung H, Park KH, et al: Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 701–709.
268. Sayegh RG, Georgopoulos M, Geitzenauer W, Simader C, Kiss C, Schmidt-Erfurth U, et al: High-resolution optical coherence tomography after surgery for vitreomacular traction: a 2-year follow-up. *Ophthalmology* 2010; 117: 2010–2017.
269. Barth T, Zeman F, Helbig H, Gamulescu A Value of preoperative optical coherence tomography for predicting visual outcome after epiretinal membrane surgery. *Int Ophthalmol*. 2014; 34:773–779.
270. Oster S, Mojana F, Brar M, Yuson R, Cheng L, Freeman W. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-

optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patient with epiretinal membranes. *Retina*.2010; 30:713–718.

271. García-Fernández M, Castro Navarro J, González Castaño C, García Alonso A, Fonollá Gil M. Epiretinal membrane surgery: anatomic and functional outcomes. *Arch Soc Esp Oftalmol*.2013; 88:139–144.

272. Shimoazono M, Oishi A, Hata M, Matsuki T, Ito S, Ishida K, et al (The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*.2012; 153:698–704.

273. Scheerlinck L, van der Valk R, van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: a systematic review. *Acta Ophthalmologica*.2015; 93:203–212.

274. Panos G. D, de Gottrau P. Idiopathic macular epiretinal membrane surgery with simultaneous internal limiting membrane peeling. The experience of the Fribourg Eye Clinic. *Swiss Medical Weekly*. 2013;143.doi: 10.4414/smw.2013.13876.w13876.

275. Mazit C, Scholtes F, Rabaut C, Jallet G, Cochereau I. Assessment of macular profile using optical coherence tomography after epiretinal membrane surgery. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(7):667–72.

276. Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, Monfardini A, Baldi A, Cesana BM, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;253(1): 47–56.

277. Sigler EJ. Microcysts in the Inner Nuclear Layer, a Nonspecific SD-OCT Sign of Cystoid Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5): 3282–3284.

278. Kinoshita T, Kovacs KD, Wagley S, Arroyo JG. Morphologic differences in epiretinal membranes on ocular coherence tomography as a predictive factor for surgical outcome. *Retina*. 2011;31(8): 1692–1698.

279. Barthelmes D, Sutter FKP, Gillies MC. Differential optical densities of intraretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(8): 3529–3534.

280. Verdaguer P, Nadal J. Intraretinal cyst secondary to longstanding retinal detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(3): 506–508.

281. Ritter M, Simader C, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Sayegh R, et al. Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular

- age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12): 1629–1635.
282. Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol.* 2018 12;18(1):91
283. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117(6): 1094–1101.e1095.
284. Egger EG. The Irvine-Gass syndrome. *Ophthalmologica.* 1973;167(5): 443–445.
285. Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knoppert WAEJ, Balk L, Petzold A. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(2): 952–961.
286. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain.* 2012;135(Pt 6): 1786–1793.
287. Sigler EJ, Randolph JC, Charles S. Delayed onset inner nuclear layer cystic changes following internal limiting membrane removal for epimacular membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7): 1679–1685.
288. Shiode Y, Morizane Y, Toshima S, Kimura S<sup>1</sup>, Kumase F<sup>1</sup>, Hosokawa M et al. Surgical Outcome of Idiopathic Epiretinal Membranes with Intraretinal Cystic Spaces. *PLoS One.* 2016 Dec 19;11(12):e0168555. doi: 10.1371/journal.pone.0168555. eCollection 2016.
289. Kim JH, Kang SW, Kong MG, Ha HS. Assessment of retinal layers and visual rehabilitation after epiretinal membrane removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013; 251: 1055–1064.
290. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S & Oshima. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology.* 210; 117: 1815–1824.
291. Oishi A, Hata M, Shimozone M, Mandai M, Nishida A & Kurimoto Y: The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 27–32. e1.

292. Brito PN, Gomes NL, Vieira MP, Faria PA, Fernandes AV, Rocha-Sousa A, et al. Possible role for fundus autofluorescence as a predictive factor for visual acuity recovery after epiretinal membrane surgery. *Retina*.2014; 34: 273–280.
293. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A: Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2013; 54: 7302–7308.
294. Wong JG, Sachdev N, Beaumont PE & Franzco AA: Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. *Clini Exp Ophthalmol*.2005; 33: 373–378.
295. Baba T, Yamamoto S, Arai M, Arai E, Sugawara T, Mitamura Y, et al: Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. *Retina*.2008; 28: 453–458.
296. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, Miyamoto H, Ogino T, Mitamura Y.: Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2012; 53:3592–3597.
297. Cobos E, Arias L, Ruiz-Moreno J, Rubio M, Garcia-Bru P, Caminal J, et al: Preoperative study of the inner segment/outer segment junction of photoreceptors by spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in patients with epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol*.2013; 7: 1467–1470.
298. Moisseiev E, Davidovitch Z, Loewenstein A, Barak A: Outcomes of epiretinal membrane removal in eyes with and without concurrent vision-limiting ocular disease. *Ophthalmologica*.2011; 226: 71–75.
299. Spaide R: Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*.2008; 28: 5–35.
300. Hiscott PS, Grierson I, McLeod D. Retinal pigment epithelial cells in epiretinal membranes: an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 1984;68:708–715. 17.

301. Gomes NL, Corcostegui I, Fine HF, Chang S. Subfoveal pigment changes in patients with longstanding epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 2009;147:865–868.
302. Hogan MJ, Alvarado J, Weddell J. *Histology of the Human Eye*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1971. pp. 444–57.
303. Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing Henle's Fiber Layer Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1486–92.
304. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, et al. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8769–79.
305. Hood DC, Lazow MA, Locke KG, Greenstein VC, Birch DG, et al. The transition zone between healthy and diseased retina in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):101–8.
306. Chui TY, Song H, Clark CA, Papay JA, Burns SA, Elsner AE, et al. Cone photoreceptor packing density and the outer nuclear layer thickness in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3545–53.
307. Makhijani VS, Roorda A, Bayabo JK. Chromatic visualization of reflectivity variance within hybridized directional OCT images. *Proc SPIE 8571, Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XVII*. 2013:857105.
308. Parver LM, Auker C, Carpenter DO: Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol* 1980; 89:641–646.
309. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC: Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
310. Wang J, Gao X, Huang W, Wang W, Chen S, Du S, et al: Swept-source optical coherence tomography imaging of macular retinal and choroidal structures in healthy eyes. *BMC Ophthalmology* 2015;15: 122.
311. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009; 29: 1469–1473.

312. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of VogtKoyanagi-Harada disease. *Retina* 2011; 31: 510–517.
313. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:445–450.
314. Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS: Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectraldomain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011;152:663–668.
315. Zeng J, Li J, Liu R, Chen X, Pan J, Tang S, et al: Choroidal thickness in both eyes of patients with unilateral idiopathic macular hole. *Ophthalmology* 2012; 119:2328–2333.
316. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Zawislak E, Nawrocki J: Choroidal thickness measured with swept source optical coherence tomography before and after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membranes. *Retina* 2015;35:487–491.
317. Michalewska Z, Michalewski J, Ornafe-Sagan K, Nawrocki J: Swept-source optical coherence tomography correlations between retina and choroid before and after vitrectomy for epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 2016;165:100–107.
318. Kang EC, Lee KO, Koh HJ: Changes in choroidal thickness after vitrectomy for epiretinal membrane combined with vitreomacular traction. *Acta Ophthalmol* 2016, DOI: 10.1111/aos.13097.
319. Casini G, Lojudice P, Lazzeri S, Pellegrini M, Ripandelli G, Figus M, et al. Analysis of Choroidal Thickness Change after 25-Gauge Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membrane with or without Phacoemulsification and Intraocular Lens Implantation. *Ophthalmologica*. 2017;237(2):78-84.
320. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH: Choroidal thickness change following vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane and macular hole. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254: 1059–1067.
321. Kadonosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S: Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1329–1331.

322. Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC: Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:302–310.
323. Friberg TR, Lacey JW: A comparison of the elastic properties of human choroid and sclera. *Exp Eye Res* 1988;47:429–436.
324. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.*2015; 133:45–50.
325. Fujii GY, De Juan E Jr, Sunness J, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS. Patient selection for macular translocation surgery using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology.*202;109:1737–1744.
326. Kim YJ, Kim S, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Macular capillary plexuses after epiretinal membrane surgery: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol.* 2017 Oct 31. pii: bjophthalmol-2017-311188. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311188. [Epub ahead of print].
327. Yang HS, Kim JT, Joe SG, Lee JY, Yoon YH, et al. Postoperative restoration of foveal inner retinal configuration in patients with epiretinal membrane and abnormally thick inner retina. *Retina* 2015;35:111–9.
328. Lee EK, Yu HG. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness after epiretinal membrane surgery: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2014;121:1579–87.
329. Spaide RF. Volume-rendered optical coherence tomography of diabetic retinopathy pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1200–10.
330. Cho KH, Park SJ, Cho JH, Woo SJ<sup>1</sup>, Park KH, et al. Inner-retinal irregularity index predicts postoperative visual prognosis in idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 2016;168:139–49.
331. Scarinci F, Jampol LM, Linsenmeier RA, Fawzi AA. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.*2015;133:1036–1044.
332. Shahlaee A, Pefkianaki M, Hsu J, Ho A. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*2016;161:50.e1–55.e1

333. Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, Toto L, Di Nicola M, Di Antonio L. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*.2015; 100:671–676.
334. Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, Beringer J, Dubra A, Carroll J, et al. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2012; 53:1628–1636.
335. Rentsch FJ, “Morphological aspects of preretinal macular fibrosis,” in *Proceedings of the 3rd European Club for Ophthalmic Fine Structure*, Marburg, Germany, April 1975.
336. Hiscott PS, Grierson I, McLeod D. Natural history of fibrocellular epiretinal membranes: a quantitative, autoradiographic, and immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:810-23.
337. Kampik A, Kenyon KR, Michels RG, Green WR, de la Cruz ZC. Epiretinal and vitreous membranes, a comparative study of 56 cases. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1445-54.
338. Morino I, Hiscott P, McKechnie N, Grierson I. Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of proliferative tissue. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:393-9.
339. Van Horn DL, Aaberg TM, Macheimer R, Fenzl R. Glial cell proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1977; 84:383-93.
340. Heidenkummer HP, Kampik A, Petrovski B. Proliferative activity in epiretinal membranes. The use of the monoclonal antibody Ki-67 in proliferative vitreoretinal diseases. *Retina* 1992; 12:52-8.
341. Jerdan JA, Pepose JS, Michels RG, Hayashi H, de Bustros S, Sebag M, Glaser BM. Proliferative vitreoretinopathy membranes. An immunohistochemical study. *Ophthalmology* 1989; 96:801-10.
342. Baudouin C, Fredj-Reygrobellet D, Gordon WC, Baudouin F, Peyman G, Lapalus P, et al. Immunohistologic study of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1990; 110:593-8.

343. Charteris DG, Hiscott P, Grierson I, Lightman SL. Proliferative vitreoretinopathy. Lymphocytes in epiretinal membranes *Ophthalmology* 1992; 99:1364-7.
344. Schumann RG, Gandorfer A, Ziada J, Scheler R, Schaumberger MM, Wolf A, et al. Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(12):1887-94.
345. Schumann RG, Eibl KH, Zhao F, Scheerbaum M, Scheler R, Schaumberger MM, et al. Immunocytochemical and ultrastructural evidence of glial cells and hyalocytes in internal limiting membrane specimens of idiopathic macular holes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):7822-34.
346. Armstrong D, Augustin AJ, Spengler R, Al-Jada A, Nickola T, Grus F, et al. Detection of vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor alpha in epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker. *Ophthalmologica*. 1998;212(6):410-4.
347. Zhao F, Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, Schaumberger MM, Kampik A, et al. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina*. 2013;33(1):77-88.doi: 10.1097/IAE.0b013e3182602087.
348. Oberstein SY, Byun J, Herrera D, Chapin EA, Fisher SK, Lewis GP. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. *Mol Vis*. 2011;17:1794-805.
349. Machemer R. Massive periretinal proliferation: a logical approach to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977; 75:556-86.
350. Grossmann, R., Stence, N., Carr, J., Fuller, L., Waite, M., Dailey M.E. Juxtavascular microglia migrate along brain microvessels following activation during early postnatal development. *Glia*.2002 37,229–240.
351. Graeber M.B, Streit WJ. Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol*.2010. 119, 89–105.
352. Hutchins KD, Dickson DW, Rashbaum WK, Lyman WD. Localization of morphologically distinct microglial populations in the developing human fetal brain: implications for ontogeny. *Dev Brain Res*. 1990;55:95–102.

353. Kitamura T, Miyake T, Fujita S. Genesis of resting microglia in the gray matter of mouse hippocampus. *J Comp Neurol*. 1984;226:421–433.
354. Alliot F, Lecain E, Grima B, Pessac B. Microglial progenitors with a highproliferative potential in the embryonic and adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88: 1541–1545.
355. Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow derived and present antigen in vivo. *Science*. 1988;239:290–292
356. Diaz-Araya CM, Provis JM, Penfold L, Billson FA. Development of microglial topography in human retina. *J Comp Neurol*. 1995;363: 53–68.
357. Gehrman J, Banati RB, Kreutzberg GW. Microglia in the immune surveillance of the brain: human microglia constitutively express HLA-DR molecules. *J Neuroimmunol*. 1993;48:189–198.
358. Provis JM, Diaz CM, Penfold PL. Microglia in human retina: a heterogeneous population with distinct ontogenies. *Perspect Dev Neurobiol*. 1996;3:213–222.
359. Navascues J, Moujahid A, Quesada A, Cuadros MA. Microglia in the avian retina: immunocytochemical demonstration in the adult quail. *J Comp Neurol*. 1994;350:171–186.
360. Cuadros MA, Navascues J. The origin and differentiation of microglial cells during development. *Progr Neurobiol*. 1998;56:173–189.
361. Kohno T, Inomata H, Taniguchi Y. Identification of microglia cell of the rat retina by light and electron microscopy. *Jpn J Ophthalmol*. 1982;26:53–68.
362. Ashwell KW, Hollander H, Streit W, Stone J. The appearance and distribution of microglia in the developing retina of the rat. *Vis Neurosci*. 1989;2:437–448.
363. Provis, J.M., Penfold, P.L, Edwards, A.J., van Driel, D. Human retinal microglia: expression of immune markers and relationship to the glia limitans. *Glia*.1995; 14, 243–256
364. Thanos, S., Kacza, J., Seeger, J., Mey, J. Old dyes for new scopes:the phagocytosis-dependent long-term fluorescence labeling of microglial cells in vivo. *TINS*.1994; 5, 177–182.

365. Roque RS, Imperial CJ, Caldwell RB. Microglial cells invade the outer retina as photoreceptors degenerate in Royal College of Surgeons Rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*1996; 37, 196–203.
366. Thanos S, Moore S, Hong Y. Retinal microglia. *Prog. Ret. Eye Res.*1996; 15, 331–361.
367. Ng TF, Streilein JW. Light-induced migration of retinal microglia into the subretinal space. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*2001; 42, 3301–3310.
368. Zeiss CJ, Johnson EA. Proliferation of microglia, but not photoreceptors, in the outer nuclear layer of the rd-1 mouse. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45, 971–976.
369. Zeng HY, Zhu XA., Zhang C, Yang LP, Wu LM., Tso MO. Identification of sequential events and factors associated with microglial activation, migration, and cytotoxicity in retinal degeneration in rd mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*2005; 46, 2992–2999.
370. Gehrig A, Langmann T, Horling F, Janssen A, Bonin M, Walter M, et al. Genome-wide expression profiling of the retinoschisin- deficient retina in early postnatal mouse development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*2007; 48, 891–900.
371. Schwartz M, Butovsky O, Bruck W, Hanisch UK. Microglial phenotype: is the commitment reversible? *Trends Neurosci.* 2006;29 68–74.
372. Hume DA, Perry VH, Gordon S. Immunohistochemical localization of a macrophage-specific antigen in developing mouse retina: phagocytosis of dying neurons and differentiation of microglial cells to form a regular array in the plexiform layers. *J. Cell. Biol.*1983; 97, 253–257.
373. Suzuki H, Franz H, Yamamoto T, Iwasaki Y, Konno H. Identification of the normal microglial population in human and rodent nervous tissue using lectin-histochemistry. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*1988; 14, 221–227.
374. Tillotson ML, Wood JG. Phosphotyrosine antibodies specifically label ameboid microglia in vitro and ramified microglia in vivo. *Glia.*1989; 2, 412–419.
375. Gupta N, Tang, WX, Milam A.H. A novel marker for human H1-horizontal cells. *Exp. Eye Res.*2002; 75, 233–235.

376. Streit WJ. Microglia and macrophages in the developing CNS. *Neurotoxicol.* 2001; 22, 619–624.
377. Williams KC, Hickey WF. Central nervous system damage, monocytes and macrophages, and neurological disorders in AIDS. *Ann. Rev. Neurosci.* 2002; 25, 537–562.
378. Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J. Neurosci. Res.* 2002; 69, 94–103.
379. Streit WJ. Microglia and neuroprotection: implications for Alzheimer's disease. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 48, 234–239.
380. Schuetz E, Thanos S. Microglia-targeted pharmacotherapy in retinal neurodegenerative diseases. *Curr. Drug Targets.* 2004; 5, 619–627.
381. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat. NeuroSci.* 2007; 10, 1387–1394.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



---

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## ANEXO 1

### Hoja de recolección de datos para pacientes con el diagnóstico de MER macular. Servicio de Oftalmología. Hospital San Juan de Alicante

Código del paciente (números arábigos):

Datos generales del paciente (edad, sexo y raza): \_\_\_\_\_

APP: \_\_\_\_\_ APO: \_\_\_\_\_

Ojo diagnosticado: OD\_\_\_ OI\_\_\_ AO\_\_\_

Tipo de MER: idiopática\_\_\_ asociadas a otras enf oculares: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución de la enfermedad: \_\_\_\_\_

Estadio evolutivo de la MER: \_\_\_\_\_

#### Exámenes en el momento del diagnóstico

Agudeza visual (csc): OD\_\_\_ OI\_\_\_

OCT mácula al diagnóstico\_\_\_ OCT NO al diagnóstico\_\_\_ tipo de OCT\_\_\_\_\_

Tratamiento quirúrgico: Si\_\_\_ No\_\_\_

Fecha de cirugía: \_\_\_\_\_

- VPP: 20G\_\_\_ 23G\_\_\_ 25G\_\_\_ Catarata combinada con VPP: \_\_\_\_\_

- Membranectomía: \_\_\_ LMLI \_\_\_\_\_

- Tipo de tinción: Azul trypan\_\_\_ Azul brillante\_\_\_ Azul Dual\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

- Toma de muestra de MER: \_\_\_ MLI \_\_\_\_\_

- Tamponador: Si\_\_\_ No\_\_\_ Cuál \_\_\_\_\_

- Triamcinolona IV: Si\_\_\_ No\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

Complicaciones intraoperatorias: \_\_\_\_\_

#### Exámenes al mes de la cirugía

Agudeza visual (csc): OD\_\_\_ OI\_\_\_

OCT mácula \_\_\_ OCT NO \_\_\_ tipo de OCT \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_ Catarata: \_\_\_\_\_

#### Exámenes 3 meses de la cirugía

Agudeza visual (csc): OD\_\_\_ OI\_\_\_

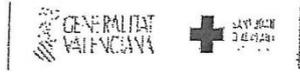
OCT mácula \_\_\_ OCT NO \_\_\_ tipo de OCT \_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

Médico de asistencia

## ANEXO 2

### Consentimiento informado para cirugía de vitrectomía pars plana



#### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE VITRECTOMÍA

Nº de Historia: \_\_\_\_\_

Don/Doña.: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad,  
*(Nombre y dos apellidos del paciente)*

con domicilio en: \_\_\_\_\_ y DNI: \_\_\_\_\_  
*(Domicilio del paciente)*

Don/Doña.: \_\_\_\_\_ de años de edad,  
*(Nombre y dos apellidos del representante legal)*

con domicilio en: \_\_\_\_\_ y DNI: \_\_\_\_\_  
*(Domicilio del representante legal)*

En calidad de \_\_\_\_\_ de Don/Doña.: \_\_\_\_\_  
*(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)*

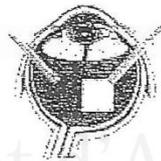
#### DECLARO

Que el DOCTOR/A \_\_\_\_\_  
*(Nombre y dos apellidos del facultativo que facilita la información)*

me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a recibir TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE VITRECTOMÍA.

#### IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El globo ocular contiene en su interior una sustancia de consistencia gelatinosa, denominada vítreo. La intervención elimina este vítreo, cuando éste se ha opacificado de forma irreversible o está ejerciendo algún tipo de tracción o efecto negativo sobre la retina, produciendo lesiones graves que hace recomendable su extracción sustituyéndolo por líquidos, gases u otros materiales sintéticos.



Las indicaciones de ésta operación son diversas: desprendimiento de retina, hemorragia vítreo, retinopatía diabética avanzada, cuerpos extraños intraoculares derivados de accidentes o de cirugía previa, enfermedades de la retina (membranas maculares), infecciones intraoculares, etc. Con frecuencia se asocia a otras técnicas, como es la introducción de gas intraocular o de otras sustancias, aplicación de frío, colocación de implantes o cerclajes, extracción de muestras del interior del ojo, intervención de cataratas. Durante la cirugía se introducen instrumentos dentro del ojo con el fin de manipular las diferentes estructuras oculares, pudiendo añadirse, como se ha dicho, la inyección de sustancias.

#### OBJETIVO DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN ALCANZAR

Recuperar en unos casos la visión del ojo afectado, mantener o impedir la progresión de la pérdida visual en otros, tratando de lograr la mejor reconstrucción estructural posible del interior del globo ocular. En caso de infecciones, impedir que ésta acabe con la integridad del ojo y la visión del paciente. En caso de cuerpos extraños, la extracción de los mismos. Con referencia a las alternativas razonables a dicho procedimiento, no existen otras alternativas a las descritas. Las consecuencias previsibles de su realización son: La manipulación de instrumentos, al igual que la introducción de sustancias dentro del ojo ocasiona cambios importantes de la anatomía del ojo. Se pueden producir lesiones en las estructuras internas oculares. El paciente necesitará revisiones después de la cirugía durante un tiempo variable (incluso meses). Suele ser necesario ingreso hospitalario los primeros días, añadiéndose con frecuencia un tratamiento postural postoperatorio. Es necesario realizar tratamientos locales con colirios y/o pomadas y con frecuencia generales. Suele hacerse con anestesia general, aunque puede hacerse con anestesia local potenciada con sedación.

No debe olvidarse que la presencia de alteraciones en la retina puede limitar la recuperación visual. Puede ser necesario volver a operar para conseguir resultados satisfactorios o en caso de aparecer nuevas hemorragias, nuevos desprendimientos, etc.

Si no se realiza la vitrectomía, la enfermedad puede progresar, con deterioro de la estructura anatómica del ojo llegando incluso a producirse la atrofia ocular y consecuentemente la ceguera, a veces acompañada de dolor. En otros casos el obstáculo que impide la visión permanece en el ojo, no pudiendo producirse recuperación funcional alguna.

Toda intervención quirúrgica comporta algún tipo de riesgo. En este caso hay que tener presente:

- Durante la intervención pueden aparecer hemorragias y lesiones de estructuras intraoculares como retina y cristalino.
- Después de la operación, en el postoperatorio, hay dolor desde leve a moderado o intenso que puede durar incluso varios meses, aumento de la tensión intraocular, formación de cataratas y desprendimiento de retina.

Fecha de Aplicación: Mayo 2012 Revisión 1  
I-GHM-DG-10/511

Otros riesgos relativamente poco frecuentes son los inherentes a la técnica anestésica empleada. La anestesia tanto local como puede producir complicaciones tales como perforación ocular, hematoma retrobulbar, reacciones alérgicas graves y otras alteraciones generales (crisis vagales con mareos, hipotensión, taquicardia).

En estos casos la intervención debe suspenderse, para reintentarse semanas después con el mismo método o bien realizarse posteriormente bajo anestesia general o anestesia local con mayor profundización.

Derivadas de la anestesia general: shock anafiláctico, hipotensión, parada cardiorrespiratoria.

Existen otras complicaciones poco frecuentes como hemorragia intraocular graves que dependiendo de su cuantía, pueden empeorar el pronóstico visual del paciente. Puede producirse el desprendimiento de una o varias capas de las que se compone el ojo (retina, coroides).

En algunos casos también se puede producir una infección grave.

Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias.

*Existen descritas otras complicaciones infrecuentes no incluidas en este texto dada su extensión, que podrán ser comentadas por su oftalmólogo si usted lo desea.*

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, e tc.) son:

Se harán todas las pruebas y tratamientos necesarios para que los riesgos de la intervención se reduzcan al mínimo.

#### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

En mi caso particular, y después de haber informado al médico de mis enfermedades generales y oculares que pudieran contraindicar la cirugía, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otro caso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico. También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento, siendo consciente de que no existen garantías absolutas de que el resultado de la cirugía sea el más satisfactorio. Y en tales condiciones

#### CONSENTO

Que se me realice TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE VITRECTOMÍA, así como las maniobras u operaciones que sean necesarias durante la intervención quirúrgica.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de 2 \_\_\_\_\_

Fdo.: El/la Médico  
Nº de Colegiado: \_\_\_\_\_

Fdo.: El/la Paciente      Fdo.: Representante legal, familiar o allegado

## ANEXO 3: Consentimiento informado de cirugía de cataratas

### Cirugía de catarata

#### 7. Riesgos poco frecuentes

Existen riesgos derivados de la anestesia, que puede ser con gotas o con infiltración de anestesia alrededor del ojo. Entre los riesgos están la hemorragia retrobulbar, oclusión de la arteria central de la retina, lesión del nervio óptico, perforación ocular, depresión cardiovascular y pulmonar, reacción tóxico-alérgica. Las complicaciones más graves son la hemorragia expulsiva y las infecciones intraoculares, en menos del 0,4% que llevarían a la pérdida del ojo de forma inmediata.

#### 8. Riesgos en función de la situación clínica del paciente

Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias.

#### 9. Declaración de consentimiento

Don/doña ..... de ..... años de edad, con domicilio en ..... , DNI ..... y nº de SIP .....

Don/doña ..... de ..... años de edad, con domicilio en ..... en calidad de (representante legal, familiar o allegado de la paciente) ..... , con DNI .....

Declaro:

Que el Doctor/a ..... me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de .....

En ..... a ..... de ..... de 2 .....

Fdo.: Don / doña ..... DNI .....

Fdo.: Dr/a ..... DNI .....

Colegiado nº: .....

#### 10. Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha ..... de ..... de 2 ..... y no deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En ..... a ..... de ..... de 2 .....

Fdo. el médico

Fdo. el/la paciente

Colegiado nº: .....



ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA

## ANEXO 4

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Título de la investigación:** Evaluación anatómica y funcional de pacientes con membranas epirretinales idiopáticas

**Lugar donde se realizará:** Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario. San Juan de Alicante.

#### - INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio cumple con los requisitos legales y científicos propios de este tipo de investigaciones.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### - PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y otros profesionales de la salud, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### - DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Sabemos a través de diversos estudios con suficiente evidencia científica que aún no se conoce con certeza la fisiopatología exacta de la membrana epirretinal

idiopática y su posible repercusión anatómica y funcional en los pacientes que la presenten. Realizar una completa evaluación anatómica y funcional en este tipo de patología nos ayudaría a comprender más su aparición, evolución e historia natural e incluso nos podría aportar elementos predictivos de posible recuperación anatómico-funcional en los casos que sean sometidos a tratamiento quirúrgico.

Le invitamos a que participe en nuestro estudio en el que le haremos una fotografía de las estructuras internas del ojo mediante un aparato llamado Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) antes de la cirugía, al mes y a los tres meses de la intervención. Esta prueba no es invasiva y resulta inocua. Mediremos con ella las diferentes capas de la retina realizando una completa caracterización cualitativa y cuantitativa de la misma. Además se le realizará un examen ocular completo (medición de la mejor agudeza visual corregida, refracción, presión intraocular, estudio de la biomicroscopía ocular y del fondo de ojo) en cada consulta de seguimiento.

### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

#### **-Beneficios:**

Este estudio no tiene una compensación inmediata para los pacientes. Sin embargo, la base de datos resultante beneficiará tanto a clínicos como a investigadores para de esta forma proporcionar los mejores cuidados para los pacientes haciendo más predecibles los procedimientos quirúrgicos para la corrección de las diferentes alteraciones anatómicas y funcionales que presentan estos pacientes.

#### **-Riesgos:**

Los mismos riesgos presentes en pacientes que sean sometidos a tratamiento quirúrgico por presentar una membrana epirretinal idiopática. Los cuales están bien descritos en la hoja de consentimiento informado que cada paciente debe de leer y firmar antes de decidir su tratamiento quirúrgico. En lo que respecta a las pruebas realizadas para este estudio, las mismas son inocuas e incluso forman parte del protocolo de exámenes necesarios para cada paciente que presente esta

enfermedad, las cuales se realizan de forma rutinaria en las diferentes consultas de retina

- **CONFIDENCIALIDAD:**

Los datos registrados a nivel informático serán codificados y solo el médico del estudio o sus colaboradores podrán relacionarlos con el paciente y con su historia clínica.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

## **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

## **CONTACTOS**

Personas a contactar para más información relativa al estudio clínico y sus derechos.

Persona a contactar ante cualquier eventualidad relativa a este estudio clínico:

Investigador Principal: Julio César molina Martín, MD.

Teléfono: +34 966169644

Dirección postal: Hospital San Juan de Alicante. Departamento de Oftalmología  
C/avenida Valencia S/N. 03550. San Juan de Alicante. (España).

E-mail: [jcmm.molina@gmail.com](mailto:jcmm.molina@gmail.com)

**MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN**

El Equipo Investigador

## ANEXO 5

### CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA INVESTIGACIÓN

(Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente)

Fecha:

Título del estudio: **“EVALUACIÓN ANATÓMICA, FUNCIONAL E INMUNOHISTOQUÍMICA DE PACIENTES CON MEMBRANAS EPIRETINALES IDIOPÁTICAS”**

Yo .....

(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Así, presto mi conformidad para que.....(nombre del participante), participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre y apellidos:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

## ANEXO 7



### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

---

DR. DOMINGO OROZCO BELTRÁN, Secretario del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

#### CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 27 de Marzo, ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Julio César Molina Martín**, del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Juan de Alicante, para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **“EVALUACIÓN ANATÓMICA, FUNCIONAL E INMUNOHISTOQUÍMICA DE PACIENTES CON MEMBRANAS EPIRETINALES IDIOPÁTICAS”**, Código de Comité: **18/308**.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por el **Dr. Julio César Molina Martín**, del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 30 de Abril de 2018

SECRETARIO DEL CEI



Fdo.: **Dr. Domingo Orozco Beltrán**

## ANEXO 8

### TABLAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Tabla 1: Distribución de pacientes según grupo de edades y sexo.**

Grupo de edades (años)	Masculino		Femenino		Total	
	#	%	#	%	#	%
<b>51 a 60</b>	5	7,3	4	5,9	9	13,2
<b>61 a 70</b>	8	11,8	10	14,7	18	26,5
<b>Mayores de 70</b>	27	39,7	14	20,6	41	60,3
<b>Total</b>	40	58,8	28	41,2	68	100

**Tabla 2. Análisis descriptivo de la variable edad**

	#º	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DE
Edad	68	38	85	69,5	73	10

Estuvieron afectados 36 (52,9 %) ojos derechos, 32 (47,1 %) ojos izquierdos y en 20 (29,4 %) pacientes se observó la presencia de MER de forma bilateral.

**Tabla 3. Análisis descriptivo según tipo de cirugía empleada.**

Tipo de cirugía	#	%
<b>VPP 23G</b>	42	61,8
<b>VPP 23G combinada con Facoemulsificación más LIO</b>	26	38,2
<b>Total</b>	68	100

**Tabla 4. Análisis descriptivo según utilización de triescence intravítreo**

Empleo de Triancinolona IV	#	%
<b>SÍ</b>	30	44,1
<b>NO</b>	38	55,9
<b>Total</b>	68	100

**Tabla 5. Análisis descriptivo según complicaciones retinianas post cirugía.**

Complicaciones	#	%
<b>Edema Macular</b>	16	23,5
<b>Desprendimiento retina</b>	1	1,5
<b>No complicaciones</b>	51	75
<b>Total</b>	68	100

**Tabla 6. Distribución de pacientes según tipos de MER por OCT según clasificación de Takashi et al. <sup>(26)</sup>**

Tipo de MER	#	%
MER Con adherencia completa y depresión foveal	3	4,4
MER Con adherencia completa y desaparición de la depresión foveal	52	76,5
Pseudoagujero macular	2	2,9
MER con adherencia parcial	11	16,2
<b>Total</b>	68	100

**Tabla 6. Distribución De pacientes según tipo de DVP.**

Tipo de DVP	#	%
DVP Parcial	7	10,3
DVP Total	61	89,7
Total	68	100

**Tabla 7. Distribución de pacientes según presencia de agujeros maculares.**

Tipo de agujero macular	#	%
Agujero macular	4	5,9
Agujero Lamelar	9	13,2
Ausencia de agujeros en mácula	55	80,9
Total	68	100

**Tabla 8. Distribución pacientes por estadio de la MER al diagnóstico según clasificación por SD-OCT de Govetto et al <sup>(144)</sup>**

Estadio de MER	#	%
Estadio 1	7	10,3
Estadio 2	16	23,5
Estadio 3	27	39,7
Estadio 4	18	26,5
Total	68	100

**Tabla 9. Distribución pacientes según presencia de capas foveales ectópicas internas continuas (CFEIC) al diagnóstico.**

CFEIC	#	%
Presencia	46	67,6
Ausencia	22	32,4
Total	68	100

**Tabla 10. Distribución pacientes con quistes intraretinales al diagnóstico, al mes y tres meses después de la cirugía.**

Presencia de quistes	Preoperatorio		1 mes		3 meses		p-valor (Chi square)
	#	%	#	%	#	%	
Quistes IR	38	55,9%	15	22,1%	18	26,5%	0,028 (1 mes)

**Tabla 11. Distribución pacientes con alteración de capa de henle al diagnóstico, al mes y tres meses después de la cirugía.**

	Preoperatorio		1 mes		3 meses		p-valor (Chi square)
	#	%	#	%	#	%	
Alteración de capa de Henle	32	47,1	12	17,6	9	13,2%	0,001 (1 mes)

**Tabla 12. Distribución de pacientes con alteraciones de las líneas hiperreflectivas de capas externas al diagnóstico, al mes y tres meses después de la cirugía.**

Alteraciones de líneas hiperreflectivas de capas externas	Preoperatorio		1 mes		3 meses		p-valor (Chi square)
	#	%	#	%	#	%	
Alteración de la primera línea	9	27,9	11	17,2	6	8,8	<0,001 (1 mes)
Alteración de la segunda línea	27	39,7	20	24,9	11	16,2	<0,001 (1 mes)
Alteración de la tercera línea	33	48,5	27	39,7	20	29,4	<0,001 (1 mes)
Alteración de la cuarta línea	17	25	4	20,6	12	17,6	<0,001 (1 mes)

**Tabla 13. Distribución de la MAVC antes y después de la cirugía**

	<u>MAVC pre</u>	<u>MAVC 1 mes</u>	<u>MAVC 3 meses</u>	<u>p-valor</u>
Media (DE)	0,31 (0,13)	0,51 (0,19)	0,62 (0,21)	<b>&lt;0,001</b>
Mediana	0,30 (0,05 a	0,50 (0,05 a	0,60 (0,10 a	(Friedman)
(Rango)	0,60)	0,90)	1,00)	Pre-1m <b>&lt;0,001</b>
				1-3m <b>&lt;0,001</b>
				Pre-3m <b>&lt;0,001</b>

**Tabla 14. Distribución de la MAVC antes y después de la cirugía según tipo de cirugía empleada**

Media (DE)	<u>VPP sin faco</u>	<u>VPP con faco</u>	<u>p-valor</u>
Mediana	<u>(41)</u>	<u>(26)</u>	
(Rango)			
AV pre	0,31 (0,12) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,31 (0,14) 0,30 (0,05 a 0,60)	0,926
AV 1 mes	0,49 (0,18) 0,50 (0,20 a 0,90)	0,53 (0,20) 0,55 (0,05 a 0,80)	0,287

	0,58 (0,19)	0,70 (0,23)	
AV 3 meses	0,60 (0,20 a 1,00)	0,70 (0,10 a 1,00)	<b>0,011</b>

**Tabla 15. Distribución de la MAVC antes y después de la cirugía según utilización de Triamcinolona IV al final de la cirugía**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Con</u> <u>Triamcinolona</u> <u>(38)</u>	<u>Sin</u> <u>Triamcinolona</u> <u>(29)</u>	<u>p-</u> <u>valor</u>
AV pre	0,33 (0,14) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,28 (0,12) 0,30 (0,05 a 0,50)	0,344
AV 1 mes	0,54 (0,18) 0,60 (0,10 a 0,90)	0,46 (0,18) 0,40 (0,05 a 0,80)	0,073
AV 3 meses	0,67 (0,21) 0,60 (0,20 a 1,00)	0,57 (0,20) 0,60 (0,10 a 0,90)	0,068

**Tabla 16. Resultado visual en función de la afectación de la línea 1 hiperreflectiva de capas externas antes y después de la cirugía**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Presencia de alteraciones</u>	<u>Ausencia de alteraciones</u>	<u>p-valor</u>
AV pre	0,28 (0,13) 0,30 (0,05 a 0,50)	0,32 (0,13) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,265
AV 1 mes	0,48 (0,23) 0,50 (0,05 a 0,80)	0,52 (0,17) 0,50 (0,10 a 0,90)	0,571
AV 3 meses	0,53 (0,23) 0,55 (0,10 a 0,90)	0,66 (0,20) 0,60 (0,20 a 1,00)	<b>0,048</b>

**Tabla 17. Resultado visual en función de la afectación de la línea 2 hiperreflectiva de capas externas antes y después de la cirugía**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Presencia de alteraciones</u>	<u>Ausencia de alteraciones</u>	<u>p-valor</u>
AV pre	0,29 (0,11) 0,30 (0,05 a 0,50)	0,32 (0,14) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,442
AV 1 mes	0,48 (0,21) 0,40 (0,05 a 0,90)	0,52 (0,17) 0,50 (0,10 a 0,90)	0,337
AV 3 meses	0,57 (0,22) 0,55 (0,10 a 1,00)	0,65 (0,21) 0,60 (0,20 a 1,00)	0,118

**Tabla 18. Resultado visual en función de la afectación de la línea 3 hiperreflectiva de capas externas antes y después de la cirugía**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Presencia de alteraciones</u>	<u>Ausencia de alteraciones</u>	<u>p-valor</u>
AV pre	0,28 (0,11) 0,30 (0,05 a 0,50)	0,33 (0,14) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,200
AV 1 mes	0,48 (0,19) 0,45 (0,05 a 0,90)	0,53 (0,18) 0,60 (0,10 a 0,90)	0,244
AV 3 meses	0,58 (0,21) 0,55 (0,10 a 1,00)	0,66 (0,21) 0,60 (0,20 a 1,00)	0,131

**Tabla 19. Resultado visual en función de la afectación de la línea 4 hiperreflectiva de capas externas antes y después de la cirugía**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Presencia de alteraciones</u>	<u>Ausencia de alteraciones</u>	<u>p-valor</u>
AV pre	0,28 (0,14) 0,30 (0,05 a 0,60)	0,32 (0,13) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,234
AV 1 mes	0,44 (0,23) 0,40 (0,05 a 0,80)	0,53 (0,17) 0,50 (0,10 a 0,90)	0,146
AV 3 meses	0,48 (0,19) 0,45 (0,10 a 0,80)	0,67 (0,20) 0,60 (0,20 a 1,00)	<b>0,001</b>

**Tabla 20. Resultado visual en función de la afectación de la capa de Henle antes y después de la cirugía.**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Presencia de alteraciones</u>	<u>Ausencia de alteraciones</u>	<u>p-valor</u>
AV pre	0,27 (0,12) 0,30 (0,05 a 0,60)	0,34 (0,13) 0,30 (0,10 a 0,60)	<b>0,026</b>
AV 1 mes	0,45 (0,19) 0,40 (0,05 a 0,70)	0,56 (0,17) 0,60 (0,20 a 0,90)	<b>0,018</b>
AV 3 meses	0,57 (0,23) 0,55 (0,10 a 1,00)	0,67 (0,18) 0,60 (0,20 a 1,00)	<b>0,051</b>

**Tabla 21. Resultado visual en función de la presencia de quistes intraretinales antes y después de la cirugía**

Media (DE) Mediana (Rango)	<u>Presencia de quistes</u>	<u>Ausencia de quistes</u>	<u>p-valor</u>
AV pre	0,30 (0,12) 0,30 (0,05 a 0,60)	0,32 (0,13) 0,30 (0,10 a 0,60)	0,649
AV 1 mes	0,49 (0,18) 0,50 (0,05 a 0,80)	0,52 (0,19) 0,50 (0,10 a 0,90)	0,618
AV 3 meses	0,62 (0,22) 0,60 (0,10 a 1,00)	0,63 (0,21) 0,60 (0,20 a 1,00)	0,692

**Tabla 22. Distribución del grosor retiniano de las 9 zonas central de la mácula según rejilla de ETDRS <sup>(205)</sup> antes y después de la cirugía.**

Media (DE)  Mediana (rango)	<u>Preoperatorio</u>	<u>1 mes</u>	<u>3 meses</u>	<u>p-valor</u>
Grosor 1	411,9 (71,1) 398,5 (265 a 676)	343,3 (57,0) 352,5 (214 a 455)	335,2 (56,1) 344,5 (200 a 460)	<0,001 (Friedman)  Pre-1m <0,001  1-3m 0,008  Pre-3m <0,001
Grosor 2	387,1 (54,5) 384,0 (246 a 633)	349,1 (39,9) 350,5 (249 a 455)	337,9 (37,2) 344,0 (223 a 435)	<0,001 (Friedman)  Pre-1m <0,001  1-3m <0,001  Pre-3m <0,001

Grosor 3	380,9 (75,5)	326,5 (35,2)	314,1 (34,4)	<b>&lt;0,001</b> <b>(Friedman)</b>
	372,0 (203 a 743)	327,0 (240 a 409)	316,5 (226 a 423)	Pre-1m <b>&lt;0,001</b>
				1-3m <b>&lt;0,001</b> Pre-3m <b>&lt;0,001</b>
Grosor 4	383,0 (75,0)	307,9 (35,8)	301,6 (33,7)	<b>&lt;0,001</b> <b>(Friedman)</b>
	375,5 (206 a 660)	314,0 (222 a 383)	305,5 (241 a 397)	Pre-1m <b>&lt;0,001</b>
				1-3m <b>0,004</b> Pre-3m <b>&lt;0,001</b>
Grosor 5	380,1 (56,2)	330,0 (40,6)	321,0 (37,2)	<b>&lt;0,001</b> <b>(rep meas ANOVA)</b>
	374,0 (217 a 514)	336,5 (240 a 406)	319,0 (229 a 436)	Pre-1m <b>&lt;0,001</b>

				1-3m <b>0,039</b>  Pre-3m <b>&lt;0,001</b>
Grosor 6	321,6 (39,0) 321,5 (244 a 486)	305,3 (27,4) 303,0 (241 a 364)	292,9 (32,0) 295,5 (194 a 393)	<b>&lt;0,001</b> <b>(rep meas ANOVA)</b> Pre-1m <b>&lt;0,001</b> 1-3m <b>&lt;0,001</b> Pre-3m <b>&lt;0,001</b>
Grosor 7	308,3 (72,3) 302,0 (23 a 652)	284,2 (31,8) 286,5 (216 a 413)	274,9 (36,8) 277,5 (171 a 390)	<b>&lt;0,001</b> <b>(Friedman)</b> Pre-1m <b>&lt;0,001</b> 1-3m <b>0,001</b> Pre-3m <b>&lt;0,001</b>

Grosor 8	301,0 (64,3)	266,04 (37,2)	259,8 (36,1)	<b>&lt;0,001</b> <b>(Friedman)</b>
	295,5 (88 a 514)	271,0 (173 a 348)	260,5 (149 a 383)	Pre-1m <b>&lt;0,001</b> 1-3m <b>0,001</b> Pre-3m <b>&lt;0,001</b>
Grosor 9	310,6 (50,3)	279,3 (44,5)	267,2 (31,3)	<b>&lt;0,001</b> <b>(Friedman)</b>
	302,0 (216 a 441)	279,0 (83 a 475)	267,5 (199 a 377)	Pre-1m <b>&lt;0,001</b> 1-3m <b>&lt;0,001</b> Pre-3m <b>&lt;0,001</b>

**Tabla 23. Distribución del grosor coroidal de las 9 zonas central de la mácula según rejilla de ETDRS <sup>(205)</sup> antes y después de la cirugía.**

Media (DE)				
Mediana (rango)	<u>Preoperatorio</u>	<u>1 mes</u>	<u>3 meses</u>	<u>p-valor</u>
Grosor 1	209,4 (57,6) 214,5 (116 a 330)	204,8 (49,3) 218,0 (98 a 266)	200,9 (48,5) 202,0 (112 a 254)	0,297 (Friedman)
Grosor 2	186,3 (55,6) 200,0 (108 a 281)	167,6 (69,1) 181,0 (22 a 264)	180,9 (48,2) 186,5 (94 a 257)	0,203 (Friedman)
Grosor 3	222,2 (65,4) 223,0 (123 a 381)	208,4 (43,7) 221,5 (114 a 255)	200,9 (49,7) 205,0 (120 a 273)	0,144 (Friedman)
Grosor 4	199,2 (58,0) 205,0 (93 a 290)	191,9 (52,0) 205,5 (102 a 264)	190,9 (51,7) 197,5 (91 a 252)	<b>0,031</b> <b>(Friedman)</b> Pre-1m 0,147 1m-3m

				0,594  Pre-3m  0,060
Grosor 5	191,8 (67,4)  188,0 (91 a 354)	184,4 (53,7)  183,0 (92 a 287)	181,5 (48,1)  181,5 (91 a 267)	0,290  (Friedman)
Grosor 6	141,8 (53,6)  137,0 (69 a 263)	130,7 (39,9)  131,1 (58 a 195)	129,3 (39,1)  127,0 (64 a 194)	0,161  (Friedman)
Grosor 7	217,2 (72,9)  225,0 (88 a 378)	194,4 (46,2)  210,5 (98 a 246)	191,8 (54,4)  200,0 (84 a 264)	0,096  (Friedman)
Grosor 8	193,4 (60,4)  187,5 (103 a 321)	179,7 (46,1)  176,5 (99 a 243)	177,1 (50,0)  178,5 (90 a 256)	0,447  (Friedman)
Grosor 9	172,9 (57,2)  168,0 (82 a 311)	163,3 (44,0)  160,0 (86 a 266)	156,6 (40,5)  155,0 (77 a 246)	0,052  (Friedman)

**Tabla 24. Distribución de las diferentes variables obtenidas por OCT-A en el subgrupo de 10 pacientes antes y después de la cirugía.**

Media (DE)				
Mediana (rango)	<u>Preoperatorio</u>	<u>1 mes</u>	<u>3 meses</u>	<u>p-valor</u>
Área ZAF superficial	184,0 (119,2) 161,3 (67,0 a 421,5)	130,9 (48,3) 130,4 (50,3 a 191,9)	157,8 (79,9) 132,8 (74,5 a 293,5)	0,325 (Friedman)
Área ZAF Profundo	173,3 (65,6) 69,9 (33,7 a 695,9)	95,4 (64,5) 77,4 (25,3 a 225,9)	150,7 (72,3) 128,8 (18,9 a 386,7)	0,882 (Friedman)
Tortuosidad vascular	SI 69,2% (9)	SI 61,5% (8)	SI 53,8% (7)	Chi-square Pre-1m 0,490 <b>1-3m 0,004</b>

**Tabla 25: Caracterización inmunohistoquímica de 25 muestras de MER pertenecientes a los pacientes estudiados.**

	Macroglia		Células de Muller		Astrocitos		Microglia		Microglia Activada		Macrófagos		Núcleos celulares	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Presencia	23	92	23	92	16	64	9	16	15	60	17	68	24	96
Ausencia	2	8	2	8	9	36	16	64	10	40	8	32	1	4
Total	25	100	25	100	25	100	25	100	25	100	25	100	25	100

**Tabla 26: Relación entre la presencia de microglía activada e integridad de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT antes de la cirugía.**

Microglia activada	Alteración línea 1(#)		Alteración línea 2(#)		Alteración línea 3(#)		Alteración línea 4(#)		Alteración capa Henle(#)	
	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
SI	5	10	7	8	7	8	3	12	6	9
NO	7	3	6	4	7	3	4	6	6	4

**Tabla 27: Relación entre la presencia de microglía activada e integridad de la capa de Henle por SD-OCT antes de la cirugía.**

Microglia activada	Presencia de alteración capa Henle (#)	Ausencia de alteración capa Henle (#)	TOTAL
Presencia	6	9	15
Ausencia	6	4	10
Total	12	13	25

**Tabla 28: Relación entre la presencia de microglía residente e integridad de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT antes de la cirugía.**

Microglia	Alteración línea 1 (#)		Alteración línea 2 (#)		Alteración línea 3 (#)		Alteración línea 4 (#)		Alteración capa Henle (#)	
	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
Presencia	4	5	6	3	5	4	2	7	4	5
Ausencia	8	8	7	9	9	7	5	11	8	8

**Tabla 29: Relación entre la presencia de macrófagos e integridad de líneas hiperreflectivas de capas externas por SD-OCT antes de la cirugía.**

Macrófagos	Alteración línea 1(#)		Alteración línea 2(#)		Alteración línea 3(#)		Alteración línea 4(#)		Alteración capa Henle(#)	
	si	no	si	no	si	no	si	no	si	no
SI	6	11	6	11	8	9	4	13	6	11
NO	6	2	7	1	6	2	3	5	6	2



Universitat d'Alacant  
 Universidad de Alicante