

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia



**Universidad**  
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**CAMBIOS ANATÓMICOS RETINIANOS TRAS LA TERAPIA FOTODINÁMICA  
EN LA COROIDITIS SEROSA CENTRAL CRÓNICA.**

**ANATOMICAL RETINAL CHANGES  
AFTER PHOTODYNAMIC THERAPY IN CHRONIC CENTRAL SEROUS  
CHORIORETINOPATHY**

AUTORA:

**MARÍA PILAR RUIZ DEL TIEMPO**

DIRECTORA:

**Dra. PILAR CALVO PEREZ**

CODIRECTOR:

**Dr. OSCAR RUIZ MORENO**

Grado en Medicina  
Facultad de Medicina  
Curso 2015-2016

# ÍNDICE

---



# ÍNDICE

Índice:	1
Resumen:	5
Abstract:	9
Abreviaturas:	13
1) Justificación:	17
2) Hipótesis:	21
3) Objetivos:	21
4) Introducción:	25
4-1) Concepto:	27
4-2) Epidemiología:	27
4-3) Fisiopatología:	28
4-4) Clínica:	30
4-5) Diagnóstico:	32
4-6) Tratamiento:	42
4-7) Pronóstico:	46
5) Material y Métodos:	49
5-1) Diseño del estudio: criterios de inclusión y exclusión:	51
5-2) Protocolo de exploración:	51
5-3) Base de datos:	53
5-4) Análisis estadístico:	54
6) Resultados:	55
7) Discusión:	63
8) Conclusiones:	69
9) Bibliografía:	73



# RESUMEN

---



## RESUMEN

**Propósito:** Evaluar los cambios anatómicos sobre la retina objetivados mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), tras realizar terapia fotodinámica (TFD) para el tratamiento de la coroiditis serosa central (CSC) crónica.

**Material y Métodos:** Análisis retrospectivo de 75 pacientes con CSC crónica tratados con TFD, de los cuáles 43 pacientes (48 ojos) cumplieron los criterios de inclusión. Se recogieron las características basales de agudeza visual (AV), el espesor macular central, de la capa nuclear externa (CNE), desprendimiento neurosensorial (DNS) y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) mediante SD-OCT, y en los meses 3, 6 y 12 posteriores a la TFD. Para la comparación de las medias de dichas variables se utilizó el t-test pareado, considerando diferencias estadísticamente significativas si  $p < 0.05$

**Resultados:** La edad media fue de  $50 \pm 9,8$  años. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de 12,5 meses. La AV media antes del tratamiento fue de  $0,51 \pm 0,24$  y se observó una mejora a  $0,74 \pm 0,26$  ( $p < 0,001$ ) al finalizar el tratamiento. El espesor macular central y el DNS se redujeron significativamente ( $p < 0,001$ ) a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento. El espesor de la CNE y el EPR no se modificaron tras la TFD.

**Conclusiones:** La TFD no produjo cambios significativos en la CNE ni en el EPR tras 1 año de tratamiento.

**Palabras clave:** coroiditis serosa central, terapia fotodinámica, tomografía de coherencia óptica, desprendimiento neurosensorial, capa nuclear externa.



# **ABSTRACT**

---



## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate anatomical retinal changes measured by spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), after applying photodynamic therapy (PDT) for treatment of chronic central serous chorioretinopathy (CSC).

**Methods:** A retrospective analysis was conducted on 75 patients with CSC treated with PDT; 43 patients (48 eyes) met the inclusion criteria and were included in the final analysis. Visual acuity (VA), central retinal thickness (CRT), outer nuclear layer (ONL) thickness, neurosensorial detachment (NSD) and retinal pigment epithelium (RPE) thickness measured by SD-OCT were collected at baseline, and 3, 6 and 12 months after PDT. Differences between normally distributed variables were calculated by a paired-sample t test;  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Mean age was  $50 \pm 9.8$  years. Mean time from diagnosis to PDT was 12.5 months. Baseline VA was  $0.51 \pm 0.24$  and significantly improved ( $p < 0.001$ ) to  $0.74 \pm 0.26$  one year after PDT. CRT and NSD significantly decreased ( $p < 0.001$ ) at 3, 6 and 12 months after treatment. ONL thickness and RPE layer did not significantly changed at any point during follow-up.

**Conclusions:** Not significant changes were found in the ONL or RPE layer 12 months after PDT.

**Key words:** central serous chorioretinopathy, photodynamic therapy, optical coherence tomography, neurosensorial detachment, outer nuclear layer.



# **ABREVIATURAS**

---



## **ABREVIATURAS**

AF: autofluorescencia.

AGF: angiografía fluoresceínica.

AO: ambos ojos

AV: agudeza visual.

AVI: angiografía con verde de indocianina.

CSC: coroiditis serosa central.

CNE: capa nuclear externa.

DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario.

DNS: desprendimiento neurosensorial.

EPR: epitelio pigmentario de la retina.

FO: fondo de ojo.

LSR: líquido subretiniano.

NVSR: neovascularización subretiniana.

SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

TFD: terapia fotodinámica



# JUSTIFICACIÓN

---



## **1) JUSTIFICACIÓN.**

La coroiditis serosa central (CSC) es una enfermedad que afecta preferentemente a varones entre 25 y 50 años, que produce una disminución de agudeza visual (AV) en el ojo afectado y que se asocia a una personalidad de tipo A (1). Supone por tanto una enfermedad que afecta a pacientes en edad laboral, a los que la propia enfermedad y el absentismo laboral les genera una gran ansiedad.

Aunque la forma más frecuente de evolución de la CSC sea de forma aguda (menos de 6 meses de duración), hay un porcentaje de pacientes donde se desarrolla de forma crónica (más de 6 meses). Es en estos pacientes donde se realiza el tratamiento con terapia fotodinámica (TFD) (2).

La TFD es un tratamiento eficaz que se utilizó ampliamente en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). No está exento de complicaciones, como la neovascularización subretiniana (NVSR) o la atrofia de la retina, que hace que muchos oftalmólogos sean reticentes a su uso en el tratamiento de la CSC crónica.

En este trabajo hemos realizado un estudio retrospectivo, utilizando medidas obtenidas mediante la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), para valorar los cambios anatómicos retinianos a largo plazo tras la TFD en pacientes con CSC crónica.



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## **2) HIPÓTESIS.**

La TFD aplicada en los pacientes con CSC de evolución crónica (más de 6 meses), no genera cambios anatómicos a nivel de la retina objetivados mediante SD-OCT.

## **3) OBJETIVOS.**

1. Valorar el espesor de la capa nuclear externa (CNE) de la retina, obtenido mediante SD-OCT, tras el tratamiento con TFD en pacientes con CSC crónica.
2. Valorar la resolución del desprendimiento neurosensorial (DNS), mediante SD-OCT, tras el tratamiento con TFD en pacientes con CSC crónica.
3. Analizar la relación entre el espesor de la CNE y la evolución de la CSC crónica.
4. Evaluar la AV de los pacientes con CSC crónica tras el tratamiento con TFD.
5. Analizar la AV en aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución de la CSC crónica.



# INTRODUCCIÓN

---



## 4) INTRODUCCIÓN.

### 4-1) CONCEPTO:

La CSC es una patología que se caracteriza por desprendimiento seroso de la retina neurosensorial (DNS) y/o desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina (DEP), localizados preferentemente en el área macular, secundarios a una o más alteraciones focales en la permeabilidad del epitelio pigmentario de la retina (EPR), como consecuencia de una ruptura en la barrera hematorretiniana externa (1).

### 4-2) EPIDEMIOLOGÍA:

La CSC es la cuarta patología retiniana más frecuente tras la DMAE, la retinopatía diabética y las oclusiones venosas retinianas (3, 4).

Es seis veces más frecuente en hombres que en mujeres, siendo su incidencia media ajustada por edad de 9,9 nuevos casos por 100000 habitantes entre los varones y 1,7 por 100000 en las mujeres. En los varones la edad media de comienzo está entre los 41 y 45 años, sin embargo en las mujeres y las formas crónicas, se encuentra en torno a los 51 años (5).

La CSC recidiva en un 31 % de los pacientes, tras un periodo medio de 1,3 años (6).

No hay evidencias en que la prevalencia de esta patología varíe de unas razas a otras, no obstante las características del cuadro sí que parecen diferir con la raza. Así en poblaciones de origen chino la bilateralidad y multifocalidad suelen ser mayores, mientras que en negros afroamericanos la afectación visual fue más grave que entre los de raza caucásica (3).

En esta patología se han descrito varios factores de riesgo:

- Catecolaminas, glucocorticoides y trasplante de órganos: se han detectado niveles plasmáticos aumentados de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en pacientes con CSC, que se correlacionan con el espesor central de la mácula, así como niveles mayores de cortisol endógeno (un 50 % mayor en pacientes con CSC).

También se ha asociado a patologías como el síndrome de Cushing endógeno o al uso prolongado de tratamiento con corticoides exógenos, especialmente en trasplantados renales (7).

- Factores psicosomáticos: la CSC se ha asociado a episodios estresantes. Éstos preceden al cuadro clínico y su resolución mejora la AV. También se ha demostrado una mayor predisposición en personalidades tipo A, en individuos emocionalmente inestables e inseguros.
- Embarazo: relacionado con el aumento de corticoides endógenos durante el mismo. Suele presentarse en el tercer trimestre de gestación y se resuelve a las 2 semanas del parto (8).
- Otros factores: Antibióticos, psicofármacos, alcohol, hipertensión arterial. Algunas colagenopatías como el Lupus eritematoso sistémico y la sarcoidosis. Finalmente hay una particular asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y pacientes con CSC recurrentes, la cual se resuelve rápidamente con la erradicación del microorganismo (9).

#### 4-3) FISIOPATOLOGÍA:

La causa fundamental de los cambios producidos en la CSC sigue siendo desconocida. Se han implicado diversos factores como: toxinas, infecciones, factores reguladores hormonales, circulatorios y neuronales sin haber sido confirmados (10). Sin embargo gracias a las pruebas complementarias de imagen han surgido diversas teorías acerca de su posible etiología que centran su atención en las alteraciones a nivel de la coroides y el EPR (11).

##### Teoría coroidea:

Las diferentes pruebas de imagen han permitido observar los cambios producidos en la coroides en esta patología. Los puntos de fuga hallados gracias a la angiografía fluoresceínica (AGF), la tinción coroidea en la angiografía con verde de indocianina (AVI) o el aumento de grosor de la misma observado mediante la OCT, sugieren la presencia de hiperpermeabilidad coroidea como etiología de la CSC.

Esta hiperpermeabilidad mantenida en el tiempo provoca un aumento de la presión hidrostática, que termina dañando la función de barrera del EPR y

produciendo ese flujo y acúmulo de líquido entre ambas superficies que ocasiona los desprendimientos de áreas de EPR, que observamos mediante las diferentes técnicas de imagen.

Estas alteraciones en la coroides y el EPR se visualizan de forma focal en la CSC aguda y de forma difusa y dispersa en las formas crónicas.

En ocasiones se observa en la OCT áreas con aumento de grosor coroideo pero sin puntos de fuga, lo que nos lleva a deducir que el EPR es capaz de aguantar cierto grado de tensión (12).

#### Teoría del EPR:

No está muy claro el papel que desarrolla el EPR en la CSC. Por un lado el aumento de la presión hidrostática coroidea ocasiona la pérdida de función de barrera del EPR permitiendo el acúmulo de líquido subretiniano (LSR) y por otro se produce el cambio de polaridad del EPR con un bombeo hacia el espacio subretiniano que podría estar implicado en el desarrollo de los DNS.

#### Asociaciones sistémicas:

Se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la CSC y los individuos con personalidad tipo A, que muestran unos niveles superiores de catecolaminas y corticoides. Estos episodios se desarrollan tras las situaciones de estrés y su resolución mejora la AV.

Sin embargo la asociación entre la CSC y el aumento de los niveles de catecolaminas permanece controvertida. El tratamiento basado en el bloqueo de los receptores simpaticomiméticos ha demostrado ser útil.

Por el contrario la asociación con los corticoides parece más evidente. Numerosas publicaciones muestran asociación entre esta patología y el aumento endógeno de estrógenos, como se da en el síndrome de Cushing o en el embarazo, y el aporte exógeno de estos (13).

Los corticoides afectan a nivel del EPR, la membrana de Bruch y los vasos coroideos, aumentando el número de receptores adrenérgicos o la reactividad vascular a estímulos.

Además altas dosis de tratamiento con corticoides parecen estar relacionadas con los DNS serosos asociados a la CSC, debido a la implicación de los receptores glucocorticoideos de la membrana celular en el transporte de iones y recepción de

neurotransmisores (14), no obstante se desconoce el motivo por el que los tratamientos corticoideos intraoculares no suelen ocasionar CSC (1).

También se han detectado niveles más altos de cortisol y aldosterona en suero y orina en pacientes con CSC aguda (15).

Debido a esa mayor proporción de afectación de hombres que mujeres, también parece estar implicada la testosterona en el desarrollo de la CSC. Existen numerosos artículos que muestran esa asociación, sin embargo los niveles sistémicos de testosterona en pacientes con CSC no son superiores a los encontrados en pacientes control, lo que no deja muy claro el papel que desempeña esta hormona en el desarrollo de la CSC (16).

#### Helicobacter pilory: (17)

H. pilory tiene una mayor prevalencia en pacientes con CSC que en pacientes sanos. Esta bacteria parece estar implicada en el daño del endotelio coroideo por fenómenos trombogénicos o las reacciones inmunológicas que esta bacteria gram-negativa provoca.

El tratamiento sistémico de la misma se asoció a una reducción del LSR pero no se observaron cambios en la AV final.

#### Genética:

Se ignora el modelo de herencia de la CSC pero sí que se conoce cierto componente familiar en la CSC. Se han estudiado mutaciones genéticas responsables de la expresión de la cadherina 5, implicada en la unión celular a nivel vascular, que junto a su regulación a la baja por los corticoides puede aumentar la permeabilidad vascular coroidea, contribuyendo a desarrollar la CSC (1) en pacientes con mayor predisposición.

#### 4-4) CLÍNICA:

La CSC puede presentarse de forma aguda (menos de 6 meses) o de forma crónica (más de 6 meses), en función del tiempo de evolución del cuadro y la aparición de recidivas.

Los pacientes pueden estar asintomáticos, pero si el DNS afecta al centro de la mácula, aquejan visión borrosa e hipermetropización por el desplazamiento anterior de la fóvea debido al acúmulo de LSR.

Otros síntomas característicos son la presencia de metamorfopsia, escotoma relativo, pérdida de visión, pérdida de sensibilidad al contraste y micropsias.

En la exploración del fondo de ojo (FO) se visualizan en las formas agudas lesiones focales de la mácula con elevación de la retina neurosensorial, con contornos bien delimitados y LSR claro. En formas más avanzadas se observan cambios pigmentarios a nivel del EPR y a veces depósitos de fibrina, que pueden derivar a la formación de cicatrices fibróticas y la pérdida de visión permanente (18).

Normalmente es unilateral, pero hay ocasiones donde se pueden ver afectados ambos ojos (AO), especialmente en pacientes con altos niveles de corticoesteroides y en embarazadas (19).

#### CSC Aguda:

Es la presentación más frecuente de la CSC, suponiendo el 80-90 % de los casos. Se caracteriza por ser una presentación autolimitada, de menos de 6 meses de evolución, con alteraciones mínimas del EPR con puntos de fuga que se identifican claramente con la AGF. Al ser autolimitada no suele requerir tratamiento para su resolución completa y la recuperación de la AV, aunque pueden persistir cierta pérdida de sensibilidad al contraste o sensación de escotoma relativo (20).

En un 15-50 % de los casos se presentan recurrencias de este episodio, y se denomina CSC recurrente. Estas recurrencias se asocian a un peor pronóstico, con un descenso de la AV, y alteraciones de la visión en colores. Estas recurrencias se producen en los mismos puntos de fuga no tratados con láser o en el límite con la zona sana (21).

#### CSC Crónica:

Se pueden observar dos patrones clínicos posibles:

- Desprendimiento del neuroepitelio con puntos de fuga a nivel del EPR, de más de 6 meses de duración (11).
- Desprendimientos recurrentes del neuroepitelio con atrofia del EPR que dibuja patrones irregulares o líneas gravitacionales “en reguero” desde la región macular hacia la retina inferior.

Esta persistencia de LSR característico de estas formas crónicas produce una serie de complicaciones: atrofia de fotorreceptores, cambios pigmentarios del EPR, depósitos de lípidos subretinianos, atrofia coriocapilar y desarrollo de membrana neovascular coroidea que pueden conducir a pérdidas de visión permanentes y alteraciones del campo visual (12).

#### 4-5) DIAGNÓSTICO:

Las técnicas de imagen han supuesto un gran avance para las patologías de la retina, no solo para su precisión diagnóstica, sino también para conocer y explicar la fisiopatología de ellas, y su evolución terapéutica.

##### Biomicroscopía (figura 1):

Con esta técnica podemos observar el hallazgo característico del levantamiento retiniano que se produce en la CSC. Se manifiesta como una ampolla transparente, redondeada y bien delimitada en polo posterior. En las formas agudas, el LSR es transparente y el levantamiento suele ser transitorio. En algunos casos se observan precipitados amarillentos y puntos blancos en la cara externa de la retina desprendida que indican cierta antigüedad. Los DEP se observan como nódulos pequeños de color amarillo y elevados (11, 22).

En caso de cronicidad se observa degeneración quística de la mácula, y zonas de atrofia con áreas hipo o hiperpigmentadas que indican la presencia de episodios previos. Estas alteraciones pigmentarias del EPR, con imagen en reguero en algunos casos, junto con DEP se pueden observar tanto en el ojo afectado como en el contralateral, aunque esto es más fácil de apreciar con autofluorescencia (AF).

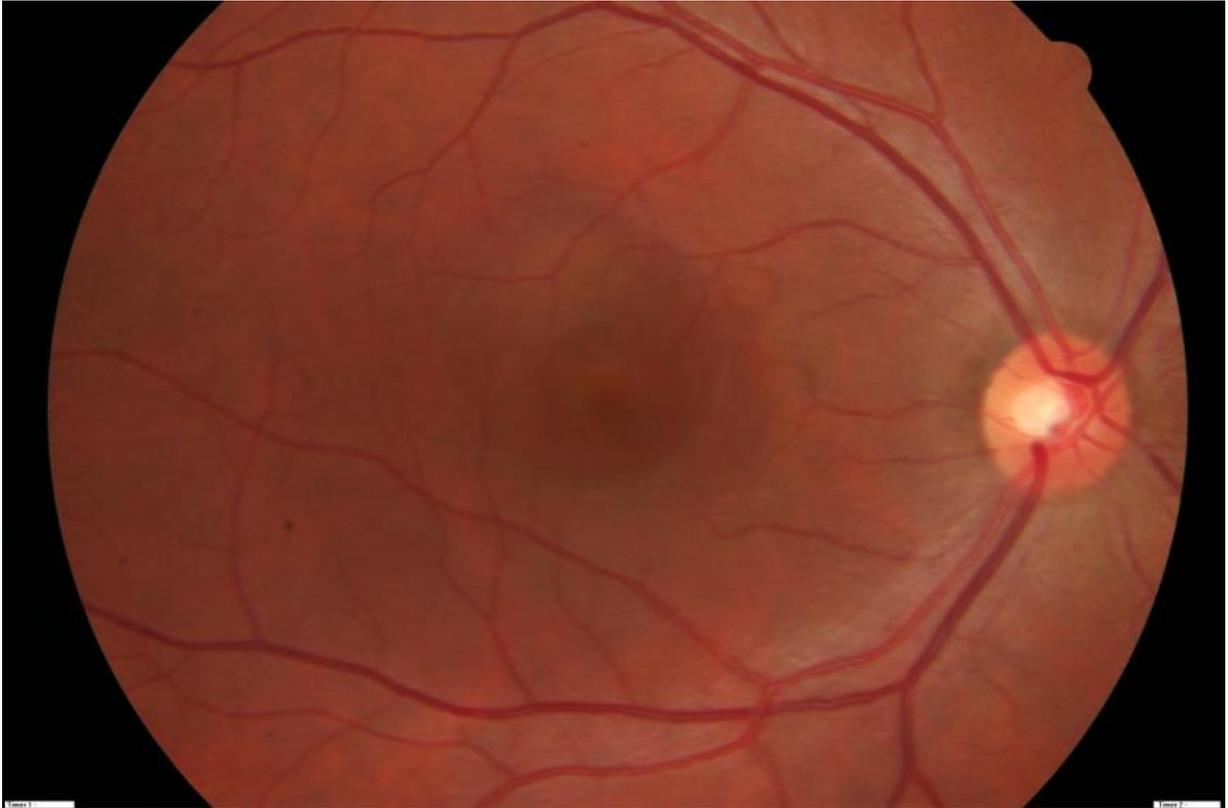


Figura 1: CSC con afectación foveal.

#### Angiografía Fluoresceínica:

Esta técnica de imagen ha sido la más usada en la práctica clínica para confirmar el diagnóstico de la CSC. En la actualidad ya no se utiliza de inicio, sin embargo sigue siendo el método indicado para hacer el diagnóstico diferencial de las formas atípicas de la CSC, en las formas crónicas y para identificar los puntos de fuga para el tratamiento con láser o TFD (4, 11, 23).

El hallazgo angiográfico característico de la CSC aguda es la aparición de un punto de fuga que permita el paso de colorante desde la coroides a través del EPR hacia el espacio subretiniano (24). La AGF muestra en el 95 % de los casos esta difusión. Estos puntos de fuga suelen localizarse en las 1500 micras centrales alrededor de la fovea, más comúnmente nasal superior a ésta. La fluoresceína se esparce con un tinción uniforme en todas las direcciones que definen el borde del DNS (4, 11, 23).

Existen diferentes patrones de presentación para describir estas imágenes de punto de fuga:

- “En borrón de tinta”: forma de presentación más frecuente. Punto hiperfluorescente en la fase arterio-venosa del angiograma, que va aumentando de intensidad (figura 2).

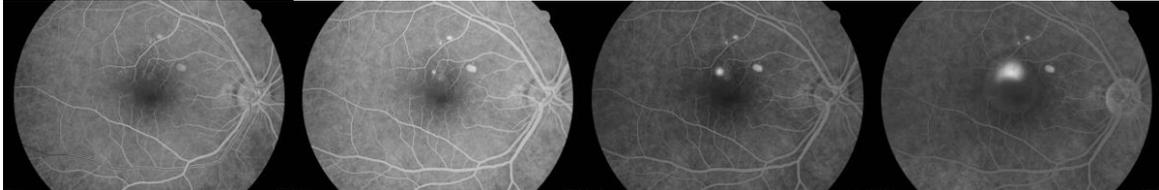


Figura 2: AGF en mancha de tinta.

- “En humo de chimenea o paracaídas”: con una frecuencia entre el 7-20% de los casos. A partir de un punto hiperfluorescente la pérdida va hacia arriba, tomando la imagen o apariencia de humo de chimenea. El ascenso de la fluoresceína se debe a que su peso específico es menor que el del LSR (figura 3).

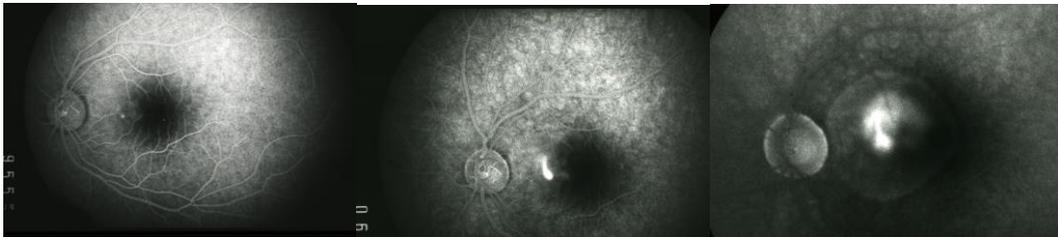


Figura 3: AGF en humo de chimenea.

- Hiperfluorescencia subretiniana redondeada y amplia desde el principio, con pérdidas a partir de varios puntos. Se presenta en el 11 % de los casos.
- Pérdida de contraste a partir de un punto de fuga situado en un DEP definido. Ocurre aproximadamente en un 4 % de los casos.

Cuando se produce una resolución del cuadro, los hallazgos angiográficos vuelven a la normalidad. Sin embargo se puede observar una hiperfluorescencia moteada debido a la pérdida de pigmento en DNS de larga evolución.

En las formas crónicas o recurrentes se pueden apreciar mediante la AGF distintos grados de difusión, menos llamativos y con un patrón variable, focal, granular

o difuso (figura 4). Se pueden también observar la presencia de áreas multifocales más o menos extensas, hiperfluorescentes y gravitacionales debido a la atrofia del EPR que se extiende normalmente hacia la retina periférica inferior (23). También la pérdida de capilares y telangiectasias en las zonas de desprendimiento crónico.



Figura 4: CSC crónica en la que se ven múltiples puntos de fuga

#### Angiografía con Verde Indocianina:

La coroides juega un papel esencial en la fisiopatología de la CSC; sin embargo, los sistemas convencionales de OCT pueden mostrar limitaciones para identificar el tejido coroideo, así como para el límite anatómico entre la esclera y la coroides (25). Hasta el desarrollo de los nuevos SD-OCT, la técnica de elección para visualizar la coroides era la AVI.

Este colorante (verde de indocianina) tiene actividad infrarroja y alta capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Esto permite la observación de una hiperfluorescencia en presencia de hiperpermeabilidad coroidea que no se aprecia igual con la AGF (26).

En la CSC aguda los hallazgos característicos con esta técnica son:

- Identificar el punto o los puntos de fuga activos. También posible mediante AGF.
- Visualizar el aumento de permeabilidad coroidea en torno al punto de fuga, en regiones localizadas independientes del punto de fuga e incluso en el ojo contralateral.
- Las zonas de DEP tipo seroso aparecen como una hiperfluorescencia difusa en tiempos precoces, cuyo centro se muestra progresivamente hipofluorescencia en tiempos medios y tardíos, rodeado de un anillo hiperfluorescencia.

En la CSC crónica los hallazgos característicos con esta técnica son (figura 4):

- Zonas de DEP tipo seroso con las mismas características que las descritas en las CSC agudas.
- Zonas focales de hiperpermeabilidad coroidea en localizaciones diversas.
- Aumento de tamaño de los vasos coroideos y dilatación de las venas vorticosas, con predominio bilateral y simétrico (27).
- Desde el punto de vista terapéutico es esencial la AVI para planificar y guiar el tratamiento con TFD en pacientes con CSC crónica (13).

#### Autofluorescencia:

La exploración retiniana de fondo de ojo (FO) mediante imágenes de AF es una técnica que ha adquirido una gran relevancia en los últimos años ya que es una técnica no invasiva, rápida y poco costosa. Ofrecen una información útil en aquellas patologías donde la integridad del EPR juegue un papel fundamental. Es la CSC se cree que el acúmulo de material autofluorescente en el espacio subretiniano puede contribuir al daño del EPR (28).

La AF puede ser con longitudes de onda corta (AF-LOC), que permiten observar la distribución de la lipofuscina en el FO, o con longitudes de onda largas (AF-LOCIR) al infrarrojo, donde es capaz de estudiar el EPR, la coriocapilar y la coroides al determinar la fluorescencia de la melanina.

Es una prueba no invasiva, capaz de detectar daño del EPR tanto en el ojo afectado como en el contralateral provocado por episodios previos que no son fáciles de ver con la biomicroscopía.

En las formas de CSC agudas pueden no existir hallazgos en la AF inicialmente (29). Característicamente se pueden ver áreas hipoautofluorescentes a nivel del punto de fuga que son más visibles con la AF-LOCIR, especialmente si se localizan cerca de la fóvea. Esto tiene gran repercusión a la hora de planificar tratamientos guiados por punto de fuga, ya que no es una prueba invasiva, correlacionando los hallazgos con los encontrados en los OCT.

Las zonas de hiperautofluorescencia pueden acumularse a lo largo de los bordes del DNS, especialmente en la parte inferior, por una acumulación gravitacional, junto con segmentos externos desprendidos y que normalmente desaparece con la resolución de estos cuadros agudos.

En las formas crónicas de CSC, la AF tiene especial interés (figura 5). Aparece un patrón granulado con focos de señal aumentada, ya que al producirse el DNS, el EPR no es capaz de fagocitar los segmentos externos de los fotorreceptores, con su acúmulo consiguiente en la retina desprendida. Este patrón de hiperautofluorescencia junto con las zonas de hipoautofluorescencia, propias de la atrofia del EPR característica de las formas crónicas, son altamente sugestivas de esta entidad. Los casos crónicos de enfermedad pueden provocar extensas zonas de daño del EPR que se ven mejor con imágenes de campo amplio (27).

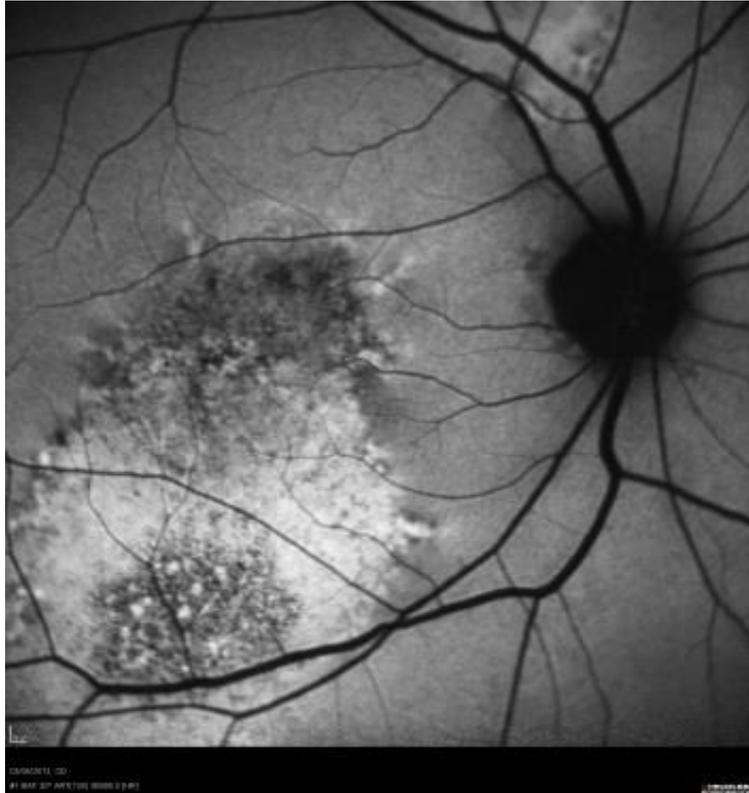


Figura 5: Alteración del EPR observada en paciente con CSC crónica

Imamura y colaboradores agrupan los hallazgos hipoautofluorescentes encontrados en estos pacientes en tres categorías: granular, confluyente y tracto descendente (30). La calidad de la señal de AF depende de la transparencia de los medios oculares, enfoque preciso y una iluminación adecuada. Estas imágenes se pueden ver afectadas por el grosor retiniano y artefactos de movimiento.

#### OCT en la CSC (31):

La OCT es una exploración de imagen no invasiva y sin contacto que proporciona imágenes transversales de alta resolución de la retina (figura 6), el vítreo y el nervio óptico. Se dirige un rayo de luz, y se mide el tiempo de retraso del eco y la magnitud de la luz reflejada o de la difusión de retorno mediante la interferometría de baja coherencia.

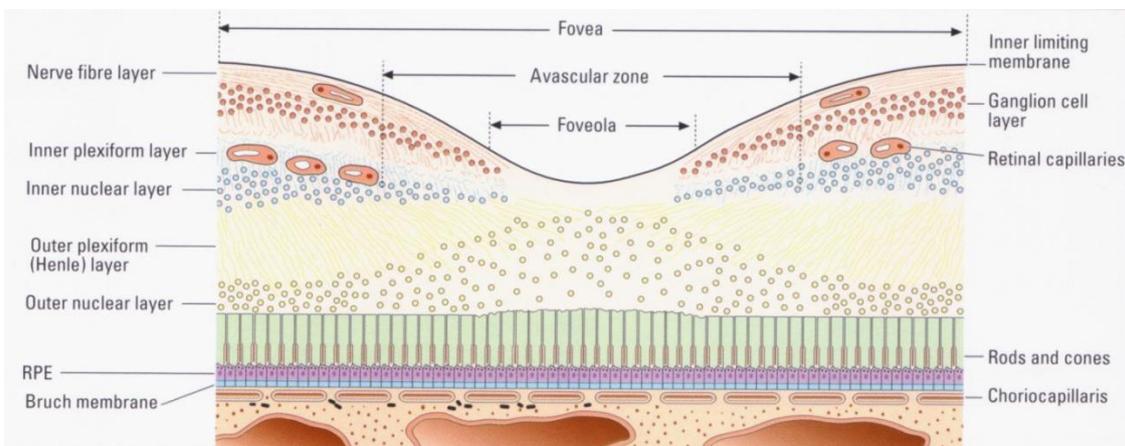
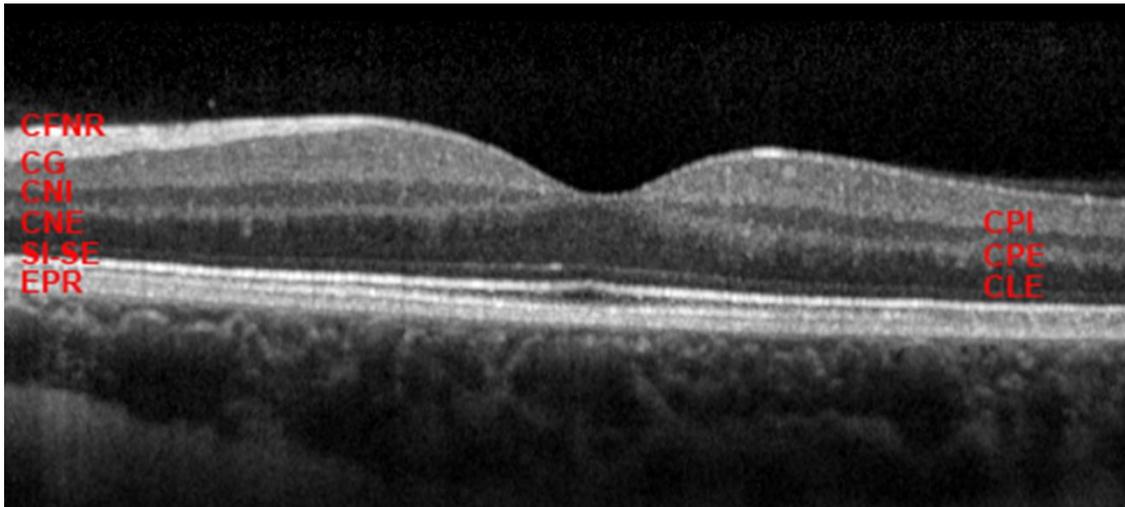


Figura 6: SD-OCT (arriba) y esquema representando las diferentes áreas de la retina en el área macular.

Actualmente la OCT representa una de las herramientas principales para el diagnóstico de la CSC (figura 7). En términos generales, la OCT tiene la capacidad de evaluar cambios y anomalías intrarretinianas con resolución de varias micras, identificando la presencia y extensión del LSR y DEP, siendo útil en las siguientes instancias:

- En los momentos diagnósticos y pretratamiento
- Durante el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.

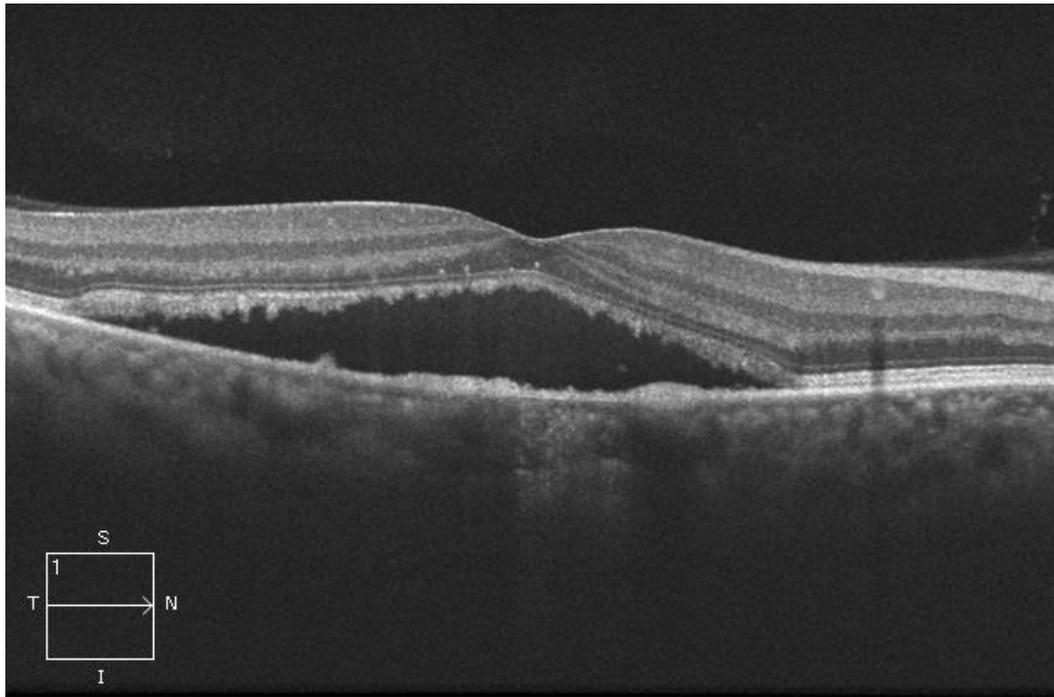


Figura 7: OCT de alta definición en caso de CSC.

En muchas ocasiones, el ojo contralateral al que experimenta la sintomatología muestra también signos de CSC, aunque sin afectación foveal y por tanto sin traducción clínica. Por lo tanto es importante examinar sistemáticamente AO mediante AF y OCT en todos los casos de CSC.

Los signos tomográficos de la **CSC aguda**:

- DNS: espacio hiporreflectivo entre dos líneas hiperreflectivas correspondientes a los fotorreceptores y al EPR, afectando a la fóvea en la mayoría de los casos. Ante la sospecha de CSC, la confirmación del DNS mediante tomografía puede hacer innecesaria la realización de una AGF. A dicho nivel de la retina observaremos:
  - Elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores: de manera característica la elongación de los fotorreceptores empieza y termina coincidiendo perfectamente con la zona del DNS
  - Defectos de la línea hiperreflectiva de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores, en la zona del DNS.

- Preservación de la membrana limitante externa sobre el DNS. La presencia de una línea hiperreflectiva correspondiente a la membrana limitante externa en un DNS es altamente sugestiva de CSC, puesto que en otras etiologías suelen estar ausentes.
  - Reducción del grosor de la CNE, que se correlaciona con la AV.
- DEPs, asociados al DNS, únicos o multifocales, situados por debajo del EPR. Se presentan como pequeñas áreas de levantamiento cupuliforme del EPR. Se corresponden con los puntos angiográficos de difusión de fluoresceína.
  - Precipitados subretinianos hiperreflectivos: pueden aparecer sobre la cara externa del DNS o sobre la superficie interna del EPR. Son más típicos de las formas crónicas y se encuentran directamente relacionados con la densidad del fluido del DNS.

Los signos tomográficos característicos de la **CSC crónica** incluyen:

- DNS: Su presencia es indispensable para el diagnóstico de CSC crónica activa.
- Atrofia retiniana (figura 8): reducción del grosor de la retina neurosensorial en regiones foveales y/o extrafoveales donde no existe DNS. Los mapas de colores de grosor retiniano pueden reflejar adelgazamientos significativos (colores azul y negro) coincidentes con los tractos de atrofia del EPR en las regiones extrafoveales.

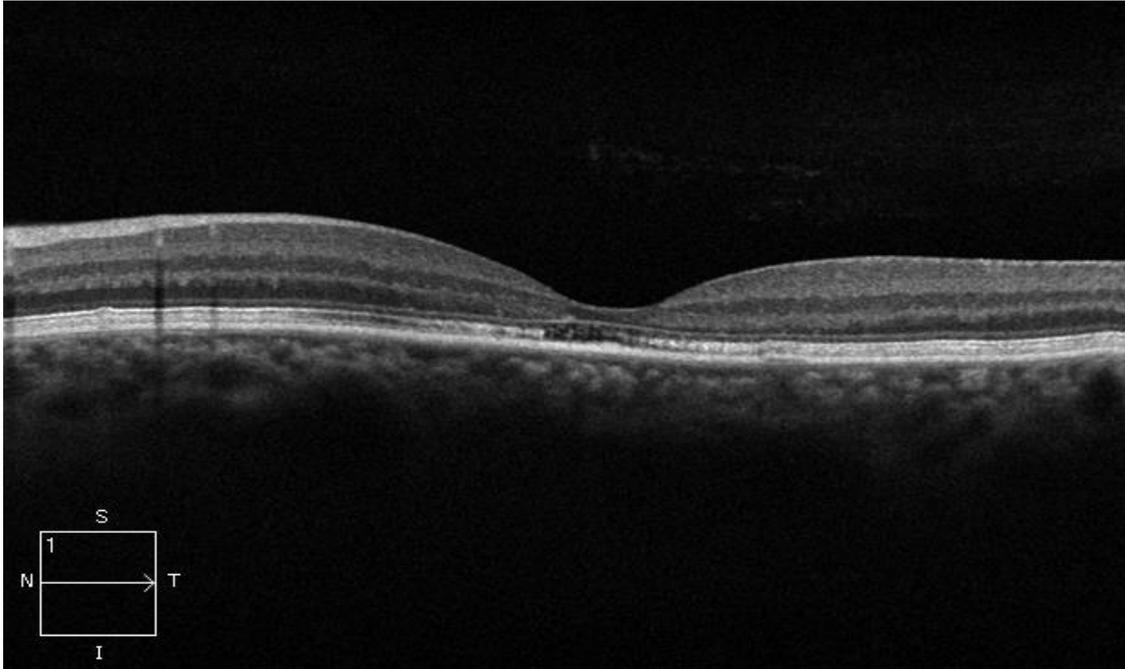


Figura 8: Gran atrofia macular en la zona de la fóvea

- Defecto de la línea de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores .
- Edema quístico intrarretiniano, presentando dos formas:
  - Degeneración macular quística. Pequeñas imágenes quísticas hiporreflectivas en la OCT que no son visibles en la angiografía.
  - Edema macular quístico: quiste de mayor tamaño y con difusión angiográfica.
- Precipitados subretinianos hiperreflectivos, cuya apariencia puede simular el típico depósito de las distrofias foveomaculares viteliformes del adulto. El antecedente de DNS previo es esencial para orientar el diagnóstico diferencial.

#### 4-6) TRATAMIENTO

La CSC suele tratarse típicamente de un proceso autolimitado, que se resuelve en el plazo de 1 a 4 meses, y no necesita por lo general tratamiento. Sin embargo en los casos de recurrencias (30-50%), cuando la falta de visión en las formas crónicas genera gran ansiedad o cronicidad del proceso (más de seis meses), sí que es necesario el planteamiento de un tratamiento, debido a que estos procesos pueden conllevar a

una atrofia del EPR y de la retina neurosensorial (figura 8) que desemboquen en una pérdida permanente de visión.

El objetivo del tratamiento es la reapiación de la retina neurosensorial, el mantenimiento o mejoría de la AV y la prevención de las recurrencias. En caso de daño extenso, el tratamiento puede mejorar la anatomía retiniana pero no implicar una mejoría de la AV.

#### Opciones terapéuticas:

**a)** Tratamiento conservador: se admite, en las formas agudas, la simple observación durante el plazo máximo de seis meses (aunque la mayoría se resuelva en tres meses), para que el cuadro se resuelva de forma espontánea. (32)

Durante ese tiempo:

- Modificar el estilo de vida en pacientes con personalidad tipo A (9)
- Tratamiento de la apnea del sueño (33).

**b)** Reducción o eliminación del tratamiento con corticoides: La reducción o eliminación de estos fármacos siempre que sea posible en dependencia de la patología que determinó su administración ha demostrado que puede mejorar el DNS de la retina como podemos comprobar en diferentes publicaciones (34).

**c)** Tratamiento del *Helicobacter pylori* (35).

**d)** Tratamiento con fármacos antimineral-y antigluco-corticoide: Hay publicaciones de series cortas con buenos resultados en cuanto a la eliminación del LSR con fármacos que inhiben la vía del cortisol como la espironolactona, eplerenona, mifepristona, rifampicina y finasterida (1).

**e)** Tratamiento con inhibidores de la anhidrasa carbónica: No hay una evidencia clara de su eficacia ya que los resultados de los diferentes estudios obtienen escasos resultados en cuanto a mejoría de la AV y la reducción de las recurrencias (36).

**f)** Tratamiento con fármacos anti-VEGF: aunque se ha utilizado estos fármacos en el tratamiento de la CSC, no tienen eficacia, sobre todo porque se ha demostrado que en esta patología no se produce un incremento de VEGF y los casos tratados no han demostrado mejores resultados que la TFD (37, 38).

**g)** Tratamiento con fotocoagulación con láser de argón: La utilización del láser de argón sobre los puntos de fuga de fluoresceína a nivel del epitelio pigmentario ha

demostrado una gran eficacia en el cierre de estos puntos de fuga. Para realizarse precisa que se realice una AGF previamente y que el número de puntos de fuga sea escaso y que estén a una distancia superior a 400 micras de la fovea (39) (figura 9)

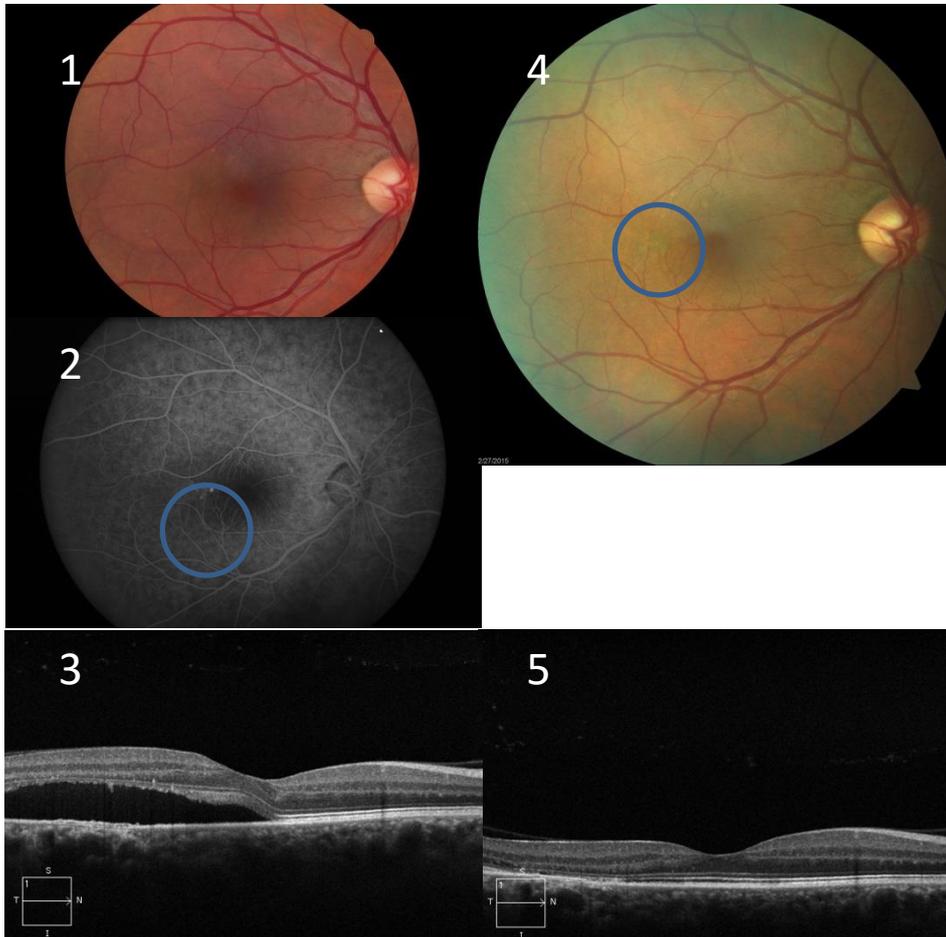


Figura 9 (tratamiento con láser de argón): 1) retinografía en la que se aprecia la amplia zona de DNS, 2) localización del punto de fuga mediante angiografía, 3) OCT en el que se aprecia el DNS, 4) zona de tratamiento con láser de argón casi imperceptible, 5) OCT 1 mes después de realizar el tratamiento.

**i) Tratamiento con TFD (2):** Es un tratamiento fuera de ficha técnica. Ha demostrado una alta eficacia en la reducción del LSR y de mejoría de la AV con una baja incidencia de complicaciones (figura 10). Consiste en la infusión del verteporfin (Visudyne<sup>®</sup>, un agente fotosensibilizante derivado porfirínico) a una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> disuelto en 30 cc de suero salino durante 10 minutos y la activación de dicho fármaco de forma selectiva sobre la retina dañada mediante un láser de 689 nanómetros durante 83 segundos (figura 11).

El tratamiento conviene realizarlo sobre las zonas de aumento de la permeabilidad coroidea identificado mediante AVI, si no fuera posible nos guiaremos con la AGF. Si no se observan placas de permeabilidad aumentada en la AVI el pronóstico suele ser peor.

Inicialmente la dosis y la fluencia utilizada en la TFD fue la que se utilizaba en el tratamiento de la DMAE en las forma ocultas (40). Posteriormente se plantearon varios estudios comparando esta dosis frente a una reducción del fármaco a la mitad de dosis o a la mitad de la fluencia (41). Sin embargo esta reducción de la dosis o la fluencia ha demostrado resultados dispares en diferentes estudios (42). Inicialmente se demostró una eficacia similar con menor número de efectos adversos mientras que en estudios más recientes se ha demostrado una menor eficacia y una mayor incidencia de retratamientos (2, 42, 43).

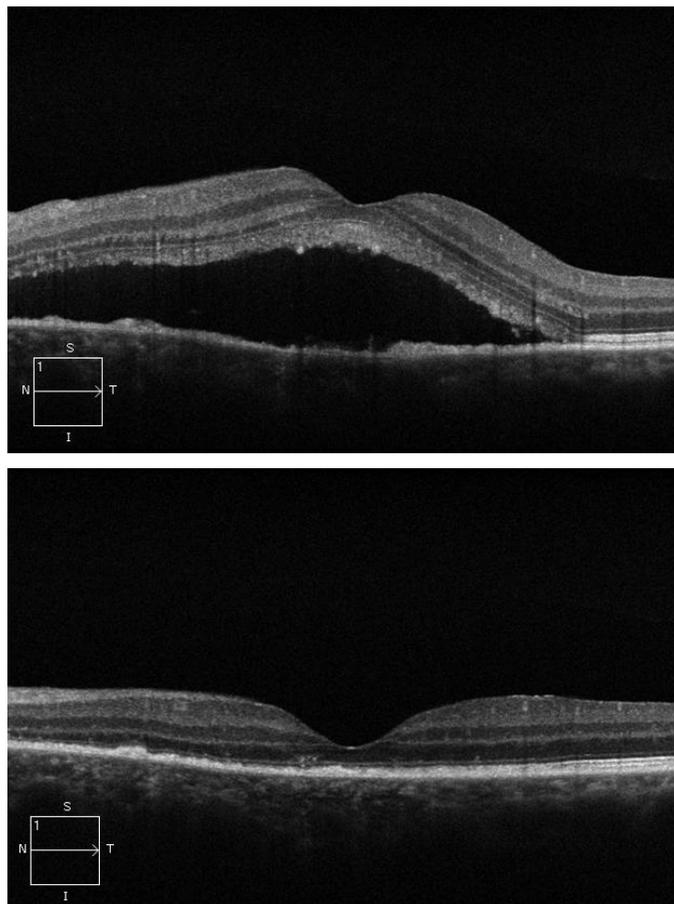


Figura 10: OCT previo y posterior a la TFD.



Figura 11: realización de la TFD.

Por otro lado el uso de la TFD no está exento de efectos adversos. Se han descrito casos de: NVSR, isquemia coroidea, rotura de EPR, hiperplasia o atrofia de EPR (2, 43).

Durante las primeras 48 horas después de la inyección del fármaco, el paciente es muy sensible a la luz, y puede producirse una reacción de fotosensibilidad grave si permanece demasiado tiempo en lugares con luz brillante, tanto natural como artificial, por ello se le debe aconsejar que permanezca en lugares cerrados con poca luz, y se proteja la piel y los ojos durante esas primeras 48 horas.

#### 4-7) PRONÓSTICO

##### Evolución:

En la mayoría de los casos presenta un curso autolimitado, con duración menor a 6 meses sin requerir tratamiento. Un 60% de los pacientes llegan a recuperar una AV normal (20/20). El 50% de los pacientes pueden presentar recidivas en el mismo ojo y habitualmente durante el primer año (44).

Algunos casos pueden cursar con brotes de larga evolución o presentar recidivas, lo que puede llevar a la presentación de secuelas permanentes, como son la disminución de la AV, la metamorfopsia, visión alterada de los colores (discromatopsia) y del brillo, así como disminución de sensibilidad al contraste en la parte afectada del campo visual.

Complicaciones:

Existen numerosas complicaciones de la CSC que empeoran el pronóstico. La mayoría de ellas se atribuyen a la persistencia y recurrencia de los desprendimientos foveales, que ocasionan cambios a nivel del EPR y determinan la cronicidad de esta patología y el desarrollo de complicaciones de carácter permanente. Estos cambios a nivel del EPR consisten tanto en atrofia como en el depósito de pigmento perivascular o en ocasiones espículas óseas (29).

Frecuentemente estos DEPs aparecen junto a depósitos de fibrina que si no desaparecen pueden favorecer la fibrosis subretiniana y la formación de cicatrices que conllevan a la pérdida de AV permanente (45).

Un 5% de los pacientes desarrollan una NVSR, de forma espontánea o mediante la realización del tratamiento con TFD. La sospecha de neovascularización coroidea se debe sospechar ante la presencia de hemorragias intra o subretinianas adyacentes a una CSC crónica y su confirmación se realizará mediante AGF y OCT (38).

Otros signos observados que pueden aparecer son los desprendimientos serosos extensos del EPR, edema macular quístico, tractos de atrofia descendente del EPR y los precipitados subretinianos hiperreflectivos (25).



# MATERIAL Y MÉTODOS

---



## **5) MATERIAL Y METODOS.**

### **5-1) DISEÑO DEL ESTUDIO: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

Este estudio se realizó en el Hospital Universitario Miguel Servet, con la aprobación del comité del Hospital.

Criterios de inclusión en el estudio:

- CSC crónica, con DNS pudiendo o no asociar DEP.
- En la AGF más de un punto de difusión del EPR.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Tiempo de evolución hasta el tratamiento mayor de 6 meses y un seguimiento mínimo de 1 año después del tratamiento.
- Tratamiento con TFD a dosis completa.

Criterios de exclusión en el estudio:

- Presencia de otras patologías maculares asociadas.
- Tratados con láser de argón o con antiangiogénicos.
- Presencia de DNS que no afectaba a la fovea.
- Sólo presentaran DEP.
- Seguimiento inferior a 1 año.

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 75 pacientes diagnosticados de CSC crónica (1/1/2009 – 1/1/2016) de los cuáles 43 pacientes (48 ojos) se incluyeron finalmente en el estudio.

### **5-2) PROTOCOLO DE EXPLORACION:**

A todos los pacientes se les realizó una revisión oftalmológica completa que incluyó al menos: AV del ojo afectado (escala decimal), FO, AGF previa al tratamiento con TFD y SD-OCT.

El SD-OCT utilizado fue el Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, Meditec, USA). Este aparato permite examinar de manera no invasiva el polo posterior del ojo con una escala espacial extremadamente fina, empleando una tecnología de imagen avanzada de OCT (Figura 12).



Figura 12: Imagen del Cirrus HD OCT

Los patrones de escaneo que se han realizado para el análisis del espesor macular son: HD 5 Line Raster y Macular Cube 512 x 128.

El patrón HD 5 Line Raster realiza 4096 cortes axiales por B-scan. La localización de las líneas escaneadas se muestra en la imagen funduscópica inferior derecha. (Figura 13). Cada una de las 5 líneas, es escaneada cuatro veces y solo se muestran las imágenes de mayor definición.

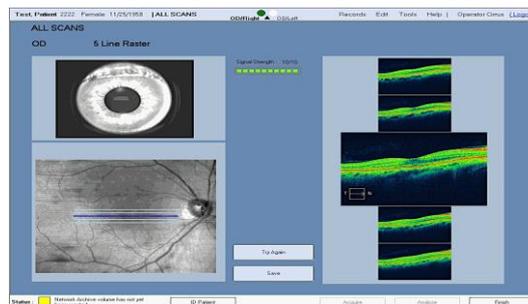


Figura 13: Imagen del protocolo de adquisición del 5 Line Raster

El protocolo macular cube 512 x 128, realiza 512 cortes B-scans horizontales con 128 A-scans por cada corte sobre un área de 6 x 6 mm, ofreciéndonos un mapa de espesores con sectores concéntricos que conforman las nueve regiones del mapa macular Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Los análisis de exploración macular incorporan un algoritmo para encontrar de forma automática los límites establecidos entre la Membrana Limitante Interna (MLI) de la retina y el EPR.

Para este estudio se utilizó el scan HD 5 Line Raster para analizar los siguientes espesores retinianos: (A) espesor macular central: distancia de la línea del EPR a la línea de la membrana limitante interna, (B) espesor de la CNE, (C) DNS: espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del EPR y (D) zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde CNE hasta EPR (figura 14).

Con la AGF se observó la presencia y localización de los puntos de fuga.

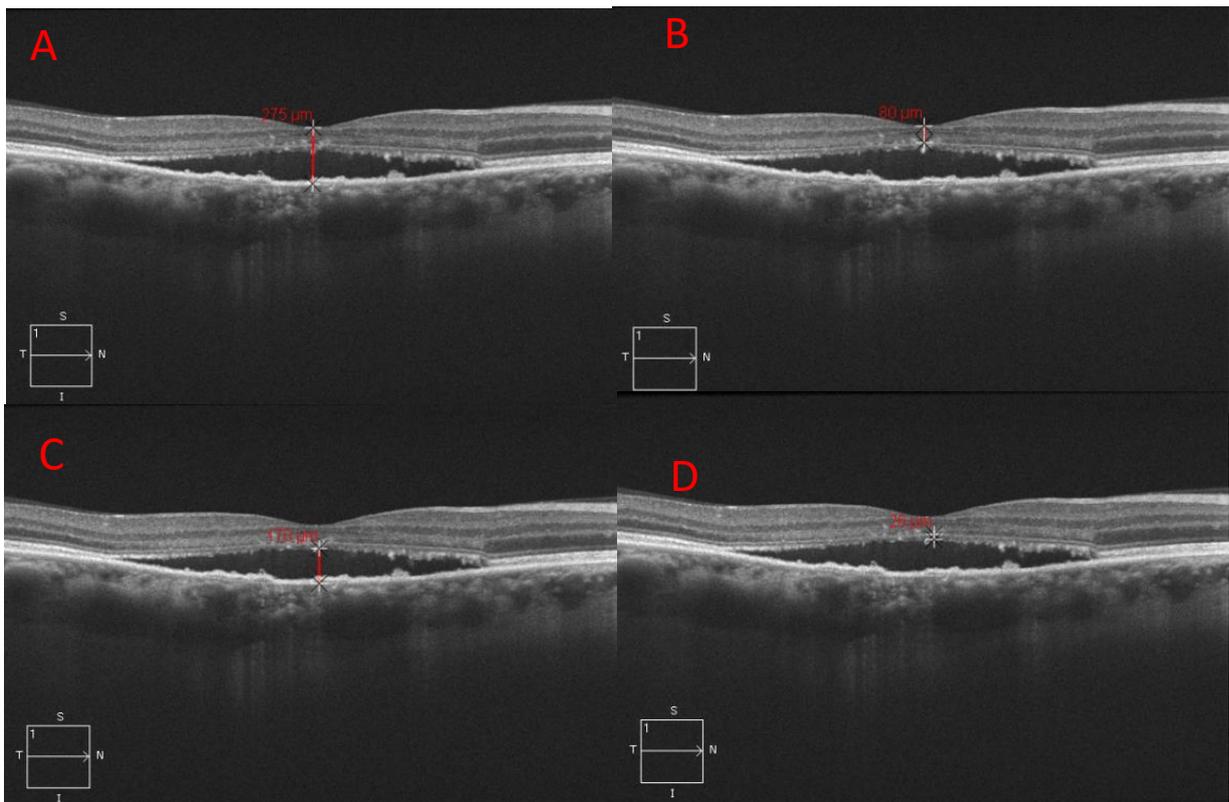


Figura 14: (A) distancia de la línea del EPR a la línea de la membrana limitante interna, (B) espesor de la CNE, (C) espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del EPR y (D) zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde CNE hasta EPR.

### 5-3) BASE DE DATOS:

Se realizó una base de datos a partir de una tabla Microsoft Excel (Microsoft Office 2007, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU).

En ella se recogieron de manera anónima los datos demográficos relevantes de cada caso, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento, las

características basales de AV y SD-OCT previo a la TFD y en los meses 3, 6 y 12 después del tratamiento. Así como antecedentes médicos, reactivaciones de la patología, diámetro del tamaño del spot del láser utilizado en la TFD y equivalente esférico.

#### 5-4) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS (versión 23.0; IBM Corporation, Somers, NY, EEUU) tras importar la base de datos creada en Excel a los mismos.

##### Estadística Descriptiva:

Para describir las variables de estudio se utilizaron la media, la desviación estándar y los máximos y mínimos.

##### Estadística Analítica:

En el estudio se comprobó el ajuste de la normalidad de las variables por el test de Kolmogorov-Smirnov y se observó que todas las variables del estudio siguen una distribución normal.

Para comparar y analizar las diferencias en las medias de la AV y los espesores maculares, medidos en el momento basal y los meses posteriores al tratamiento con la TFD se utilizó el t-test pareado.

Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando la  $p < 0,05$ .

Para analizar la correlación entre variables cuantitativas (AV con edad y tamaño de la lesión, tiempo de evolución de la CSC con el tamaño de la lesión y la AV) se usó la P de Pearson. El coeficiente de correlación de Pearson mide la intensidad de la relación lineal entre dos variables cuantitativas. Sus valores varían entre -1 y +1. Un valor positivo indica una correlación entre las variables directamente proporcional, mientras que si sale negativo, se considera inversamente proporcional. Valores inferiores a 0,3 indican una correlación débil, entre 0,3 -0,7 moderada, y mayor a 0,7 una correlación fuerte.

# RESULTADOS

---



## 6) RESULTADOS.

### Estadística Descriptiva:

En este estudio se obtuvieron los datos de 48 ojos pertenecientes a 43 pacientes, 31 varones (72%) y 12 mujeres (28%).

La edad media fue de  $50 \pm 9,8$  años, el tiempo medio de evolución desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de 12,5 meses. De los 48 ojos, 3 presentaron DEP (6,4%). La AV media antes del tratamiento fue de  $0.51 \pm 0,24$  y el espesor macular central medio de  $313.6 \pm 86,6$  micras. (Tabla1).

	N	Media	Desviación estándar
Edad (años)	48	50,31	9,81
Tiempo Evolución (meses)	48	12,58	16,55
AV basal (escala decimal)	48	0,51	0,24
A basal (micras)	48	313,63	86,63
B basal (micras)	47	81,43	17,26
C basal (micras)	47	151,74	87,15
D basal (micras)	46	81,33	36,88
Superficie lesion(micras)	45	2746,42	931,58
Tamaño Spot (micras)	42	2428,57	1066,34
Valid N (listwise)	40		

Tabla 1: (Estadística descriptiva) Medias y desviaciones estándar en el momento basal.

En la tabla 2 se recogen las medias y desviaciones estándar de la AV a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento.

		Media (escala decimal)	Desviación estándar
AV	3 meses	0,70	0,30
	6 meses	0,67	0,24
	12 meses	0,74	0,26

Tabla 2 (Estadística Descriptiva): medias y desviaciones estándar de la AV a los 3,6 y 12 meses tras el tratamiento con TFD.

Respecto a los espesores de las capas de la retina obtenidos mediante SD-OCT, en la tabla 1 se recogen las medias y desviaciones estándar de las mismas en el momento basal (tabla 1), y a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento con la TFD (tabla 3).

		Medias (micras)	Desviación Estándar
A	3 meses	183,79	47,05
	6 meses	189,44	51,67
	12 meses	177,59	29,65
B	3 meses	85,94	18,63
	6 meses	80,56	19,81
	12 meses	83,68	20,87
C	3 meses	8,49	37,15
	6 meses	20,87	55,26
	12 meses	1,61	9,67
D	3 meses	77,31	28,11
	6 meses	85,71	12,70
	12 meses	81,67	28,01

Tabla 3 (Estadística Descriptiva): medias y desviación estándar de las mediciones obtenidas mediante OCT de las distintas capas de la retina a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento con TFD. (A) distancia de la línea del epitelio pigmentario a la línea de la membrana limitante interna, (B) espesor de la CNE, (C) espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del epitelio pigmentario y (D) zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde nuclear externa hasta el EPR.

Se observó cómo las medidas A (distancia de la línea del EPR a la línea de la membrana limitante interna) y la C (espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del EPR) variaron notablemente, disminuyendo su espesor después del tratamiento. Sin embargo las medias de las medidas de la B (espesor de la CNE) y la D (zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores), prácticamente no se modifican a lo largo del tratamiento (Tabla 4 y Gráfica 1).

	Espesor retiniano obtenido mediante OCT (micras)			
	A	B	C	D
Basal	313,58	<b>84,53</b>	152,38	78,97
3 meses	183,79	<b>85,94</b>	8,49	77,31
6 meses	189,44	<b>80,56</b>	20,87	85,71
12 meses	177,59	<b>83,68</b>	1,61	81,67

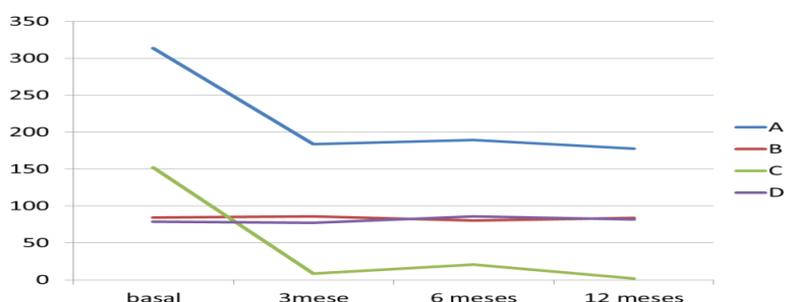


Tabla 4 y Gráfica 1 (Estadística Descriptiva): medias (medidas en micras) en las distintas EPR a la línea de la membrana limitante interna, (B) espesor de la CNE, (C) espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del EPR y (D) zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde CNE hasta EPR.

### Estadística Analítica:

Tras comprobar que las variables del estudio siguieron una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se compararon las medias entre diferentes etapas de tiempo (cuantitativa-cuantitativa) utilizando el t-test pareado.

Se consideran diferencias estadísticamente significativas cuando la  $p < 0,05$ .

Respecto a la AV:

- De los 48 ojos, 36 mejoraron la AV (75%), en 5 ojos se mantuvo igual (10,5%) y en 7 empeoró durante el seguimiento (14,5%).

- Al comparar la media de la AV basal frente a la AV a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento con TFD, se observó una mejoría estadísticamente significativa de la misma ( $p < 0,001$ ). (Tabla 5).

	Diferencias de medias			
Basal	Seguimiento	Media (escala decimal )	Desviación estándar	p
AV	3 meses	0,2	0,2	<b>p&lt;0,001</b>
	6 meses	0,17	0,18	<b>p&lt;0,001</b>
	12 meses	0,25	0,2	<b>p&lt;0,001</b>

Tabla 5 (Estadística Analítica): diferencias de medias entre la AV a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con TFD, con respecto al momento basal.

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

- La resolución del DNS se produjo en 46 ojos (95,8%) y sólo en 2 no hubo respuesta después de 3 tratamientos (4,2%). Con un sólo tratamiento se resolvieron 39 (83,33%), 4 casos precisaron de un segundo tratamiento (8,33%), 1 se reactivó y se resolvió con un segundo tratamiento, 1 se reactivó fuera de la zona foveal y 1 se reactivó y no se volvió a tratar.
- Al comparar la media del espesor de las diferentes capas de la retina a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con la TFD, con respecto al momento basal, medidos mediante el OCT, se observó que el espesor macular central (A) y el espacio correspondiente al DNS (C) se encontraron significativamente ( $p < 0,001$ ) reducidos a los 3 meses, 6 meses y un año tras el tratamiento, en

comparación con los espesores basales (Tabla 6). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el espesor de la CNE (B), ni en la zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores (D) desde la basal a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento (Tabla 6).

Diferencia entre la basal y el seguimiento				
Basal	Seguimiento	Media (micras)	Desviación estándar	p
A	3 meses	-129,79	104,97	<b>p&lt;0,001</b>
	6 meses	-114,03	105,22	<b>p&lt;0,001</b>
	12 meses	-135,92	95,87	<b>p&lt;0,001</b>
B	3 meses	1,42	8,61	<b>0,330</b>
	6 meses	0,44	11,65	<b>0,833</b>
	12 meses	2	12,69	<b>0,344</b>
C	3 meses	-143,89	100,39	<b>p&lt;0,001</b>
	6 meses	-120,71	106,4	<b>p&lt;0,001</b>
	12 meses	-144,28	89	<b>p&lt;0,001</b>
D	3 meses	-1,66	34,51	<b>0,778</b>
	6 meses	2,68	40,64	<b>0,716</b>
	12 meses	0,08	45,66	<b>0,991</b>

Tabla 6 (estadística analítica): comparación de las medidas de espesores maculares (A, B, C, D) desde la basal a los tres, seis y doce meses después del tratamiento con la TFD. (A) distancia de la línea del epitelio pigmentario a la línea de la membrana limitante interna, (B) espesor de la CNE, (C) espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del epitelio pigmentario y (D) zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde nuclear externa hasta el EPR.

Para evaluar relaciones entre distintas variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson.

Se encontró que existe una correlación alta entre la AV basal y la AV a los 3 meses ( $r=0,747$ ;  $p=0,001$ ) y 6 meses ( $r=0,720$ ;  $p=0,001$ ) (Tabla 7). Igualmente con el espesor de la CNE de la retina, donde se observó una correlación directa y alta entre su medida basal y las medidas tomadas a los 3 meses ( $r=0,887$ ;  $p=0,001$ ), 6 meses ( $r=0,812$ ;  $p=0,001$ ) y 12 meses ( $r=0,795$ ;  $p=0,001$ ) tras la TFD. (Tabla 7).

<b>Correlación</b>			
Basal	Seguimiento	Correlación	p
AV	3 meses	<b>0,747</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	6 meses	<b>0,720</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	12 meses	<b>0,689</b>	<b>p&lt;0,001</b>
A	3 meses	-0,113	0,501
	6 meses	-0,077	0,675
	12 meses	0,072	0,674
B	3 meses	<b>0,887</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	6 meses	<b>0,812</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	12 meses	<b>0,795</b>	<b>p&lt;0,001</b>
C	3 meses	-0,036	0,832
	6 meses	-0,010	0,958
	12 meses	0,244	0,152
D	3 meses	0,166	0,340
	6 meses	0,157	0,399
	12 meses	0,125	0,469

Tabla 7 (test de correlación): entre las determinaciones de AV y determinaciones de medidas maculares (A, B, C, D) entre la basal y los valores determinados a los 3, 6 y 12 meses.

La AV final (a los 12 meses) se relacionó inversamente con el tiempo de evolución de la CSC ( $r = -0,397$ ;  $p = 0,015$ ).

El tamaño del spot aplicado en la TFD se relacionó directamente con el tamaño de la lesión ( $r = 0,515$ ;  $p = 0,001$ ).

También se observó una correlación inversa entre el tiempo de evolución de la CSC y el espesor de la capa B (CNE de la retina) a los 12 meses tras la TFD ( $r = -0,415$ ;  $p = 0,011$ ).

Sin embargo la edad no se correlacionó con la AV a los 12 meses del tratamiento ni con el tamaño de la lesión.

Ni tampoco se relacionó el tiempo de evolución de la CSC, con el tamaño de la lesión.

# DISCUSIÓN

---



## 7) DISCUSIÓN.

Los ojos incluidos en el estudio presentan las características típicas de la CSC crónica que a diferencia de las formas agudas afecta a pacientes de más edad, con múltiples focos de difusión, con una edad media superior, mayor tendencia a la bilateralidad, predominio de afectación en varones y una menor tendencia a la resolución espontánea (50). Es en estos casos donde la TFD tiene una mayor aplicación.

Cuando analizamos los antecedentes personales de los pacientes nos llama la atención la baja incidencia reconocida de ansiedad en nuestros pacientes estudiados. De los 2 ojos de dos pacientes diferentes en los que no se resolvió el cuadro no existían antecedentes personales de interés. Si bien uno de los ojos era de un paciente con afectación bilateral. El OD que tenía un tiempo de evolución más largo y el OI que tenía un tiempo de evolución más corto, respondió perfectamente con un solo tratamiento sin reactivación posterior.

El ojo en el que se produjo una reactivación, posteriormente no fue tratado a pesar de la buena respuesta inicial, dado que se trataba de un paciente trasplantado renal, que precisaba corticoides de forma continua y en el que la AV prácticamente no varió antes del tratamiento y durante 2 años después de resolverse el DNS. Por lo tanto cuando se reactivó posteriormente no se realizó el tratamiento, añadiendo además que en la SD-OCT presentaba un espesor de la CNE inferior a 50 micras.

La utilización de la TFD en el tratamiento de la CSC crónica ha demostrado una alta eficacia ya que consigue la resolución anatómica de casi el 96% de los casos con una mejoría de la AV del 75% de ellos. Estos resultados coinciden con los de otros autores que consiguen resultados similares (2, 46, 47, 48, 49). La TFD ha demostrado ser tan eficaz e incluso más rápida en la resolución del cuadro clínico que el tratamiento con láser de argón (51), si bien la cicatriz más intensa que deja el láser podría ser un punto de origen de una MNSR por lo que actualmente se está investigando el uso del láser micropulso subumbral.

Sin embargo también se han descrito complicaciones por el uso de la TFD, isquemia coroidea severa (52), hipertrofia del epitelio pigmentario reactiva (2), atrofia

retiniana (46), desarrollo de MNSR (46) y disminución de la perfusión coroidea (47). Para minimizar la lesión generada por la TFD se han desarrollado múltiples estudios en los que se reducía la aplicación del fármaco a la mitad de dosis, la fluencia del láser o ambas cosas (46, 47, 48, 49).

Si comparamos los resultados de eficacia observados en nuestro estudio con los obtenidos por otros autores podemos ver como la TFD a dosis completa consigue una mayor y más rápida resolución del cuadro clínico puesto que el número de persistencias y recurrencias del DNS es mayor en los casos tratados con media dosis o media fluencia aunque algunos autores no encuentran diferencias significativas (46, 47), mientras que otros autores sí que las encuentran (49).

Aunque el mecanismo de acción de la TFD en la CSC no es del todo conocido, la reducción de la permeabilidad coroidea y la reacción inflamatoria generada en la zona tratada, se considera como el posible mecanismo de acción de este fármaco. Esta reducción de la permeabilidad se considera que puede inducir efectos secundarios como la atrofia de la retina y la aparición de neovasos.

La atrofia de la retina puede aparecer en forma de atrofia del epitelio pigmentario o en forma de reducción del espesor macular central de la retina en la mácula.

La atrofia del EPR que aparece en algunos de estos pacientes se ha achacado al uso de la TFD, sin embargo consideramos que puede deberse más al tiempo en el que la retina neurosensorial se mantiene desprendida, ya que los peores resultados visuales se observan en los pacientes en los que el tiempo de espera a ser tratados es mayor, como hemos visto en nuestro estudio y en los de otros autores (49).

No hemos encontrado ningún estudio en el que se midieran de forma individualizada las diferentes capas de la retina en la zona de la fovea. En nuestro estudio las peores AV y los casos de no ganancia de AV se correlacionan más con los pacientes que presentaban un menor espesor de la CNE en el momento basal, así como aquellos cuya AV medida antes del tratamiento también era menor. Estos pacientes a su vez coinciden con aquellos en los que el tiempo de evolución de la enfermedad ha sido mayor y por tanto la duración del DNS también generando un peor resultado en el tratamiento (49).

Al determinar de forma independiente el espesor de la CNE de la retina en nuestros pacientes, hemos podido comprobar como el uso de la TFD no influye en modificaciones de la mismo, ni generando atrofia de la retina, dado que el espesor de dicha capa en las determinaciones realizadas previamente al tratamiento y a los 3,6 y 12 meses posteriores al mismo se mantiene estable, tanto en los pacientes con ganancia, mantenimiento o pérdida de visión.

La muestra de pacientes estudiada no es muy alta por lo que serán necesarios estudios con un número mayor de pacientes para poder corroborar nuestros hallazgos.

Por último, en relación con el material y métodos usados durante el estudio podemos considerar la presencia de ciertas limitaciones. El oftalmólogo que realizó las mediciones no estaba ciego con respecto a los pacientes y su tratamiento. Éstas deberían haber sido tomadas por alguien ajeno al estudio, para evitar la presencia de sesgos.

Idealmente sería necesario realizar un estudio prospectivo, randomizado, con una muestra más amplia y un seguimiento mayor para obtener más información sobre el uso de la TFD a largo plazo.



# CONCLUSIONES

---



## **8) CONCLUSIONES.**

- 1- No se encontraron cambios significativos en el espesor de la CNE de la retina objetivado mediante SD-OCT, 12 meses tras en tratamiento con TFD en la CSC crónica.
- 2- El espesor de la CNE de la retina al año del tratamiento con la TFD está relacionado inversamente con el tiempo de evolución de la CSC. Es decir, cuánto mayor era el tiempo de evolución de la CSC en el paciente, y por lo tanto más tiempo habían permanecido el DNS en la retina, menor grosor presentaba la CNE de la retina en la medición realizada a los 12 meses del tratamiento.
- 3- Los resultados demuestran una mejoría de la AV a los 3 meses, 6 meses y 12 meses tras el tratamiento con respecto a la AV basal.
- 4- La medición del espacio correspondiente al DNS se encontró reducido a los 3 meses, 6 meses y un año tras el tratamiento, en comparación con los espesores basales.
- 5- Los resultados demostraron que la AV final (a los 12 meses) está relacionada inversamente con el tiempo de evolución de la CSC, es decir, cuánto más largo sea el tiempo de evolución de la CSC en el paciente, peor será su AV tras el tratamiento.



# **BIBLIOGRAFÍA**

---



## 9) BIBLIOGRAFIA:

1. Carlos Cava. Manejo de la Coriorretinopatía Serosa Central. 17 Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Sociedad Española de Retina y Vítreo 2014. ISBN: 978-84-606-5742-2.
2. Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88: 371-376.
3. Wang M, Munch IC, Hasler PW et al. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:126-145.
4. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 166-173.
5. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103: 2070-2079.
6. Gackle HC, Lang GE, Freissler KA et al. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmologie* 1998; 95: 529-533.
7. Conrad R, Bodeewes I, Schilling G et al. Central serous chorioretinopathy and psychological stress. *Ophthalmologie* 2000; 97:527-531.
8. Spahn C, Wiek J, Burger T et al. Psychosomatic aspects in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 704-708.
9. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 799-845.
10. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y et al. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2013; 33: 302-308.
11. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am. J. Ophthalmol.* 2010;149: 361-363.
12. Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T et al. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87: 709-712.
13. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003; 23: 288-298.
14. Yang L, Jonas JB y Wei W. Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91: 358-362.
15. Haimovici R, Rumelt S y Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophtalmology.* 2003; 110:698-703.
16. Nudleman E, Witmer MT, Kiss S et al. Central serous chorioretinopathy in patients receiving exogenous testosterone therapy. *Retina.* 2014;34: 2128-32.
17. Coticelli L, Borrelli M, D'Alessio AC et al. Central serous chorioretinopathy and *Helicobacter pylori*. *Eur J Ophtalmol.* 2006;16:274-278.
18. Schatz H, McDonald HR, Johnson RN et al. Subretinal fibrosis in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1077-1088.
19. Gass JDM, Little H. Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology* 1995; 102: 737-747.
20. Maaranen T, Mantyjarvi M. Contrast sensitivity in patients recovered from central serous chorioretinopathy. *International Ophthalmology* 1999; 23: 31-35.
21. Ficker L, Vafidis G, While A et al. Longterm follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 1988; 72: 829-834.

22. Gómez-Ulla F y Corcóstegui B. Coriorretinopatía Serosa Central. Capítulo 11. En *Angiografía Fluoresceínica y Láser*. LXIX Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Universidad de Santiago de Compostela. 1988. p: 167-175
23. Quin G, Liew G, Ho IV et al. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013; 41: 187-200.
24. Liegl R, Ulbig MW. Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2014; 232: 65-76.
25. Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL et al. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1554-1572.
26. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS et al. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1057-1062.
27. Pang CE, Shah VP, Sarraf D et al. Ultrawidefield imaging with autofluorescence and indocyanine green angiography in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 362-371.
28. Maruko I, Iida T, Ojima A et al. Subretinal dot-like precipitates and yellow material in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011; 31: 759-765.
29. Nicholson B1, Noble J, Forooghian F et al. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2013; 58: 103-126.
30. Imamura Y, Fujiwara T y Spaide RF. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2011; 118: 700-705.
31. Regueras A., Gallego Pinazo R. y Diaz Llopis M. Coriorretinopatía Serosa Central. Otros desprendimientos del neuroepitelio. Capítulo 14. En *Tomografía de Coherencia Óptica*. LXXXVII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología 2011. p 259-280.
32. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E et al. Experience with nontreatment of central serous choroidopathy. *Arch. Ophthalmol* 1974; 91: 247-250.
33. Kloos P, Laube I y Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1225-1228.
34. Sharma T, Shah N, Rao M et al. Visual outcome after discontinuation of corticosteroids in atypical severe central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2004; 111: 1708-1714.
35. Casella A., Berbel R., Bressanim G et al. *Helicobacter pylori* as a potencial target for the treatment of central serous chorioretinopathy . *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67: 1047-1052.
36. Pikkil J, Beiran I, Ophir A et al. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1723-1725.
37. Chung YR, Seo EJ, Lew HM et al. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye* 2013; 27: 1339-1346.
38. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Fernandez-Munoz M. Intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization following photodynamic therapy in central serous choroidopathy. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 503-505.
39. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 457-466.
40. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-1345.

41. Chan WM, Lai TY, Lai RY et al. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2008; 115: 1756-1765.
42. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 307-315 .
43. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a 4-year follow-up study. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2013; 33: 309-315.
44. Montero JA. Enfermedades adquiridas de la mácula. Coriorretinopatía central serosa. Cap. 4. En: *Manual de Retina SERV*. Ruiz-Moreno JM, Arias Barquet L. 1º Ed Barcelona: Elsevier; 2013. p 71-77.
45. Klais CM, Ober MD, Ciardella AP et al. Coriorretinopatía serosa central. Cap 63. En: *Retina*. Stephen J Ryan. 4º Ed Madrid: Marban ; 2009. p 1021-1045.
46. Chan W., Lay T.,Lai R et al. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. One year results of a prospective study. *Retina* 2008, 28: 85-93.
47. Shin J.Y., Woo S., Yu H et al. Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2011, 31: 119-126.
48. Koytak A., Erol K., Coskun E. et al. Fluorescein angiography guided photodynamic verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010, 30: 1698-1703.
49. Sierra Rodriguez M.A. y Montero Moreno J. Estudio sobre la evolución de la atrofia retiniana en pacientes con coriorretinopatía serosa central tratados con TFD. Comunicación presentada en el XX congreso de la SERV, Las Palmas de Gran Canaria marzo de 2016.
50. Torrón C., Melcon B. Ferrer E et al. Coroidopatía central serosa. Estudio a largo plazo. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol* 2000; 75: 103-108.
51. Lim JW, Kang SW. Kim Y et al. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol* 2010; 10: 1136-1140.
52. Lee PY, Kim KS, y Lee WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn. J. Ophthalmol* 2009; 53: 52-56.