



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Cambios en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral tras aplicar terapia fotodinámica en coriorretinopatía serosa central.

Optical coherence tomography changes after applying photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy.

Autor/es

Eva M^a LázaroVillalta

Director/es

Pilar Calvo Pérez
Victoria Pueyo Royo

FACULTAD DE CIENCIAS/ GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

2017

INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2-11
3. Hipótesis y objetivos.....	12
4. Material y métodos.....	13-15
5. Resultados.....	16-19
5.1 Estadística descriptiva.....	16-18
5.2 Estadística analítica.....	18-19
6. Discusión.....	20
7. Conclusiones.....	21
8. Bibliografía.....	22

ABREVIATURAS

AF: Autofluorescencia

AGF: Angiografía fluoresceínica

AV: Agudeza visual

AVI: Angiografía con verde de indocianina

CNE: Capa nuclear externa

CSC: Coriorretinopatía serosa central

DEP: Desprendimiento epitelio pigmentario

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

DNS: desprendimiento neurosensorial

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

E321: hidroxitolueno butilado

FO: Fondo de ojo

LSR: Líquido subretiniano

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

mfERG: Electrorretinografía multifocal

MLI: Membrana limitante interna

NVC: Neovascularización coroidea

OCT: Tomografía de coherencia óptica

SC: Sensibilidad al contraste

SD-OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography

TFD: Terapia fotodinámica

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

Propósito: Evaluar la utilidad de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) en los cambios que se producen en las capas de la retina, tras realizar terapia fotodinámica (TFD) para el tratamiento de la coroiditis serosa central (CSC) crónica.

Material y Métodos: Se recogieron de forma retrospectiva 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 en 43 pacientes (48 ojos) con CSC crónica que cumplieron los criterios de inclusión. Para la comparación de las medias de dichas variables se utilizó el t-test pareado, considerando diferencias estadísticamente significativas si $p < 0.05$

Resultados: 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%). La edad media fue de $50 \pm 9,8$ años. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de 12,5 meses. 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 consiguió la resolución del DNS en $>95\%$ de los casos, sin producir 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.

INTRODUCCIÓN

La coriorretinopatía serosa central (CSC) es una condición caracterizada por un desprendimiento seroso de la retina neurosensorial y un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Esta perturbación es fruto de una rotura de la barrera hematorretiniana externa, lo cual conlleva a una extravasación de fluido desde la coriocapilar al espacio subretiniano, dando lugar a un desprendimiento de la retina neurosensorial (DNS) que se localiza en el polo posterior y suele dañar la región macular y foveal. (1)

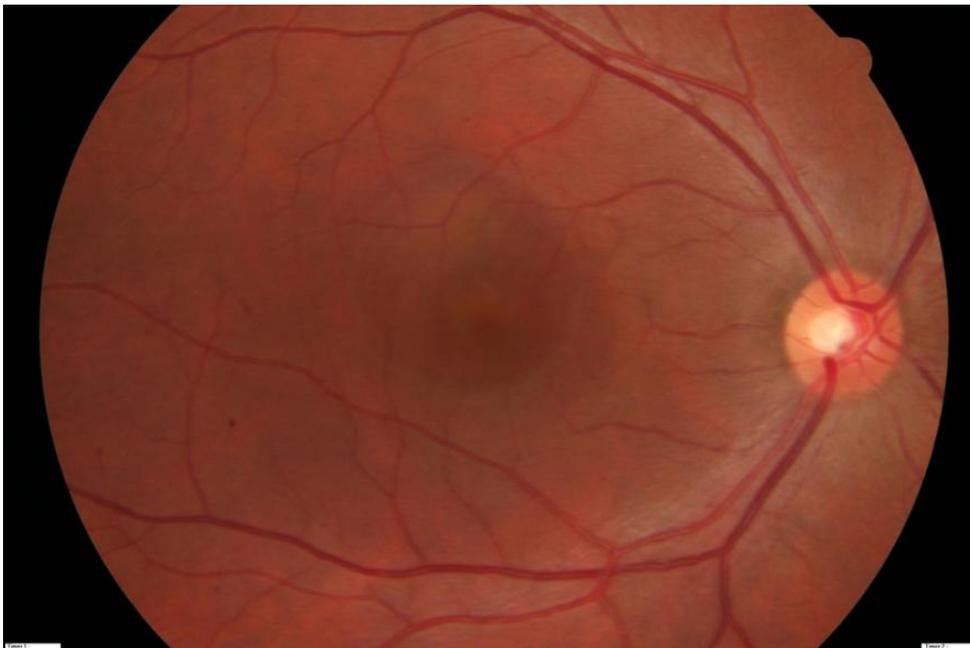


Figura 1. CSC con afectación foveal.

El oftalmólogo Alemán Albrecht von Graefe, ya en 1866 describió una patología ocular caracterizada por desprendimientos serosos maculares, a la que le dio el nombre de retinitis central recurrente. Bennet, 89 años más tarde, la llamo retinopatía serosa central y a los 4 años, el oftalmólogo estadounidense Alfred Edward Maumenee manifestó que la emanación de fluido a nivel del EPR era lo que provocaba el desprendimiento macular característico de la enfermedad, apoyándose en la AGF. En 1967, Gass nos aportó la descripción, patogenia, y las características clínicas de la enfermedad, llamándola coroidopatía serosa idiopática. (2)

Los primeros casos descritos como CSC datan de marines americanos que miraban el horizonte esperando la llegada de los kamikazes japoneses con luz diurna muy intensa. (3)

Si el desprendimiento no está cercano a la mácula existen pacientes que no tienen síntomas, pero normalmente, el principal síntoma con el que se suele presentar la enfermedad es la visión borrosa. También suele presentar otros síntomas como una hipermetropía debida a un ascenso en la altura de la retina, xantopsia (los objetos son vistos de color amarillo), pérdida de campo visual, metamorfopsias, micropsias, discromatopsias y pérdida de la sensibilidad al contraste (SC). Aunque la enfermedad suele ser de curso agudo, suele haber ataques recurrentes ipsilaterales en 30-40% de los casos, que acaban ocasionando un deterioro del EPR y los fotorreceptores. Además hay que destacar que la agudeza visual (AV) suele ser mayor a 20/50. (4)

En cuanto a los signos clínicos que se pueden encontrar, suelen ser un desprendimiento redondo u oval en la mácula, pequeños parches de atrofia del EPR y una hiperplasia en otras partes del polo posterior que pueden indicar el asiento de lesiones previas. Además, el líquido subretiniano (LSR)

puede ser transparente en lesiones prematuras, o turbio y pueden existir precipitados en la superficie posterior. (5)

Como causas que se cree que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son los tratamientos con corticoides, o en pacientes con cortisol elevado, como pueden ser aquellos que padecen la enfermedad de Cushing. También es un factor de riesgo para la enfermedad el embarazo (ya que hay mujeres que en esta situación desarrollan tensión y ansiedad y se incrementa el cortisol libre), enfermedades renales, trasplante de órganos, apnea del sueño, hipertensión no tratada, uso de alcohol y lupus eritematoso. Hay que destacar que después del parto se suele dar una resolución del desprendimiento debido a la vuelta a la normalidad de los niveles de cortisol en plasma. (2) También afectan los factores psicológicos, como pueden ser personas expuestas a altos niveles de estrés inusual (por ejemplo fallecimientos, cambios de trabajo, problemas conyugales, enfermedades de la familia, accidentes...) o en personas muy activas con patrón de personalidad tipo A (personas impacientes y competitivas que tienen que realizar las tareas cuanto antes y en el menor tiempo posible). (6) Además, suele aparecer en edades de entre 20 y 50 años y tiene más prevalencia en hombres que en mujeres, aunque la prevalencia en mujeres aumenta con la edad. También hay que destacar que afecta más a las razas caucásica, asiática y hispana, siendo inusual en africanos. (7)

Estos factores han sido verificados en algunos estudios, por ejemplo, en un estudio elaborado por Kitzmann y realizado en la población de Minnesota, este vio que por cada 6 hombres que sufrían la enfermedad, tan sólo había una mujer que la padecía aproximadamente. También observó que la edad media a la que era diagnosticada la enfermedad era a los 41 años, y de estos sólo al 4,1% se les diagnosticaba CSC bilateral.

Otras cosas que analizó Kitzman en este estudio, fue que aproximadamente pasaban alrededor de 1,3 años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta su recaída, la cual sólo se observaba en el 31% de los pacientes.

Por otro lado, Spaide percibió que las consecuencias sufridas por la enfermedad, eran peores en los enfermos de mayor edad y que la raza que más sobresalía en esta enfermedad era de origen asiático. Otras investigaciones han probado que los americanos sufren la CSC de manera más violenta.

En otros sondeos se ha visto que cuando los pacientes interrumpen el uso de corticoides en la mayoría se les produce una mejora visual y llega a resolverse el cuadro de CSC. Además también se ha observado que en los embarazos la CSC suele producirse en el tercer trimestre y al desarrollar CSC en el embarazo luego tienen mayor posibilidad de recaer. (1)

La exploración oftalmológica en estos pacientes suele ser normal, excepto por un DNS en el área macular que suele detectarse con la lámpara de hendidura y tiene apariencia como de bolsa transparente en cualquier parte del polo posterior, pero no es sintomático a menos que afecte la fóvea. (6)

Por otro lado, cuando se le realiza al paciente la prueba de la rejilla de Amsler es habitual que perciban distorsiones en la imagen como metamorfopsias y distorsión de las líneas rectas, pérdidas de campo central (escotomas relativos), y perturbaciones en la visión del color. Describen una visión semejante a la que se crea al mirar por un cristal esmerilado redondo y en algún caso llegan a percibir halos coloreados al mirar luces focales. Las pruebas de sensibilidad al contraste también suelen salir alteradas. (8)

También existen otros exámenes más avanzados con técnicas de imagen como puede ser la tomografía de coherencia óptica (OCT), actualmente el mejor método para detectarla. En esta prueba se realizan cortes transversales de la mácula y el especialista obtendrá una idea objetiva sobre la evolución de la enfermedad y podrá revisar los cambios producidos en el seguimiento de la misma evaluando detalladamente la aparición de LSR y desprendimientos del EPR (presente en el

37% de los casos). En esta prueba también se han observado que los segmentos de los fotorreceptores aparecen espesados y alargados. (1)

Con esta prueba también se permite medir la altura del DNS con exactitud y ver un área de reflectividad disminuida entre la retina neurosensorial y la alta reflectividad de la capa del EPR como se muestra en la siguiente figura.

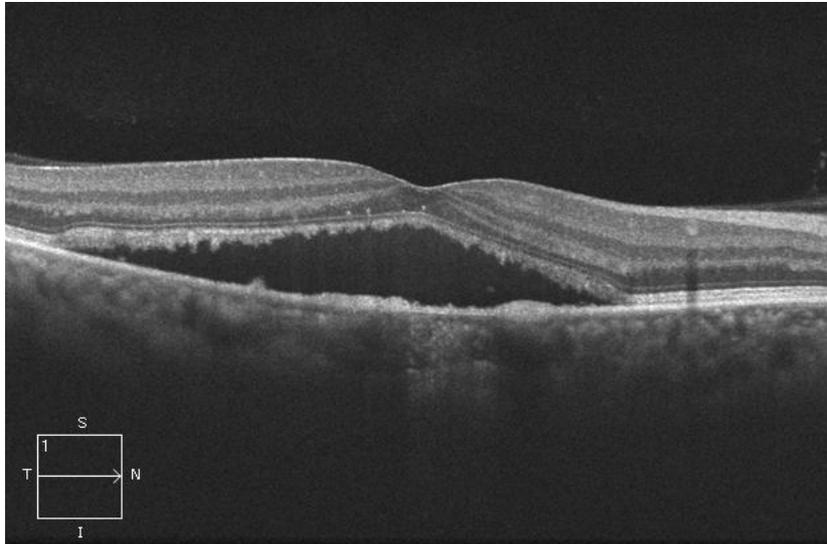


Figura 2. OCT de alta definición en caso de CSC.

Otra prueba que se les puede realizar a estos pacientes es la angiografía fluoresceínica (AGF), en la cual el examinador puede observar la existencia de puntos hiperfluorescentes que pueden aparecer de manera aislada o múltiple y una detección de fuga a nivel del EPR. Si hay un DNS se verá una hiperfluorescencia como “en humo de chimenea”, “paraguas” u “hongo” que se puede ver en el 10-15% de los casos. En este caso, se observará como a lo largo de la realización del angiograma el escape va creciendo hasta el límite superior del desprendimiento. Si el escape se desvía hacia el lado nasal y temporal, recibe el nombre de “hongo” o “paraguas”, pero si sólo se desvía hacia uno de los dos lados, se le denomina en forma de “chimenea”. Por otro lado, si hay un desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) por debajo del DNS, lo cual suele ocurrir en el 20% de los casos, primero se llena el DEP y después el escape hasta el espacio retiniano subsensorial. Y por último, la aparición más frecuente, en el 90% de los casos, es designada como “mancha de tinta” en la que al principio del angiograma se observa de manera puntiforme y poco a poco va expandiéndose y al final de la prueba aparecerán bordes difuminados alrededor de la mancha. Normalmente, las apariencias en “humo de chimenea” suelen ser agudas y en “mancha de tinta” suelen ser crónicas. (9)



Figura 3. CSC crónica en la que se ven múltiples puntos de fuga.

La angiografía con verde de indocianina (AVI) también es muy importante para el diagnóstico de la CSC y es superior a la AGF en la evaluación de la circulación coroidea. Con esta técnica se pueden identificar los vasos profundos de la capa coroidea y detectar los posibles daños o fugas en los vasos sanguíneos. El modo de utilización de esta prueba es igual al de la angiografía normal, se le inyecta al paciente verde indocianina y se toman fotos de la retina. (1)

Otra prueba útil para esta enfermedad es la autofluorescencia (AF), la cual nos permite predecir la función visual del paciente y discriminar si se trata de CSC aguda o crónica. Si la AF es normal, el pronóstico es bueno y se puede predecir que habrá una mejoría de la AV. Además, si contemplamos una normalización de la AF puede decirse que se trata de un cuadro agudo de la enfermedad, mientras que si observamos áreas de hiperautofluorescencia habrá un deterioro crónico del EPR.

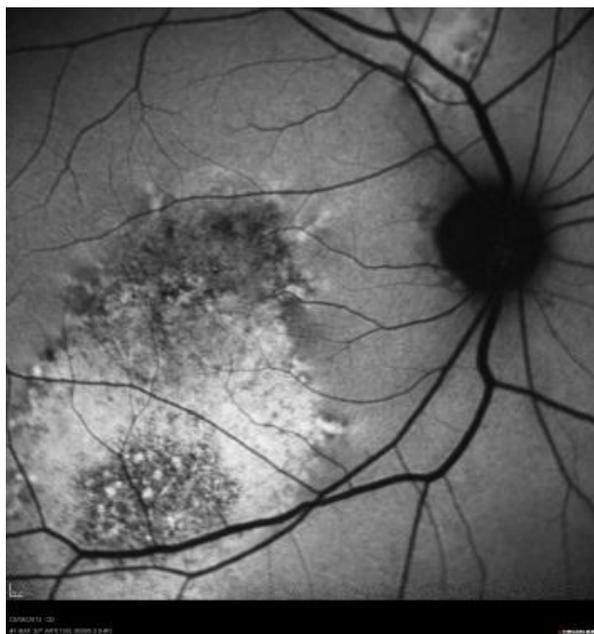


Figura 4. Alteración del EPR observada en paciente con CSC crónica (autofluorescencia).

También existen otras pruebas como la flujometría láser Doppler, el electroretinograma multifocal y la micro perimetría para evaluar la CSC. (1)

Existen 2 formas clínicas en las que se puede presentar la enfermedad. La forma más usual de presentación de la enfermedad es la forma aguda (90%). Suele aparecer en forma de fugas aisladas a nivel del EPR que producen DNS localizados que se resuelven por completo en menos de 6 meses de evolución. La forma crónica (10%) se distingue por la aparición de LSR de manera crónica (más de 6 meses de evolución) y una disfunción difusa del EPR que en el angiograma se representa como una hiperfluorescencia de forma no delimitada. La forma crónica tiene riesgo de producir un deterioro visual permanente.

Actualmente, no se sabe muy bien el proceso patológico que sigue esta enfermedad pero hay algunas conjeturas sobre el tema. En primer lugar, Gass planteó que se producía por una reacción coroidea de procedencia desconocida. Una de las suposiciones de las que se habla y desarrollada por Spitznas, es que las células dañadas del EPR pierden su polaridad y expulsan líquido anómalo de la coroides a la retina, debido a que este líquido sigue a los iones que bombean las células al espacio subretiniano, dando lugar a un desprendimiento. Otra especulación propuesta por Wessing se fundamenta en que el líquido brota de la coroides y se extiende hasta el espacio subretiniano debido a un defecto en el EPR (roturas en las adherencias intracelulares del EPR), produciendo un desprendimiento. También se ha pensado en la posibilidad de que las áreas de hiperpermeabilidad que aparecen en esta enfermedad induzcan a las células del EPR a una presión hidrostática fuera de lo normal y a causa de esto, la barrera del EPR quede modificada y haya un tránsito de fluido hacia el espacio subretiniano creando un DNS. (4)

Hay otras patologías que pueden presentar un desprendimiento seroso en la zona macular por lo que es necesario establecer un diagnóstico diferencial. Entre las enfermedades de las que hay que saber diferenciarla están, la retinopatía hipertensiva, el tumor coroideo, la fovea óptica, el desprendimiento macular como consecuencia de un agujero macular, y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), que suelen padecerla personas mayores a 50 años y pueden presentar drusas y neovascularización coroidea (NVC) bilateral. También hay que distinguirla de los desprendimientos coroides idiopáticos, trastornos coroides inflamatorios e insuficiencias renales crónicas. (10)

La mayoría de los casos de CSC (formas agudas) se resuelven sin tratamiento en uno o dos meses. Lo primero que hay que hacer es intentar reducir el estrés y realizar un cambio en el estilo de vida. Para los casos crónicos donde el DNS persiste más de 6 meses, el tratamiento incluye la realización de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina (Visudyne) y la fotocoagulación láser. También se ha probado el tratamiento con fármacos antiangiogénicos (inyección intravítrea de fármacos como pegaptanib, el ranibizumab y bevacizumab) que consiguen frenar el crecimiento de neovasos, la pérdida de fluido y el sangrado en la retina para que haya una menor repercusión en la visión. Si el paciente se está tratando con algún tratamiento de corticoides es mejor suspenderlo sobre todo en los casos graves y crónicos.

La fotocoagulación con láser consiste en aplicar láser en las fugas del EPR lo cual acelera la curación, pero no se obtienen mejoras en la visión. Lo normal es aplicar un par de quemaduras a suave potencia (200 micras en 0,2s) en la zona de la fuga. (11) Se ha observado una absorción del LSR bastante más rápida comparándolo con pacientes sin tratamiento, (con fotocoagulación láser se resuelve de 6 a 8 semanas). Pero este tratamiento puede tener algunos efectos secundarios como cicatrices en la capa del EPR y puede producir daños en mácula (si se aplica el láser muy cerca de ésta, por lo que es mejor realizar este tratamiento sólo para zonas apartadas de la zona central) y se

pueden producir escotomas. También se ha visto que este tratamiento no produce ganancias en la AV, ni altera la visión del color ni la tasa de recurrencia. Otra cosa que se ha detectado con este estudio es que este tratamiento es ineficaz para tratar CSC con fugas difusas en AGF (formas crónicas).

El láser subumbral es una nueva técnica de terapia láser que utiliza múltiples disparos de láser de diodo de corta duración, lo cual hace que el daño térmico sea menor. La aplicación de láser de micropulso es más difícil que el láser tradicional, ya que las quemaduras por láser de micropulso no dejan cicatrices después de la aplicación.

Chen y Lanzetta realizaron estudios en los que se vio que el láser subumbral mejoraba la AV media después del tratamiento y mejoraba la absorción del LSR. Para los ojos sin fuga focal, los resultados no fueron muy prometedores, ya que algunos requirieron TFD para la reabsorción del LSR. (1)

En cuanto a la TFD, es un tratamiento que consiste en la inyección de un fármaco o agente fotosensible (principalmente verteporfina) por vía endovenosa mediante una perfusión continua de 10 minutos y posteriormente este fármaco, que es captado principalmente por los vasos coroideos, se activa a nivel de la retina aplicando una luz láser no térmica de 689 nm sobre la zona que queremos tratar durante 83 segundos. Al activarse el fármaco se produce un deterioro del tejido, originando una obstrucción de los neovasos al producirse una reacción química de la que se liberan radicales libres.

Para el suministro de esta terapia es esencial que el paciente firme un consentimiento informado y disponer de la altura y peso para calcular la dosis que hay que aplicar. No será necesario que el paciente esté en ayunas, pero sí deberá venir con ropa de manga larga y tendrá que estar dilatado.

Para calcular la dosis se dispone de unas tablas como se muestra en la foto, y realizando una línea recta entre el peso y la altura obtendremos la superficie en metros cuadrados y multiplicada por tres conseguiremos la dosis de la disolución que le debemos administrar.

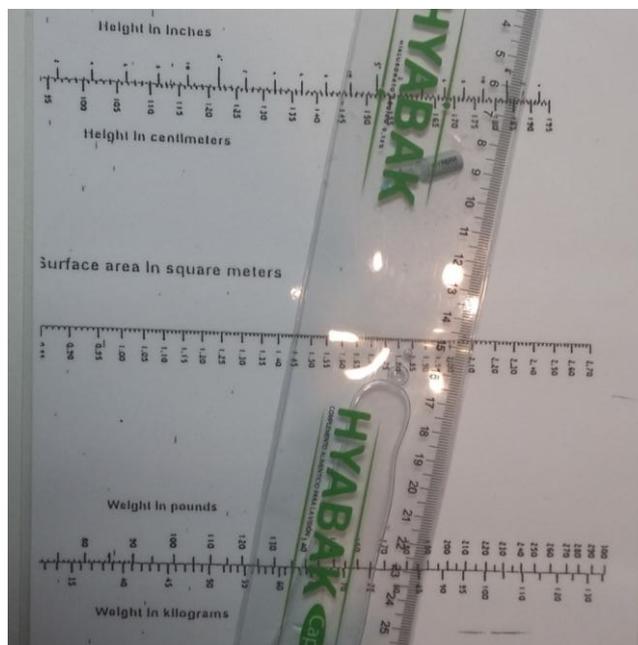


Figura 5. Tabla para la obtención de la dosis teniendo en cuenta el peso y la altura del paciente.

Por ejemplo si el paciente pesa 86,3Kg y mide 187 cm como se muestra en la foto obtendremos una superficie en metros cuadrados de 2,10 que multiplicado por 3, nos dará que hay que suministrarle una dosis de 5,30mL.

20 minutos antes de realizar la terapia se extrae el verteporfin y se mezcla con 7,0 ml de agua destilada (no con suero fisiológico porque precipita). Posteriormente, se agita con delicadeza y se verifica que no hay precipitados. La disolución preparada deberá meterse en el envase en el que venía el verteporfin ya que este se activa con la luz y el envase lo protege de ésta. El verteporfin no debe conservarse a una temperatura superior a 25. Toda la manipulación de este fármaco deberá realizarse a oscuras.

Más tarde, se coloca una llave de 3 vías unida a la jeringa de perfusión y posteriormente se monta el filtro y la alargadera. Esta jeringa también protegerá la disolución de la luz.



Figura 6: Muestra la jeringuilla de la bomba que protege el verteporfin de la luz.

Posteriormente, se purga la llave de tres vías, el filtro y la alargadera con suero glucosado al 5%, y cargamos la jeringa de la bomba con 30ml de suero glucosado al 5%, menos la parte proporcional que corresponda de verteporfin. La suma de los dos debe dar 30ml. Una vez hecho esto se coloca la jeringa de 5cc con suero glucosado 5% en la llave de 3 vías.



Figura 7: Muestra todo el sistema montado con la bomba y la jeringa de perfusión.

Después, se coloca en la bomba de perfusión y se conecta al paciente. Se perfunde con la bomba, ya programada, a 180 ml/h, la dilución de Visudyne®, que dura aproximadamente 10 minutos. A falta de 5 minutos para finalizar la perfusión, administrar colirio anestésico y avisar al oftalmólogo para que esté preparado para comenzar la TFD. Al finalizar la perfusión se introducen 7-8ml de suero fisiológico en la vía periférica para limpiarla y arrastrar el fármaco.

Más tarde, se coloca al paciente en el láser, intentando que esté cómodo para que colabore y introducimos en la pantalla del láser la duración, densidad y el diámetro del foco que se necesita como muestran las siguientes fotos.



Figura 8. Pantalla del láser donde se puede seleccionar la densidad, energía, diámetro del foco y otros parámetros.

Posteriormente, mediante el láser y la lente que se muestran en la figura el especialista irá produciendo disparos láser en las zonas de la retina a tratar. El disparo láser se realiza mediante un pedal.



Figura 9. Pedal para realizar el disparo láser.



Figura 10. Láser para la realización de la TFD.



Figura 11. Láser.



Figura 12. Lente usada en TFD.

Cuando ya se ha completado el tratamiento, se retira la vía y se le da al paciente una pulsera y una tarjeta con el nombre del fármaco administrado. Si precisa acudir al servicio de Urgencias o al dentista, los profesionales que lo atiendan tendrán la información necesaria y de esta forma tomar las precauciones a la hora de utilizar lámparas o focos sobre heridas abiertas, ya que el fármaco puede permanecer en sangre unos 10 días, hasta su total eliminación.

Los pacientes deberán esquivar la luz en un periodo de 48h ya que Visudyne es fotosensible a la luz. Deberán protegerse la piel y los ojos del sol, halógenos, luces de alta potencia como las de los quirófanos o dispositivos médicos como radiografías, pulsioxímetros... Para protegerse los ojos en el hospital se les suelen proporcionar unas gafas especiales como las que se muestran en la foto.



Figura 13. Gafas para protegerse de la luz.

Aun así los pacientes no deben estar en la oscuridad, si no estar expuestos a luz tenue para eliminar el medicamento mediante un proceso llamado “fotoblanqueado”.

Por otro lado, al ser este medicamento excretado por la vía hepática, se deberá tener cuidado al realizarles la terapia a pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción biliar.

Además, si el paciente está en contacto directo con Visudyne, deberá lavarse rápidamente con mucha agua, ya que contiene E321, que puede irritar los ojos, la piel y las mucosas. Este tratamiento no debe ser utilizado en niños.

Si los pacientes experimentan una semana después de la TFD una disminución de más de 4 líneas de visión no deberán recibir más el tratamiento hasta que el especialista sopesa las ventajas e inconvenientes de repetirlo el tratamiento.

Hay que tener precaución al tratar pacientes con Visudyne bajo anestesia general. También hay descripciones de reacciones anafilácticas y si se supera 5 veces la concentración máxima puede bajar la activación del complemento en sangre humana in vitro. Se estudió con cerdos anestesiados aplicándoles dosis superiores y se les llegó a causar la muerte.

Si se produce una extravasación se debe parar el tratamiento inmediatamente. Si la zona afectada está expuesta a la luz, se puede producir dolor, inflamación, edema, ampollas... (12)

En un estudio realizado se detectaron algunos efectos secundarios después de la TFD que incluyeron fotosensibilidad, dolor de espalda, pérdida visual transitoria, atrofia de EPR, desgarro de EPR, NVC, isquemia e infarto coroides. En vista de los efectos adversos potenciales del protocolo estándar TFD, se intentaron modificar los protocolos para reducir los efectos secundarios potenciales del tratamiento.

Por ello, se estudió si se obtenían mejores resultados al reducir la dosis de radiación láser a la mitad o al reducir la dosis de verteporfina a la mitad. Los estudios revelaron mejores resultados al reducir la dosis de verteporfina a la mitad, ya que la reducir la dosis se vio una absorción más rápida del líquido y un efecto más duradero. Además había una tasa mayor de recurrencia de la CSC al reducir la radiación láser a la mitad y eran menos los pacientes que tenían una resolución completa de la

enfermedad que al bajar la dosis de verteporfín. No se obtuvieron resultados visuales ni anatómicos, ni se evidenció una mejora de la AV.

Otro de los principales efectos terapéuticos de la TFD en los ojos con CSC es la reducción del grosor coroideo. Además, la reducción del espesor coroideo no sólo se produce en el área tratada con TFD, sino también en lugares alejados del área tratada.(1)

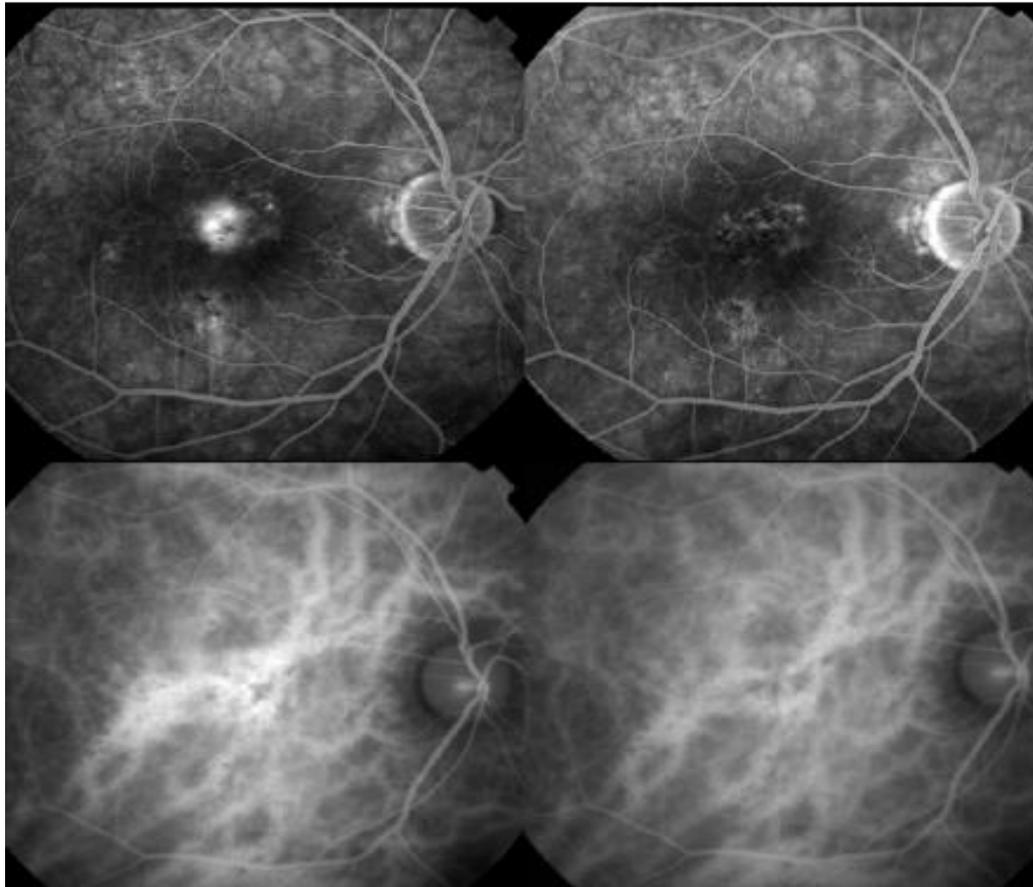


Figura 14. En esta foto vemos en una AGF y AVI de un ojo derecho de una paciente con CSC como en las fotos de la izquierda que son antes de la TFD muestran una fuga que involucra a la fovea y los vasos engrosados y en las fotos de la derecha vemos como después de aplicar la TFD con una dosis media ya no está la fuga y se ha reducido el diámetro de los vasos.

Otro estudio realizado a pacientes con CSC crónica tratados con verteporfín, en un centro de tercera edad de Madrid, no se encontraron efectos adversos salvo para un paciente y se vio que la alteración de la capa del segmento interno y externo de los fotorreceptores en pacientes con CSC y tratados con TFD producía la disminución de la AV y SC. (13)

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

HIPÓTESIS:

La TFD aplicada en los pacientes con CSC de evolución crónica (más de 6 meses) logra la resolución del DNS sin producir cambios anatómicos a nivel de la retina objetivados mediante SD-OCT.

OBJETIVOS:

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

MATERIAL Y METODOS.

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 fóvea.
- 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 – 1/1/2017) de los cuáles 43 pacientes (48 ojos) se incluyeron finalmente en el estudio.

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 15).



Figura 15: 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 16). Cada una de las 5 líneas, es escaneada cuatro veces y solo se muestran las imágenes de mayor definición.

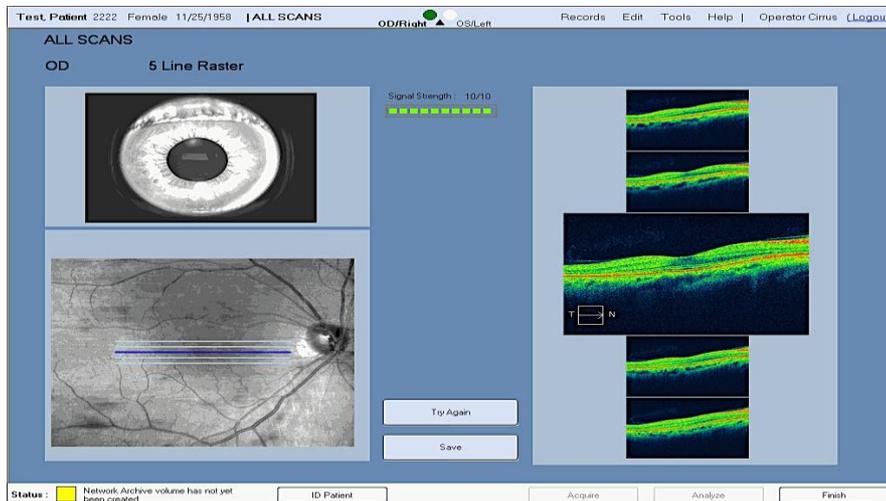


Figura 16: Imagen del protocolo de adquisición del 5 Line Raster.

El protocolo macular cube 512 × 128, realiza 512 cortes B-scans horizontales con 128 A-scans por cada corte sobre un área de 6 × 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 17).

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

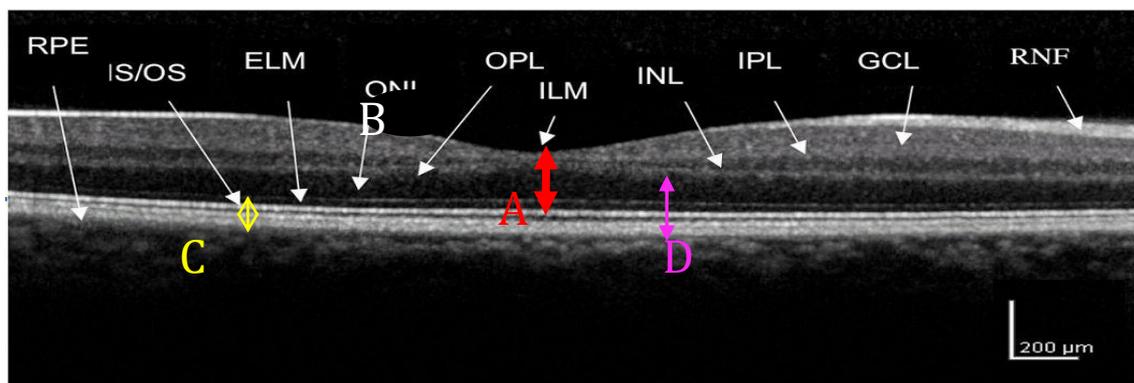


Figura 17: (A) distancia de la línea del EPR a la línea de la membrana limitante interna, (B) espesor de la CNE, (C) espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores a la línea del EPR y (D) zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde CNE hasta EPR.

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.

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

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En este estudio participaron un total de 43 pacientes (48 ojos). La edad media de los pacientes era de $50,31 \pm 9,81$ años. El tiempo desde que se detectó la enfermedad hasta el tratamiento fue de 12,58 meses y la AV basal obtenida antes del tratamiento fue de $0,51 \pm 0,24$. También se midió el espesor macular central de cada paciente (A), a partir de los cuales se calculó el espesor medio que fue de $313,63 \pm 86,63$ micras. En cuanto al espesor medio de la CNE (B) se obtuvo un resultado de $81,43 \pm 17,26$ micras. Y por último, la superficie media de la lesión era de $2746,42$ micras. (Véase en la siguiente tabla).

	N	Media	Desviación estándar
Edad (años)	48	50,31	9,81
Tiempo de 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 lesión (micras)	45	2746,42	931,58
Tamaño Spot (micras)	42	2428,57	1066,34
Valid N (listwise)	40		

Tabla 1: Medias y desviaciones en el momento basal. Siendo (A) Espesor macular central, (B) Espesor de la CNE, (C) DNS y (D) Zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde nuclear externa hasta EPR.

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

Tabla 2: Seguimiento de la media y desviación de la AV después del tratamiento.

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%).

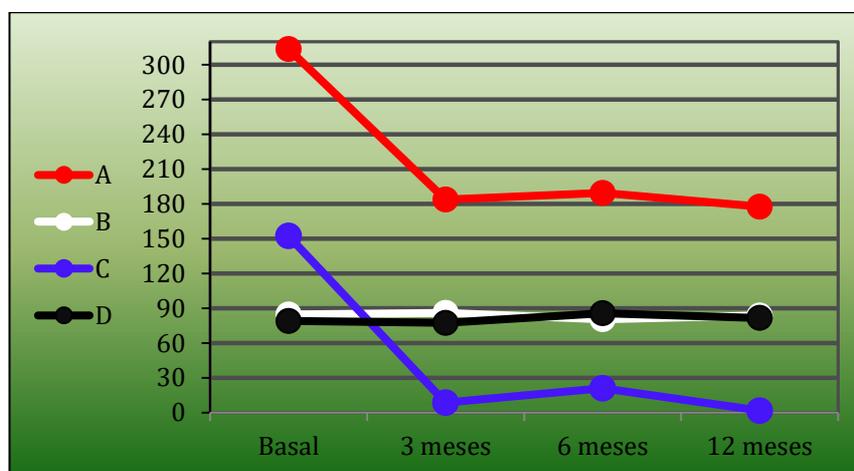
		Medias (micras)	Desviación estándar
A	3 meses	183,79	47,05
	6 meses	189,44	51,67
	12 meses	177,59	29,65
B	3 meses	85,94	18,63
	6 meses	80,56	19,81
	12 meses	83,68	20,87
C	3 meses	8,49	37,15
	6 meses	20,87	55,26
	12 meses	1,61	9,67
D	3 meses	77,31	28,11
	6 meses	85,71	12,70
	12 meses	81,67	28,01

Tabla 3: Seguimiento del espesor obtenido con OCT de las distintas capas de la retina después del tratamiento. Siendo (A) Espesor macular central, (B) Espesor de la CNE, (C) DNS y (D) Zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores o límite desde nuclear externa hasta epitelio.

Se observó una disminución del espesor después de realizarse el tratamiento de las capas A (espesor macular central) y la C (DNS: espacio vacío desde límite de la elongación de los segmentos de los fotorreceptores hasta la línea del epitelio pigmentario). Por el contrario, las capas B (espesor de la CNE) y la D (zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores), a penas cambiaron su espesor. (Véase en tabla 4 y gráfica 1).

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

Tabla 4: Seguimiento de las medias de las medidas de las distintas capas de la retina después del tratamiento.



Gráfica 1: Seguimiento de las medias de las medidas de las distintas capas de la retina después del tratamiento.

La resolución del DNS se produjo en 46 ojos (95,8%) y sólo en 2 no hubo respuesta después de la TFD (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.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Como puede verse en la siguiente tabla se obtuvo una mejoría notable en la AV después del tratamiento comparándola con la media de la AV que tenían los pacientes en el momento basal.

Diferencia de medias				
Basal	Seguimiento	Media (escala decimal)	Desviación estándar	p
AV	3 meses	0,2	0,2	P<0,001
	6 meses	0,17	0,18	P<0,001
	12 meses	0,25	0,2	p<0,001

Tabla 5: Diferencia en las mediciones de la AV comparándolas con la medición de la AV en el momento basal.

En la siguiente tabla puede observarse como se produjo una importante disminución de A (Espesor macular central) y C (Espesor DNS después del tratamiento, en comparación con sus espesores medidos en el momento basal). En cambio, los espesores de B (CNE) y D (zona de elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores), no se modificaron con respecto a su medida obtenida en el momento basal.

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

Tabla 6: Diferencia en las mediciones de los espesores de las distintas capas de la retina comparándolas con su medición en el momento basal.

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. (Véase tabla 7).

Correlación			
Basal	Seguimiento	Correlación	p
AV	3 meses	0,747	P<0,001
	6 meses	0,720	P<0,001
	12 meses	0,689	p<0,001
A	3 meses	-0,113	0,501
	6 meses	-0,077	0,675
	12 meses	0,072	0,674
B	3 meses	0,887	P<0,001
	6 meses	0,812	P<0,001
	12 meses	0,795	p<0,001
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: Correlación entre la AV y los espesores de las distintas capas de la retina después del tratamiento y los obtenidos en el momento basal.

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

DISCUSIÓN

En el presente estudio retrospectivo, se utilizó el Cirrus HD OCT para describir los cambios de espesor topográficos en diferentes capas de la retina, a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento con TFD para ojos con CSC crónica, así como un seguimiento de la AV de los pacientes estudiados.

Después de haber realizado este estudio, se puede afirmar que el tratamiento de la TFD para pacientes con CSC es bastante eficaz, dado que hubo un progreso en la AV del 75% de los pacientes estudiados y se observó una recuperación en la morfología retiniana, produciéndose una disminución del espesor macular central y del DNS, en un cuantioso número de los afectados. La resolución del DNS se produjo en el 95,8% y sólo en el 4,2% no hubo respuesta después de la TFD.

Los resultados obtenidos se pueden equiparar a los que presentan otros estudios, en los cuales también se observa una reducción del espesor coroideo y demuestran una mejora de 1 o 2 líneas de AV 1 año después de la TFD y una remodelación de la vascularización coroidea. (1) (14) (15) (16)

Otro punto de interés, es que la eficacia de la TFD depende de otros agentes como la dosis administrada y la duración de la infusión.

Múltiples investigaciones, han analizado el uso de la TFD con media dosis o media fluencia en las cuales se han obtenido los mismos resultados pero a más largo plazo y con un mayor número de tratamientos. (14) (17)

Es interesante observar, que la terapia fotodinámica no modifica la CNE, ya que como hemos visto en este estudio el espesor a lo largo del seguimiento permanece estable. Tampoco hemos encontrado conexión entre la edad y la AV o el tamaño de la lesión.

Otros tratamientos, se han utilizado para tratar la CSC sin resolución. La TFD conlleva una resolución rápida de la CSC, dando lugar a la desaparición del fluido subretiniano y los síntomas. Sin embargo, puede tener algunas complicaciones. Si las lesiones están cerca de la mácula, el láser puede no ser seguro y se pueden provocar escotomas, neovascularización coroidea y distorsión foveal. Tampoco está exenta de efectos adversos como pueden ser la isquemia y atrofia de EPR. Esta última es la complicación más común y otros estudios han determinado que no parece aumentar ni disminuir al aplicar sólo la media dosis de TFD. (1) (15)

Además, la TFD se ha desarrollado como una forma de tratamiento para otras alteraciones de la retina como la neovascularización coroidea peripapilar y el hemangioma coroideo entre otras.

También cabe destacar, que hay algunas limitaciones en este estudio como pueden ser el tamaño de la muestra ya que sólo se utilizaron 48 ojos, y el periodo de muestreo (12 meses) también podría haber sido más largo para así haber hecho el estudio más completo y haberle dado más valor a los resultados.

CONCLUSIONES

- 1- La TFD logró la resolución del DNS en el 95,8% de los ojos; reduciendo su espesor a los 3 meses, 6 meses y un año tras el tratamiento, en comparación con los espesores basales.
- 2- La TFD logró una mejoría de la AV a los 3 meses, 6 meses y 12 meses tras el tratamiento con respecto a la AV basal.
- 3- 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.
- 4- 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.
- 5- 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.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.** Timothy Y. Y. Lai MD FRCOphth, Raymond L. M. Wong MRCS, and Wai-Man Chan FRCS. Long-Term outcome of half-dose verteporfin photodynamic therapy for the treatment of central serous chorioretinopathy (an american ophthalmological society thesis). 2015;1–27.
- 2.** J.Fernando Arévalo, Federico Grave-Wiechers, Hugo Quiroz-Mercado, Francisco J. Rodriguez, Lihteh Wu. Retina Médica. Temas selectos. Primera Ed. Colombia: Medisalud Comunicaciones; 2007. p.182
- 3.** Guillermo Gimenez-Almenara Parada. Síntomas fundamentales de la oftalmología. Servicio de publicaciones Universidad de Córdoba; 2010. p.343
- 4.** J.Fernando Arévalo, Federico Grave-Wiechers, Hugo Quiroz-Mercado, Francisco J. Rodriguez, Lihteh Wu. Retina Médica. Temas selectos. Primera Ed. Colombia: Medisalud Comunicaciones; 2007. p.183
- 5.** Jack, J Kanski, Brad Bowling. Oftalmología clínica. Séptima Ed. Travessera de Gracia, 17-21-08021 Barcelona (España):Elsevier España, S.L; 2012. p.632
- 6.** Patricia Zavala, Javier Álvarez. Psicósomática y enfermedades visuales: la coriorretinopatía serosa central. Monterrey, Mexico; 2003; Disponible en: https://www.uv.mx/psicysalud/psicysalud_13_1/numero_13_1/Pzavala.html
- 7.** Sergio Rojas Juárez, Adriana Saucedo Castillo. Retina y vítreo. 2º Edición. Asociación Mejicana de retina.A.C: Moderno EEM; 2012. p.375
- 8.** Guillermo Gimenez-Almenara Parada. Síntomas fundamentales de la oftalmología. Servicio de publicaciones Universidad de Córdoba; 2010. p.344
- 9.** J.Fernando Arévalo, Federico Grave-Wiechers, Hugo Quiroz-Mercado, Francisco J. Rodriguez, Lihteh Wu. Retina Médica. Temas selectos. Primera Ed. Colombia: Medisalud Comunicaciones; 2007. p.186
- 10.** Adam T.Gerstenblith, Michael. P Rabinowitz. Manual de oftalmología del WillsEye Institute. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ocular en la consulta y en urgencias. 6º Edición. Wolters Kluwer Health S.A; 2013. p.320
- 11.** Jack, J Kanski, Brad Bowling. Oftalmología clínica. Séptima Ed. Travessera de Gracia, 17-21-08021 Barcelona (España):Elsevier España, S.L; 2012. p.633
- 12.** María Andreu, Vanessa Huguet, Mª Dolores Marín, Cinta Rubio. Enfermería oftalmológica. Protocolos de actuación. Disponible en: http://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto_13_1.pdf
- 13.** Ciudad P, González E, Asencio M, García J. Structural and Functional Outcomes in Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated with Photodynamic Therapy. Korean J Ophthalmol [Internet]. 2015;29(5):331–5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4595259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 14.** Naseripour M, Falavarjani KG, Sedaghat A. Original Article Half - dose Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. 2016;9–12.
- 15.** Press D. Photoreceptor disruption in central serous chorioretinopathy treated by half-dose photodynamic therapy. 2013; 87-92
- 16.** Press D. Comparison of efficacy between low-fluence and half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. 2014;685-90.
- 17.** Newman Dk. Photodynamic therapy : current role in the treatment of chorioretinal conditions. Nature Publishing Group; 2016;30(2):202–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2015.251>