



Universidad de Valladolid

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica

Presentada por: Roxana Moreno González

Dirigida por:

Prof.^a Rosa María Coco Martín

Fecha:

13 / 07 / 2023

A mi esposo, porque fue mi entusiasta copiloto el día que decidimos cruzar el océano para crecer como profesionales, y por ser quien impide a diario que yo pueda olvidar, que todo, con amor y fuerza de voluntad, es posible.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi hermano y mis abuelos. Ha sido duro sin ustedes, pero tengo que decirles que la distancia no ha podido ser mayor que nuestra unión: los he sentido junto a mí a cada segundo, en cada mensaje o videollamada, en cada gesto y con cada logro. Saben que son mi fuerza, en especial tú, abuela.

A mi tutora Rosa Coco, por su guía y su vasta experiencia, y porque cada día a su lado ha sido un auténtico aprendizaje.

A Pablo y a Carmen, porque quizás ni ellos estén conscientes de cuán gratificante ha sido su apoyo en la realización de este proyecto.

A Rubén, por poner a mi disposición sus conocimientos de optometría, en especial, de microperimetría.

A mis amigos, por sus llamadas, por sus palabras de aliento y por siempre estar.

Al IOBA, la Universidad de Valladolid y a la Fundación Carolina, por la oportunidad de cumplir este sueño.

ABREVIATURAS

abs: Apostilbs.

AM: Agujero macular.

AOP: Antecedentes oculares previos.

AV: Agudeza visual.

AVMC: Agudeza visual mejor corregida.

D: Dioptría.

dB: Decibelios.

DE: Desviación estándar.

DR: Desprendimiento de retina.

DVP: Desprendimiento del vítreo posterior.

EPR: Epitelio pigmentario de la retina.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

FM: Foveosquiasis miópica.

GRE: Grosor de retina externa.

GRI: Grosor de retina interna.

GRT: Grosor retiniano total.

ICL: Implantes de lentes intraoculares.

IMI: siglas en inglés del Instituto Internacional de Miopía.

IOBA: Instituto de Oftalmobiología Aplicada.

LA: Longitud axial.

LASIK: Laser Assisted in Situ Keratomileusis.

LIO: Lente intraocular.

logMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution.

MA: Miopía alta.

MER: Membrana epirretiniana.

MLI: Membrana limitante interna.

MM: Maculopatía miópica.

MP: Miopía patológica.

MPM: Microperimetría.

NVC: Neovascularización coroidea.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

OCTA: OCT- Angiografía.

r: Coeficiente de correlación.

RM: Retinosquiasis miópica.

RMea: Retinosquiasis miópica entre las arcadas.

RMfa: Retinosquiasis miópica fuera de las arcadas.

p: Significancia estadística (p valor).

SD-OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SS-OCT: Swept Source OCT.

µm: Micras.

RESUMEN

Introducción:

La retinosquiasis miópica es una alteración de la miopía patológica escasamente abordada en la literatura, que resulta de interés debido al incremento de miopía, miopía alta y patológica. En la actualidad no está claro el impacto que tiene esta alteración en la función retiniana. El objetivo de este trabajo es determinar la sensibilidad retiniana en áreas afectas de retinosquiasis/foveosquiasis miópica en pacientes con miopía patológica, haciendo uso del microperímetro y correlacionar los resultados con el grosor retiniano en el mismo punto medido, utilizando tomografía de coherencia óptica.

Metodología:

Se realizó un estudio observacional transversal prospectivo. La muestra la conformaron 20 ojos de 16 pacientes. Para determinar las áreas de esquiasis se utilizó el SS-OCT PLEX® Elite y para determinar la sensibilidad retiniana en las áreas retinianas afectadas se empleó el microperímetro MAIA. Se determinó la correlación a través del coeficiente de correlación de Spearman. Se registraron las complicaciones asociadas a la esquiasis y se describió la asociación de esquiasis con la presencia de estafilomas.

Resultados:

La mayor parte de los puntos estudiados se encontraron en zonas de la retina alejadas de la fóvea y presentaron grosores variables y menor sensibilidad. La sensibilidad retiniana en los puntos estudiados de forma general se correlacionó de forma estadísticamente significativa y positiva débil con los grosores medios interno ($r=0,259$; $p=0,045$) y externo ($r=0,259$; $p=0,046$), de modo que, a mayor grosor total de la retina en cada punto, mayor fue la sensibilidad registrada. El agujero lamelar fue la única complicación encontrada en los ojos en los que la esquiasis afectó al área foveal. Se observó estafiloma posterior en todos los ojos estudiados.

Conclusiones:

La presencia de retinosquiasis reflejada como un mayor grosor retiniano de los puntos estudiados no produce disminución significativa de la sensibilidad retiniana. La disminución de la sensibilidad en los puntos de esquiasis estudiados se vio afectada por la localización más o menos alejada de la fóvea. Sería necesario realizar estudios prospectivos, con mayores períodos de tiempo y tamaños muestrales para continuar estudiando la influencia de esta alteración en la función retiniana.

Palabras clave: retinosquiasis miópica; foveosquiasis miópica; miopía patológica; microperimetría; tomografía de coherencia óptica.

ABSTRACT

Introduction:

Myopic retinoschisis is an alteration of pathological myopia that is poorly addressed in literature, which is of interest due to the increasing prevalence of myopia, high myopia, and pathological myopia. Currently, the impact of this condition on retinal function is not clear. The objective of this study is to determine retinal sensitivity in areas affected by myopic retinoschisis/foveoschisis in patients with pathological myopia, using a microperimeter, and correlate the results with retinal thickness at the same measured point, using optical coherence tomography.

Methods:

A prospective cross-sectional observational study was conducted. The sample consisted of 20 eyes from 16 patients. SS-OCT PLEX® Elite was used to determine the areas of schisis, and the MAIA microperimeter was used to determine retinal sensitivity in the affected areas. Correlation was determined using the Spearman correlation coefficient. Complications associated with schisis were recorded, and the association of schisis with the presence of staphylomas was described.

Results:

Most of the studied points were located in areas of the retina away from the fovea. Points further away from the fovea showed variable thickness and lower sensitivity. Retinal sensitivity in the studied points showed a weak statistically significant positive correlation with internal mean thickness ($r=0.259$; $p=0.045$) and external mean thickness ($r=0.259$; $p=0.046$), indicating that higher total retinal thickness at each point corresponded to higher recorded sensitivity. Lamellar hole was the only complication found in patients where the schisis affected the foveal area. Posterior staphyloma was observed in all studied eyes.

Conclusions:

The presence of retinoschisis, reflected as increased retinal thickness at the studied points, does not significantly decrease retinal sensitivity. The decrease in sensitivity in the studied schisis points was influenced by their proximity to the fovea. Prospective studies with longer follow-up periods and larger sample sizes are needed to further investigate the influence of this alteration on retinal function.

Keywords: myopic retinoschisis; myopic foveoschisis; pathological myopia; microperimetry; optical coherence tomography.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Justificación.....	4
2. HIPÓTESIS.....	5
3. OBJETIVOS.....	5
3.1 Objetivo principal.....	5
3.2 Objetivos secundarios.....	5
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
4.1 Tipo de estudio y consideraciones éticas.....	6
4.2 Muestra.....	6
4.3 Diseño del estudio.....	6
5. RESULTADOS.....	15
5.1 Análisis general.....	15
5.2 Correlaciones.....	16
5.3 Análisis por grupos y subgrupos.....	16
6. DISCUSIÓN.....	20
6.1 Limitaciones.....	24
7. CONCLUSIONES.....	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	26
9. ANEXOS.....	29

INTRODUCCIÓN

La miopía, como causa de disminución o pérdida importante de la visión y como factor de riesgo para varias enfermedades oculares, representa un importante problema de salud mundial (1). Si no somos capaces de encontrar medidas preventivas eficaces y el ritmo de crecimiento de la enfermedad se mantiene, se prevé que para el año 2050, la mitad de la población mundial será miope y el 10% padecerá miopía alta (MA). Estos datos duplican la prevalencia de pacientes con miopía reportados en el año 2000 y quintuplican la prevalencia de MA (2). En poblaciones asiáticas se reporta la mayor prevalencia de MA y, dentro de Europa, España presenta una de las cifras más altas. Debido a variaciones del estilo de vida y el factor ambiental, la prevalencia de la miopía y la MA ha ido *in crescendo*. Por lo tanto, se prevé también que la prevalencia de miopía patológica (MP) manifieste un comportamiento similar en los próximos años (3).

El Instituto Internacional de Miopía (IMI) define a la miopía, en términos cualitativos, como el defecto de refracción donde los rayos de luz que llegan al ojo de forma paralela al eje óptico, convergen y son enfocados por delante de la retina en condiciones de acomodación ocular relajada. En términos cuantitativos, se emplea el término de miopía en todo error refractivo donde el equivalente esférico de un ojo sea $\leq -0,5$ dioptrías (D) y MA cuando se trata de una miopía axial con error refractivo $\leq -6,00D$, lo que equivale a una longitud axial (LA) $> 26,5$ mm con la acomodación ocular relajada. El IMI también propone usar el término de MP cuando el excesivo alargamiento anteroposterior del ojo provoca cambios en las estructuras del segmento posterior (maculopatía miópica [MM], estafiloma posterior y/o neuropatía óptica asociada a este defecto refractivo) (1). En ocasiones, los términos de MA y MP son objeto de confusión, y aunque pueden estar relacionados, realmente son diferentes. La MA debe comprenderse como un “alto grado de error refractivo miópico”, mientras que el término MP, como ya se ha dicho, debe reservarse a aquellos pacientes con MA que presentan cambios degenerativos típicos que se observan en el fondo de ojo posterior de ojos miopes (4). Por último, la definición de maculopatía miópica implica la aparición de esos cambios degenerativos en la región macular, que incluyen la presencia de estrías de laca, de atrofia coriorretiniana parcheada o extensa, de neovascularización coroidea (NVC) o de retinosquiasis (cuya presencia indica MM traccional). Lógicamente, cualquiera de estas últimas puede ocasionar pérdida de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) (1).

Retinosquiasis miópica/foveosquiasis miópica (RM/FM)

Como ya se ha señalado, una de las alteraciones retinianas que pueden observarse en ojos con estafiloma es la MM traccional, la que se caracteriza por la presencia de retinosquiasis miópica (RM) (5). En 1999, Takano y Kishi acuñaron el término de RM por vez primera al advertir la dehiscencia o separación de las capas de la retina en pacientes con MP, cuando eran explorados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) (6). Estos autores también encontraron en su estudio que los pacientes con MA y estafiloma posterior pueden desarrollar foveosquiasis miópica (FM), que se caracteriza por la división de las capas retinianas en el área foveal (Figura 1) (7).

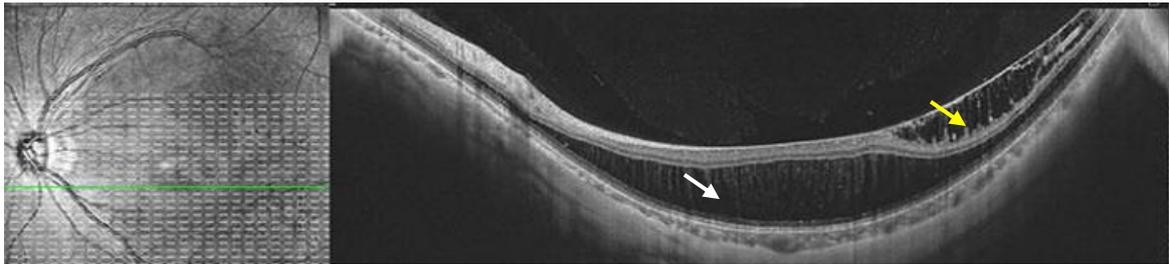


Figura 1. FM en área de estafiloma. La flecha amarilla muestra la esquisis en capas internas y la flecha blanca en capas externas (7).

Aunque los mecanismos relacionados con el desarrollo de RM/FM y las fuentes de tracción son diversos, complejos y actualmente no están totalmente esclarecidos (8), el uso de tecnologías cada vez más avanzadas, como la OCT, han posibilitado una mayor comprensión del tema, en comparación con la sola utilización de la retinografía del fondo de ojo miópico (4).

Son escasos los estudios que abordan la fisiopatología de la RM/FM a profundidad; sin embargo, se piensa que las capas de la retina divididas presentan puentes entre ellas, llamados columnas, y actualmente se considera que estas columnas son en realidad células de Müller residuales (4). Estas células parecen jugar un papel importante en la patogenia de los trastornos de la interfaz vitreoretiniana, y se admite que las alteraciones estructurales de la retina con esquisis pueden deberse a la deformación de estas células producto de un estrés mecánico (9). Esta configuración columnar entre las capas, que son esas células de Müller, permite diferenciar una retinosquisis de un auténtico desprendimiento de retina (DR). Esa dehiscencia entre capas puede afectar fundamentalmente a capas internas, a capas externas de la retina, o bien a ambas. En la FM, al no haber más que fotorreceptores en la fóvea, la retina se separa sólo en dos capas: una interna más gruesa, con formación de quistes intrarretinianos, y otra externa más fina. En ocasiones, resulta complejo diferenciar una RM interna de un desprendimiento de la membrana limitante interna (MLI) consistente en la separación únicamente de la MLI de las otras capas de la retina. Ambas son indicativas de la fuerza de tracción ejercida sobre esta capa en esos ojos con estafiloma marcado (7).

En 2019, Ruiz-Medrano *et al.* (10) propusieron un sistema de clasificación de MM que incluye y valora tres tipos de lesiones maculares, por lo que la clasificación tiene tres componentes: atrófico, neovascular y traccional (Tabla 1). En este último, la presencia FM ocupa un lugar fundamental.

Tabla 1. Sistema de clasificación ATN de la MM. (10)

Componente atrófico (A)	Componente traccional (T)	Componente neovascular (N)
A0: sin lesiones retinales miópicas	T0: Sin esquisis macular	N0: Sin NVC miópica
A1: solo fondo teselado (en mosaico)	T1: Foveosquisis interna o externa	N1: Estrías de laca maculares
A2: Atrofia coriorretiniana difusa	T2: Foveosquisis interna + externa	N2a: MNV activa N2b: Cicatriz / Mancha de Fuchs
A3: Atrofia coriorretiniana parcheada	T3: Desprendimiento foveal	
A4: Atrofia macular completa	T4: AM de espesor total T5: AM + DR	

AM: agujero macular, DR: desprendimiento de retina, MNV: membrana neovascular, NVC: neovascularización coroidea.

Debido a que la RM/FM es una afección que en sus inicios es asintomática y de muy lenta progresión, con mucha frecuencia es infradiagnosticada (5). La prevalencia de FM oscila entre el 9 y el 34% en ojos con MP y estafiloma posterior (8). Los estafilomas posteriores son el sello distintivo de la MP y una de las principales causas de MM; se caracterizan por una evaginación de la pared del ojo con un radio de curvatura que es menor que el radio de curvatura de la pared del ojo circundante (Figura 2) (11).

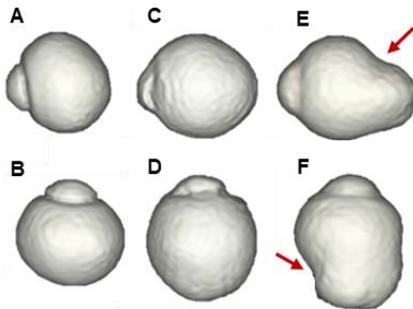


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética tridimensional de ojos emétopes, miopes y con estafiloma posterior. A y B: Ojo emétope prácticamente esférico en vista anteroposterior (A) y desde abajo (B). C y D: Ojo con miopía axial donde se observa un alargamiento en dirección anteroposterior partiendo de la nariz (C) y desde abajo (D); no se observa evaginación posterior. E y F: Ojo con estafiloma posterior que muestra una evaginación del segmento posterior en la imagen vista desde la nariz (E) y desde abajo (F). Las flechas rojas muestran una muesca en el borde superior (E) y en el borde temporal (F) (11).

La obtención de imágenes de OCT en ojos con MA y estafiloma posterior puede resultar bastante compleja, debido a que la ectasia imposibilita el adecuado enfoque del polo posterior. Por otra parte, muchos pacientes presentan lesiones propias de la MM que dificultan la fijación y, por consiguiente, obtener una imagen de calidad.

Este panorama ha cambiado con el surgimiento de los nuevos OCTs de fuente de barrido *Swept-source OCT* (SS-OCT), que utilizan un láser de barrido de frecuencia (sintonizable) y un fotodetector de balance dual, y ofrecen muchas más ventajas y superiores resultados que el OCT de dominio espectral (SD-OCT). Además, estos equipos permiten la obtención de *scans* de longitudes de hasta 16 mm (12).

Así, Arlanzón-Lope *et al.* (13) utilizaron SS-OCT PLEX® Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) en un estudio reciente que ha antecedido al presente estudio y que forma parte de la misma línea de investigación, en el que se evaluó la frecuencia de observaciones de lesiones en el polo posterior de pacientes españoles con MA. Los autores destacaron que la tecnología utilizada por este equipo, actualmente en desarrollo, permite una visualización más amplia, detallada y con una mayor profundidad de foco del segmento posterior del ojo, y facilita la realización de OCT-angiografía (OCTA) ultra ancha en una sola imagen. Esto les permitió llegar a las conclusiones de que SS-OCT es una herramienta potente y novedosa que supera a las anteriores generaciones de OCT, y resulta casi imprescindible para detectar complicaciones de la MP, tales como como NVC, *macular pits*, vasos esclerales perforantes, cavitaciones intracoroideas y retinosquiasis.

Para evaluar la sensibilidad retiniana, en los últimos años ha habido una gran aceptación en el uso de la microperimetría (MPM). Este procedimiento permite realizar la evaluación con un equipo denominado microperímetro, el cual puede revelar el estado funcional de la retina al medir la sensibilidad en varios puntos estrechamente relacionados con áreas anatómicas presentes en las imágenes de OCT (14).

A pesar de que varios estudios han abordado los cambios estructurales y funcionales que ocurren en los ojos miopes, pocos han centrado sus esfuerzos en la correlación entre dichos cambios cuando ocurren en miopes con retinosquiasis o foveosquiasis.

1.1 Justificación

Debido al incremento de la miopía y la MA en los últimos años, se prevé que la prevalencia de MP también aumente drásticamente y progresivamente (4). Es por ello que el conocimiento de las alteraciones propias de la MP, como la RM/FM, resultan un tema de interés en la actualidad.

La aparición del OCT en la década de los 90 propició el examen y diagnóstico de los cambios estructurales que ocurrían en la RM/FM (6). No obstante, la mayoría de los estudios se han dedicado a documentar las características de la FM (también llamada retinosquiasis macular miópica) y su correlación con el desarrollo de condiciones graves que amenazan la visión (8,15), quedando en un segundo plano la RM extrafoveal. Lo mismo ocurre con las investigaciones publicadas sobre la sensibilidad retiniana, y lamentablemente es muy limitada la bibliografía actual donde se establezca una correlación entre el daño estructural y funcional que ocurre en la RM/FM. Los escasos estudios existentes presentan resultados contradictorios y la mayoría se centran en la FM (5,14,16).

Es por ello que resulta oportuno realizar estudios que utilicen tecnología punta para determinar los cambios morfológicos y funcionales observados en la RM/FM, así como la posible correlación entre ellos. Esto permitirá un conocimiento más profundo del daño que ocurre en los ojos de pacientes miopes con RM/FM y hará posible que se establezcan predicciones sobre su posible impacto en la visión.

2. HIPÓTESIS

La presencia de RM/FM y los cambios morfológicos asociados (grosor retiniano medido mediante la utilización de tecnología de última generación SS-OCT) en ojos con MP no produce disminución significativa de la sensibilidad retiniana medida por MPM.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

- Determinar la sensibilidad retiniana en áreas afectas de RM/FM en pacientes con MP haciendo uso del microperímetro y correlacionar los resultados con el grosor retiniano en el mismo punto medido utilizando SS-OCT.

3.2 Objetivos secundarios:

- Determinar, mediante SS-OCT, la frecuencia de aparición de complicaciones consecuentes a RM/FM.
- Describir la asociación entre RM/FM con la presencia de estafilomas.

4. MATERIALES Y MÉTODO

4.1 Tipo de estudio y consideraciones éticas

Se realizó un estudio observacional transversal prospectivo siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013) y la Guía de Buena Práctica Clínica. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) (Anexo A) y por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud Valladolid Este (Anexo B). Los pacientes del estudio fueron informados sobre los objetivos, procedimientos y riesgos de la investigación, de forma tanto verbal como escrita (Anexo C). El consentimiento informado se firmó de forma voluntaria (Anexo D).

4.2 Muestra

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con MP y signos de RM/FM de la base de datos de un estudio previo (Tesis doctoral en progreso de Pablo Arlanzón Lope). Estos pacientes fueron reclutados, así como aquellos que fueron atendidos consecutivamente en la consulta de retina del IOBA desde febrero de 2022 a junio de 2023, para un total de 62. De ellos, 26 presentaron criterios de exclusión y 10 no desearon participar en el estudio por cuestiones de movilidad. Finalmente, la muestra la conformaron 20 ojos de 16 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años.
- Presencia de MP.
- Presencia de RM/FM detectada en OCT.
- AVMC $\geq 0,5$ en escala decimal (0,3 logMAR).

Criterios de exclusión:

- Alteraciones en la transparencia de medios que dificulten la toma de imágenes de buena calidad.
- Otras alteraciones retinianas no provocadas por la MP.
- Intervenciones quirúrgicas intraoculares en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio o cualquier cirugía de retina previa que pudiera afectar la sensibilidad (agujero macular, membrana epirretiniana [MER], DR).
- Ojo ambliope.
- Imágenes de OCT, retinografía o MPM de mala calidad.

4.3 Diseño del estudio

Se registraron en la historia clínica los antecedentes oculares previos (AOP) y los hallazgos de las siguientes pruebas:

- Medida de la agudeza visual (AV) y refracción objetiva

Se empleó el panel ETDRS del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* con un contraste del 100% y a una distancia de 4 metros. Los pacientes precedieron a leer el optotipo con su corrección y se registró hasta la línea en la que cometieron más de dos fallos. La AVMC se anotó en nomenclatura logMAR (última línea completa leída más 0.2 por cada letra de la siguiente línea leída).

La refracción en gafa se obtuvo de la propia gafa del paciente, utilizando el frontofocómetro TL-6500 Auto Lensmeter (i- Optik ® Sing Optical R&D Co.,Ltd) cuando la AV tuvo un valor de 0.0 (logMAR). En el resto de casos se usó el autorefractómetro KR-8900 (Topcon Corp.; Tokio, Japón) para obtenerla. Luego se calculó el equivalente esférico.

- Exploración oftalmoscópica

Se instiló una gota de tropicamida (10 mg/mL) (Colirofta Tropicamida, Alcon Healthcare S.A., Barcelona, España) y otra de fenilefrina (100 mg/mL) (Colircusi fenilefrina, M4 PHARMA, S.L., Barcelona, España) para la dilatación pupilar.

Para explorar el fondo de ojo de los pacientes se utilizó un lente de 90 D y la lámpara de hendidura.

- Retinografía

Se tomaron imágenes de retinografía central utilizando el DRI OCT Triton, o el retinógrafo TRC-50DX IA (ambos de Topcon Corp.; Tokio, Japón).

- OCT y OCTA

Para visualizar las áreas con RM/FM, se utilizó el SS-OCT PLEX® Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA) con instrumento y software de revisión, versión 2.1.

En este estudio se utilizaron los protocolos de adquisición de escaneos centrados en mácula:

- OCTA (12 mm x 12 mm) (200 kHz)
- OCTA (9 mm x 9 mm) (200 kHz) cuando no fue posible obtener imágenes de calidad con el protocolo anterior.
- OCTA (6 mm x 6 mm) (200 kHz) cuando no fue posible obtener imágenes de calidad con el protocolo OCTA (9 mm x 9 mm) (200 kHz).

La FM se definió como la presencia de división de las capas en los 2^o – 5^o grados centrales (3 mm) de la retina; de lo contrario, se registró como ausencia de FM.

Se distinguió en RM entre las arcadas (RMea) y RM fuera de las arcadas (RMfa) a las zonas de esquisis que se encontraran dentro y fuera de estos grandes troncos vasculares, respectivamente.

Se eligieron las imágenes obtenidas que presentaron buena calidad (Figura 3) y se exportaron a un dispositivo USB para su análisis posterior.

La presencia de un estafiloma posterior se determinó al identificar las zonas estafilomatosas en las retinografías realizadas y el borde del estafiloma en las imágenes de OCT. En este último equipo, el estafiloma se observó como una zona de adelgazamiento localizado de la coroides en estrecho vínculo con una ligera intrusión hacia adentro de la esclera.

Teniendo en cuenta el sistema de clasificación propuesto por Ohno-Matsui, el estafiloma posterior se clasificó en seis tipos:

Tipo I → estafiloma macular ancho, Tipo II → estafiloma macular estrecho, Tipo III → estafiloma peripapilar, Tipo IV → estafiloma nasal, Tipo V → estafiloma inferior, Otros → estafilomas distintos de los tipos I a V (Figura 4) (17).



Figura 3. Imagen de OCTA 9x9 mm en un ojo izquierdo con RM mixta. A: Las guías señalan el sitio de la RM. B: Se observa la separación de las capas internas y externas de la retina.

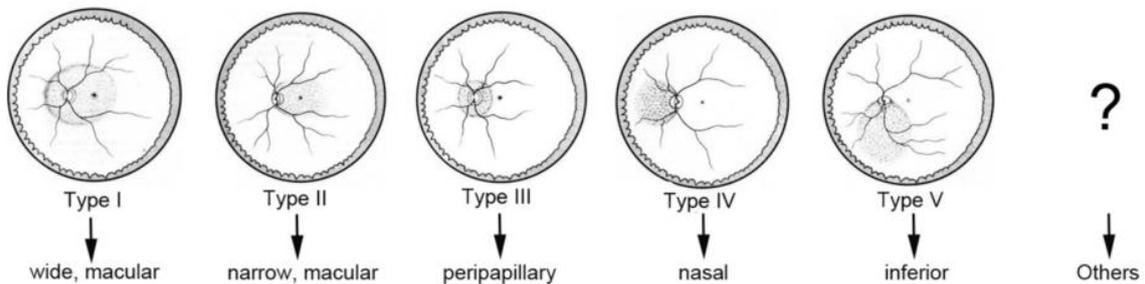


Figura 4. Clasificación de los estafilomas posteriores según Ohno-Matsui. Se denomina el tipo de estafiloma atendiendo a su ubicación y distribución. (17)

- Microperimetría

El microperímetro mide la sensibilidad retiniana, como la intensidad de luz mínima que los pacientes perciben cuando los puntos luminosos de diferentes intensidades estimulan áreas específicas de la retina (18).

Se utilizó la MPM de evaluación de integridad macular MAIA (Centervue, Padua, Italia). Consiste en una prueba subjetiva que permite lograr imágenes de alta resolución al utilizar una tecnología confocal mediante un oftalmoscopio láser de barrido (19).

Los estímulos de luz del MAIA son creados por un LED blanco y se proyectan directamente sobre la superficie de la retina. La luminancia de los estímulos se mide en apostilbs (asb). Un apostilb es una unidad absoluta de luminancia y es igual a 0,3183 candela/m² (19).

Por otra parte, los umbrales de sensibilidad se expresan como unidades de intensidad delta medidas en decibelios (dB). En MPM, el rango de valores de dB se calcula entre el nivel de

intensidad mínimo y máximo de los estímulos proyectados. Esto se comporta como una escala logarítmica invertida, donde 0 dB sería el estímulo más brillante que puede emitir el equipo. Es una escala que no está estandarizada porque la luminancia máxima puede sufrir variaciones entre instrumentos (18).

El MAIA utilizó como tamaño de los estímulos Goldmann III, la luminancia de fondo de 4 asb y la luminancia máxima de 1000 asb, con un rango dinámico de 0 a 36 dB (0 es el estímulo más brillante que emitió el equipo y 36 dB el menos brillante). Valores inferiores a 25 dB no se consideran normales, independientemente del ojo examinado o la ubicación del punto en la retina. La escala de dB está codificada por colores de acuerdo con el programa de MAIA, donde "verde" representa valores normales de sensibilidad retiniana, "amarillo" sospechoso, "rojo" anormal y "negro" representa escotoma (Figura 5) (19).

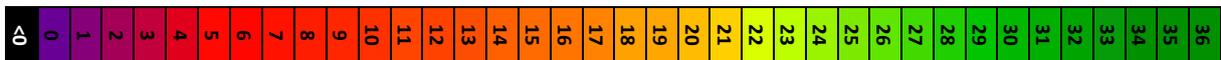


Figura 5. Escala de dB codificada por colores (19).

En este estudio se utilizó la estrategia de proyección del estímulo 4-2, donde se produce un cambio de la intensidad de la luz en pasos de 4 dB hasta que, posteriormente, existe un cambio de "no visto" a "visto" (y viceversa). Luego, la intensidad cambia en pasos de 2 dB hasta que el estímulo deja de verse.

Antes de comenzar el examen, cada paciente se sometió a un período de adaptación a las condiciones de iluminación escotópica, de aproximadamente cinco minutos, en la sala donde se realizó el examen. Durante este período de tiempo se le explicó nuevamente los detalles de la prueba mientras se introducían sus datos en el equipo.

Los ojos a examinar se encontraban en midriasis (aunque es importante decir que no es necesario para esta prueba). El ojo no examinado se ocluyó con el propio aditamento del equipo. El paciente apoyó la barbilla en la mentonera del equipo, con el dedo pulgar listo para presionar el gatillo de respuesta al estímulo.

Para este estudio se personalizó el patrón de examen a un cuadrado de 5x5 puntos separados 1°. El patrón se colocó en la región anatómica correspondiente con las áreas de esquisis detectadas al OCT, utilizando las propias referencias anatómicas como, por ejemplo, los cruces de vasos sanguíneos (Figura 6).

Los puntos de sensibilidad que coincidieron con áreas de atrofia o vasos retinianos, fueron eliminados con la herramienta "delete" del microperímetro, por no tener valor para la investigación y para reducir la duración de la prueba.

Una vez realizado el examen, se exportó a un dispositivo USB la imagen del mapa de la MPM con los puntos de sensibilidad evaluados.

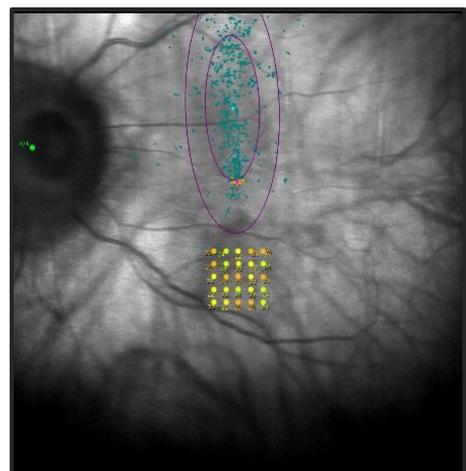


Figura 6. Mapa de MPM con patrón de 5 x 5 puntos localizado en la zona de RMea.

Procesamiento de las imágenes

Para procesar las imágenes y lograr exactitud anatómica se empleó un sistema *ad hoc*, como se describe a continuación:

1. Superposición de las imágenes:

Considerando que se emplearon los protocolos de adquisición de escaneos centrados en mácula OCTA 12 mm x 12 mm, 9 mm x 9 mm y 6 mm x 6 mm, y que 1 mm equivale a 1000 micras (μm), se crearon lienzos en blanco en el programa Adobe Photoshop v 22.3.0. con las medidas de 12 000 x 12 000, 9 000 x 9 000 y 6 000 x 6 000 píxeles. (Figura 7).

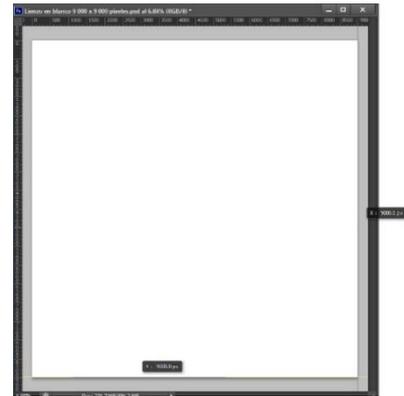


Figura 7. Lienzo en blanco de 9000 x 9000 píxeles en Adobe Phostohop.

Luego, se colocó y redimensionó la imagen del OCT sobre el lienzo en blanco (Figura 8A). Este método permitió homologar píxeles y μm en relación 1:1. Para facilitar la comprensión, en lo adelante solo se mencionará la unidad de medida μm , recordando que 1 píxel se homologó a 1 μm , luego de la redimensión de imagen realizada.

Posteriormente se superpuso la imagen de la MPM sobre la imagen del OCT. Se utilizó un relleno de capa al 70% del programa Adobe Photoshop para crear un efecto semitransparente y permitir la correcta superposición de imagen. Para ello se ajustaron diferentes parámetros (ancho, largo y rotación), según fue necesario, utilizando los vasos retinianos de ambas imágenes y sus bifurcaciones como marcadores de referencia (Figura 8B).

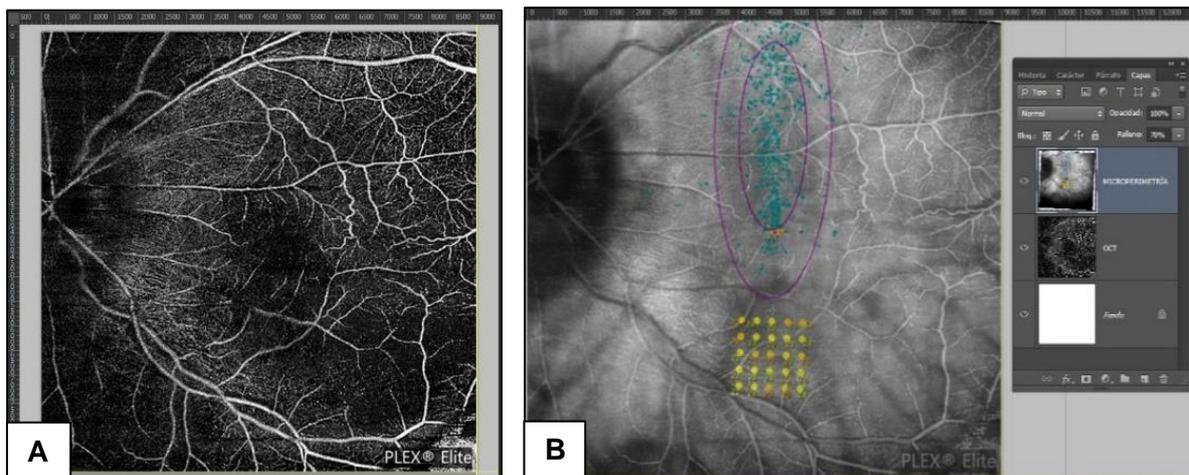


Figura 8. Superposición y redimensión de imágenes. **A** Superposición y redimensión de la imagen obtenida del OCT de 9 mm x 9 mm (9000 x 9000 μm) sobre el lienzo en blanco de 9000 x 9000 píxeles. **B** Superposición de la imagen obtenida por el microperímetro sobre la imagen del OCT utilizando un relleno de capa al 70%.

2. Cálculo y equivalencia de la posición de los puntos del microperímetro en la interfaz del programa informático del OCT:

Se determinó la posición en μm de cada punto de sensibilidad mediante el uso de las guías del programa Adobe Photoshop para los ejes X e Y. La guía para ubicar una determinada posición en el eje X se mueve en sentido horizontal y para el eje Y en sentido vertical.

En cuanto a la interfaz del programa del Plex Ellite 9000, los ejes X e Y se posicionan en cortes tomográficos, no en μm , por lo que fue necesario realizar un cálculo matemático de μm a cortes tomográficos partiendo del valor en μm de cada punto de sensibilidad obtenido previamente en Adobe Photoshop.

Se dividió el valor de la longitud de cada uno de los tres protocolos OCTA utilizados entre 500, que representa el número total de cortes tomográficos del OCT. Esto permitió definir que entre cada corte tomográfico existe una distancia de 24 μm para el protocolo OCTA 12 mm x 12 mm, de 18 μm para el protocolo 9 mm x 9 mm y de 12 μm para el protocolo 6 mm x 6 mm (Tabla 2). Los valores 24, 18 y 12, de aquí en adelante se mencionarán como “cociente μm /cortes tomográficos”.

Tabla 2. Cálculo para determinar la distancia en μm entre cada corte tomográfico según protocolo “Angio” del equipo (el usado para obtener la OCTA).

μm	Píxeles en Photoshop	Cortes tomográficos	Distancia en μm entre cada corte tomográfico (cociente μm /cortes tomográficos)
12 000	12 000	500	24
9 000	9 000	500	18
6 000	6 000	500	12

μm : micra.

En la Figura 9 se observa la interfaz de Adobe Photoshop con la superposición de una imagen de MPM y otra de OCTA 9 mm x 9 mm sobre lienzo de 9000 x 9000 píxeles.

El sitio de cruce de los ejes X e Y está determinado por guías del color amarillo que señalan unos de los puntos de sensibilidad evaluados en el presente estudio, que resultó ser viable. Como “punto viable” se definió a todo punto de sensibilidad del microperímetro que no se encontró sobre vasos sanguíneos y que mostró áreas de esquisis en la imagen del OCT estructural. A cada uno de estos puntos se le asignó como identificador el número del ojo estudiado en orden creciente y las letras del alfabeto, comenzando de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo.

Los puntos que no fueron viables se marcaron con una cruz en color rojo y fueron excluidos (Figura 10). También se excluyeron los puntos adyacentes al que se tomaba de referencia y que tuvieron igual grosor y sensibilidad.

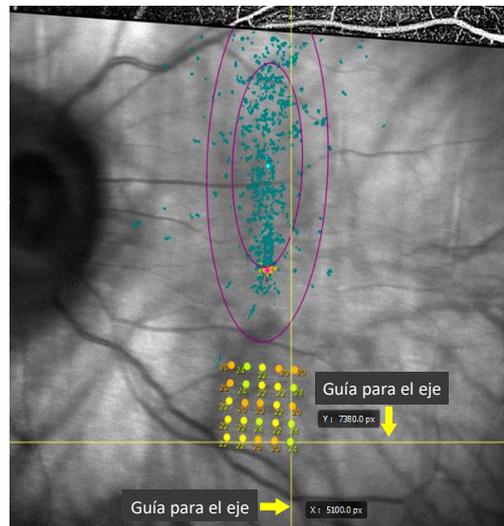


Figura 9. Interfaz de Adobe Photoshop con la superposición de una imagen MPM y OCTA 9 mm x 9 mm sobre lienzo de 9000 x 9000 píxeles. Se observa la colocación de las guías de los ejes X e Y sobre el punto. Posición en el eje X: 5100.0 píxeles; posición en el eje Y: 7380.0 píxeles.

Se tomará como ejemplo el punto de sensibilidad donde se cruzan las guías X e Y de la Figura 9, identificado como punto 20Q en la figura 10. Este punto se ubicó en el eje X (μm 5100) y en el eje Y (μm 7380). Al dividir estos valores entre 18 (cociente μm /cortes tomográficos que le corresponde al protocolo OCTA 9 mm x 9 mm) se obtiene que en el eje X, la μm 5100 se corresponde al corte tomográfico 283 y en el eje Y, la μm 7380 se corresponde al corte tomográfico 410. De esta forma se procedió con todos los puntos de sensibilidad viables.



Figura 10. Asignación de identificadores a cada punto, según viabilidad para el estudio.

3. Medición del grosor retiniano en el OCT.

Se posicionaron en el OCT estructural los ejes X (color magenta) e Y (color cian) según el corte tomográfico calculado para cada uno de estos ejes, y para cada uno de los puntos de sensibilidad. Luego se procedió a la medición de los grosores retinianos.

El grosor de la retina total (GRT) fue medido desde la MLI hasta el límite inferior del epitelio pigmentario de la retina (EPR). El grosor de retina interna (GRI) se midió desde la MLI hasta el límite superior de la capa plexiforme externa. El grosor retiniano externo (GRE) se midió desde el límite superior de la capa plexiforme externa hasta el EPR. En los casos de retinosquias mixta, sólo se procedió a medir el GRT (Figura 11).

En la Figura 12 se muestran imágenes de distintos tipos de esquias encontrados en los ojos del estudio.

Para facilitar el análisis de los datos del estudio, se crearon tres grupos (FM, RMea y RMfa), con sus subgrupos (internas, externas y mixtas, según correspondió en cada caso).

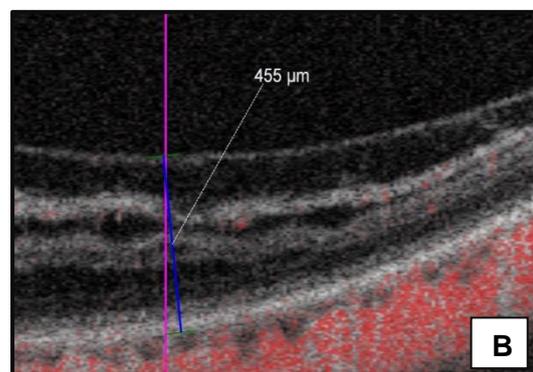


Figura 11. Medición del grosor retiniano al OCT. **A:** Interfaz del programa informático del OCT. Se colocan las guías de los ejes X (color magenta) e Y (color cian) para el punto 20Q (posición en el eje X: corte tomográfico 283; posición en el eje Y: corte tomográfico 410). **B:** Imagen aumentada de OCT estructural donde se observa el área de retinosquias mixta y la correspondiente medición del GRT para el punto 20Q fue (455 μm).

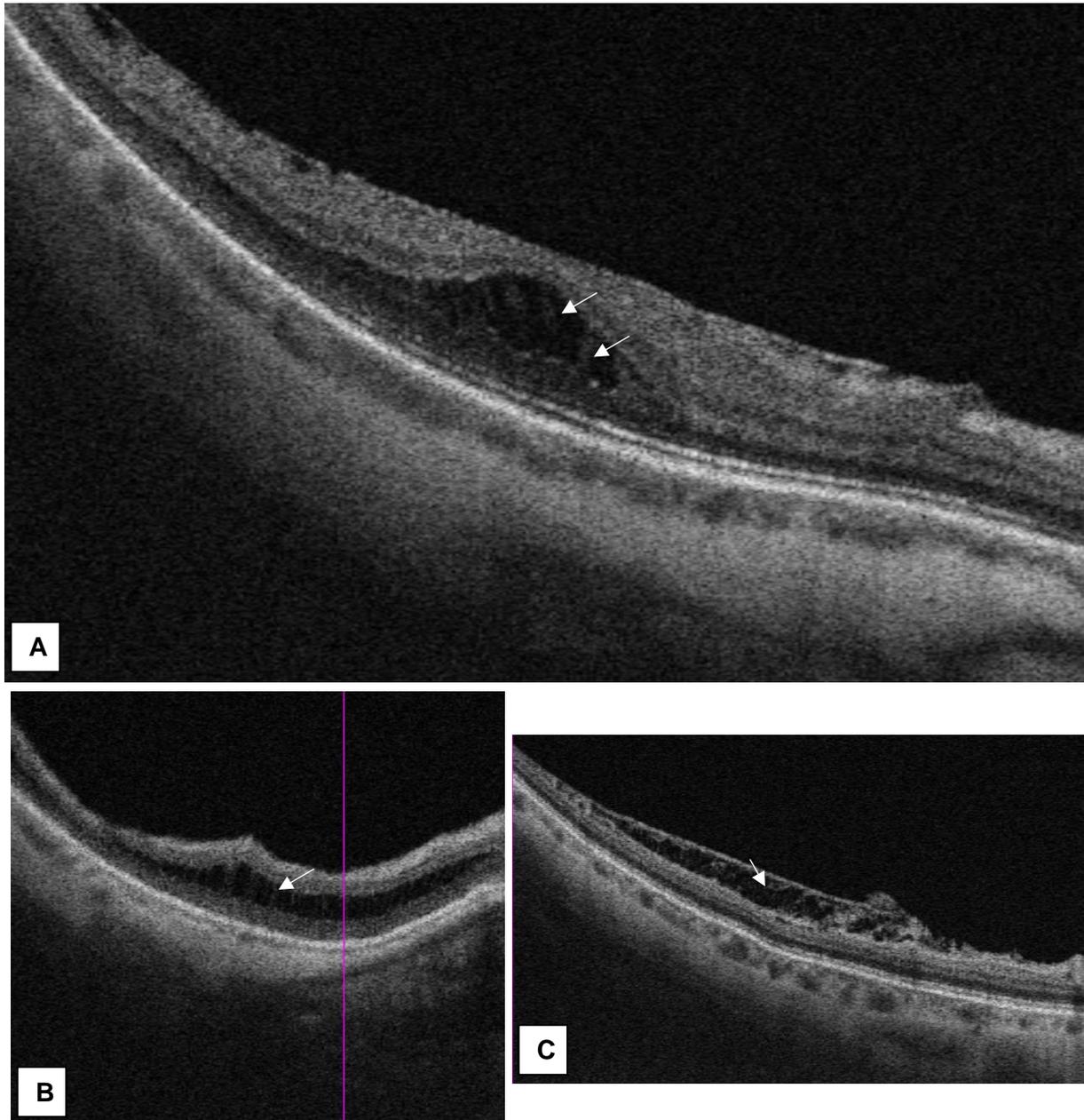


Figura 13. Esquisis observadas al SS- OCT. Las flechas blancas muestran la configuración “en columnas” entre las capas separadas en ojos con FM externa con agujero lamelar (A), RM externa (B) y RM interna (C).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se recogieron en una hoja de cálculo de Excel (*Microsoft Office Professional Plus 2016*) y fueron analizados utilizando el software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* (IBM® SPSS® *Statistics* versión 26).

Las variables cuantitativas se expresaron en medias \pm desviación estándar (DE) y rango. Se utilizaron frecuencias y porcentajes para representar las variables cualitativas.

Se utilizó el test de *Shapiro-Wilk* para conocer si las variables del estudio seguían una distribución normal o no. Las correlaciones se midieron usando el coeficiente de correlación de Spearman.

Los contrastes de hipótesis se realizaron con la T de *Student* en variables normales o la U de *Mann-Whitney* como alternativa no paramétrica para variables dicotómicas. Para comparaciones múltiples se utilizó el test ANOVA con la corrección de *Bonferroni* para los análisis post-hoc en variables normales, y la prueba de *Kruskal-Wallis* con la corrección de *Bonferroni* como alternativa no paramétrica

Se consideró un valor de $p < 0,05$ para la significancia estadística.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis general

En total se estudiaron 170 puntos correspondientes a 20 ojos de 16 pacientes. De los 20 ojos del estudio, 16 (80%) correspondieron a mujeres y 4 (20%) a hombres. El 50% fueron ojos derechos y el 50% ojos izquierdos.

En cuanto a la frecuencia de RM y FM, es importante mencionar que en ocasiones un ojo tuvo más de un tipo de RM o la combinación de FV y RM.

Los datos descriptivos de los ojos del estudio y de los puntos analizados se presentan en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3. Datos descriptivos de los ojos del estudio.

Edad media (años) ± DE (Máx - Min)	61,95 ± 9,28 (82 - 44)
AV media (logMAR) ± DE (Máx - Min)	0,10 ± 0,13 (0,32 - -0,12)
Equivalente esférico medio (D) ± DE (Máx - Min)	-11,78 ± 3,84 (-5,00 - -20,00)
Estafiloma posterior (n [%])	20 (100%)
• Estafiloma macular ancho (n [%])	9 (45%)
• Estafiloma macular estrecho (n [%])	1 (5%)
• Estafiloma nasal (n [%])	6 (30%)
• Estafiloma peripapilar (n [%])	2 (10%)
• Otros estafilomas (macular estrecho más inferior) (n [%])	2 (10%)

AV: agudeza visual, D: dioptrías, DE: desviación estándar, logMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución, Máx -Min: rango máximo y mínimo de la media, n: número de la muestra.

Tabla 4. Datos descriptivos de los 170 puntos estudiados.

Sensibilidad media del punto en la MPM (dB) ± DE (Máx - Min)	23,57 ± 2,78 (31- 18)
GRT medio (µm) ± DE (Máx - Min)	355,87 ± 70,87(564,00- 252,00)
GRI medio (µm) ± DE (Máx - Min)	139,48 ± 45,92 (249,00- 23,00)
GRE medio (µm) ± DE (Máx - Min)	216,38 ± 86,91 (467,00- 116,00)

dB: decibelios, DE: desviación estándar, GRE: grosor de retina externa, GRI: grosor de retina interna, GRT: grosor de retina total, Máx -Min: rango máximo y mínimo de la media, MPM: microperimetría, µm: micras.

De los 20 ojos analizados, el 80% presentó AOP que incluyeron, 5 (25%) ojos con cirugía de cataratas con lente intraocular (LIO) monofocal e igual número presentó catarata incipiente (25%). Además, 5 (25%) los ojos del estudio tuvieron antecedentes de cirugía refractiva. Los tipos de cirugía más frecuentes fueron los implantes de lentes intraoculares (ICL) para la corrección de la miopía y los ICL tóricas con 2 (10%) ojos en cada caso. Solamente un (5%) ojo del estudio tenía antecedentes de *Laser Assisted in Situ Keratomileusis* (LASIK).

La presencia de agujero lamelar se observó en 4 (20%) ojos, mientras que 3 (15%) ojos presentaron DVP y 7 (35%) CNV inactiva. Se registró el antecedente de MER leve, hipertensión ocular, úlcera corneal, con 2 (10%) ojos afectados en cada caso. También se observaron exotropía intermitente en un (5%) ojo y entropión más triquiasis en otro (5%). Es importante destacar que en ocasiones un ojo presentó más de un AOP.

La caracterización según la clasificación ATN de la muestra se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5. Número de ojos correspondientes a cada categoría de la clasificación ATN.

Componente Atrófico	Número de ojos	Componente Traccional	Número de ojos	Componente Neovascular	Número de ojos
A0	0	T0	16	N0	11
A1	11	T1	4	N1	2
A2	4	T2	0	N2a	0
A3	5	T3	0	N2b	7
A4	0	T4	0		

5.2 Correlaciones

Se realizaron diferentes correlaciones teniendo en cuenta las variables de interés.

La AV presentó una correlación negativa débil y estadísticamente significativa con el GRT ($r=-0,29$; $p<0,001$), lo que sugiere que a mayor AV menor GRT.

La sensibilidad retiniana en el total de los puntos estudiados, se correlacionó de forma estadísticamente significativa y positiva débil tanto con el GRI medio ($r=0,259$; $p=0,045$) como con el GRE medio ($r=0,259$; $p=0,046$). Es decir, que cuantos mayores fueron los grosores internos y externos medios del total de puntos estudiados, la sensibilidad retiniana también fue mayor.

5.3 Análisis por grupos y subgrupos

La Tabla 6 muestra la distribución por grupos de los ojos analizados.

Tabla 6. Análisis de los tres grupos del estudio en cuanto a la frecuencia de aparición y el tipo de esquisis por ojo.

	FM n (%)	RMea n (%)	RMfa n (%)
	4 (20%)	16 (80%)	4 (20%)
Tipo de esquisis		7 (35%) mixtas	3 (15%) mixtas
	4 (20%) externa	6 (30%) internas	1 (5%) interna
		3 (15%) externas	

FM: foveosquisis miópica, n: número de la muestra, RMea: retinosquisis miópica entre las arcadas, RMfa: retinosquisis miópica fuera de las arcadas.

Grupo FM

En los 4 ojos incluidos en este grupo se observó foveosquiasis que afectaba sólo a las capas externas de la retina, así como agujero lamelar. El análisis descriptivo del grupo FM se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Datos descriptivos de ojos de pacientes con FM y RM en otras áreas.

	FM (n=4)	RM (n=16)	p
Edad (años) ± DE	65,25 ± 11,35	61,13 ± 8,93	0,108
(Máx - Min)	(82 -57)	(74 -44)	
AV media (logMAR) ± DE	0,16 ± 0,97	0,09 ± 0,13	<0,001
(Máx - Min)	(0,30 - 0,10)	(0,32 - -0,12)	
Equivalente esférico medio	-8,69 ± 3,86	-12,55 ± 3,546	0,001
(D) ± DE (Máx - Min)	(-5,00 - -14,00)	(-6,50- -20,00)	

AV: agudeza visual, D: dioptrías, DE: desviación estándar, FM: foveosquiasis miópica, logMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución, Máx -Min: rango de la media (máximo y mínimo), n: número de ojos, p: significancia estadística (p-valor), RM: retinosquiasis miópica.

La Tabla 8 muestra la comparación de los puntos localizados en áreas de FM frente a los puntos en áreas de RM. De los 20 puntos con FM, solo se trabajó con 18 en el GRE medio debido a que 2 puntos coincidieron con el centro foveal. De igual forma, en los puntos de RM solo se determinó el GRE medio de 42 puntos debido a que el resto correspondieron a puntos de RM mixta.

Tabla 8. Comparación de los puntos en áreas de FM frente a los puntos de RM.

	FM (n=20)	RM (n=150)	p
Sensibilidad media del punto en la MPM (dB) ± DE	25,30 ± 2,77	21,68 ± 2,98	0,000
(Máx -Min)	(31-19)	(28-7)	
GRT medio (µm) ± DE	412,15 ± 79,38	438,51± 108,30	0,423
(Máx -Min)	(564 -279)	(677-252)	
	FM (n=18)	RM (n=42)	p
GRE medio (µm) ± DE	279,72 ± 109, 31	189,24 ± 58,39	<0,001
(Máx -Min)	(467-171)	(390-116)	

dB:decibelios, DE: desviación estándar, FM: foveosquiasis miópica, GRE: grosor de retina externa, GRT: grosor de retina total, Máx -Min: rango máximo y mínimo de la media, MPM: microperimetría, µm: micras, n: número de la muestra, p: significancia estadística (p-valor), RM: retinosquiasis miópica.

Grupo RMea

El análisis descriptivo del grupo RMea y sus subgrupos, así como la comparación de los puntos localizados en esta área, se muestra en las Tabla 9 y 10, respectivamente.

Tabla 9. Datos descriptivos de ojos con RMea.

	RMea interna (n=6)	RMea externa (n=3)	RMea mixta (n=7)	p
Edad (años) ± DE (Máx -Min)	62,17 ± 10,76 (74 - 44)	59,67 ± 13,65 (69 - 44)	61,57 ± 5,71 (74 - 58)	<0,001
AV media (logMAR) ± DE (Máx -Min)	0,16 ± 0,13 (0,32 - -0,02)	-0,01 ± 0,11 (0,10- -0,12)	0,10 ± 0,11 (0,30 - -0,02)	0,001
Equivalente esférico medio (D) ± DE (Máx -Min)	-12,13 ± 2,33 (-8,75 - -14,75)	-13,33 ± 6,11 (-8,00- -20,00)	-12,04 ± 3,87 (-7,00 - -17,25)	<0,001

AV: agudeza visual, D: dioptrías, DE: desviación estándar, logMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución, Máx -Min: rango de la media (máximo y mínimo), n: número de ojos, p: significancia estadística (p-valor), RMea: retinosquiasis miópica entre las arcadas.

Tabla 10. Comparación de los puntos en áreas de retinosquiasis interna, externa o mixta dentro del grupo RMea.

	RMea interna (n=23)	RMea externa (n=13)	RMea mixta (n=82)	p
Sensibilidad media del punto en la MPM (dB) ± DE (Máx -Min)	24,00 ± 2,15 (28 -19)	21,69 ± 1,80 (24 -18)	21,37 ± 3,16 (25 -7)	0,003
GRT medio (µm) ± DE (Máx -Min)	342,78 ± 40,55 (421 -284)	319,00 ± 53,44 (430 -252)	469,66 ± 101,32 (677 -315)	<0,001

dB:decibelios, DE: desviación estándar, GRT: grosor de retina total, Máx -Min: rango máximo y mínimo de la media, MPM: microperimetría, µm: micras, n: número de la muestra, p: significancia estadística (p-valor), RMea: retinosquiasis miópica entre las arcadas.

Grupo RMfa

Los datos del grupo RMfa y sus subgrupos se muestran en las Tabla 11 y 12. A este respecto, no se encontró ningún ojo con RM externa.

Tabla 11. Datos descriptivos de ojos con RMfa.

	RMfa interna (n=1)	RMfa mixta (n=3)	p
Edad (años) ± DE (Máx -Min)	44,00 ± 0,00	58,33 ± 3,79 (61-54)	<0,001
AV media (logMAR) ± DE (Máx -Min)	-0,12 ± 0,00	0,05 ± 0,09 (0,10 - -0,06)	<0,001
Equivalente esférico medio (D) ± DE (Máx -Min)	-8,00 ± 0,00	-10,58 ± 3,56 (-6,50 - -13,00)	<0,001

AV: agudeza visual, D: dioptrías, DE: desviación estándar, logMAR: logaritmo del mínimo ángulo de resolución, Máx -Min: rango de la media (máximo y mínimo), n: número de ojos, p: significancia estadística (p-valor), RMfa: retinosquiasis miópica fuera de las arcadas.

Tabla 12. Comparación de los puntos en áreas de RM interna y mixta dentro del grupo RMfa.

	RMfa interna (n=6)	RMfa mixta (n=26)	p
Sensibilidad media del punto en la MPM (dB) ± DE (Máx -Min)	20,00 ± 1,79 (22-18)	21,00 ± 2,77 (25-15)	0,012
GRT medio (µm) ± DE (Máx -Min)	289,17 ± 13,86 (306-275)	519,19 ± 51,26 (319-390)	0,000

dB:decibelios, DE: desviación estándar, GRT: grosor de retina total, Máx -Min: rango máximo y mínimo de la media, MPM: microperimetría, µm: micras, n: número de la muestra, p: significancia estadística (p-valor), RMfa: retinosquiasis miópica entre las arcadas.

Por último, se realizó un análisis de la frecuencia de aparición de cada tipo de estafiloma en los ojos del estudio (Tabla 13). Además, se analizó la frecuencia de aparición de estafiloma y sus tipos para cada uno de los 3 grupos estudiados (Tabla 14).

Tabla 13. Frecuencia de estafiloma en los ojos del estudio.

Estafiloma posterior (n [%])	20 (100%)
• Estafiloma macular ancho (n [%])	9 (45%)
• Estafiloma macular estrecho (n [%])	1 (5%)
• Estafiloma nasal (n [%])	6 (30%)
• Estafiloma peripapilar (n [%])	2 (10%)
• Otros estafilomas (macular estrecho más inferior) (n [%])	2 (10%)

n: número de ojos.

Tabla 14. Análisis de los tres grupos del estudio en cuanto a la frecuencia de aparición de estafiloma y sus tipos.

	FM [n, (%)]	RMea [n, (%)]	RMfa [n, (%)]
Estafiloma	4 (100%)	16 (100%)	4 (100%)
Tipo de estafiloma	2 (50%) peripapilar 1 (25%) nasal 1 (25%) macular ancho	8 (50%) macular ancho 1 (6,3%) macular estrecho 4 (25%) nasal 1 (6,3%) peripapilar 2 (12,6%) otro (macular estrecho más inferior)	2 (50%) nasal 1 (25%) macular ancho 1 (25%) macular estrecho

FM: foveosquiasis miópica, n: número de la muestra, RMea: retinosquiasis miópica entre las arcadas, RMfa: retinosquiasis miópica fuera de las arcadas.

6. DISCUSIÓN

En la muestra analizada predominó el sexo femenino, algo previamente descrito en la literatura (20). La esquisis afectó por igual los ojos derechos e izquierdos de forma similar a lo publicado por Fujimoto *et al.* (15). La edad media de los pacientes afectados por RM/FM en el presente estudio estuvo dentro del grupo etario de 60 – 70 años, coincidiendo con la edad encontrada en la muestra de Baptista *et al.* (14). Sin embargo, en el estudio de Nebbioso *et al.* (5) observaron menor edad media en pacientes con FM, lo cual se debe a que solo incluyeron a pacientes de 47 a 55 años de edad. Por lo tanto, al parecer esta alteración afecta sobre todo a miopes de mayor edad. La AV media del total de ojos estudiados ($0,10 \pm 0,13$) presentó valores similares a los García *et al.* (21).

La sensibilidad media del punto en el total de la muestra estuvo por debajo del valor que el microperímetro MAIA considera normal, coincidiendo con otros autores (21).

De forma general, y como es obvio, los GRT medios fueron más gruesos que los de adultos sanos descritos en la literatura (22).

En cuanto a los AOP, la catarata y la cirugía de catarata estuvieron entre los más frecuentes, tal y como cabe esperar, pues la opacidad del cristalino se manifiesta de forma precoz en pacientes con miopía elevada, con relación a la población normal. A este respecto también es importante destacar que Lai *et al.* (20) no encontraron complicaciones especiales en estos pacientes tras la cirugía de cataratas, por lo que puede que la MM traccional no sea un factor de riesgo de empeoramiento del resultado quirúrgico, aunque esto no fue abordado en el presente estudio.

La mayoría de los estudios descritos hasta ahora no tienen en consideración la esquisis extrafoveal y se centran sólo en determinar si la FM afecta a la función macular (10). Por lo general, los autores que han abordado este tema, describen a la esquisis que afecta más allá de la fovea como retinosquisis extrafoveal (12,13), pero no revelan datos funcionales; precisamente, lo que pretende aportar el presente estudio es el análisis de la sensibilidad retiniana en estas áreas esquíticas.

La correlación estadísticamente significativa entre la AV y el GRT fue negativa, de forma que el GRT era menor en los ojos con mayor AV. Pero si nos fijamos en la media del GRT de los ojos con FM, este fue de 412 μm , mientras que en el resto del polo posterior se mantuvo con rangos variables, con valores menores para la RMfa, por lo que tendría sentido pensar que los puntos de la retina central tengan mayor sensibilidad y que esta disminuya a medida que nos alejamos de la fovea, por lo que este resultado probablemente está más influido por la localización del punto que por la presencia de la esquisis.

Además, la sensibilidad media en todos los puntos se correlacionó significativamente con el GRI y con el GRE, y al ser una correlación positiva se infiere que mayores grosores se corresponden con una mayor sensibilidad. Podríamos pensar, por lo tanto, que la presencia de RM/FM no está afectando negativamente a la sensibilidad. No obstante, consideramos que estos valores pueden haberse visto influenciados por el hecho de que la mayoría de los puntos estudiados (150, de un total de 170) se localizaron en áreas de retinosquisis alejados de la

fóvea, en regiones que de por sí tienen una sensibilidad menor cuanto más alejados se encuentren de esta. A este respecto, los 4 estudios encontrados en la literatura, presentan resultados contradictorios (5,14,16,21) en cuanto a la función visual en áreas de RM/FM, y solo uno de ellos hace referencia a la RM además de la FM (Trabajo de Fin de Máster de Carmen García Pérez) (21). Este último, precede al actual estudio y pertenece al mismo equipo de investigación de los autores en cuestión; es necesario señalar que en sus resultados tampoco se encontró relación entre la sensibilidad y el grosor retiniano, aunque se utilizó un protocolo distinto de medición de la sensibilidad, y su tamaño muestral fue menor. Esto nos hace pensar que probablemente no exista una afectación sustancial de la sensibilidad en los ojos con RM/FM. De cualquier forma, sería recomendable continuar investigando este tema empleando mayores tamaños muestrales, tanto de ojos de pacientes como de puntos, así como puntos control de zonas retinianas similares.

En otro de los 4 estudios previos mencionados, Nebbioso *et al.* (5) concluyeron que a un menor umbral de sensibilidad correspondía un mayor grosor retiniano en la FM. En cambio, Baptista *et al.* (14), en un estudio donde utilizaron la MPM para evaluar y monitorear la MM traccional, encontraron que, en los ojos con FM, el grosor foveal central fue mayor de lo esperado y que la AV y la sensibilidad retiniana solo se afectaron de forma leve, lo que hace pensar en la relativa “benignidad” de esta alteración. Por último, el análisis realizado punto a punto por Park *et al.* (16) tampoco reveló una influencia estadísticamente significativa de la FM externa sobre la sensibilidad retiniana. Dichos autores advirtieron que los motivos no estaban totalmente claros, pero hipotetizaron que podría estar relacionado con que la esquisis de las capas externas fue generalmente leve y que en su muestra no se encontró agujero macular o de desprendimiento foveal, algo que en el presente estudio tampoco se constató en los ojos analizados. Además, en las imágenes de OCT que se obtuvieron en la presente investigación (Figuras 11 y 12) da la sensación de que existe un débil estiramiento ocurrido en la capa de fibras de Henle de la retina, al visualizarse las columnas en la mayoría de los casos, lo que explica que la RM/FM no repercuta significativamente sobre la sensibilidad retiniana.

Shimada *et al.* (23), en un estudio que duró tres años y con una muestra de 207 ojos, encontraron que existían variaciones en el curso natural de la FM. También observaron que solamente el área de FM que abarcó el área macular completa (6 mm centrales) se asoció con una alta probabilidad de progresión (43%), en comparación con solo el 3,6% de los ojos con retinosquisis macular extrafoveal, el 8,9% de los ojos con FM y el 13,0% de ojos con FM, pero que no incluía el área macular completa. Estos autores también reportaron que, casi el 11% de los ojos con una tendencia a la progresión experimentaron una mejoría con el tratamiento durante los tres años de seguimiento, lo cual, puede deberse a la absorción que realiza la bomba de EPR joven, que facilitaría la restauración de la morfología retiniana (14). Por ello, sería interesante realizar un estudio prospectivo a lo largo del tiempo de las áreas estudiadas.

Arlanzón *et al.* (13) encontraron en su investigación que un 24% de los ojos con MA presentaron RM extrafoveal, mientras que un 5,6% evidenciaron FM. De igual forma, del total de 20 ojos del presente estudio, la mayoría tenían una esquisis que no afectaba el área foveal. Zhang *et al.* identificaron en su estudio 79 (62,2%) ojos con FM (24), cifra elevada comparada

con los pocos ojos que en el presente estudio fueron identificados con esta alteración (4 [20%] ojos), pero es necesario tener en cuenta que esos autores reclutaron su muestra en un período de 6 años. El hecho de que en la presente investigación todos los ojos con FM tuvieran una afectación únicamente de las capas externas, coincide con lo descrito por Fujimoto *et al.* (15).

El tipo de RM mixta fue la más frecuente del estudio (n=10), seguido del tipo RM interna (n=7), predominando en el grupo RMea (n=7 y n=6, respectivamente). Estos resultados están en concordancia con lo descrito por Arlanzón *et al.* (13) en cuanto a la prevalencia de RM extrafoveal del tipo mixta y por Xiao *et al.* (12) en cuanto a la RM interna.

Como ya se mencionó con anterioridad, la FM está dentro de las MM traccionales y entre sus posibles complicaciones destacan los agujeros lamelares y los desprendimientos foveales (4). En el transcurso del reclutamiento de este estudio no se identificaron ojos con desprendimientos foveales; sin embargo, se observaron agujeros lamelares en los 4 (20%) ojos con FM, siendo esta la única complicación encontrada como consecuencia de la RM/FM en la muestra. Se desconoce en gran medida aún la fisiopatología del AL; no obstante, su aparición en algunos casos luego de un DVP, y en otras ocasiones concomitando con un pseudoopérculo en la corteza del vítreo posterior, sugiere como causa más probable una avulsión del tejido foveal de forma parcial (25).

La AV en el grupo FM ($0,16 \pm 0,97$) reflejó valores similares a los de otros estudios revisados (14,20). El equivalente esférico de $-8,69 \text{ dB} \pm 3,86$ encontrado en el presente estudio, se encuentra dentro del rango descrito por algunos autores (26).

En cuanto a la sensibilidad media del punto (denominado también umbral foveal) en el grupo FM, se encontró un valor de $25,30 \text{ dB} \pm 2,77$, cercano a lo descrito en la literatura en ojos con afectación de ésta área (26). Otros autores describieron valores inferiores de sensibilidad ($12,09 \text{ dB} \pm 2,90$) al realizar la MPM con el microperímetro MP-1 Nidek (Nidek Technologies Padua, Italia) (5); sin embargo, hay que tener en cuenta que su muestra fue mayor a la del presente estudio. La disminución de los valores de sensibilidad encontrada por esos autores pudo deberse a las alteraciones metabólicas sufridas por los fotorreceptores, debido a un pobre suministro sanguíneo por parte de la coroides adelgazada, que se observa en ojos con MA. También pudo estar influido por los factores mecánicos que provocan un estiramiento de la retina, relacionados con el estafiloma posterior, además de la tracción vítrea de la retina interna.

En general, se admite que la FM puede mantener un patrón relativamente estable en cuanto a la anatomía y a su repercusión funcional en un 31 al 84.5% de los casos. Además, pueden ocurrir variaciones del grosor de la retina afectada sin que exista repercusión visual apreciable (27). En este estudio, GRT medio en FM presentó valores similares a los de la literatura científica revisada (5). No se encontraron estudios que mostraran datos del GRE.

En una retina sana, la sensibilidad disminuye a medida que se aleja de la región foveal; por lo tanto, es de suponer que lo mismo ocurra en una retina con esquisis. Los valores obtenidos, al comparar la sensibilidad media del punto en cada grupo del estudio, reflejan que la funcionalidad de la retina se vio afectada por la variable localización del punto. En la literatura consultada, los autores del presente estudio no encontraron datos sobre la sensibilidad en

localizaciones extrafoveales, por lo que no fue posible comparar estos resultados con otros estudios.

El alargamiento global del ojo miope alto trae como consecuencia un adelgazamiento de las diferentes capas oculares (28). Los resultados de este estudio revelaron algunas variaciones en comparación con otros datos publicados. En los grupos RMea y RMfa, se encontraron GRTs medios más gruesos en comparación con los grosores de adultos sanos descritos en la literatura (22), como era de esperar, pues aquí se miden sólo zonas esquíticas de la retina. También, las retinas fueron más gruesas comparadas con los resultados informados por Liu *et al.* ($278,22 \mu\text{m} \pm 13,72$) (29). Sin embargo, resulta complejo establecer comparaciones entre los grosores retinianos medios con la mayoría de los estudios revisados (28,29), pues estos hacen referencia a mediciones basadas en divisiones topográficas (cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal). Además, es importante destacar que estos estudios incluyeron pacientes de edades inferiores a las evaluadas en el estudio actual.

Se cree que la separación de las capas de la retina se debe a la tracción que, hacia afuera y/o hacia adentro, ejercen determinadas estructuras. La tracción hacia afuera se enfoca en la presencia de la ectasia provocada por el estafiloma posterior (6). Cuando la fuerza de tracción va dirigida hacia adentro se debe a factores de la interfaz vitreoretiniana, como la corteza vítrea residual luego de ocurrir un DVP incompleto, MER y rigidez de la MLI (8). Estos tres últimos elementos, junto con la presencia de vasos retinianos, sugieren la hipótesis de que la retina interna presenta menos flexibilidad que la retina externa (4), por lo cual se distiende menos y tiende por lo tanto a estar más afectada por este problema.

El estafiloma posterior, a pesar de que no constituyó un criterio de inclusión, se observó en el 100% de los ojos del presente estudio, lo cual está en correspondencia Shinohara *et al.*, quienes analizaron 729 ojos de 420 pacientes con MA y refirieron que un mayor número de ojos afectados con RM se asoció con una mayor incidencia de estafilomas posteriores (8). En el estudio que se presenta, predominó el estafiloma macular ancho (45%) de forma general, al igual que se menciona en la literatura revisada (17). El tipo de estafiloma menos frecuente fue el macular estrecho (5%) y no se encontró ningún ojo donde solamente hubiera estafiloma inferior. Takano y Kishi (6) informaron en su investigación que los 11 ojos con FM detectados por OCT también presentaron estafiloma posterior. Por otra parte, Li *et al.* (30) indicaron que la ubicación de la FM estaba relacionada con la forma del estafiloma, mostrándose más frecuente en los tipos macular ancho y macular estrecho. En el presente estudio, en el grupo FM predominó el estafiloma peripapilar en 2 (50%) ojos, lo cual no supone un valor notable debido a la escasa muestra de ojos con afectación foveal. En la RMea predominó el estafiloma macular ancho en 8 (50%) ojos, seguido del estafiloma nasal en 4 (25%) ojos, mientras que en los ojos con RMfa, 2 (50%) ojos presentaron estafiloma nasal. En los estudios revisados no se encontraron datos con la frecuencia de aparición de los distintos tipos de estafilomas en estas localizaciones.

6.1 Limitaciones

Existieron limitaciones o desventajas en este estudio:

Primera: se incluyeron ojos de pacientes con MP que acudieron a una clínica oftalmológica, por lo tanto, es probable que los resultados obtenidos no representen a la población general de ojos con MP.

Segunda: el tiempo en el que transcurrió el estudio fue bastante corto y la relativamente escasa prevalencia de RM/FM encontrada pudo influir en los resultados.

Tercera: no existió un grupo control de ojos con MP sin RM/FM.

Cuarta: los pacientes del estudio, debido a su edad avanzada, en ocasiones no cooperaron lo suficiente en el examen de MPM, obviando dar al pulsador al observar el estímulo o haciéndolo de forma tardía, lo que pudo influir en los resultados de la sensibilidad.

Quinta: no se contó con un software que permitiera superponer las imágenes del SS-OCT PLEX® Elite 9000 con las del MPM MAIA, por lo que hubo que desarrollar un sistema *ad hoc* que no está exento de posibles fallos.

Sexta: no se realizaron las mediciones del grosor retiniano por más de un investigador, por lo que no se ha comprobado la repetibilidad o reproducibilidad de los resultados.

Por otro lado, no se consideró una limitación la medición manual de los grosores retinianos, debido a que la segmentación automática que realiza el OCT muestra una reproductibilidad muy baja en este tipo de pacientes.

7. CONCLUSIONES

Se consiguió refinar el protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante la MPM en ojos de pacientes con RM, lo que permitió determinar la sensibilidad a la luz en los puntos estudiados y correlacionarla con su grosor de forma fiable. Se confirmó la hipótesis de trabajo consistente en que la presencia de retinosquias reflejada como un mayor grosor retiniano de los puntos estudiados no produce disminución significativa de la sensibilidad retiniana medida por MPM. La disminución de la sensibilidad en los puntos de esquias estudiados se vio afectada por la localización más o menos alejada de la fóvea.

Resultaría interesante realizar estudios prospectivos, que abarcaran mayores períodos de tiempo y tamaños muestrales de las áreas estudiadas y que incluyan alteraciones anatómicas como la presencia de desprendimiento foveal sin agujero macular o de DR localizado dentro del área esquítica en el contexto de MM traccional, o en pacientes en los que no se observen con claridad la preservación de las columnas formadas por las fibras de la capa de Henle.

El agujero lamelar resultó ser la única complicación del estudio relacionada con la presencia de FM.

El estafiloma posterior se observó en todos los casos del estudio, predominando el tipo macular ancho.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 28 de febrero de 2019 [citado 16 de mayo de 2023];60(3):M20-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25957>
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* [Internet]. Mayo de 2016 [citado 16 de mayo de 2023];123(5):1036-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642016000257>
3. Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. Marzo de 2018 [citado 1 de junio de 2023];30(1):3-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452232517300227>
4. Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, Vutipongsatorn K, Fang Y, Cheung CMG, et al. IMI Pathologic Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 21 de mayo de 2021 [citado 18 de mayo de 2023];62(5):5. Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.62.5.5>
5. Nebbioso M, Lambiase A, Gharbiya M, Bruscolini A, Alisi L, Bonfiglio V. High myopic patients with and without foveoschisis: morphological and functional characteristics. *Doc Ophthalmol* [Internet]. Diciembre de 2020 [citado 26 de mayo de 2023];141(3):227-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323040/>
6. Takano M, Kishi S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Octubre de 1999 [citado 18 de mayo de 2023];128(4):472-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939499001865>
7. She X, Zhou C, Liang Z, Xie J, Zhao S, Tao J, et al. Hypodense regions in the peripapillary region increased the risk of macular retinoschisis detected by optical coherence tomography. *Front Med* [Internet]. 2 de diciembre de 2022 [citado 8 de junio de 2023];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1018580>
8. Shinohara K, Tanaka N, Jonas JB, Shimada N, Moriyama M, Yoshida T, et al. Ultrawide-Field OCT to Investigate Relationships between Myopic Macular Retinoschisis and Posterior Staphyloma. *Ophthalmology* [Internet]. Octubre de 2018 [citado 15 de junio de 2023];125(10):1575-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642018301167>
9. Govetto A, Hubschman JP, Sarraf D, Figueroa MS, Bottoni F, dell’Omo R, et al. The role of Müller cells in tractional macular disorders: an optical coherence tomography study and physical model of mechanical force transmission. *Br J Ophthalmol* [Internet]. Abril de 2020 [citado 17 de junio de 2023];104(4):466-72. Disponible en: <https://bjophth.com/content/104/4/466>

10. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res.* Marzo de 2019 [citado el 18 de mayo de 2023];69:80–115. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391362/>
11. Ohno-Matsui K, Jonas JB. Posterior staphyloma in pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* Mayo de 2019 [citado el 18 de mayo de 2023];70:99-109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30537538/>
12. Xiao W, Zhu Z, Odouard C, Xiao O, Guo X, He M. Wide-Field En Face Swept-Source Optical Coherence Tomography Features of Extrafoveal Retinoschisis in Highly Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 13 de febrero de 2017 [citado 16 de junio de 2023];58(2):1037-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20607>
13. Arlanzón-Lope P, Campos MA, Fernandez-Bueno I, Coco-Martin RM. Does PLEX® Elite 9000 OCT Identify and Characterize Most Posterior Pole Lesions in Highly Myopic Patients? *J Clin Med* [Internet]. 25 de febrero de 2023 [citado 19 de junio de 2023];12(5):1846. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902634/>
14. Baptista PM, Silva N, Coelho J, José D, Almeida D, Meireles A. Microperimetry as Part of Multimodal Assessment to Evaluate and Monitor Myopic Traction Maculopathy. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 22 de enero de 2021 [citado 10 de junio de 2023];15:235-242. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519185/>
15. Fujimoto M, Hangai M, Suda K, Yoshimura N. Features Associated With Foveal Retinal Detachment in Myopic Macular Retinoschisis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Diciembre de 2010 [citado 10 de junio de 2023];150(6):863-870.e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939410004496>
16. Park UC, Yoon CK, Bae K, Lee EK. Association of Retinal Sensitivity With Optical Coherence Tomography Microstructure in Highly Myopic Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 3 de octubre de 2022 [citado 8 de junio de 2023];63(11):13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36255365/>
17. Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging and wide-field fundus imaging. *Ophthalmology.* Septiembre de 2014 [citado 12 de junio de 2023];121(9):1798-809. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813630/>
18. Parodi MB, Triolo G, Morales M, Borrelli E, Cicinelli MV, Cascavilla ML, et al. MP1 AND MAIA FUNDUS PERIMETRY IN HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS AFFECTED BY RETINAL DYSTROPHIES. *RETINA* [Internet]. Agosto de 2015 [citado 21 de junio de 2023];35(8):1662. Disponible en: https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2015/08000/MP1_AND_MAIA_FUNDUS_PERIMETRY_IN_HEALTHY_SUBJECTS.20.aspx
19. Handbook M. Macular Integrity Assessment [Internet]. 2015 [citado 11 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.opthalmic.com.sg/Download/maia_handbook_2015.pdf

20. Lai CC, Yeung L, Chen YP, Wang NK, Wu WC, Chen KJ, et al. Macular and visual outcomes after cataract extraction for highly myopic foveoschisis. *J Cataract Refract Surg*. Julio de 2008 [citado 17 de junio de 2023];34(7):1152-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571084/>
21. García Pérez C. Retinosquiasis en miopía patológica: funcionalidad retiniana mediante microperimetria. Estudio piloto. 2022 [citado 11 de junio de 2023]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/59569>
22. Tan CSH, Cheong KX, Lim LW, Li KZ. Topographic variation of choroidal and retinal thicknesses at the macula in healthy adults. *Br J Ophthalmol* [Internet]. Marzo de 2014 [citado 11 de junio de 2023];98(3):339-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24288389/>
23. Shimada N, Tanaka Y, Tokoro T, Ohno-Matsui K. Natural course of myopic traction maculopathy and factors associated with progression or resolution. *Am J Ophthalmol*. Noviembre de 2013 [citado 16 de junio de 2023];156(5):948-957.e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939413004467>
24. Zhang K, Yang X, Wang Z, Yu Y, Yu Y, Liu L, et al. Observation of macular hole associated with retinoschisis in patients with high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. Enero de 2023 [citado 11 de junio de 2023];261(1):57-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35867147/>
25. Hubschman JP, Govetto A, Spaide RF, Schumann R, Steel D, Figueroa MS, et al. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol*. Diciembre de 2020 [citado 19 de junio de 2023];104(12):1741-1747. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107208/>
26. Li Q, Wang H, Gao P. Assessment of Visual Function in Patients with Myopic Foveoschisis. *Curr Eye Res*. Enero de 2019 [citado 11 de junio de 2023];44(1):76-81.
27. Araújo Miranda Villaverde Lopes R. Caracterización clínica, biométrica y molecular de la miopía patológica en relación a los miopes bajos y emétopes [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universitat de València. 2021 [citado 11 de junio de 2023]; p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=302665>
28. Xiuyan Z, Qingmei T, Qiuxin W, Tailliang L, Jing X, Guodong T, et al. Thickness, vessel density of retina and choroid on OCTA in young adults (18-24 years old). *Microvasc Res*. Julio de 2021 [citado 21 de junio de 2023]; 136:104169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839109/>
29. Liu X, Shen M, Yuan Y, Huang S, Zhu D, Ma Q, et al. Macular Thickness Profiles of Intraretinal Layers in Myopia Evaluated by Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. Julio de 2015 [citado 11 de junio de 2023];160(1):53-61. e2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800454/>
30. Li M, Yu J, Chen Q, Zhou H, Zou H, He J, et al. Clinical characteristics and risk factors of myopic retinoschisis in an elderly high myopia population. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. Marzo de 2023 [citado 11 de junio de 2023];101(2):e167-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36004558/>

Anexo C. Hoja de información al paciente.



Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Le ofrecemos participar en el estudio titulado "Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante Microperimetría en pacientes con Retinosquiasis Miópica".

Promotor del Estudio: Universidad de Valladolid

Duración del Estudio: 1 año

Responsables del Estudio: Rosa María Coco Martín

Centro: Instituto de Oftalmobiología Aplicada, Paseo de Belén 17, 47011, Valladolid, España.

Teléfono:

Propósito del estudio

La miopía patológica suele aparecer en ojos miopes de más de 6-8 dioptrías y que son más alargados de lo normal. Debido a esta elongación del ojo se pueden producir alteraciones en la retina y en la mácula que pueden acabar afectando a la visión. Este tipo de miopía es cada vez más prevalente ya que la prevalencia de la miopía en general está creciendo en los últimos años. Estos pacientes pueden sufrir retinosquiasis y no está claro cómo afecta a la función visual este cambio observable en la exploración con tomografía de coherencia óptica. El propósito de este estudio es valorar la sensibilidad retiniana por microperimetría en pacientes con este hallazgo. Este proyecto forma parte de una tesis en curso.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es **voluntaria** y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Tanto ahora como durante el transcurso del mismo, puede plantear cualquier duda o pregunta que considere sobre su participación en el estudio. No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio.



IOBA – Campus Miguel Delibes – Paseo de Belén 17 – 47011 – Valladolid
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 23 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

V1 - 20190402
ANEXO XXXXXXX



Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Condiciones del estudio

Si se decide a participar, usted accede a que se le realicen las siguientes pruebas:

- Historia clínica.
- Medida de la agudeza visual y refracción objetiva.
- Tomografías de coherencia óptica y angiografía por tomografía de coherencia óptica sin medio de contraste.
- Retinografía.
- Microperimetría
- Exploración oftalmoscópica.

Pruebas que se realizarán durante el estudio

El estudio consistirá en una sola visita de en torno a 1 hora de duración en la que se le realizarán las siguientes pruebas:

- Historia clínica: se le preguntará por sus problemas en los ojos recientes o pasados, por enfermedades de carácter general, alergias y por sus antecedentes familiares tanto oftalmológicos como sistémicos. Además, se anotará la medicación que esté tomando en el momento de la visita.
- Medida de la agudeza visual y refracción: para la medida de la agudeza visual se le pedirá que lea una serie de letras en un panel hasta que la letra más pequeña que consiga distinguir. La prueba se realiza con cada ojo por separado y con el ojo no evaluado tapado. Para medir su graduación se le colocará en una máquina en la que tendrá que apoyar la cabeza y que realizará tres mediciones consecutivas de cada ojo. El tiempo total de esta prueba se sitúa en torno a los cinco o diez minutos.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA): esta prueba sirve para ver el estado de la retina, ya que sirve para visualizar cada una de sus capas. Además, permite visualizar los vasos sanguíneos que se sitúan en esta capa. Para ello tendrá que colocar la cabeza en la mentonera y aguantar con los ojos abiertos cuando le indique el investigador. Se parece a la realización de una fotografía, pero





Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

del fondo del ojo. La duración de esta prueba se encuentra entre los quince y veinte minutos. Puede experimentar un ligero deslumbramiento una vez haya terminado la prueba.

- **Retinografía:** uno de los tomógrafos de coherencia óptica también realiza, a la vez, una retinografía que es una foto del fondo del ojo. El tiempo total de realización de esta prueba es de unos cinco minutos en total. Puede experimentar un ligero deslumbramiento.
- **Microperimetría:** esta prueba se utiliza para analizar la funcionalidad de la retina en las zonas de retinosquiasis miópica. El paciente tendrá que apoyar mentón y frente en los soportes del dispositivo diseñados para ello y tendrá que sostener un botón que deberá pulsar cada vez que vea un punto de luz proyectado por el dispositivo en diferentes posiciones. La prueba lleva alrededor de 25 minutos.
- **Exploración oftalmoscópica:** el examinador dirigirá una luz hacia sus ojos y le colocará una lente delante de los mismos. Le pedirá que dirija la mirada a diferentes puntos para observar toda la retina. Puede experimentar cierto deslumbramiento.

Riesgos que entraña el presente estudio

Usted será tratado siempre según los postulados para la investigación clínica en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki. El estudio no tiene como objetivo evaluar ni comparar la eficacia de ningún fármaco o tratamiento. En ningún momento se le administrará alguna medicación o se le realizará prueba alguna que no pertenezca a la rutina médica mejor para su caso. No se trata pues, de un ensayo clínico, sino de **un estudio de recogida de datos** de manera sistematizada, que permitirá conocer e intentar solucionar mejor sus posibles problemas oculares.

Puede experimentar un ligero deslumbramiento a la hora de realizar algunas de las pruebas y ciertas molestias a la luz después de la realización de las mismas.

Confidencialidad

Sus datos van a formar parte de un fichero automatizado y manual denominado **Pacientes** cuyo responsable es el IOBA (Fundación General de la Universidad de Valladolid).

En todo momento se seguirán las normativas establecidas en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, lo cual





Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

garantiza el que su identificación será siempre confidencial fuera del equipo oftalmológico que cuidará su salud. Sólo se emplearán los datos de su historia clínica para correlacionarlos con los obtenidos en los análisis de los datos del estudio, estando en todo momento desvinculado su nombre de los mismos.

Sus datos serán tratados para la finalidad de prestarle la asistencia sanitaria necesaria, para realizar la gestión administrativa y también, para fines de investigación y docencia médica.

Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada y serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta.

Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal (Rosa María Coco Martín) para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIM (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Este.

En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndonos una solicitud con copia de su DNI a la Fundación General de la Universidad de Valladolid en Plaza de Santa Cruz, 5 bajo del 47002 de Valladolid o al mail protecciondatos@funge.uva.es. Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no queda satisfecho.

Los resultados de este estudio podrán ser divulgados en revistas científicas, congresos y otro tipo de reuniones médicas, pero siempre guardando la confidencialidad de sus datos personales.

Otra información relevante

A partir de los estudios que se realicen se podría obtener información de importancia para su salud y la de sus familiares. La información que se obtenga del análisis le será comunicada, exclusivamente a Vd., cuando sea relevante para su salud.





**Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad
retiniana mediante microperimetría en pacientes con
retinosquiasis miópica**



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. También debe saber que puede ser excluido del programa si los responsables del estudio lo consideran oportuno.





Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Red de Captación de Imágenes de Retina Avanzadas

En el estudio en el que se le ha invitado a participar se utiliza el instrumento Plex Elite 9000 (en adelante PLEX-Elite). Debido a las particulares características de su funcionamiento, además del consentimiento informado para el estudio, es necesaria la firma del presente documento para poder utilizar los datos obtenidos en cualquier proyecto de investigación en el que se emplee dicho aparato.

Mediante este formulario de consentimiento se solicita su permiso por escrito como paciente para que el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), miembro de la Red ARI pueda recopilar, procesar y transferir determinada información por medios electrónicos y no electrónicos a dicha RED.

Este formulario también describe cómo se recopilará, transferirá y utilizará la información obtenida con el PLEX-Elite.

La información se utilizará exclusivamente con fines de investigación y experimentación relacionadas con enfermedades de la retina, pero nunca servirá para identificarle a usted.

INTRODUCCIÓN

La Red de Captación de Imágenes de Retina Avanzadas ("Red ARI" de Advanced Retina Imaging en inglés) es una red de clínicos e instituciones de investigación, hospitales, universidades y otras instituciones académicas de todo el mundo, entre las que se encuentra el IOBA, y que utilizan el instrumento de captación de imágenes de la retina PLEX Elite. Carl Zeiss Meditec, Inc., 5160 Hacienda Drive, Dublin, CA 94568, EE. UU. ("Zeiss") es el fabricante del dispositivo de captación de imágenes retinianas PLEX Elite y el promotor de la Red ARI.

La finalidad de la Red ARI es facilitar la aceleración de la investigación y la experimentación relativas a las enfermedades retinianas utilizando el dispositivo PLEX Elite y un intercambio activo de ideas y hallazgos con el fin de promover el desarrollo de nuevas aplicaciones clínicas y futuras tecnologías de captación de imágenes retinianas en beneficio de los pacientes de hoy y del futuro.

CATEGORÍAS DE INFORMACIÓN QUE SE VAN A PROCESAR Y/O TRANSFERIR

La Información recopilada, procesada y transferida por el IOBA **relativa a usted incluye** toda la información siguiente:

- El nombre y la dirección del IOBA
- El nombre y los apellidos de su médico



IOBA – Campus Miguel Delibes – Paseo de Belén 17 – 47011 – Valladolid
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 23 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

V1 - 20190402
ANEXO XXXXXXXX



Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

- Sus imágenes de escaneado retiniano
- Su refracción
- El número de serie y de ID del dispositivo PLEX Elite
- Sus fechas de tratamiento y el estado del mismo
- La clasificación de su enfermedad
- Su edad y año de nacimiento

También se incluyen los resultados de las investigaciones y experimentaciones, propuestas de investigación, solicitudes de cambios en el diseño y/o las especificaciones del dispositivo PLEX Elite.

Sin embargo, **la información** recopilada, procesada y transferida **NO INCLUYE**:

- Su nombre
- Día y mes de nacimiento
- Dirección postal
- Número de la seguridad social o Documento Nacional de Identidad (o cualquier otro número de identificación oficiales)
- Números de tarjetas de crédito o débito o cualquier otra información financiera
- Números de teléfono o fax, dirección de correo electrónico.

FINALIDADES CON LAS QUE SE VA A PROCESAR O TRANSFERIR LA INFORMACIÓN

La información se puede utilizar, revelar y transferir con los siguientes fines:

1. Investigación y experimentación relacionadas con enfermedades retinianas y con el uso de dispositivo PLEX Elite para la captación de imágenes retinianas (incluida la mejora del funcionamiento del dispositivo PLEX Elite fabricado por Zeiss).
2. Facilitación, a través de la Red ARI, de un intercambio activo de ideas y hallazgos para promover el desarrollo de nuevas aplicaciones clínicas y futuras tecnologías de captación de imágenes retinianas, y
3. Hacer funcionar, gestionar, actualizar, reparar y mantener, de cualquier otro modo, la Red ARI por parte de Zeiss.
4. La información se podrá utilizar para desarrollar presentaciones o publicaciones científicas, pero se tomarán las precauciones necesarias para asegurar que no se le pueda identificar de ninguna manera.





Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

La base legal para la recopilación y el procesamiento de su Información es el consentimiento.

DESTINATARIOS DE SU INFORMACIÓN

El personal que participe en los proyectos de investigación en el IOBA cargará la Información a la Red ARI, que es un sitio de datos con acceso controlado operado por Zeiss y alojado en Estados Unidos.

La Información recopilada sobre usted puede ser transferida a Zeiss y sus subcontratistas para hacer funcionar, gestionar, actualizar, reparar y mantener, de cualquier otro modo la Red ARI.

La Información que se recoge sobre usted también podrá ser compartida con Zeiss, sus empresas filiales y socios de investigación y, si el IOBA concede permiso para ello, con Miembros de la Red ARI, para su propia investigación y experimentación relativas con las enfermedades retiniana.

También podrá compartirse para mejorar el uso del dispositivo PLEX Elite para la captación de imágenes retinianas y compartir las ideas y hallazgos relacionados con nuevas aplicaciones clínicas y futuras tecnologías de captación de imágenes retinianas mediante la Red ARI.

Puede obtener una lista actualizada de todos los Destinatarios solicitándola por correo electrónico al investigador principal del estudio, quien se encargará de proporcionársela:

La Información que recopila o recibe el IOBA sobre usted se puede transferir hacia y procesar por parte de Destinatarios situados fuera de su jurisdicción o fuera del Espacio Económico Europeo ("EEE"). Otros Destinatarios pueden estar ubicados en otros países que no apliquen un nivel adecuado de protección desde el punto de vista europeo de la protección de datos. El IOBA tomará todas las medidas necesarias para garantizar que las transferencias hacia fuera del EEE estén protegidas correctamente según las exigencias de la ley de protección de datos aplicable.





Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

INFORMACIÓN GENERAL/SUS DERECHOS

La decisión de proporcionar su información, incluidos sus datos personales, es voluntaria.

Si usted no proporciona ningún consentimiento ni información, no acarreará ninguna consecuencia. La información que usted proporcione se almacenará durante el tiempo necesario para lograr los fines previstos o hasta que usted retire su Consentimiento.

Puede retirar su consentimiento en cualquier momento por escrito al IOBA, mediante la firma del apartado revocación de consentimiento de este mismo documento. La retirada del consentimiento no afecta a la legalidad del procesamiento basado en el consentimiento antes de la retirada.

Conforme a las leyes de protección de datos aplicables, puede tener derecho a solicitar:

- El acceso a sus datos personales.
- La rectificación de sus datos personales.
- La eliminación de sus datos personales.
- La restricción del procesamiento de sus datos personales y/o
- La portabilidad de los datos.

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio.

Para ejercitar sus derechos, envíe una solicitud con copia de su DNI a La Fundación General de la Universidad de Valladolid en Plaza de Santa Cruz, 5 bajo del 47002 de Valladolid o al mail protecciondatos@funge.uva.es.

Le recordamos que **si usted deja de participar en el estudio, los datos** recogidos hasta ese momento **se utilizarán igualmente para garantizar la validez de la investigación**. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.





Refinamiento del protocolo del estudio de la funcionalidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con retinosquiasis miópica



CONSENTIMIENTO INFORMADO SIN MUESTRAS BIOLÓGICAS

El IOBA (Fundación General de la Universidad de Valladolid) es responsable del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Delegado de Protección de Datos de nuestro centro a través de la siguiente dirección de correo electrónico: protecciondatos@funge.uva.es.

Aunque se ha redactado para facilitar su comprensión, este formulario pudiera contener palabras que no entienda. Pida al personal investigador del IOBA que le explique los términos o la información que no entienda claramente y **no dude en formular cualquier duda o pregunta que pudiera surgirle.**



Anexo D. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

REFINAMIENTO DEL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE LA FUNCIONALIDAD RETINIANA MEDIANTE MICROPERIMETRÍA EN PACIENTES CON RETINOSQUISIS MIÓPICA.

Promotor del Estudio: Universidad de Valladolid

Responsables del Estudio: Investigador principal: Rosa María Coco Martín.

Investigadores: Roxana Moreno González, Pablo Arlanzón Lope y Carmen García Pérez.
Tf. 983 423559

Centro: Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

Yo, _____
Nombre y Apellidos de paciente o representante legal

He leído la Hoja de Información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con _____
Nombre y Apellidos del investigador

Comprendo que **mi participación es voluntaria** y que **puedo retirarme del estudio cuando quiera**, sin tener que dar explicaciones, y **sin que esto repercuta en mis cuidados médicos**.

<ul style="list-style-type: none"> Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información. 	SI	NO
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Accedo a que los investigadores contacten conmigo en el futuro si fuera necesario obtener nuevos datos. 	SI	NO
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> Accedo a que los investigadores el estudio contacten conmigo en caso de que los estudios realizados aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares. 	SI	NO
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Una vez firmado el presente documento se me entregará una copia del mismo.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
--	--------------------	-------

Yo he explicado por completo los detalles relevantes del estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en su nombre.

FIRMA DEL INVESTIGADOR	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
------------------------	--------------------	-------

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO
(DEBERÁ CONTACTARSE CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo, revoco el consentimiento de participación en el estudio arriba firmado con fecha:

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
---	--------------------	-------