



Análisis del tejido coroideo como factor pronóstico en
pacientes con degeneración macular asociada a la edad
neovascular tipo 1 en régimen de tratamiento pro re nata
con ranibizumab intravítreo durante 24 meses de
seguimiento

Presentado por:
Pablo Hernández-Martínez

Dirigida por:
Dr. Roberto Gallego-Pinazo
Dra. Rosa Dolz-Marco
Dr. Manuel Díaz-Llopis

Valencia 2015

-Programa doctoral regulado por Real Decreto 99/2011-



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Análisis del tejido coroideo como factor pronóstico en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular tipo 1 en régimen de tratamiento pro re nata con ranibizumab intravítreo durante 24 meses de seguimiento

Presentado por:
Pablo Hernández-Martínez

Dirigida por:

Dr. Roberto Gallego-Pinazo

Dra. Rosa Dolz-Marco

Dr. Manuel Díaz-Llopis

Valencia 2015

Esta tesis ha sido realizada en la unidad de retina médica del servicio de oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico la La Fe

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE CIRUGIA

Análisis del tejido coroideo como factor pronóstico en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular tipo 1 en régimen de tratamiento pro re nata con ranibizumab intravítreo durante 24 meses de seguimiento

Pablo Hernández Martínez
Médico residente en Oftalmología

Directores de la tesis

Dr. Roberto Gallego Pinazo

Dra. Rosa Dolz Marco

Dr. Manuel Díaz-Llopis



2015

D. **ROBERTO GALLEGO PINAZO**, Doctor en Medicina, oftalmólogo adjunto a servicio de oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

D^a **ROSA DOLZ MARCO**, Doctora en Medicina, oftalmóloga adjunta a unidad de investigación biomédica del Instituto Investigación la Fe.

D. **MANUEL DÍAZ LLOPIS**, Doctor en Medicina, Catedrático de oftalmología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina y Cirugía PABLO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ ha realizado bajo nuestra dirección, en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, el trabajo titulado: **“Análisis del tejido coroideo como factor pronóstico en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular tipo 1 en régimen de tratamiento pro re nata con ranibizumab intravítreo durante 24 meses de seguimiento”** que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia, 8 de febrero del 2015

Roberto Gallego-Pinazo

Rosa Dolz-Marco

Manuel Díaz-Llopis

A Noelia

a mi madre y hermana

y por supuesto, a mi padre

A Noelia, por su cariño, paciencia y generosidad. Por entenderme siempre.

A mi madre y hermana, la comprensión y el apoyo incondicional prestado.

A mi padre, por ser el ejemplo que siempre he seguido y pretendo seguir, por ser un referente que da sentido a todo lo que he hecho, hago y haré.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de un grupo de personas a las que deseo expresar mi mas sincero agradecimiento.

A Roberto Gallego-Pinazo, mi director de tesis, por ser el motor de este proyecto, por enseñarme una filosofía de trabajo basado en la constancia, organización y respeto al paciente. Me ha transmitido su pasión por la investigación y su espíritu de superación, gracias por sus horas de esfuerzo. Gracias por haberme dado la oportunidad de aprender oftalmología a tu lado.

A Rosa Dolz-Marco, mi co-directora de tesis, por sus consejos y su dedicación y porque me ha enseñado que hay que luchar y trabajar en lo que uno quiere.

A Manuel Díaz-Llopis, mi tutor de tesis, por su trayectoria y por demostrar que los límites están donde cada uno se los pone.

A María Andreu-Fenoll, enfermera de la unidad de mácula la Fe, por recordarnos a diario lo que es trabajar en equipo, por la predisposición al trabajo y por enseñarme como gestionar los datos de nuestros pacientes.

A Isabel Pascual-Camps, compañera y amiga, por su sentido común, por mejorar con su presencia el ambiente.

A David Hervás-Marín, responsable de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, por sus consejos, por enseñarme estadística y por compartir sus conocimientos.

A mis maestros, que me han enseñado una profesión. Ellos saben quienes son y no necesito nombrarlos.

Espero no olvidarme nombrar a nadie, y si lo hago, mis mas sinceras disculpas.

Índice

Índice	15
1. Resumen	23
2. Abstract.....	27
3. Abreviaturas.....	31
4. Introducción	37
4.2. Embriología	41
4.2.1 Embriología de la retina	42
4.2.2 Embriología de la coroides.....	45
4.2.3 Embriología de la esclera	47
4.2.3 Embriología del cuerpo vítreo.....	47
4.2.4 Embriología del nervio óptico.....	48
4.3 Anatomía de la retina	49
4.3.1 Anatomía macroscópica de la retina	49
4.3.2 Histología de la retina	53
4.3.2.1 Epitelio pigmentario	55
4.3.2.2 Capa de fotorreceptores (Conos y Bastones)	56
4.3.2.3 Capa limitante externa	59
4.3.2.4 Capa nuclear externa	59
4.3.2.5 Capa plexiforme externa.....	59
4.3.2.6 Capa nuclear interna.....	61
4.3.2.7 Capa plexiforme interna	63
4.3.2.8 Capa de células ganglionares.....	64
4.3.2.9 Capa de fibras nerviosas	65
4.3.2.10 Capa limitante externa	66
4.4 Coroides	67
4.4.1 Histología de la coroides.....	68
4.4.2 Flujo sanguíneo de la coroides.....	70
4.4.3 Estructuras coroideas en la tomografía de coherencia.....	77
4.4.4 Regulación del flujo sanguíneo de la coroides	79
4.4.5 Anatomía de la Esclera.....	80
4.4.6 Coroides en pacientes sanos.....	82
4.4.7 Factores poblacionales directamente relacionados con el grosor coroides.....	86

4.4.8 Asimetría natural del grosor coroideo	88
4.5 Exploración de la retina con OCT	89
4.5.1 Principio de dominio temporal en OCT.....	90
4.5.2 Principio de dominio espectral en OCT.....	91
4.5.3 Enhanced Depth Imaging (EDI-OCT) -Imagen profunda incrementada-	94
4.5.4 Promedio de imágenes	96
4.5.5 Tomografía de coherencia de óptica de fuente de barrido (Swept Source Optical Coherence Tomography)	97
4.5.6 Reconstrucción de volumen.....	99
4.5.7 Estudio de coroides mediante OCT.....	100
4.6 Epidemiología en la DMAE.....	104
4.6.1 Edad	107
4.6.2 Género	107
4.6.3 Raza.....	107
4.6.4 Herencia	108
4.6.5 Alteraciones estructurales	109
4.6.6 Metabolismo lipídico	111
4.6.7 Estrés Oxidativo	111
4.6.8 Nivel socioeconómico	112
4.6.9 Densidad macular pigmentaria	113
4.6.10 Catarata y cirugía asociada	113
4.6.11 Color del iris	114
4.6.12 Error Refractivo.....	115
4.6.13 Ratio Excavación/Disco	115
4.6.14 Enfermedad cardiovascular	115
4.6.15 Hipertensión	116
4.6.16 Factores Hematológicos.....	117
4.6.17 Marcadores Cardiovasculares.....	118
4.6.18 Diabetes e Hiperglucemia	118
4.6.19 Factores Hormonales	118
4.6.20 Tabaco.....	120
4.6.21 Exposición solar	121
4.6.22 Drusas	121

4.6.23	Bilateralización	124
4.6.24	Conclusión.....	124
4.7	Degeneración Macular Asociada a la Edad exudativa (DMAE e) ..	126
4.8	Histología en la DMAEe	128
4.8.1	Neovascularización coroidea sub-EPR o tipo 1	129
4.8.2	Neovascularización sub-retiniana o tipo 2.....	130
4.8.3	Cicatriz Disciforme	131
4.9	Diagnóstico de la DMAE exudativa a través de imagen de tomografía de coherencia óptica	132
4.9.1	Desprendimiento de epitelio pigmentario.....	132
4.9.2	Desprendimiento epitelio pigmentario drusenoide	133
4.9.3	Desprendimiento epitelio pigmentario seroso	135
4.9.4	Desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular	137
4.9.4.1	Neovascularización coroidea tipo 1	137
4.9.4.2	Neovascularización coroidea tipo 2	141
4.9.4.3	Neovascularización coroidea tipo 3	144
4.10	Tratamiento antiangiogénico en DMAE exudativa	146
4.10.1	Estudios clínicos farmacológicos con antiangiogénicos en la DMAE neovascular	146
4.10.2	Terapias farmacológicas antiangiogénicas eficientes en el tratamiento de la DMAE neovascular	154
4.10.3	Conclusión.....	158
4.11	Etiopatogenia coroidea en enfermedades de la retina externa .	160
4.11.1	Coroides en coriorretinopatía serosa central	160
4.11.2	Grosor coroideo en miopes	163
4.11.3	Análisis escleral con OCT.....	165
4.11.4	Estrías angiodes	166
4.11.5	Análisis de Lámina Cribosa.....	166
4.11.6	Coroides en atrofia coroidea relacionada con la edad y atrofia geográfica	168
4.11.7	Coroides en DMAE	170
5.	Hipótesis del Estudio	175
5.1	Hipótesis principal	177

5.1.1 Correlación de grosor coroideo con la evolución de la agudeza visual durante 24 meses en tratamiento Pro Re Nata.	177
5.2 Hipótesis secundarias	178
5.2.1 Descenso del grosor coroideo en el grupo de pacientes respecto a el grupo control (voluntarios sanos).	178
5.2.2 Valoración de grosor coroideo subfoveal en los pacientes respecto a los ojos contralaterales sanos.	178
5.2.3 Análisis de correlación entre los parámetros de espesor coroideo total.....	178
5.2.4 Valoración del grosor coroideo subfoveal y el grosor coroideo submembrana neovascular en DMAE tipo 1.	179
5.2.5 Correlación entre el grosor coroideo subfoveal y características cuantitativas del DEP fibrovascular tipo 1.	179
5.2.6 Correlación entre grosor coroideo subfoveal y características cualitativas DEP fibrovascular tipo 1.....	179
5.2.7 Correlación entre grosor coroideo subfoveal y número de inyecciones intravítreas de ranibizumab	179
6. Materiales y Métodos.....	181
6.1 Métodos: Estudio retrospectivo observacional transversal y analítico	183
6.1.1 Grupo control.....	185
6.1.1.1 Criterio de inclusión	186
6.1.1.2 Criterios de exclusión.....	186
6.1.2 Grupo de estudio	187
6.1.2.1 Criterio de inclusión	187
6.1.2.2 Criterio de inclusión en ojo contralateral	187
6.1.2.3 Criterios de exclusión.....	188
6.1.3 Protocolo de evaluación oftalmológico	189
6.1.4 Protocolo de tratamiento	191
6.1.5 Recogida de datos.....	193
6.2 Materiales	195
6.2.1 Valores cuantitativos del tejido coroideo	196
6.2.1.1 Medición del grosor coroideo.....	196
6.2.1.2 Medición del grosor del complejo de la capa coriocapilar/capa de vasos medios de la coroides	197

6.2.1.3 Medición del grosor de la capa coroidea de grandes vasos	197
6.2.1.4 Porcentaje complejo capa coriocapilar – capa vasos medios coroideos	198
6.2.1.5 Ratio complejo coriocapilar – capa de vasos medios y capa de grandes vasos	198
6.2.1.6 Volumen coroideo mediante rejilla ETDRS modificada.	198
6.2.1.7 Promedio del grosor coroideo mediante rejilla ETDRS modificada.	199
6.2.2 Valores cuantitativos del desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular.	200
6.2.2.1 Longitud transversal máxima del DEP fibrovascular.....	200
6.2.2.2 Longitud axial máxima del DEP fibrovascular.	200
6.2.2.3 Volumen DEP fibrovascular.....	201
6.2.3 Valores cualitativos del desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular.	202
6.3 Análisis estadístico	203
6.3.1 Contraste de hipótesis del grosor coroideo entre grupo de pacientes y grupo control	204
6.3.2 Contraste de hipótesis entre AV inicial y AV a los 24 meses de seguimiento en ojos con DMAE exudativa	204
6.3.3 Contraste de hipótesis de grosor coroideo entre subgrupo ojos con DMAE exudativa tipo 1 y subgrupo de ojos sanos contralaterales	205
6.3.4 Contraste de hipótesis en la correlación entre variables de grosor coroideo total	206
6.3.5 Contraste de hipótesis de grosor coroideo entre región subfoveal y región sub-DEP.....	206
6.3.6 Contraste de hipótesis en la correlación entre variables cuantitativas del DEP fibrovascular tipo 1 y grosor coroideo.	208
6.3.7 Contraste de hipótesis en la correlación entre variables cualitativas del DEP fibrovascular tipo 1 y grosor coroideo.....	209
6.3.8 Contraste de hipótesis en la correlación entre grosor coroideo y número de inyecciones intravítreas.....	209
6.3.9 Relación del grosor coroideo con la evolución de la agudeza visual durante 24 meses	210

6.4 Conflicto de intereses y consentimiento informado	211
7. Resultados	213
8. Desarrollo Argumental.....	273
8.1 Análisis descriptivo de grupo control y grupo pacientes.....	275
8.1.1 Grupo Enfermos	275
8.1.2 Grupo Control	276
8.2 Comparación del grosor coroideo entre grupo de pacientes y grupo control	278
8.3 Subclasificación de los ojos incluidos en el grupo de enfermos ...	281
8.4 Análisis de ojos afectados por neovascularización coroidea tipo 1	283
8.4.1 Evolución de la agudeza visual al inicio y final del seguimiento en el subgrupo de pacientes con DMAE tipo 1	286
8.5 Correlación de variables coroideas de espesor total	287
8.6 Comparación entre grosor coroideo sub-foveal y sub-DEP fibrovascular	290
8.7 Análisis cuantitativo del DEP fibrovascular tipo 1.....	294
8.8 Correlación entre volumen, longitud transversal y axial máxima del DEP con grosor coroideo subfoveal promedio	296
8.9 Análisis cualitativo del DEP fibrovascular tipo 1	298
8.10 Correlación grosor coroideo y número de inyecciones intravítreas	300
8.11 Evolución de la agudeza visual durante 24 meses	302
8.12 Relación entre el grosor coroideo y evolución de la agudeza visual durante 24 meses.....	304
9. Discusión	309
10. Conclusiones finales	323
11. Índice de figuras	329
12. Índice de tablas.....	335
13. Anexo	339
14. Bibliografía	351

1. Resumen

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre el grosor coroideo subfoveal y la evolución de la agudeza visual durante 24 meses en ojos diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAE-e) tipo 1.

DISEÑO: Estudio retrospectivo, longitudinal y transversal del grosor coroideo medido por tomografía de coherencia óptica de imagen profunda incrementada (EDI-OCT) en 25 ojos con DMAE-e tipo 1, tratados mensualmente con régimen de tratamiento a demanda o pro re nata durante 24 meses en la consulta de retina medica del servicio de oftalmología de Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

MÉTODOS: Veinticinco ojos de veintiún pacientes diagnosticados de DMAE-e tipo 1 en seguimiento periódico mediante exploración clínica mensual durante 24 meses y tratados con un estricto régimen pro re nata, todo paciente fue tratado ante una pérdida de visión de cinco letras o reactivación exudativa con una inyección intravítrea de 0,5 miligramos (mg) de ranibizumab. Al final del seguimiento se evaluó las características coroideas mediante imagen EDI-OCT en tomógrafo de coherencia óptica Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) y la evolución de la agudeza visual.

RESULTADOS: La evolución de la agudeza visual se relacionó con el grosor coroideo subfoveal promedio ($p < 0,001$) y con el tiempo de seguimiento, los pacientes con valores de grosor coroideo elevado presentaron un menor deterioro de la evolución de la agudeza visual.

CONCLUSIÓN: El grosor coroideo puede ser un factor protector de la agudeza visual en pacientes con DMAE-e tipo 1 tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab en régimen PRN (pro re nata) durante 24 meses.

2. Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association between the subfoveal choroidal thickness and the evolution of the visual acuity (functional results) in eyes diagnosed of exudative age-related macular degeneration (e-AMD) type 1.

DESIGN: Retrospective, longitudinal and cross-sectional study of choroidal tissue by enhanced depth image optical coherence tomography (EDI-OCT) in twenty-five eyes with e-AMD type I, treated monthly by as need regimen during twenty-four months, in the retinal medical consultant of department ophthalmology of University Hospital La Fe.

METHODS: Twenty-five eyes of twenty-one patients diagnosed with e-AMD type 1 based on clinical examination scheduled monthly during twenty-four months and treated following a strict monthly regimen PRN, every patient was treated a decreased of five letters or/and reactivation of exudative with 0,5 mg intravitreal injection of of ranibizumab. After 24 months was evaluated the choroidal characteristics studied with enhanced depth image (EDI) of Spectralis HRA + OCT device (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) and the visual acuity evolution.

RESULTS: Rate of evolution of visual acuity was associated with Mean Subfoveal Choroidal thickness ($p < 0.001$), patients with higher thickness values presenting a lower degradation rate in the evolution of the visual acuity

CONCLUSIONS Choroidal thickness may be a protective factors in visual outcome in e-AMD type I, treated with ranibizumab therapy in a strict monthly regimen PRN (pro re nata) after 24 month.

3. Abreviaturas

AEM	Agencia Europea del Medicamento
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANCHOR	Estudio: ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularization in age-related macular degeneration
AV	Agudeza Visual
cc	Coriocalilar
CCG	Capa de Células Ganglionares
CEIB	Comité Ético de Investigación Biomédica
CG	Células Ganglionares
CNE	Capa Nuclear Externa
CNI	Capa Nuclear Interna
CPE	Capa Plexiforme Externa
CPI	Capa Plexiforme Internas
CSC	Coriorretinopatía Serosa Central
DE	Desviación Estándar
DEP	Desprendimiento del Epitelio Pigmentario
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DMAE-e	Degeneración Macular Asociada a la Edad exudativa
EDCC	Eye Disease Case-Control
EDI	Imagen profunda Incrementada (<i>Enhanced depth imaging</i>)
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
FES	Framingham Eye Study

H/E	Hematoxilina/Eosina
HD-OCT	Tomografía de Coherencia Optica de Alta definición
HP-OCT	Tomografía de Coherencia Optica de Alta penetrancia
IC	Intervalo de Confianza
MARINA	Estudio: <i>Minimally classic/ occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of Neovascular Age-related macular degeneration</i>
mg	Miligramo
MLI	Membrana Limitante Interna
mm	Milímetros
MMP	Metaloproteinasas
NB	Neuroblastica
NHANES-I	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
nm	Nanometro
NVC	Neovascularización Coroidea
OCT	Tomografía de coherencia óptica (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
R	Rango
RAP	Proliferación Agiomatosa Retinina (<i>Retinal Angiomatous Prolieration</i>)
RIQ	Rango Interquartílico
SEF	Segmentos externos de fotoreceptores
SIF	Segmento interno de fotoreceptores
SOD	Dismutasa de superóxido

SS-OCT	Tomografía de Coherencia Óptica de fuente de barrido
sub-DEP	Subdeprendimiento del Epitelio Pigmentario
Sub-EPR	Subepitelio pigmentario de la retina
TBDES	The Beaver Dam Eye Study
TD-OCT	Tomografía de coherencia óptica de dominio temporal
TFD	Terapia fotodinámica con verteporfin
TRS	The Rotterdam Study
UHR-OCT	Ultra elevada resolución de tomografía de coherencia óptica
VEGF	Factor de crecimiento de endotelio vascular (<i>Vascular Endothelial growth factor</i>)
μm	Micrometro

4. Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular es una enfermedad progresiva que sin tratamiento puede evolucionar en una grave pérdida de la agudeza visual¹, el curso natural de la enfermedad es el crecimiento anómalo de los vasos coroideos hacia el espacio sub-epitelio pigmentario de la retina (sub-EPR) atravesando la membrana de Bruch y provocando una extravasación de líquido subretiniano, hemorragias y fibrosis progresiva lo que desencadena un deterioro de la visión central irreversible en el paciente². En la mayoría de los casos la enfermedad comienza a ser sintomática en el momento que existe una exudación significativa.

Es una enfermedad que se ha convertido en una patología de gran prevalencia en las sociedades desarrolladas, debido a la mejoría de la calidad de vida y el incremento de longevidad de la población, como consecuencia del envejecimiento de la retina. Las alteraciones histológicas se producen a nivel de la retina, membrana de Bruch, tejido coriocapilar, o epitelio pigmentario de la retina (EPR). El desarrollo de la neovascularización en la degeneración macular asociada a la edad se origina a partir de la formación de nuevos vasos típicamente desde la coroides, que es el eje histopatológico fundamental en la DMAEe, posiblemente son varios los cambios previos necesarios para permitir el crecimiento del tejido neovascular desde la coroides, como la disminución en el grosor o disrupción de la lamina elástica del membrana de Bruch³, que

facilita que los vasos coroideos atraviesen el defecto de la membrana y crezcan en el plano entre el EPR y la membrana de Bruch (sub-EPR, tipo 1) o entre la retina y el EPR (NVC sub-retiniana o tipo 2).

4.2. Embriología

La primera manifestación del desarrollo del ojo en el embrión aparece a los 22 días, antes del cierre neural, en forma de dos surcos poco profundos a cada lado del cerebro anterior. Al cerrarse el tubo neural, estos surcos producen unas evaginaciones a nivel del prosencéfalo, son surcos poco profundos a cada lado del cerebro anterior (surco óptico), que en pocos días dan lugar a las vesículas ópticas⁴, posteriormente las vesículas se ponen en contacto con el ectodermo superficial, induciendo los cambios necesarios para la formación del cristalino. Entre la cuarta y la sexta semana las vesículas ópticas empiezan a invaginarse formando la copa óptica que queda unida al encéfalo por el tallo óptico. Esta invaginación en forma de cáliz deja una hendidura que se cerrará progresivamente, la fisura retiniana, por la que accede la arteria hialoidea, rama de la arteria oftálmica que aporta la irrigación a la retina y al cristalino en desarrollo. La gruesa pared interna de la copa óptica, disco retiniano primitivo, dará lugar a la retina neural, que se subdivide en capa interna (*marginal enucleada*) en contacto con la placoda del cristalino y capa nuclear externa *germinativa o proliferativa*. Por otra parte, la pared externa de la copa óptica comienza a tener gránulos de pigmento melánico a partir del día 33

de desarrollo y formará posteriormente el epitelio pigmentario de la retina (EPR)^{5,6}. De la región cefálica del mesodermo se formará el tejido esclerocorneal y uveal, y de la superficie del ectodermo se origina el cristalino.

4.2.1 Embriología de la retina

La mayoría de divisiones celulares se producen en la capa externa germinativa, desde donde oleadas de células emigran en dirección al cuerpo vítreo primitivo⁷. Además, la capa germinativa proyecta unos cilios hacia la superficie de la capa del futuro EPR que desaparecerán durante la séptima semana de gestación y serán reemplazados por los precursores de los segmentos externos de los fotorreceptores durante el cuarto mes de desarrollo embrionario. Por otro lado, los axones de las células de la retina neural crecen en dirección al cerebro por medio del tallo óptico, que se convertirá en el nervio óptico⁸.

La diferenciación de las capas de la retina comienza cuando prácticamente han cesado las mitosis y tiene lugar entre la sexta semana y el octavo mes de desarrollo. Esta maduración se extiende desde las zonas internas en contacto con el humor vítreo (*zona marginal*) hacia las capas externas de la cúpula óptica, y desde el centro hacia su periferia. Las células ganglionares

de la retina y las células de Müller se desarrollan simultáneamente con la misma distribución desde el centro hacia la periferia⁹. Debido a estos movimientos celulares migratorios, en torno a la séptima semana de gestación, el epitelio neural se separa en dos capas: *neuroblástica interna* y *externa*, separadas por una estrecha banda acelular llamada *capa fibrilar transitoria de Chievitz* que desaparecerá entre la octava y décima semanas de desarrollo embrionario. Las células ganglionares, los conos, las células horizontales y algunas células amacrinas son las primeras en abandonar el ciclo celular y por tanto en madurar¹⁰. Le siguen el resto de células amacrinas y por último los bastones y las células bipolares. En el momento del nacimiento, están presentes las células ganglionares y horizontales y la mayoría de células amacrinas y conos; sin embargo, algunos bastones de la periferia, las células de Müller y algunos conos continuarán diferenciándose hasta el tercer mes de vida.

En la semana 9 de desarrollo, aparecen dos nuevas capas que rodean a la retina neural, la *membrana limitante externa* entre el EPR y la parte externa de la neuroretina, y la *membrana limitante interna* que la separa del cuerpo vítreo primitivo. Las capas definitivas de la retina adulta se pueden visualizar a partir del octavo mes y se originan de las capas

neuroblástica interna (capa de células ganglionares y células de soporte) y externa (capa de fotorreceptores).

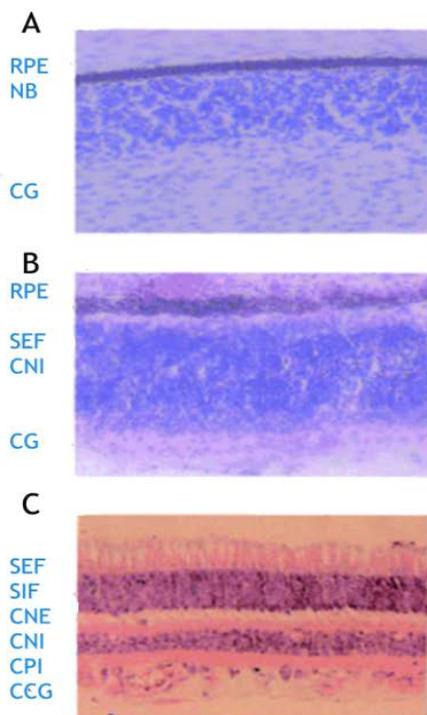


Figura 1: Imágenes de microscopía óptica de secciones transversales de la retina humana.

A: semana 8 de desarrollo embrionario, se observa el epitelio pigmentario de la retina (EPR), la capa neuroblástica (NB) y las células ganglionares (CG). B: Progresivamente aparecen los segmentos externos de los fotorreceptores (SEF) y la capa nuclear interna (CNI). C: En las últimas semanas de desarrollo embrionario podemos observar la mayoría de las capas de la retina madura; Los segmentos externos e internos de los fotorreceptores (SEF y SIF), las capas nuclear externa e interna (CNE y CNI), la capa plexiforme interna (CPI) y la capa de células ganglionares (CCG). (Imagen extraída de Gallego-Pinazo R, 2010)

La capa externa de la cúpula óptica se caracteriza por la presencia de pequeños gránulos de pigmento que recibe el nombre de capa pigmentaria de la retina. El desarrollo de la capa interna (neuronal) de la cúpula óptica es más complicado. En los cuatro quintos posteriores, la porción óptica de la retina, las células que rodean al espacio intrarretiniano se diferencian en los fotorreceptores (bastones y conos). Adyacente a la capa fotorreceptora aparece la capa del manto, la cual, lo mismo que en el cerebro, origina las

neuronas y las células del sostén, que conforman la capa nuclear externa, la capa nuclear interna y la capa de células ganglionares. En la superficie hay una capa fibrosa que contiene los axones de las neuronas de las capas más profundas. Las fibras nerviosas de esta zona convergen hacia el pedículo óptico, que va a convertirse en el nervio óptico. En consecuencia, los estímulos luminosos pasan por casi todas las capas de la retina antes de llegar a los bastones y conos. La quinta parte anterior de la capa interna, llamada porción ciega de la retina, permanece como una capa de una célula de espesor. Mas tarde se divide en la porción irídea de la retina, que forma la capa interna del iris, y la porción ciliar de la retina, que participa en la formación del cuerpo ciliar.

4.2.2 Embriología de la coroides

La coroides es la parte posterior de la úvea, que se desarrolla a partir del mesodermo y de la migración del neuroectodermo a través de la cúpula óptica, línea germinal diferente a la de retina y epitelio pigmentario, ambas derivan exclusivamente del ectodermo neuronal. Las células del mesodermo se diferencian en los vasos coroideos (*figura 2*).

El tejido coriocapilar comienza a diferenciarse entre la quinta y al sexta semana de la embriogénesis. La lámina basal del epitelio pigmentario

define sus límites como membrana de Bruch a la sexta semana¹¹. La coriocapilar define la red de vasos, posteriormente a la formación del resto de coroides. Las arterias ciliares posteriores entran en la coroides durante la octava semana de gestación, pero hasta las semana 22 no alcanzan la madurez. Los precursores de los melanocitos comienzan a migrar hacia el primordio uveal desde la cresta neuronal a finales del primer mes, pero su diferenciación comienza a partir del séptimo mes, la pigmentación de la coroides comienza en el nervio óptico y se extiende anteriormente hasta la ora serrata, completándose alrededor del noveno mes.

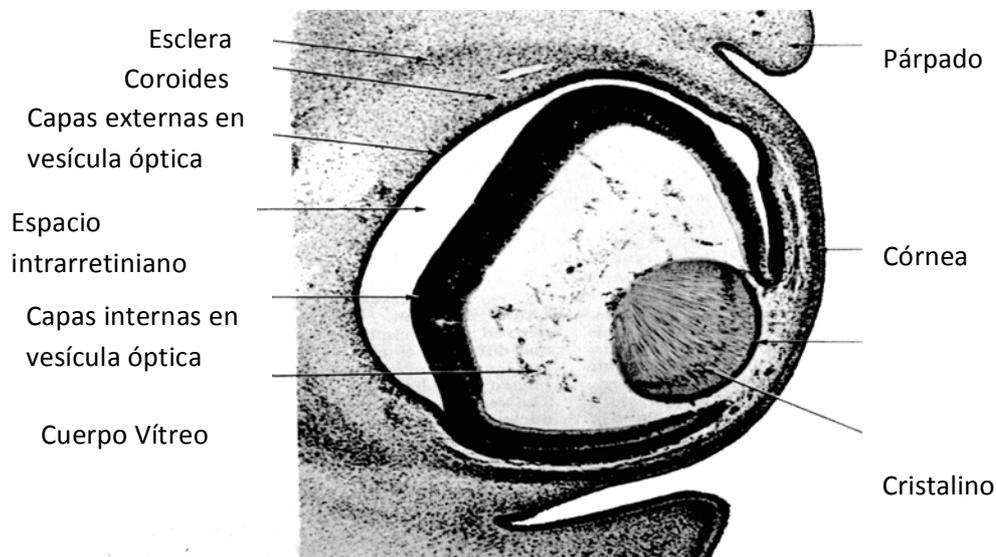


Figura 2: Imagen de microscopía de corte transversal de retina humana. En ojo de embrión humano de 41 días de gestación, se observa retina inmadura en desarrollo. Cristalino primario desprendido de la superficie y formación concomitante de tejido corneal a partir de ectodermo.

4.2.3 Embriología de la esclera

A finales de la quinta semana, el primordio del ojo está rodeado completamente por mesénquima laxo, este tejido pronto se diferencia en una capa interna parecida a la piamadre del cerebro y una capa externa comparable con la duramadre. La capa interna forma posteriormente una capa pigmentada muy vascularizada, la coroides y la capa externa se convierte en esclera que continúa con la duramadre que rodea el nervio óptico, su diferenciación se completa entorno a la semana 12.

4.2.3 Embriología del cuerpo vítreo

El mesénquima no solo rodea al primordio ocular en el exterior, sino que también invade el interior de la cúpula óptica por la fisura coroidea, formando los vasos hialoideos, los cuales, durante la vida intrauterina, irrigan el cristalino y forman la capa vascular situada en la superficie interna de la retina. Además, teje una delicada red de fibras entre el cristalino y la sustancia gelatinosa y transparente, que constituye el cuerpo vítreo. Los vasos hialoideos de esta región se obliteran y desaparecen durante la vida fetal, quedando el canal hialoideo.

4.2.4 Embriología del nervio óptico

La cúpula óptica está unida al cerebro por el pedículo óptico, que tiene en la superficie ventral un surco, la fisura coroidea. En este surco están los vasos hialoideos. Las fibras nerviosas de la retina que vuelven al cerebro se encuentran entre las células de la pared interna del pedículo. Durante la séptima semana de desarrollo, la fisura coroidea se cierra y se forma el túnel estrecho dentro del pedículo óptico. Como consecuencia del constante aumento del número de fibras nerviosas, la pared interna del pedículo crece hasta fusionarse con la pared externa. Las células de la capa interna proporcionan una red de células que sirven de sostén a las fibras del nervio óptico. El pedículo óptico se convierte así en nervio óptico. En el centro contiene una porción de la arteria hialoidea, que posteriormente se denominará arteria central de la retina. Sobre su superficie exterior, el nervio óptico está rodeado por una prolongación de la coroides y la esclerótica, que constituyen la piaracnoides y la duramadre del nervio, respectivamente.

4.3 Anatomía de la retina

4.3.1 Anatomía macroscópica de la retina

Se pueden distinguir varias regiones en la retina, desde la periferia hacia el centro.

Periférica o anterior: desde la ora serrata, adyacente a la pars plana, hasta el ecuador.

Ecuatorial: alrededor del ecuador.

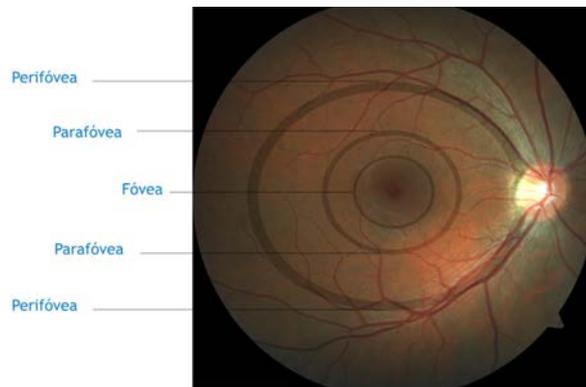
Mácula: región posterior de la retina, donde encontramos desde la periferia al centro; la perifóvea, la parafóvea y la fóvea.

MÁCULA LÚTEA (Perifóvea y parafóvea): Zona oval de un diámetro de unos 3 mm, amarillenta (por su contenido en caroteno, xantofilina, que se encuentra en las neuronas bipolares y en las células ganglionares de esa zona), cuyo centro se ubica alrededor de 1 mm en dirección temporal del polo posterior del ojo. No se observan vasos en la región macular, dado que no existen vasos de tamaño macroscópico, sino una red capilar muy bien desarrollada.

FÓVEA CENTRAL: Cavidad con forma de embudo que mide 1,5 mm, su centro se encuentra a 4 mm del centro del disco del nervio óptico, en dirección temporal y a 0,8 mm hacia abajo. El espesor de la retina está disminuido, y la pars nerviosa se compone de la capa de fotorreceptores y del citoplasma de las células de Müller, que es el centro de máxima visión y captación de colores agudos.

Los conos son más largos y delgados que el resto de la retina, sus cuerpos celulares se encuentran desplazados a la periferia, inclinados en las paredes de la fovea. La mácula lútea que rodea la fovea central representa la parte más gruesa de la retina, dado que aquí se encuentran agrupaciones de cuerpos celulares de las neuronas bipolares y las células ganglionares desplazadas.

Figura 3: Retinografía macular a color. Muestra la localización topográfica en la mácula de la fovea, la parafovea y la perifovea.



DISCO DEL NERVIO ÓPTICO: Zona de la retina donde ingresa el nervio óptico en el ojo, y se continúa con la retina. Se localiza a unos 3 mm en dirección nasal del polo posterior del ojo y levemente por encima de éste. Tiene un diámetro de 1,7 mm. El color es de rojo claro, debido a la ausencia de retina y coroides, y contrasta con la retina circundante, que es de color rojizo, careciendo de elementos sensibles a la luz, ya que se compone exclusivamente de fibras nerviosas.

PAPILA DEL NERVIO ÓPTICO: Sólo el borde del disco sobresale, como consecuencia de la gran cantidad de fibras nerviosas que se incorporan al nervio óptico, en cambio la parte más central está hundida y forma la excavación del disco, donde se observa la salida de la vena central de la retina y la entrada de la arteria central de la retina.

NERVIO ÓPTICO: No es un nervio, como tal, sino un fascículo del sistema nervioso central, formado histológicamente por sustancia blanca. Como parte integrante del cerebro esta

rodeado por una prolongación de las tres membranas encefálicas:

Duramadre, se continua con la esclera.

Aracnoides y piamadre se continúan con la coroides.

Desde la superficie interna de la piamadre parten numerosos tabiques de tejido conectivo muy vascularizado, que dividen el nervio óptico en muchos haces de fibras.

Cada uno de los nervios ópticos, contienen alrededor de 1 millón de axones, que representan las prolongaciones centrales de las células ganglionares.

4.3.2 Histología de la retina

La retina consta de 10 capas distinguibles en los cortes histológicos, que se diferencian en los preparados histológicos desde la más externa a interna en el siguiente orden:

- 1) Pars pigmentosa (epitelio pigmentario)
- 2) Capa de fotorreceptores (conos y bastones)
- 3) Capa limitante externa
- 4) Capa nuclear externa
- 5) Capa plexiforme externa
- 6) Capa nuclear interna
- 7) Capa plexiforme interna
- 8) Capa ganglionar nerviosa
- 9) Capa de fibras nerviosas
- 10) Capa limitante interna

El espesor de la retina no es constante en toda su extensión, es mayor cerca del disco del nervio óptico 230 micrometros o micras (μm) y disminuye progresivamente hasta alcanzar aproximadamente unos 100 μm en la ora serrata

En el esquema de la *figura 4* se muestra la organización histológica de la retina y con más detalle en la *figura 5*.

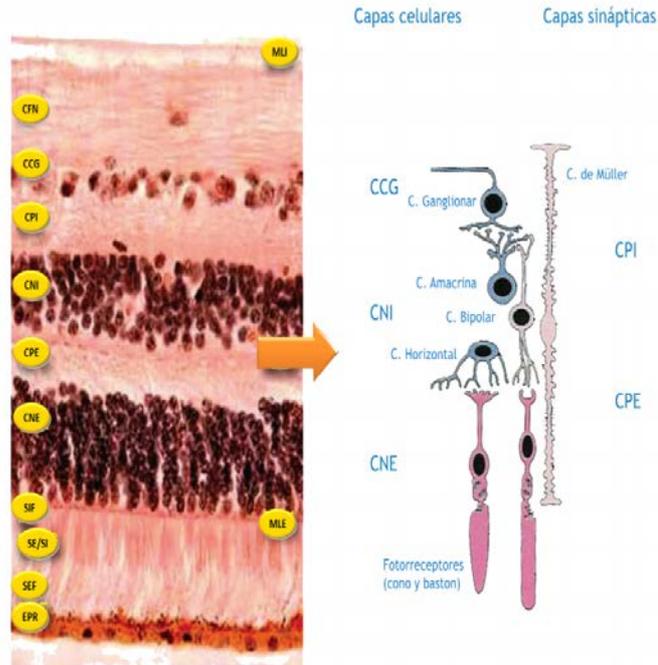


Figura 4: Representación de las 10 capas de la retina.

A la derecha, imagen histológica en la que se diferencian las 10 capas de la retina; desde las capas externas a las internas: EPR (Epitelio pigmentario de la retina), capa de los fotorreceptores donde se distinguen los SEF (segmentos externos de los fotorreceptores), la SE/SI (unión entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores), SI (segmentos internos de los fotorreceptores; MLE (membrana limitante externa); CNE (capa nuclear externa); CPE (capa plexiforme externa); CNI (capa nuclear interna); CPI (capa plexiforme interna); CCG (capa de células ganglionares); CFN (capa de fibras nerviosas) y MLI (membrana limitante interna. A la izquierda, esquema básico de la arquitectura celular de la retina, donde se distinguen tres capas celulares y dos sinápticas. *Extraída de Histología Finn Geneser, medica paramericana 2000.*

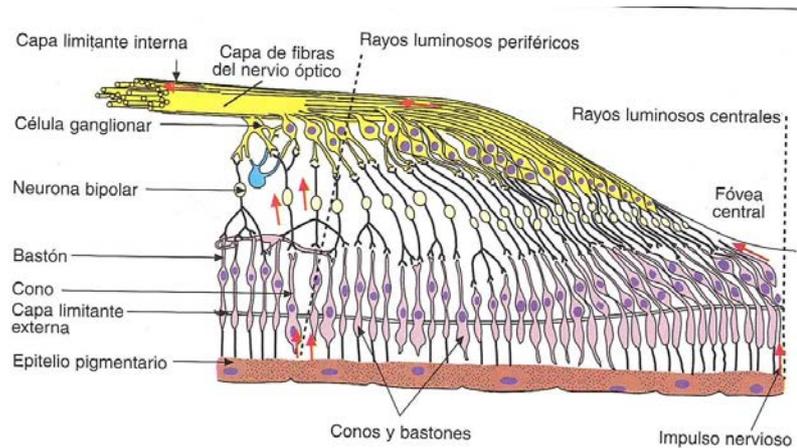


Figura 5: Dibujo de la estructura histológica de la retina a nivel de la mácula.
 Imagen extraída de *Histología Finn Geneser, medica paramericana 2000*.

4.3.2.1 Epitelio pigmentario

Es la capa más externa de la retina, descansa sobre la membrana de Bruch que la separa de la coroides. Se trata de una monocapa celular hexagonal con fuertes uniones celulares y prolongaciones en su zona apical que rodean los segmentos externos de los fotorreceptores, sin unirse a ellos. Tiene varias funciones, es la barrera hematorretiniana entre la coroides y la retina neural, esta implicada en transporte activo de metabolitos, en la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, reciclaje de los pigmentos visuales y absorción de la luz dispersa. En la *figura 6* se ilustra el complejo formado por la coroides, el EPR y los fotorreceptores¹².

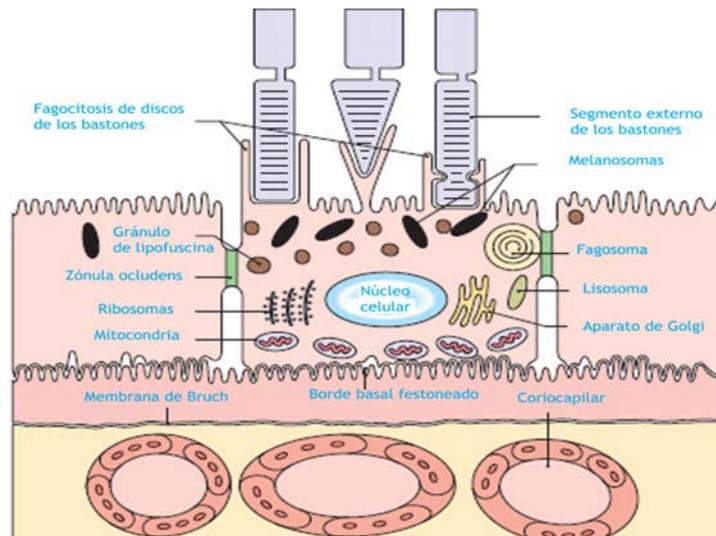


Figura 6: Esquema de la estructura formada por los fotorreceptores. Representación del EPR, la coriocapilar y estructura intracelular del EPR, con gran cantidad de organelas intenta poner de manifiesto la actividad metabólica realizada por éste. *Imagen modificada de Spalton DJ et al, Atlas of Clinical Ophthalmology. 3rd Edition. 2005 Ed. Elsevier.*

4.3.2.2 Capa de fotorreceptores (Conos y Bastones)

Existen dos tipos de fotorreceptores, los bastones y los conos. Los primeros, se encargan de la visión en condiciones escotópicas, mientras que los conos lo hacen en condiciones fotópicas y contribuyen a la visión cromática entre las prolongaciones externas de los conos y bastones, están entre el EPR y la capa limitante externa, se disponen en forma paralela y regular entre sí. Estas prolongaciones se dividen en dos segmentos de tamaño similar, uno externo y otro interno, unidos por un estrechamiento. En los bastones dicho segmento es largo y delgado, mientras que en los

conos es grueso y más corto, con un extremo afilado en dirección distal¹³, figura 7.

Segmento externo

Es la porción fotosensible de la célula, en su interior se encuentran una pila de estructuras aplanadas saculares de unos 15 nanómetros (nm) de diámetro, limitada por una membrana, los discos (aproximadamente 1000 discos por bastón). El 90% de las proteínas que rodean los discos se componen de rodopsina.

A diferencia de los bastones en los conos los discos de los segmentos externos permanecen unidos al plasmalema en toda su longitud del segmento, además de que disminuye el diámetro de los discos en dirección distal, por lo que se adaptan a la forma del cono.

Segmento interno

Se encuentran gran número de mitocondrias y organelas (retículo endoplasmático rugoso y liso, ribosomas libres, aparato de Golgi y orgánulos) que intervienen en la formación de los discos del segmento externo, es donde las proteínas son incorporadas, siendo la pila de discos empujada gradualmente en dirección distal, es decir al mismo tiempo que se forman nuevos discos en la zona proximal, se eliminan en la zona distal,

renovándose completamente la pila de discos en 10 días. En los bastones, se observan nueve túbulos dobles periféricos que atraviesan la corta porción de unión y continúan en dirección distal al segmento externo.

La vida media de los conos es superior a la de los bastones, se sintetizan de otra manera y no sufren fagocitosis, o la hacen en un grado menor que los bastones. Los bastones miden unos 120 μm con un diámetro de 1,5 μm y los conos tienen una longitud de 70 μm y un diámetro de 5 μm (siendo más cortos y más anchos).

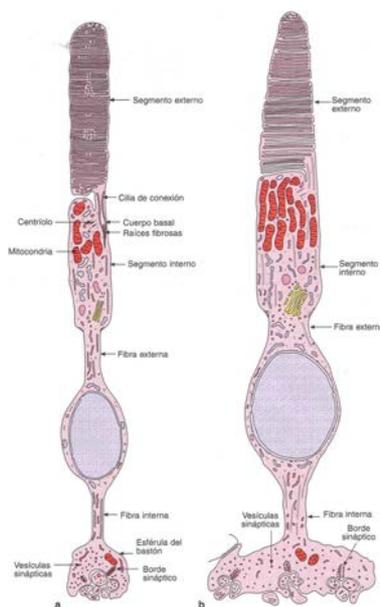


Figura 7: Dibujo de la organización estructural de los fotorreceptores.

Segmento externo que constituye la porción fotosensible ya que está compuesto por discos que contienen el pigmento visual; Cilio es la región estrechada que se une con el segmento interno, que esta subdividida a su vez en porción elipsoide, que contiene mitocondrias y porción mioide, que contiene el aparato de Golgi y ribosomas. El núcleo y región sináptica son la parte mas interna del fotorreceptor. *Imagen obtenida de Histología, Finn Gegeneser 3 edición, paramericana 2000.*

4.3.2.3 Capa limitante externa

Es una membrana muy delgada fenestrada que limita con la capa de conos y de bastones y capa nuclear externa. A través de los orificios de la membrana pasa la parte más proximal de los segmentos internos de los conos y los bastones, para establecer contacto con el resto de las células.

No es una membrana en sentido estricto pero está compuesta zonulae adhaerentes que une los segmentos internos de los conos y bastones con las células de Müller, células gliales retenidas que poseen prolongaciones citoplasmáticas muy ramificadas.

4.3.2.4 Capa nuclear externa

Contiene los núcleos de las células de conos y bastones, se comunica con los segmentos internos mediante una fibra externa, desde la parte interna del cuerpo celular, surge una fibra interna que se denomina axón del fotorreceptor, se desplaza en sentido central para establecer sinapsis con neuronas bipolares y horizontales de la capa plexiforme externa.

4.3.2.5 Capa plexiforme externa

Lugar donde se establece la sinapsis entre “los axones de los fotorreceptores”, la primera neurona en dirección central (neuronas bipolares) y células horizontales.

Esférulas de los bastones (por su forma de esfera)

Son terminales ovaes ubicadas sobre las fibra interna de los bastones (rodea el resto de fibras), que hacen contacto con neuronas bipolares y horizontales. Cada esférula forma una multisinapsis, con varias de estas prolongaciones. En cada sinapsis parcial se identifican numerosas vesículas sinápticas y un borde sináptico.

Pedículos de los conos

Son porciones terminales, con forma de pirámide, de la fibra interna de las células de conos. Son más grandes que las esférulas de los bastones, pero también están invagidas por sinapsis. Cada pedículo forma tres tipos de contacto:

Las **tríadas**, son profundas invaginaciones formadas por tres terminales, dos laterales que son prolongaciones de células horizontales y una axial que es la prolongación de una neurona bipolar invaginada o de una célula horizontal. Cada pedículo tiene gran cantidad de tríadas.

Cavidades planas de superficie basal, formadas por las células bipolares enanas planas.

Contactos **interreceptores**, conexiones con los pedículos vecinos
esférula

4.3.2.6 Capa nuclear interna

Localizados los cuerpos y los núcleos de cuatro tipos de células: células horizontales, neuronas bipolares, células de Müller, células amacrinas.

Células horizontales: Son neuronas que interconexionan con otras células a nivel de la CPE y cuyo soma se encuentra en la CNI. En los mamíferos podemos distinguir el tipo HI, con axón, cuyas dendritas contactan con los conos y los bastones y el tipo HII, en el humano con axón y en el conejo sin axón, que sólo contacta con conos.

Células bipolares: Son las células encargadas de conducir la señal desde las CPE, donde hacen sinapsis con los fotorreceptores, hasta la CPI donde conectan con las células ganglionares y amacrinas. Su soma se encuentra en la CNI. Existe clara diferencia entre las células bipolares para bastones, de las que sólo se conoce un subtipo, y las células bipolares para cono, que se subdivide en 8 o 10 subtipos dependiendo del patrón de ramificación de sus dendritas¹⁴.

Células amacrinas: Son neuronas con una gran cantidad de dendritas pero carentes de axón. Su soma asienta en la CNI. Sus terminaciones

dendríticas hacen sinapsis con otras células amacrinas, con los axones de las células bipolares y con las dendritas de las células ganglionares.

Células interplexiformes: Son neuronas cuyo pericarion se encuentra en la CNI y emite terminaciones sinápticas a ambas capas plexiformes.

Células gliales: El principal grupo celular glial de la retina lo constituyen las células de Müller. Estas células aportan un soporte estructural a la retina de forma radial, atravesando todas sus capas, y rodeando el resto de neuronas. Su soma se localiza en la CNI. Tiene importantes funciones como almacenar glucógeno y proveer glucosa a las neuronas, mantener la homeostasis y el equilibrio iónico y reciclar los aminoácidos liberados en las sinapsis. Otros tipos de células gliales son los astrocitos que se localizan en la CPI y la CCG y las células microgliales de naturaleza fagocítica.

Células ganglionares: Destaca de estas células su gran soma, localizado en la CCG, sus dendritas hacen sinapsis en la CNI como ya hemos comentado, y sus axones pasan a formar la CFN, siguiendo la

dirección hacia la papila para formar el nervio óptico. Constituye la tercera neurona de la vía óptica.

4.3.2.7 Capa plexiforme interna

Formada por un denso entretejido de prolongaciones de células amacrinas, de axones de neuronas bipolares y de dendritas de células ganglionares.

A este nivel, tienen gran protagonismo las células amacrinas, que aunque característicamente no tienen axones, sus dendritas tienen propiedades axónicas y dendríticas, por lo que sus contactos sinápticos se denominan:

Axoaxónico, se establecen con los axones bipolares. Este tipo de sinápsis forma parte de la diada (Formada por una porción presináptica del citoplasma de la célula bipolar, en que se observa un borde sináptico perpendicular a las dos sinapsis, como elemento postsináptico de la diada están constituidos por una dendrita de célula ganglionar y una prolongación de célula amacrina) en estos casos se pueden observar contacto sináptico en ambas direcciones (sinapsis recíproca).

Axosomático, intervienen los axones bipolares que establecen contacto con los cuerpos de las células ganglionares, aquí no se distingue ningún borde sináptico. Las sinapsis axosomáticas

también se establecen con cuerpos de células amacrinas, en las que se observan numerosas vesículas sinápticas en la prolongación bipolar.

4.3.2.8 Capa de células ganglionares

Contiene los cuerpos celulares de las células ganglionares, la segunda neurona en la vía óptica que va desde la retina hasta la corteza cerebral. En la mayor parte de la retina las células ganglionares forman una única capa, que se hace más densa en dirección de la mácula densa.

La mayor parte de las dendritas son emitidas por la parte del cuerpo celular orientado hacia la capa plexiforme interna, donde se reciben sinapsis de las neuronas bipolares y las células amacrinas.

En base a su morfología se clasifican en dos grupos:

Células ganglionares enanas

Poseen única dendrita gruesa, que termina en unas pocas ramificaciones cortas que rodean las axónicas terminales de una única neurona bipolar enana de las díadas. Las prolongaciones dendríticas de la célula ganglionar de una díada *suele estar apareada con una prolongación de una célula amacrina*. Cada célula ganglionar está relacionada con una sola célula

bipolar enana y dado que estas hacen contacto con un solo cono, es probable que cada célula ganglionar enana sea específica para cada cono.

Células ganglionares difusas (en parasol)

Sus cuerpos celulares son más grandes que las células ganglionares enanas y sus prolongaciones dendríticas son mucho más extendidas. Cada célula ganglionar difusa establece así contactos postsinápticos con los terminales axónicos de numerosas neuronas bipolares de conos y con neuronas bipolares de bastones.

4.3.2.9 Capa de fibras nerviosas

Formada por los axones de las células ganglionares que se dirigen hacia el disco del nervio óptico desde todas las partes de la retina. El recorrido de las fibras ópticas depende de la zona, las fibras de la porción nasal, despliegan una trayectoria radial directa, las que van desde la región macular directamente como el haz maculopapilar y las fibras que parten desde la porción temporal a la mácula recorren arcos por encima y por debajo del borde, ninguna fibra pasa sobre la fovea central.

Los axones de la capa de fibras ópticas transcurren en haces rodeados por prolongaciones de las células de Müller y por astrocitos. Las fibras son

amielínicas, lo cual les confiere la necesaria transparencia, y adquieren la mielina cuando atraviesan el disco para formar el nervio óptico.

Además de los axones y glia, en esta capa se encuentran las ramificaciones de la arteria y vena central de la retina.

4.3.2.10 Capa limitante externa

Compuesta por lo extremos internos ensanchados de las células de Müller y la correspondiente membrana basal. Mide unos 5 μm de espesor y es totalmente lisa hacia el cuerpo vítreo

4.4 Coroides

La coroides es una capa vascular rica en pigmento de color pardo ubicada entre la esclerótica y la retina que por su rica vascularización se asemeja al corión fetal. Se compone de una parte anterior, diferenciada en el cuerpo ciliar e iris, y una parte posterior.

En la parte anterior se continúa a través de la ora serrata con el cuerpo ciliar, mientras que el parte posterior termina en el nervio óptico, con el que está muy unido, ya que es la continuación con el tejido conectivo óptico, prolongándose con la pioaracnoides. En su parte externa, la coroides está unida de forma laxa con la esclerótica pero internamente está fuertemente unida al epitelio pigmentario de la retina.

La coroides es un tejido que principalmente esta compuesto por vasos sanguíneos, pero también por tejido conectivo, pigmento y neuronas intrínsecas del tejido conectivo. El tejido coroideo se une a la esclera por filamentos de tejido conectivo, que son fácilmente separable creando un espacio potencial entre ellos, el espacio supracoroideo.

4.4.1 Histología de la coroides

La coroides es la porción posterior de la úvea responsable de la nutrición de la retina externa, su grosor medio es de 0,25 mm y esta formada por tres capas de vasos. La estratificación clásica de la coroides desde las capas internas hasta las externas se dividen en: **capa coriocapilar** (vasos pequeño calibre), **capa de Staller** (capa intermedia de vasos de calibre medio) y **capa de Haller** (capa externa de vasos de gran calibre), los límites entre las capas de la coroides son difusos, siendo difícil la determinación, (figura 9 y 10).

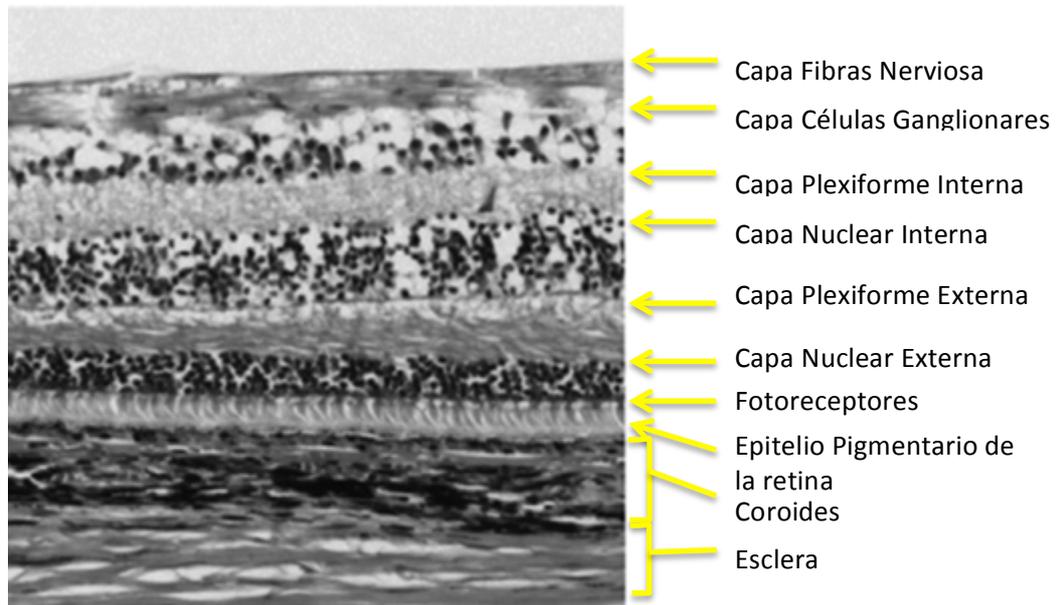


Figura 8: Imagen de corte histológico de espesor completo de retina y coroides. Región macular en un donante sano, preparación de la muestra con hemtoxilina/eosina (H/E) magnificado a x40

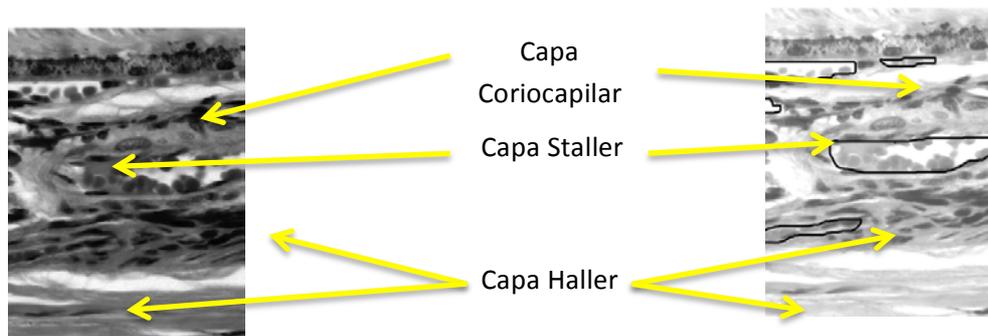


Figura 9: Imagen de corte histológico de coroides.

Preparación histológica (x 60) H/E de las tres capas de coroides clasificadas en función de calibre de los vasos corioides. Imágenes obtenidas de Branchini LA et al. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 2013 Sep;120(9):1901-8.

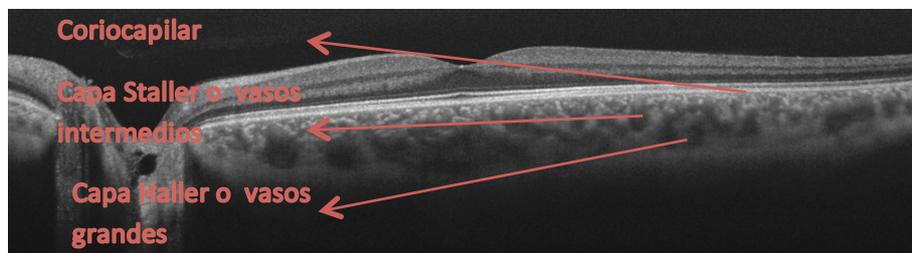


Figura 10: Imagen de corte longitudinal de EDI-OCT.

Región foveal en ojo izquierdo de varón sano de 25 años, permite la visualización de la coroides y la estratificación de las diferentes capas formada por vasos de distinto calibre y orientación. La capa externa de la coroides formada por los grandes vasos o capa de Haller, son vasos con espacios hiporreflectivos homogéneos en un medio de tejido heterogéneo con un grosor medio en pacientes sanos de 204,3 μm . La estructura más interna en contacto con la membrana de Bruch es la capa coriocalilar, de difícil diferenciación por OCT con la capa intermedia, (vasos medios o capa de Staller), ambas capas tienen un grosor promedio de 52,9 μm . Imagen cedida departamento de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

4.4.2 Flujo sanguíneo de la coroides

Aproximadamente el 95 % del flujo sanguíneo en el ojo corresponde a la úvea de la cuál más del 70 % fluye en el tejido coroideo¹⁵. La principal función es aportar el oxígeno y los metabolitos a la retina externa y epitelio pigmentario de la retina (EPR) ya que las demandas energéticas de la retina son muy elevadas debido a la alta densidad mitocondrial en la retina externa, lo cual convierte a la coroides en el tejido con mayor densidad de oxígeno por unidad de peso¹⁶, como resultado el contenido en oxígeno de la sangre venosa es tan solo un 2% inferior al de la sangre arterial.

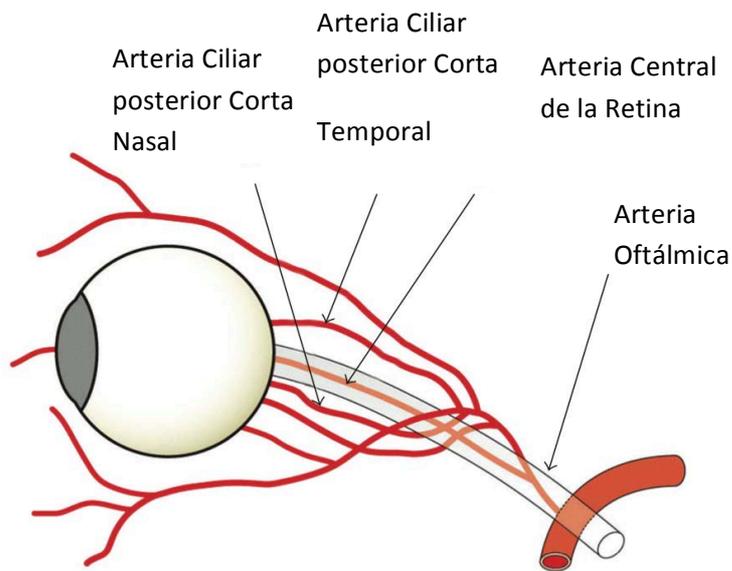


Figura 11: Dibujo de anatomía de ramas posteriores de la arteria oftálmica.

La arteria oftálmica es la primera rama de la arteria carótida interna, de la que nacen las ramas que forman la arteria central de la retina y las arterias ciliares posteriores largas y cortas, (*figura 11*). Las variaciones anatómicas de las arterias retinianas son diversas, aunque en aproximadamente el 90% de los ojos, la coroides posterior esta irrigada principalmente por dos ramas de la arteria ciliar posterior corta, que son la arteria ciliar posterior corta medial y la arteria ciliar posterior corta lateral. La parte anterior de la úvea esta vascularizada por las arterias ciliares posteriores largas.

La arteria central de la retina ingresa en el nervio óptico a 1 centímetro por detrás del globo ocular, se divide justo antes de aparecer en el disco del nervio óptico en una rama superior y otra inferior, que se divide a su vez en ramas nasal y temporal, tanto a nivel superior como inferior (*figura 12*). Las ramificaciones tienen lugar en la capa de fibras nerviosas, muy cerca de la limitante interna, durante su recorrido emiten arteriolas, que ingresan en profundidad en las capas internas de la retina bajo la forma de una red capilar muy densa. Histológicamente la arteria central de la retina y sus ramificaciones principales son pequeñas arterias musculares. Las ramas arteriales o arteriolas que emiten son arterias terminales, dado que no hay anastomosis entre las ramificaciones, ante una obstrucción, se pierde

la irrigación de la zona correspondiente, produciéndose daños irreversibles al cabo de 1-2 horas.

En el tejido coroideo no existe un sistema de vasos linfáticos como en otras especies animales, en su defecto hay una red de macrófagos con marcadores específicos del endotelio linfático. Los vasos de la coroides se caracterizan por la ausencia de fibras musculares lisas en sus paredes, lo que asegura una estabilidad del flujo sanguíneo sobretodo en el área subfoveal. La coroides humana tiene neuronas coroideas intrínsecas, sobre las que se ha teorizado con un posible papel en la autorregulación del flujo coroideo¹⁷ (figura 12).

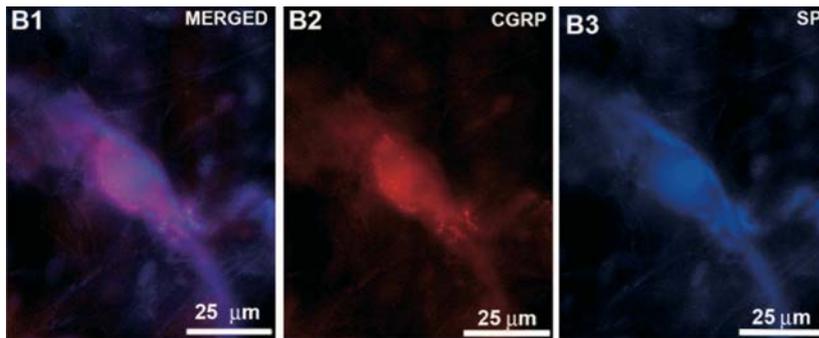


Figura 12 Imagen de inmunofluorescencia en coroides humana
Marcado fluorescente para péptido relacionado con el gene de la calcitonina y sustancia P, moléculas expresadas por tejido neuronal. *Figura obtenida en De Hoz R et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide intrinsic choroidal neurons in human choroidal whole-mounts. Histol histopathol. 2008; 23: 1249-1258*

El **tejido coriocapilar** forma la capa de la coroides más interna, es una red densa de vasos pequeños con una luz transversal ligeramente superior a los vasos capilares típicos. La zona distal está organizada en unidades de irrigación denominados lóbulos, son estructuras altamente polarizadas, con una cara interna con abundantes atenuaciones de la pared denominadas fenestraciones, su formación esta directamente relacionada con la actividad de isoformas solubles de VEGF¹⁸.

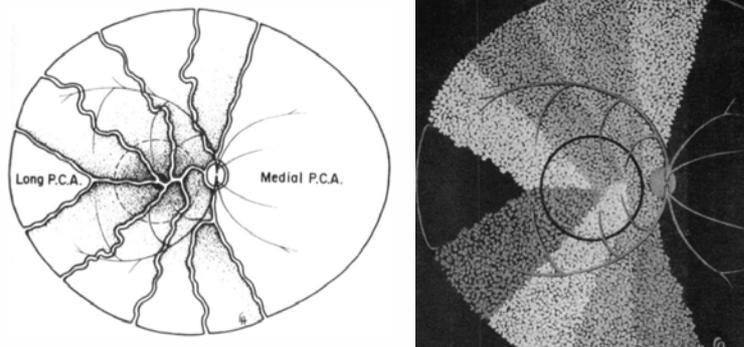


Figura 13: Distribución de arterias ciliares cortas posteriores temporales. *Imagen obtenida de In vivo Choroidal Circulation and its Watershed Zones. HAYREH SS.*

El retorno venoso coroideo principalmente es drenado por el sistema vorticoso, en la mayoría de la población son cuatro las venas vorticosas de drenaje, pero el número puede variar en un rango de entre 3 y 8¹⁹.

A partir del análisis estructural mediante análisis con microscopía electrónica de barrido²⁰, se ha demostrado que la arquitectura lobular no coincide con la observada mediante angiografía. Las arterias y las venas de drenaje en la coroides no tienen el mismo curso, el segmento de irrigación arterial no coincide con el segmento de drenaje venoso, por lo que la irrigación lobular de la capa coriocapilar se podría dividir en dos modelos: anatómico y funcional (*figura 13 y 14*).

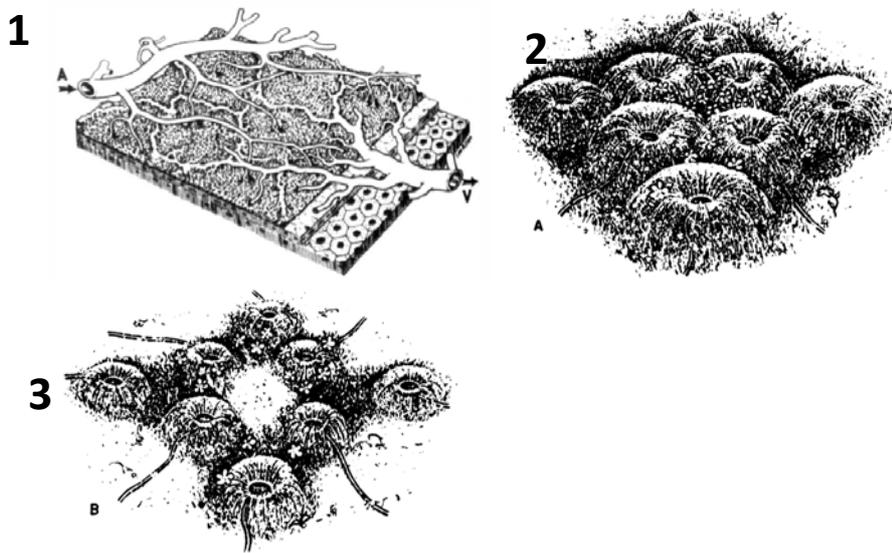


Figura 14: Representación esquemática del patrón de nutrición coriocapilar. A= arteriola V=Vena coroidea. 2-3. Zona funcional, describe áreas de irrigación por arteriolas coroideas. *Reproducido de Segmental nature of the choroidal vasculature. Hayreh SS; Brit J Ophtal. (1975) 599 631*

Lóbulo anatómico: formado por vénula central que drena el flujo de las arteriolas periféricas que lo irrigan.

Lóbulo funcional: arteriola principal que aportan flujo sanguíneo y vénulas que recogen el retorno venoso.

Las características anatómicas descritas hace que la vascularización coroidea tenga unas característica propias, las arteriolas coroides no tienen anastomosis entre ellas, sino que se comportan como arteriolas terminales y el flujo de la irrigación coriocapilar varia en función de la diferencia de presión de gradientes (*figura 16*).

Hayreh y colaboradores tras estudiar el comportamiento de difusión de la fluoresceína en el tejido corioideo (*figura 15*), en los tiempos precoces se observa áreas con una extravasación del colorante más rápido que en las zonas adyacentes, definido como las zonas de puntos de inflexión (*watershed zones*).

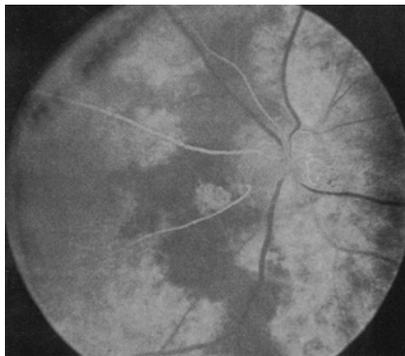


Figura 15: Angiografía fluorescínica. Muestra la vascularización coroidea en paciente de 66 años diagnosticado de embolia central de la retina, se observa sectores de vascularización coroidea lobular en zona temporal y nasal con sector intermedio sin irrigación del contraste. *Segmental of the choroidal vasculature. Hayreh SS; Brit J Ophtal. (1975) 599 631.*

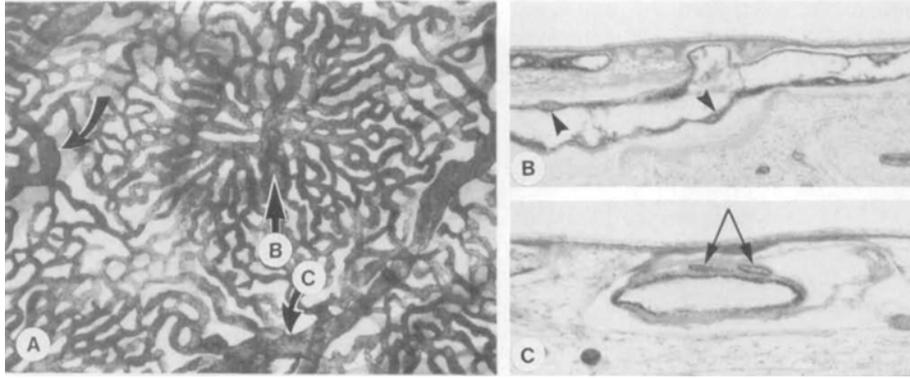


Figura 16: Fotografía de arquitectura de la vascularización coroidea. Se muestra las diferentes estructuras de lóbulo (A), vénula fecha "B" arteriolas fechas "C" . Figura B muestra comunicación entre coriocapilar y vénula postcapilar, los punteros muestran los núcleos de células endoteliales (ácido Schiff y hematoxilina). Figura C muestra arteriola precapilar. Foto original de *High-resolution Histologic analysis of the human choroidal vasculature*, D. Scott McLeod *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35:3799-3811.

La zona de punto de inflexión es una franja que se extiende a unos milímetros al lado temporal del nervio óptico, en sentido vertical, siendo el límite de las zonas irrigadas por las arteria ciliar posterior corta medial y temporal, lo cual ocurre en un 60% de los pacientes estudiados ²¹.

4.4.3 Estructuras coroideas en la tomografía de coherencia

Las técnicas que mejoran la calidad de imagen en la tomografía de coherencia óptica como, alta definición o *High Definition* (HD-OCT), Imagen profunda incrementada o *Enhanced depth imaging* (EDI-OCT) y fuente de barrido o *Swept Source* (SS-OCT), han facilitado la visualización de todas las capas de la coroides, aunque no con la suficiente nitidez para determinar los límites entre la capa de Haller y Staller, o analizar con detalle la estructura coriocapilar ya que esta compuesta por pequeños capilares muy próximos entre ellos, que a través de la OCT son descritos como puntos hiperreflectantes correspondientes a las arteriolas y vénulas analizada transversalmente. De hecho, la medición de su diámetro mediante calibrador es entorno a 50 μm , (vénulas 35-95 μm y arteriolas 30-85 μm)²².

Motaghiannezam²² ha relacionado las estructuras analizadas por SS-OCT en tres voluntarios sanos con imágenes de microscopía electrónica de barrido (*figura 17*), a nivel de los vasos de la capa coriocapilar el diámetro fue inferior en 15 μm respecto al obtenido por OCT, el resto de vasos (vasos de mediano, gran tamaño y supracorio-capilar) las correlaciones fueron semejantes.

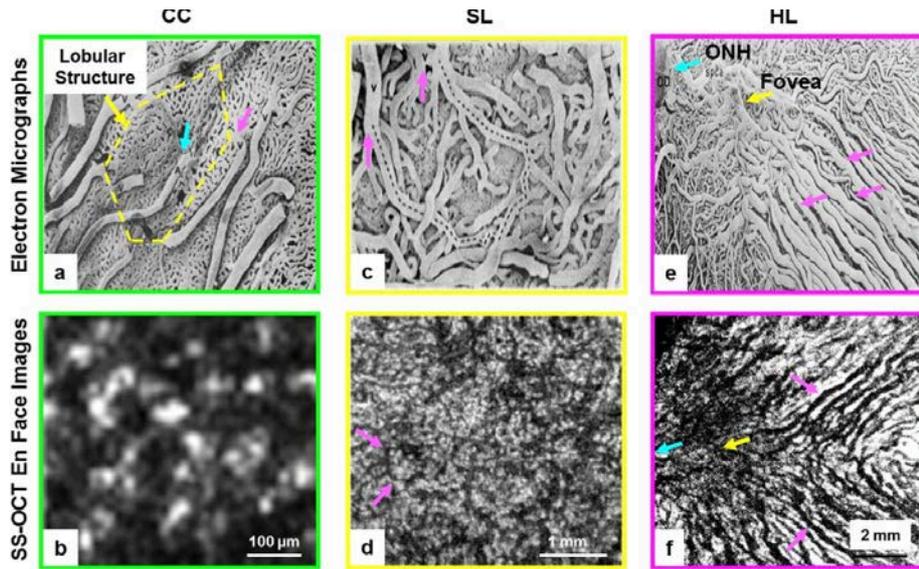


Figura 17: Imágenes de escáner de microscopía electrónica.

Imágenes A-B, evalúa la capa coriocapilar, en la imagen A se observan la estructura lobular, arteriola en azul y vénula en rosa. C-D, capa de Staller, vasos de mediano tamaño señalados por flechas magenta. E-F capa de Haller, visualiza grande arterias y venas. *Imagen obtenida de Motaghianezam R, et al. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:2337-2348.*

4.4.4 Regulación del flujo sanguíneo de la coroides

La coroides tiene el flujo sanguíneo más alto por peso de todo el cuerpo humano, entre 20-30 veces superior al de la retina²³, la presión sanguínea coroides desciende en un 75 % desde las arterias ciliares posteriores cortas hasta la circulación cororiocapilar²⁴.

La regulación del flujo coroides es controvertida, probable el flujo sanguíneo coroides pueda variar con los cambios de presión intraocular, presión de perfusión²⁵, producción de óxido nítrico endógeno²⁶ o segregación de productos vasoactivos por la células ganglionares coroides²⁷ aunque no se ha definido un sistema de autorregulación de flujo en la coroides²⁸, varios estudios han sugerido que la coroides tiene cierta capacidad de regulación durante los cambios de presión de perfusión^{29 30 31}.

La ausencia de un mecanismo de regulación de flujo sanguíneo definido probablemente sea debido a que el flujo sanguíneo coroides es mucho más elevado que en cualquier otro tejido, además de la baja proporción de extracción de oxígeno, lo que implica que un bajo flujo de sangre en la coroides mantenga de manera satisfactoria las necesidades metabólicas de la coroides y el epitelio pigmentario.

4.4.5 Anatomía de la Esclera

La esclera tiene un grosor de 1 mm alrededor del polo posterior del nervio óptico y de 0,3 mm debajo de las inserciones de los rectos, teniendo un promedio de grosor de 0,5 mm entorno al ecuador. La esclera se organiza en tres capas: epiesclera externa, estroma escleral y lamina interna fusca.

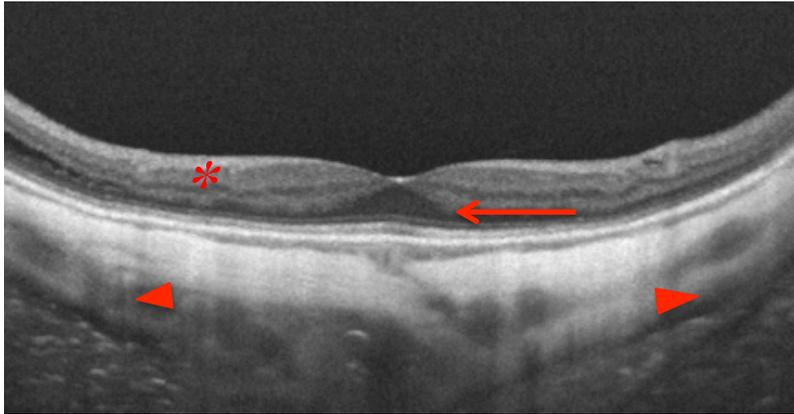


Figura 18: Tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT). Paciente de 92 años con atrofia coroideo asociado a la edad, lo que permite una mayor calidad de la señal incrementado la nitidez de las estructuras posteriores como el perfil escleral (asterisco), Arteria ciliar posterior corta temporal (flecha) o grasa periorbitaria (triángulos). *Imagen cedida por unidad de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.*



Figura 19: Imagen de microscopía de transmisión de electrones en esclera. Se observa las fibras de colágeno paralelas y entrelazadas, con espacios entre ellas. F = fibroblasto, MF = microfibra. *Imagen obtenida de Komai et al. The three dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera, IOVS 32,8:1991*

La **superficie episcleral** es un tejido conectivo que contiene melanocitos, fibroblastos, linfocitos, y numerosos vasos sanguíneos.

El **estroma escleral** es la porción mas gruesa de la esclera y esta compuesto por un entramado de fibras de colágeno con numerosas fibras elásticas, matriz extracelular y fibroblastos.

Lamina fusca, es la capa más interna, puede distinguirse por color marronáceo debido a la presencia de numerosos melanocitos, se mezcla con la supracoroides y la lámina supraciliar del tracto uveal.

La esclera es un tejido avascular fibroso a excepción de los vasos del plexo vascular de la epiesclera y el plexo vascular interescleral localizado posterior a limbo. Numerosos canales atraviesan el tejido escleral a través de los cuales penetran los nervios ciliares, las arterias ciliares posteriores cortas y largas, las arterias ciliares anteriores y el vortex venoso.

4.4.6 Coroides en pacientes sanos

La estandarización de grosor coroideo en pacientes sanos es un análisis más complejo que el de la retina interna³², la variabilidad del grosor coroideo depende directamente de numerosos factores como la edad, longitud axial, etnia o agudeza visual³³. Analizando y comparando el grosor coroideo de los diferentes grupos controles en los últimos estudios publicados respecto a la influencia de la coroides en diferentes enfermedades, se ha obtenido un rango de promedios que oscila desde 372 +/- 120 μm hasta 203+/-86. **TABLA 1**

Tabla 1: Revisión del grosor coroideo en el grupo control de estudios analíticos mediante tomografía de coherencia óptica en tejido coroideo en diferentes poblaciones. Ver en página siguiente 

ARTICULO	Técnica	Autor	Revista	Fecha	Grosor coroides de grupo control	Edad media grupo control	Número de ojos
Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy	HP-OCT	Sato	Retina	13-feb	372 +/- 120 µm	53,9 +/- 12,7	35
Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular AMD, 12 month	SS-OCT	Yamazaki	Ophthalmol	12-ago	237 +/- 80 µm	70 +/- 7,7	
Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy	SS-OCT	Yoshimura	Ophthalmol	12-ago	233 +/- 67 µm	62,1 +/- 15,4	17
Macular choroidal thickness and volume in eyes with angiod streaks measured by SS-OCT	SS-OCT	Abdallan	Am j Ophthal	12-jun	254,8 +/- 76 µm	67,4 +/- 13,2	20
Reproducibility of choroidal thickness measurements across three SD-OCT	Cirrus Spectralis RTVue	Duker	Ophthalmol	12-ene	347,51 +/- 94 µm 347 +/- 98 µm 337 +/- 89 µm	35,2	28 28 28
Retinal and Choroidal Thickness in Early AMD	EDI-OCT	Wood	Am j Ophthal	11-dic	213 +/- 63 µm	67,6 +/- 5,4	16
subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with CSC	EDI-OCT	Maruko	Retina	11-ago	248 +/- 74 µm	55,6	177
Macular choroidal thickness and volumen in normal subjects measured by SS OCT	SS-OCT	Hirata	IOVS	11-jul	203 +/- 86,1 µm	64 +/- 2,7	31
Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in EDI and HP OCT	EDI - OCT HP-OCT	Ikuno	IOVS	11-jul	286 +/- 81 µm 296 +/- 74 µm	37,6 +/- 9,6	12
Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age related macular degeneration	EDI - OCT	Chung	Ophthalmol	11-may	224,8 +/- 52,9 µm	71,8 +/- 8,2	20
The effects of sidenafilo citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography	EDI-OCT	Şuşhma	Reina	11-feb	334 +/- 57 µm	30 +/- 4,5	8
Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease	EDI-OCT	Fong	Reina	11-mar	283 µm	39,3	6
Three dimensional 1060 nm OCT, choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients	HP-OCT	Drexler	IOVS	10-oct	341 +/- 95 µm		
Choroidal thickness in healthy japanese subjects	SS-OCT	Ikuno	IOVS	10-abr	345 +/- 111 µm	39,4 +/- 16	43
Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy	EDI - OCT	Imamura	Retina	09-oct	287 +/- 76 µm	52,9 +/- 21,3	
A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes	EDI-OCT	Spaide	Am j Ophthal	09-may	287 +/- 76 µm	50,4	54

El primer estudio de medición de grosor coroideo en población sana fue en voluntarios sanos usando la técnica imagen profunda incrementada (Enhanced Depth Imaging EDI-OCT), analizaron 54 ojos, inferior a 6 dioptrías, con un promedio de edad de 50,4 años y describieron un grosor coroideo de 287 μm , consiguiendo identificar los límites coroideos en todos los pacientes, el incremento de la edad de los pacientes se correlacionó significativamente con una disminución del grosor coroideo, hallando un descenso de 15,6 μm cada década de vida³⁸.

Estudios posteriores han analizado el grosor coroideo en diferentes pacientes y con diferentes métodos, *Ikuno*³⁶ evaluó 86 ojos en pacientes japoneses no miopes mediante SS-OCT, con un promedio de 39,4 años y un grosor coroideo subfoveal de 354 μm , describiendo un descenso del grosor coroideo en 14 μm cada década. No obstante el promedio de grosor coroideo varía ampliamente en diferentes estudios, desde 203,6 μm en 31 pacientes con promedio de edad de 64,6 años hasta 347 μm en 28 ojos con un promedio de edad de 35,2 años.

Dependiendo del grosor coroideo, la capacidad de determinar el límite esclerocoroideo varía y por tanto el porcentaje de pacientes en los que se puede determinar, con la utilización de HD-OCT (Cirrus, Zeiss) *Manjunath* y

colaboradores pudieron medir el espesor coroideo en el 74 % de 34 ojos analizados⁴⁵. En nuestra serie de 94 ojos de 47 pacientes el 73,4 % de ojos evaluados con Spectralis; Heidelberg Engineering, 48,23 % de los examinados con HD-Cirrus; Carl Zeiss Meditec, se pudo determinar la interfase esclero/coroidea⁵³. Dependiendo de la capacidad técnica de la tomografía óptica, la edad del paciente o la patología del paciente varía la sensibilidad de determinar el grosor coroideo.

4.4.7 Factores poblacionales directamente relacionados con el grosor coroideo

Los estudios poblacionales realizados hasta la fecha sobre el grosor coroideo han demostrado una correlación negativa con la edad (*figura 21*), con la longitud axial (*figura 20*) e indirectamente con el error refractivo (*figura 19*)^{34, 35, 36, 37}.

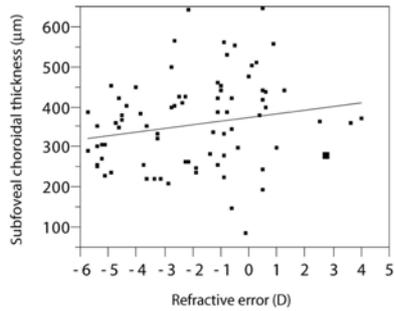


Figura 20: Correlación lineal entre error refractivo (RE) y grosor coroideo subfoveal. ($p = 0.086$, $y = 9.3 \times 373.4$; $R^2 = 0.046$). Figura obtenida, Ikuno Y, et al. *Choroidal thickness in healthy japanese subjects. Invest ophthalmol Vis Sci.* 2010 ; 51 :2173-2176

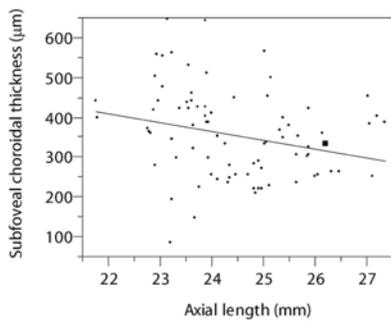


Figura 21. Correlación lineal entre longitud axial (AL) y grosor coroideo subfoveal. Se describe una correlación significativa negativa ($p < 0.05$, $y = - 22.0 \times 892.0$; $R^2 = 0.06$). Figura obtenida, Ikuno Y, et al. *Choroidal thickness in healthy japanese subjects. Invest ophthalmol Vis Sci.* 2010 ; 51 :2173-2176

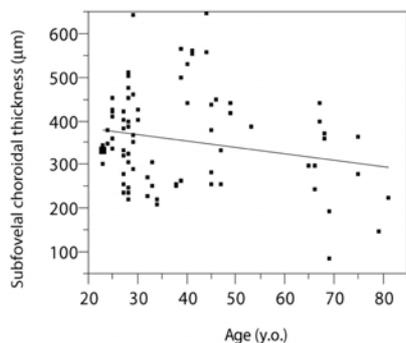


Figura 22: Correlación lineal entre edad y grosor coroideo subfoveal.

La correlación lineal es negativa ($p = < 0.07$, $y = - 1.4 \times 410.6$; $R^2 = 0.04$). *Figura obtenida, Ikuno Y, et al . Choroidal thickness in healthy japanese subjects. Invest ophthalmol Vis Sci. 2010 ; 51 :2173-2176*

La disminución de grosor coroideo con la edad probablemente es debido a la pérdida de tejido coriocapilar, y al descenso del diámetro de los vasos sanguíneos, mostrándose una relación inversa, con el incremento de la edad, la regresión lineal de los datos recogidos calculó una pérdida de 15.6 μm por cada década de la vida (*figura 23*)³⁸.

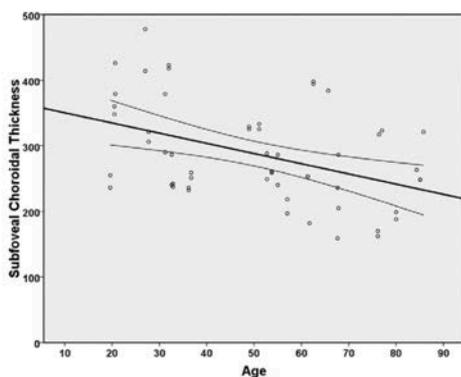


Figura 23: Correlación lineal entre grosor subfoveal y edad.

La población estudiada es de 54 ojos de pacientes sanos, la edad media fue 50.4 años (rango 19 y 85 años). El grosor subfoveal fue de 366 μm - 1.56 x la edad en años ($p 0.001$). Las líneas de tendencia mostraron el 95 % de intervalo de confianza. *Imagen obtenida de Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. Am J Ophthalmology. 2009 May;147(5):811-5.*

4.4.8 Asimetría natural del grosor coroideo

Son numerosos los estudios que han confirmado el hallazgo descrito por Margolis and Spaide³⁸, respecto a que la coroides nasal es estadísticamente más delgada que la temporal (*figura 24*), con un grosor medio en su estudio de 145 μm a 3 mm nasal de la fovea y 261 μm en 3 mm en orientación temporal. Posteriormente se describió un adelgazamiento mayor en los sectores inferiores a la fovea respecto a los superiores³⁹.

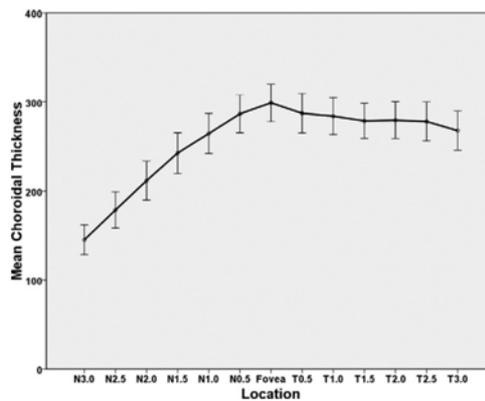


Figura 24: Promedio de grosor coroideo dependiendo de localización. Representación gráfica que muestra la media del grosor coroideo en diferentes puntos de localización en el eje horizontal en intervalos de 500 μm desde 3 mm nasal a 3 mm temporal en serie de 54 ojos normales. Las barras representan la desviación estándar. *Imagen obtenida de Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. Am J Ophthalmol. 2009 May;147(5):811-5.*

4.5 Exploración de la retina con OCT

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un técnica no invasiva que aporta con gran resolución cortes del espesor de la retina y del nervio óptico. Desde su desarrollo en la década de los noventa han ido optimizándose progresivamente (*figura 25*), siendo hoy en día una prueba de imagen básica en la práctica oftalmológica.

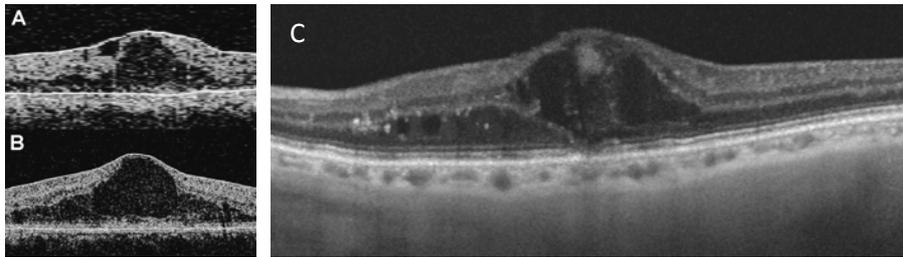


Figura 25. *Imágenes de edema macular quístico con diferentes técnicas OCT. Tomografía de coherencia óptica de dominio temporal (Time Domain, TD-OCT) (A). OCT de dominio espectral (Spectral Domain, SD-OCT) (B). OCT de dominio espectral con imagen profunda incrementada (Enhanced Depth Imaging Spectral Domain, EDI-SD-OCT) (C) técnica con la que se mejora la nitidez de las diferentes capas de la retina y coroides. Imagen cedida por unidad de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.*

La OCT se fundamenta en la utilización de una fuente de luz que divide el haz luminoso en dos haces, uno es considerado de referencia y el otro incide en el tejido a estudio para posteriormente poder medir la reflectividad de las diferentes estructuras del mismo, ya que las longitudes

de onda que se dispersan interfieren con el haz referencia, pudiendo construir el perfil de profundidad del tejido a partir del patrón de interferencia de las dos ondas⁴⁰. El principio físico descrito se fundamenta en los siguientes conceptos:

- **Coherencia óptica** es la correlación de una onda de luz con otra.
- **Coherencia temporal** es correlación de una onda con otra generada en diferente tiempo.
- **Longitud de coherencia** es la distancia que la luz recorre durante el tiempo de coherencia.

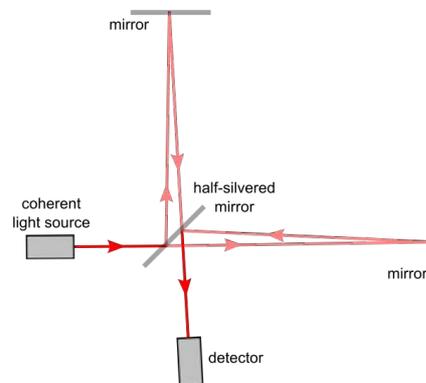
4.5.1 Principio de dominio temporal en OCT

Es posible fragmentar el haz de luz en una rama de referencia y en otra rama de muestra, con una longitud de coherencia corta, la trayectoria de onda puede ser la misma o variar ligeramente, en caso de variación es detectado por el interferómetro. La mayor ventaja que presenta el dominio temporal es la relativa sencillez de procesamiento de datos, como desventaja es que la iluminación del haz solo analiza la profundidad de un punto del tejido.

4.5.2 Principio de dominio espectral en OCT

Es el resultado de la interferencia de coherencia de la luz, que variará la luminosidad dependiendo de la relación de los dos haces luminosos, si los dos haces luminosos tienen ligeras diferencias entre ellos la nueva interferencia generada será detectada. Usando longitud de coherencia corta que interfieran en varias profundidades del tejido se obtiene un rango de frecuencias que dependerá de la profundidad de la reflexión.

Estructuras profundas tienen una mayor discordancia de la trayectoria de la onda, que produce una interferencia en la señal producida por altas frecuencias. Las variaciones en frecuencias y señales son detectadas simultáneamente. Utilizando un transformador de Fourier, es posible determinar dónde y cómo de fuerte son las diferencias de reflectividad en el brazo de la muestra (figura 26).



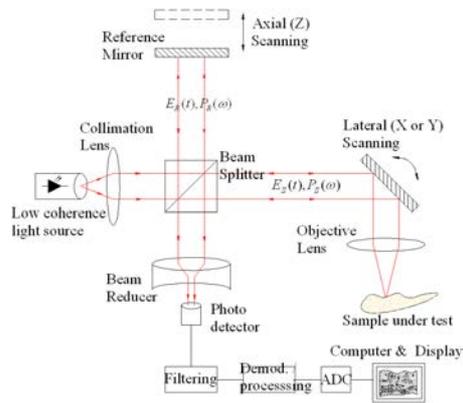


Figura 26. Componentes del tomógrafo de coherencia óptica.

Fuente de luz de coherencia (coherent light source), al incidir sobre un espejo o separador de haz (beam splitter) que divide el haz de luz en dos, un haz es considerado como referente y el otro incide sobre la muestra a estudio, posteriormente entre ambos haces luminosos se analiza la difracción por un detector para poder generar una señal digital. http://en.wikipedia.org/wiki/Optical_coherence_tomography

La OCT basada en detectores de dominio temporal, consiguen realizar 400 escáneres axiales por segundo (A-scans) con una resolución axial de 8-10 μm . La diferencia técnica respecto a la de dominio temporal, ha sido la capacidad de detectar la reflectividad luminosa simultáneamente a través de un interferómetro, con una mayor velocidad de espectrometría, permitiendo alcanzar entre 20000 y 52000 A-scans por segundo, con una resolución de 5-7 μm del tejido analizado^{40, 41}.

La tecnología de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral existen dos tipos de espectrofotómetros de Fourier:

- Tomografía óptica de dominio espectral, *spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT)*
- Tomografía óptica de dominio de fuente de barrido, *swept source optical coherence tomography (SS-OCT)*

Son sistemas que utilizan diferente fuente de luz y método de detección, pero no necesariamente diferente longitud de onda⁴². En el sistema SD-OCT utiliza una fuente de luz con baja longitud de onda y la medición del espectro de interferencia se realiza mediante un espectrómetro con una línea de alta velocidad. SS-OCT emplea una fuente de luz con frecuencia de barrido y detectores que miden la interferencia resultante en función del tiempo⁴³. La limitación de la tecnología SD es que los tejidos profundos producen una señal de frecuencia elevada, siendo su clasificación y detección no lineal, las frecuencias elevadas están mezcladas con las de baja frecuencia para su medición, además la sensibilidad de detección disminuye con el incremento de la frecuencia, lo que provoca un descenso en la sensibilidad en la resolución de los tejidos profundos.

4.5.3 Enhanced Depth Imaging (EDI-OCT) -Imagen profunda incrementada-

La técnica EDI se fundamenta en aproximar las estructuras coroideas al punto de mayor sensibilidad de análisis, (punto de demora cero), lo cual incrementa la calidad de visualización de la coroides hasta la esclera⁴⁴ (figura 27).

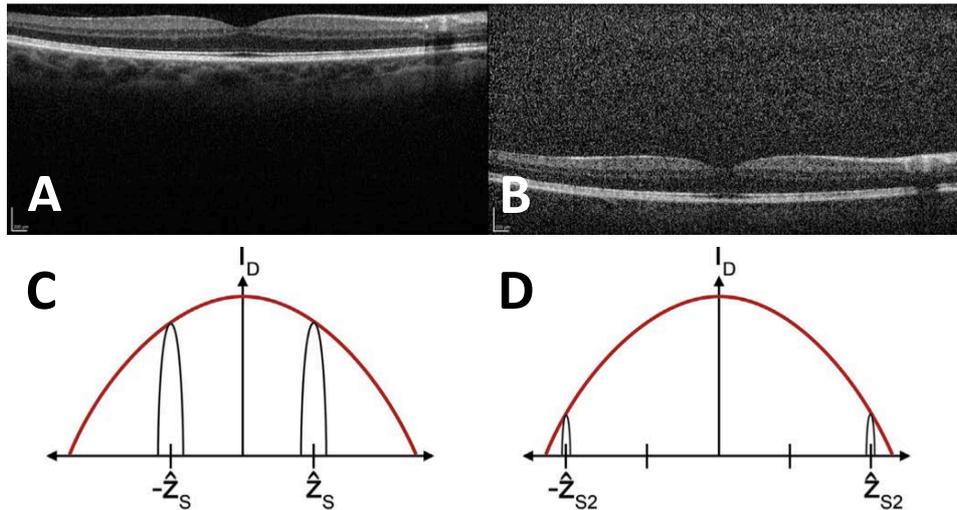


Figura 27: Relación entre localización/profundidad y sensibilidad.

Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) con buena calidad de imagen por la proximidad a la punto de demora cero (A). La imagen mostrada en la base de campo de detección (B), alejada del punto de máxima sensibilidad, (punto de demora cero), lo que genera un empeoramiento de la calidad de imagen. (C-D) Diagrama que explica la pérdida de señal en la medida que se aleja del punto de máxima sensibilidad. *Imágenes obtenidas de Spaide RF. Choroidal imaging with optical coherence tomography, in Holz FG, Spaide RF (eds) Medical Retina Focus on Retinal Imaging. Berlin, Springer-Verlag; 2010.*

La mayor sensibilidad de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral es donde la sección de referencia y de la muestra tienen la misma longitud, a lo que llamamos *punto de demora cero*. Normalmente, el punto de demora cero está ubicado a nivel del vítreo posterior. En el foco de la muestra el punto de referencia retrasado origina una reflexión (debilidad del resultado de la señal de detección), como consecuencia del descenso de la sensibilidad, imágenes profundas en los ojos son oscuras (*figura 28*).

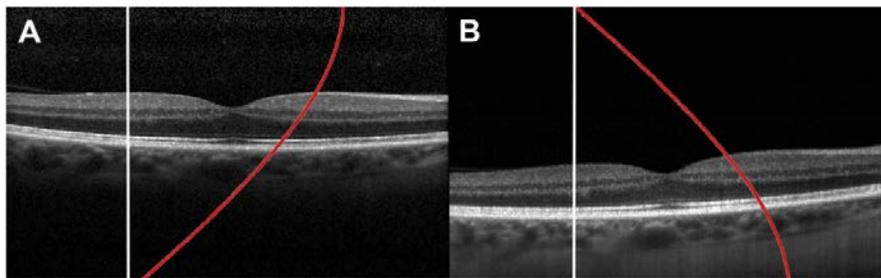


Figura 28: Relación entre localización/profundidad y sensibilidad.

Tomografía de coherencia óptica convencional (A), el pico de mayor sensibilidad se localiza en el vítreo posterior, con un descenso de la sensibilidad de la curva de sensibilidad en las capas profundas de la retina. Al aproximar la muestra de estudio, la imagen se invierte y el pico de sensibilidad es desplazado a la esclera interna (B). *Imágenes obtenidas de Spaide RF. Choroidal imaging with optical coherence tomography, in Holz FG, Spaide RF (eds) Medical Retina Focus on Retinal Imaging. Berlin, Springer-Verlag; 2010.*

4.5.4 Promedio de imágenes

Consistente en la obtención múltiples B-scans en la misma posición promediando entre 50 - 100 escáneres (*figura 29*), con lo que se alcanza un incremento de la relación señal/ruido, reduciendo las distorsiones y obteniendo una imagen más definida tanto de estructuras retinianas como coroideas⁴⁵.

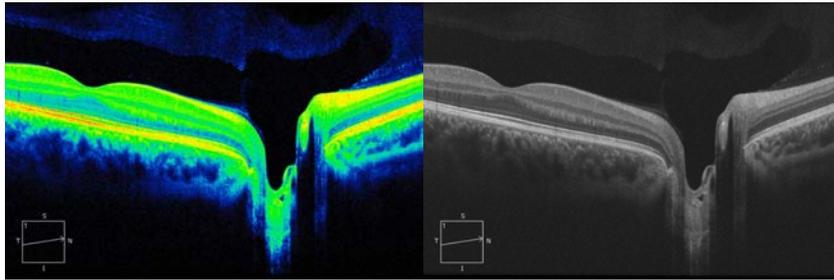


Figura 29: Imagen de tomografía de coherencia óptica de alta resolución (HR-OCT). OCT realizada con tomógrafo de coherencia óptica (HD-Cirrus, Carl Zeiss, Germany) de área macular y papilar en paciente sano de 27 años generado a partir del promedio de múltiples escáneres en mismo punto de análisis. Imagen de OCT (A), a partir de algoritmo de colores determinado por el software del tomógrafo de coherencia óptica. En ambas imágenes se aprecia perfil de la fovea sin alteraciones morfométricas con adhesión completa del vítreo posterior. *Imagen cedida por departamento de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.*

4.5.5 Tomografía de coherencia de óptica de fuente de barrido (Swept Source Optical Coherence Tomography)

Método que genera imágenes por tomografía de coherencia óptica, la fuente de luz empleada por tomografía de coherencia óptica *swept source* (SS-OCT) es más compleja que la empleada por la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, emplea un láser que realiza un barrido de varias longitudes de onda de forma simultánea, consiguiendo un incremento de la calidad de la señal del tejido profundo, sin perder resolución de las estructuras de la retina interna. Alcanzando una capacidad de escáner axial de 100.000 – 236.000 por segundo, con una velocidad 10 veces superior a SD-OCT y una resolución axial de $11 \mu\text{m}^{46}$. La interferencia de la luz entre el haz de la muestra y el de referencia produce una señal que es interpretada a tiempo real.

La caída de la sensibilidad en SS-OCT es más baja que la que ocurre en SD-OCT. Las longitudes de onda largas producidas con sistemas de fuente de barrido o *swept source* son capaces de penetrar con mayor facilidad en los tejidos profundos como el coroides, mostrando simultáneamente imagen del vítreo y de la coroides (*figura 30*). Aunque las longitudes de ondas altas tienen mayor penetrancia, sobretodo en tejidos impregnados de melanina, tiene el inconveniente de que el agua también las absorbe, lo que limita el

ancho de banda empleada para el análisis estructural de la retina, longitudes de onda superiores a los 1050 nm son atenuadas significativamente, cuando el haz luminoso que tiene que atravesar el vítreo, estructura con un alto componente acuoso.

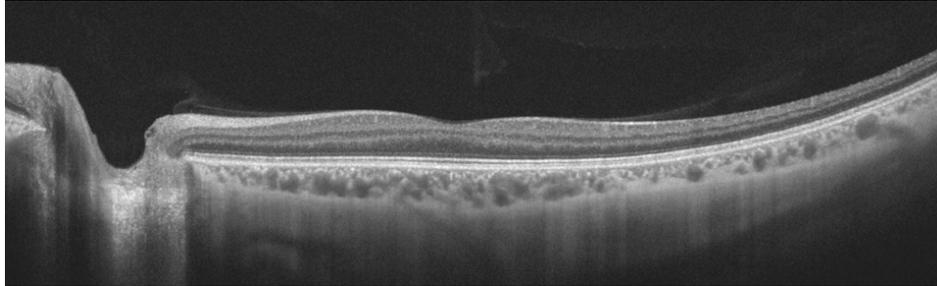


Figura 30: Tomografía de Coherencia Óptica de fuente de barrido (SS-OCT). Imagen obtenida con tomógrafo de coherencia óptica -DRI OCT Atlantis- de 9 mm de longitud de mácula en paciente sano de 27 años, con visualización con nitidez de estructuras vítreas (bursa premacularis y espacio de Martegiani), diferentes capas de la retina, vascularización coroideo, arteria ciliar posterior corta y perfil escleral. Imagen cedida por departamento de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

4.5.6 Reconstrucción de volumen

Las imágenes de OCT generalmente muestran un volumen en dos dimensiones, a partir de imágenes formadas por cortes axiales que describen el grosor de la retina, con el alineamiento de las sucesivas imágenes es posible reconstruir el volumen en 3D (*figura 31*), con diferentes aplicaciones de procesamiento de datos. La reconstrucción de volumen es útil en la visión y medición de coroides, retina, seguimiento de lesiones definidas como granulomas, tumores o cualquier patología traccional.

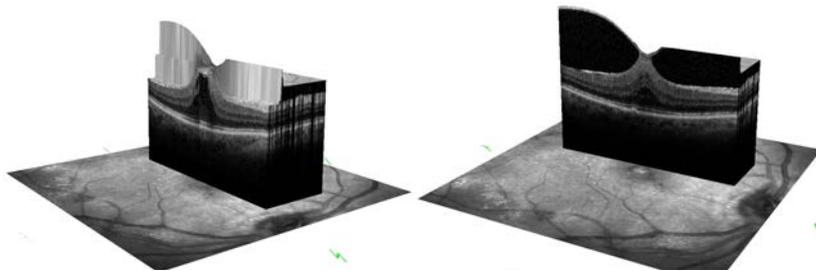


Figura 31: Reconstrucción 3-D mediante tomografía de coherencia óptica. Reproducción de interfase vítreomacular en paciente diagnosticado de síndrome vitreomacular focal con alteración del perfil foveal. *Imagen cedida por departamento de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.*

4.5.7 Estudio de coroides mediante OCT

Se han desarrollado diferentes sistemas de tomografía coherencia óptica que permiten estudiar estructuras profundas cada vez con mayor precisión, como el caso de *ultra elevada resolución de tomografía de coherencia óptica* (UHR-OCT), la OCT de dominio espectral de alta penetrancia (HP-OCT) con longitud de onda larga 1030-1080 nm^{47, 48} o los sistemas de fuente de barrido, *swept source (SS-OCT)*⁴⁹.

La tecnología de dominio espectral ha permitido el seguimiento preciso de numerosas patologías de segmento posterior a partir del análisis macular, de nervio óptico y de capas de fibras nerviosas. No obstante, la resolución de las estructuras más externas ha sido muy limitada hasta las recientes mejoras en el procesamiento de imagen, que han permitido incrementar la calidad de estudio y su influencia en patologías hasta ahora no visualizables por limitaciones técnicas. Entre los procedimientos que han mejorado la imagen de la estructura coroidea con la tecnología SD-OCT destacan *la imagen profunda incrementada (enhanced depth imaging, EDI)* y *la capacidad de promedio de imagen*.

La reproducibilidad del volumen coroideo ha sido estudiado en numerosos trabajos, comparando el grosor coroideo midiendo manualmente por diferentes observadores, mediante el calibrador de los diferentes tomógrafos de coherencia óptica. La forma manual de medición consiste en ubicar el calibrador sobre el borde de la línea hiperreflectiva correspondiente al epitelio pigmentario de la retina (EPR) y desplazarlo hasta el borde hiperreflectivo por debajo de la capa de los grandes vasos coroideos de Haller (interfase esclero/coroidal), la línea trazada deber ser perpendicular al EPR. La mayor limitación en la valoración de la coroides mediante OCT es la capacidad de la visualización de la interfase coroideo/esclera, el promedio de diferenciación mediante cirrus HD-OCT en pacientes sanos es del 74 %, con un grosor medio de 272 μm ⁵⁰. Diferentes trabajos demuestran la buena reproducibilidad intersistema en el análisis^{51 52}, interobservador e intervisita aunque la capacidad de medición del grosor coroideo subfoveal entre diferentes dispositivos varia cuando se comparan entre ellos. En el análisis de 97 ojos de 57 paciente de diferente patología de retina, el limite coroideo externo fue reconocido en el 49,57% de los casos con HD-Cirrus y en el 74,54 % con Spectralis $p < 0,001$ ⁵³ dependiendo directamente de la nitidez del limite de las estructuras externas generadas por los diferentes sistemas de OCT⁵⁴.

El dispositivo técnico que *Heidelberg Spectralis HRA+OCT* (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), a través técnica de enhanced depth imaging (EDI) permite la visualización del límite externo de la coroides en un alto número de pacientes y la medición del grosor coroideo en los puntos seleccionados mediante el uso del calibrador manual. Con el uso de la rejilla EDTRS del software de análisis de grosor retiniano, una vez transposicionada la línea de la limitante interna a la membrana de Bruch y la línea de la membrana de Bruch al límite esclerocoroideo es posible calcular el volumen coroideo y sus variaciones volumétricas (*figura 32*).

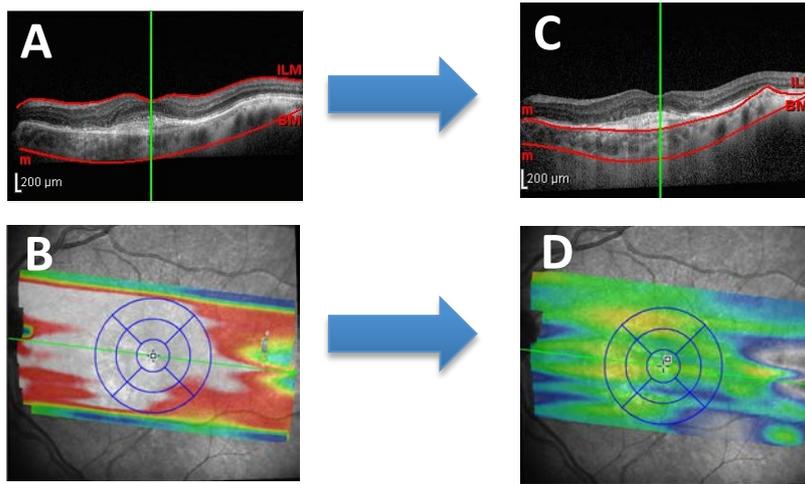


Figura 32: Análisis de coroides con la translocación de las líneas de segmentación. *Modificación de los límites externos (Membrana de Bruch, BM) e internos (Membrana limitante interna, ILM) de la retina, mediante el software de análisis de espesor retiniano Heidelberg Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). Proceso manual (arriba izquierda), en el que se desplaza la línea que traza el perfil de la Membrana de Bruch hasta límite escleroidal o límite externo del tejido coroideo, mapa de grosores (abajo derecha) expresando en escala de colores las distancia entre limitante interna y límite esclerocoroideo (paso intermedio). Reubicación mediante EDI-OCT (arriba izquierda) de línea de limitante interna sobre membrana de Bruch o límite interno de tejido coroideo. Resultado final de mapa de grosores (abajo derecha), determinando los límites del tejido coroideo. Imagen cedida por departamento de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.*

4.6 Epidemiología en la DMAE

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular o exudativa es la principal causa de ceguera en personas de más de 55 años en los países desarrollados. Se estima que la prevalencia de la enfermedad en Europa, Estados Unidos y Australia es de 0.5 % en adultos entre 64 y 74 años, de 2.52 % en adultos de entre 75 y 84 años y a más de 5 % en personas que superan los 85 años de edad (figura 33) ⁵⁵. Lo que se traduce en 1,75 millones de personas afectadas, que con el incremento de la esperanza de vida, la población afectada por DMAE exudativa se incrementará en un 50 % hasta los 2.95 millones de pacientes en los próximos 30 años⁵⁶.

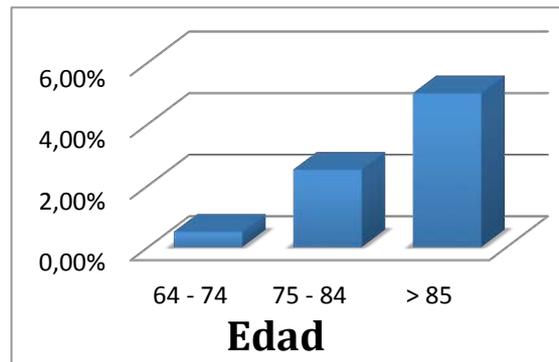


Figura 33: Diagrama de barras de prevalencia de DMAE con la edad. Representa el incremento de prevalencia en Degeneración Macular Asociada a la Edad exudativa en diferentes grupo de edad en población de países industrializados

Ante la elevada prevalencia, la repercusión sanitaria y la propia etiología de la enfermedad, en los últimos años se han publicado diferentes estudios epidemiológicos para determinar los factores de riesgo que predisponen su desarrollo, como los estudios de caso control (*eye disease case-control study*)⁵⁷ que comparan la frecuencia de los posibles factores de riesgo en el grupo de pacientes diagnosticados de DMAE respecto a un grupo control, o estudios transversales como el caso de *Framingham Eye Study*⁵⁸ o *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I)*⁵⁹, que compararon los datos obtenidos de controles oftalmológicos con características sociodemográficas y médicas, o prospectivos como *Physicians' Health Study*⁶⁰.

Todos estos estudios tienen la limitación que estudian una patología provocada por diferentes factores causales que en la clínica práctica son difíciles de reconocer, además de que muchos de ellos están interrelacionados, como por ejemplo la raza, la pigmentación ocular y la exposición solar o el estado socioeconómico con la alimentación y el tabaco. Otra limitación en la comparación de los resultados es la utilización de diferentes terminología, medios de evaluación y de seguimiento empleados. No obstante los factores de riesgo que han valorado los

distintos estudios sugieren una etiología de la enfermedad multifactorial (tabla 2).

FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo establecidos

Edad	Raza/Etnia
Herencia	Tabaco
Exposición solar	Drusas blandas/ Drusas reticulares

Factores de riesgo probables

Sexo	Estatus socioeconómico
Color del iris	Densidad de pigmento macular
Catarata / Cirugía asociada	Error refractivo
Ratio Excavación/Disco	Enfermedad cardiovascular
Hipertensión y presión sanguínea	Niveles lipídicos séricos
Índice de masa corporal	Factores hematológicos
Infección por Chlamydia	Enzimas antioxidantes
Dieta rica en pescado rica en omega-3	Microaneurismas
Consumo de alcohol	

Factores de riesgo probablemente no relacionados

Diabetes
Hipertensión

Tabla 2: Resumen de factores de riesgos relacionados con DMAE.

4.6.1 Edad

La edad es el factor de riesgo asociado más relacionado con la DMAEe, la prevalencia, la incidencia y la progresión de la DMAE se incrementa con la edad⁶¹, su prevalencia a los 50 es prácticamente inexistentes, aumentando en torno a un 2 % a los 70 años y un 6 % a los 80.

4.6.2 Género

En el estudio *The Beaver Dam Eye Study* (TBDES), la DMAEe fue más frecuente en mujeres de edades superiores a 75 años comparado con los hombres de la misma edad (6,7 % vs 2,6%, $p = 0.02$)⁶². En el análisis posterior realizado sobre la muestras de *The Blue Mountains Eye Study* (TBMES)⁶³ observó que el subgrupo de sexo femenino tenía un leve incremento en la incidencia de la degeneración asociada la edad respecto al sexo masculino con un Odds Ratio (OR) de 1,15 (95 % CI 1,10-1,21) ajustado a rango de categorías de 10 años de edad.

4.6.3 Raza

Varios estudios sugieren que la DMAE es más prevalente en la población blanca que en la raza negra, de hecho alguno de ellos se han diseñado para evaluar las prevalencias en las diferentes etnias, como es el caso del análisis

llevado a cabo por Klein ⁶⁴, analizando la prevalencia de AMD en cuatro grupos raciales (blancos, negros, hispanos y chinos) que participaron en el estudio multiétnico de arteriosclerosis, la corte prospectiva analizó 6.166 pacientes de entre 45 y 85 años, el prevalencias fue de 2,4 % en población negra, 4,2% en hispanos, 4,6% en chinos y 5,5 % en población blanca con una $p < 0,001$ para cualquiera de los diferentes grupos.

4.6.4 Herencia

Antecedentes familiares DMAE, incrementan el riesgo de padecer la enfermedad por encima de la década de los cincuenta ^{65, 66}. En el estudio "TBDES", Heiba y colaboradores halló que un único gen podría estar involucrado entre 55 – 57 % del total de la variabilidad genética observada en los casos de DMAE ⁶⁷. *The Rotterdam Study "TRS"* mostró que los familiares de primer grado con DMAE tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de padecer la enfermedad respecto a la población general ⁶⁸.

Estudios en gemelos, describen el incremento de riesgo de sufrir la DMAE en gemelos homocigotos, respecto a los dicigotos ^{69, 70}. Son numerosos los locus que afectan a diferentes genes del genoma humano que parecen estar relacionado con el riesgo incrementado de padecer la enfermedad, los más destacados son ARMD1 en 1q25-31 y ARMS2 en 10q26 ^{71, 72, 73, 74, 75}.

Estudios genéticos están ayudando a entender el posible componente hereditario en la patogénesis de la DMAE en relación a cambios estructurales en la membrana de Bruch, defectos del metabolismo lipídico, estrés oxidativo y actividad inflamatoria. Estudios de asociación de enfermedad con alteración genética ofrecen la posibilidad de evaluar si alelos en locus específicos son hallados con elevada o baja frecuencia en los individuos estudiados comparados con los controles. Los alelos pueden ser simple polimorfismo de nucleótidos (SNPs) en genes involucrados en la patogénesis de la Degeneración Macular Asociada a la Edad.

4.6.5 Alteraciones estructurales

La membrana de Burch es una estructura de colágeno y fibras de lamina y elastina, parece tener una función de barrera en el crecimiento de vasos coroideos, por lo que la neovascularización coroidea podría estar relacionada con el incremento de poros con la edad de los paciente^{76, 77}, proteínas como la fibulina-5 podrían tener un papel en la alteración de la matriz extracelular, pudiendo presentar un papel importante en la polimerización de la elastina en fibras maduras, el descenso de su producción, podría predisponer el desarrollo de una neovascularización coroideo en el contexto de la DMAE, de hecho se han secuenciado

variaciones en el gene de la fibulina-5 (FBLN5) en paciente con DMAE⁷⁸. Las metaloproteinasas (MMPs) son responsables de la degradación de la matriz extracelular, también podría estar involucrada en la fisiopatología, el polimorfismo de la metaloproteinasa 9 (MMP9) podría incrementar en tres veces el riesgo de padecer DMAE⁷⁹, de hecho se ha descrito que un incremento de la forma inactiva de MMP9 con la edad⁸⁰. La peptidasa sérica HtrA 1 (HTRA1) es una proteasa involucrada en la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, facilitado por la actividad de las colagenasas y MMP⁸¹, se ha descrito que una mutación en la región promotor del gen HTRA1 duplica el riesgo de padecer DMAE en pacientes con alteración heterocigota y por nueve en los pacientes con afectación homocigota⁸². La mutación en el promotor HTRA1 se ha encontrado en población americana, australiana, asiática y europea, incrementando el riesgo de sufrir DMAE entre dos y diez veces⁸³. En la misma línea de investigación, próximo al gen HRTA1, se ha secuenciado el locus LOC387715, con una función desconocida pero con un polimorfismo con una fuerte asociación con DMAE, en pacientes heterocigóticos el riesgo se duplica, en cambio en pacientes homocigóticos el riesgo se eleva en 12 veces⁸⁴.

4.6.6 Metabolismo lipídico

The Rotterdam Study (TRS) halló un incremento del riesgo de sufrir DMAE de entre dos y cinco veces cuando los pacientes tenían placas de ateroma en las arterias carótidas, este hallazgo podría estar relacionado con el incremento del riesgo de padecer DMAE y síntesis deficitaria o anormal de la Apo E, glicoproteína lipídica que forma parte del metabolismo lipídico y de colesterol como transportador⁸⁵, ya que existen tres isoformas mayores de Apo E: épsilon 2 (E2), épsilon 3 (E3) y épsilon (E4)⁸⁶, hallando una baja frecuencia en la isoforma E4 de ApoE en paciente afectado por DMAE⁸⁷. Estudios posteriores describieron el efecto protector de E4, en torno a dos y tres veces inferior de sufrir DMAE^{88, 89}, a diferencia de la isoforma E2 que incrementa en 1,5 veces el riesgo de padecer DMAE en *The Rotterdam Study*⁹⁰, existiendo un riesgo incrementado en los pacientes con E2 respecto a los pacientes con E4 de cinco veces⁹¹.

4.6.7 Estrés Oxidativo

El acúmulo de radicales libres a nivel retiniano está directamente relacionado con la mayoría de las enfermedades asociadas con la edad o el envejecimiento. La retina está expuesta a un elevado estrés oxidativo, dado que es un tejido con mayor tasa de consumo de oxígeno. La dismutasa de

superóxido (SOD), es una molécula directamente relacionado con la producción de radicales libres, ya que cataliza la transformación del anión superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno requiriendo la presencia de moléculas de cobre, zinc y magnesio. En referencia a esta ruta metabólica se ha descrito un polimorfismo en el gen SOD2 vinculado significativamente con la de DMAE ⁹², aunque posteriormente estudios posteriores basados en secuenciación de polimorfismos de nucleótidos simples no han hallado dicha relación ^{93, 94}. Controversia semejante ha ocurrido con el peróxido de glutato ⁹⁵ o glicoproteínas calcio dependientes que previenen la oxidación de lipoproteínas de baja densidad ⁹⁶.

4.6.8 Nivel socioeconómico

En NHANES-I, se observó una tendencia negativa significativa ($p < 0,03$) respecto a la disminución de la prevalencia de DMAE respecto al incremento del nivel educacional con una (OR de 0,64; 95 CI, 0,44 – 0,92). Posteriormente en el estudio *Eye Disease case-control* (EDCC), encontró que la población con estudios superiores mostro una ligera reducción del riesgo de neovascularización, pero sin una asociación estadísticamente significativa en el estudio con modelo de regresión.

4.6.9 Densidad macular pigmentaria

Se ha descrito que el promedio de los niveles de pigmento macular esta descendido un 32 % en los pacientes con DMAE respecto a los sujetos sanos, ajustados a la edad ($p = 0.001$)⁹⁷, aunque este hallazgo puede estar sesgado por el consumo de tabaco, el género femenino, la ausencia del consumo de luteína en la dieta o la propia edad, variables que por si solas disminuye el pigmento en la retina e incrementa el riesgo de padecer DMAE.

4.6.10 Catarata y cirugía asociada

Ha sido un factor de riesgo controvertido, dado que han habido estudios que no han encontrado relación estadísticamente significativa como el trabajo presentado por *Sperduto y Siegel*, cuando analizaron muestra del estudio *Framingham Eye Study* (FES), concluyendo que son procesos independientes⁹⁸. Por el contrario, estudios como el llevado a cabo por el grupo *FRANCE-DMLA*, en el que comparó 1844 casos de DMAE con un similar número de controles ajustados a la edad sexo, encontró que las personas con opacidad de lente tenía un riesgo incrementado de padecer DMAE (OR, 1,69; 95 % CI. 1,45-1,97)⁹⁹. Este mismo estudio describió un riesgo incrementado de sufrir DMAE en personas con historia de cirugía

previa comparado con pacientes sin opacificación del cristalino o cirugía de catarata (OR 1,68; 95 % CI, 1,45-1,95). *Andhra Pradesh Eye Disease Study*¹⁰⁰, estableció una OR ajustada de 3,70; 95 % CI 1,45-1,95 en la prevalencia de pacientes con DMAE que había sufrido una cirugía de catarata previa. Lo que sugieren estos estudios es que el incremento de la luz transmitida a partir de la cirugía de cataratas podría acelerar la progresión de la DMAE, aunque esta asociación podría estar sesgada por el incremento de la sensibilidad diagnóstica de la exploración al reducir la opacidad de medios. Por el contrario, *The Rotterdam Study* no encontró ninguna asociación entre la cirugía de catarata y la prevalencia de la DMAE. Posiblemente las variaciones encontradas puedan ser consecuencia de los diferentes métodos y poblaciones involucrados en cada estudio.

4.6.11 Color del iris

El color del iris es un factor hereditario que podría estar asociado con la DMAE¹⁰¹, sin embargo, esta asociación no se ha encontrado en los estudios posteriores. Probablemente sea consecuencia de la asociación del color del iris con la etnia y la cantidad de pigmento macular de los pacientes, dos factores con significancia estadística con relación a la DMAE.

4.6.12 Error Refractivo

The FRANCE-DMLA study group halló OR para DMAE en hipermétropes y miopes de 1,33 (95 % CI, 1,11 – 1,59) comparada con los emétropes 0,99 (95 % CI, 0,78 – 1,25). Datos obtenidos del NHANES-I mostraron que la ORs de DMAE en hipermétropes respecto a emétropes fue de 1,61 (1,15 – 2,25) y de 1,33 (0,69 - 2,57) en miopes. En cambio el *TBDES*, publicó un efecto protector al límite de la significancia en estados iniciales de la DMAE, pero no en relación con la incidencia de DMAE exudativa o con la propia progresión de la enfermedad.

4.6.13 Ratio Excavación/Disco

The Eye Disease Case Control Study, propuso que los ojos con un incremento horizontal y vertical en la relación de la excavación del disco óptico reducía el riesgo de DMAEe, relación que persistía como estadísticamente significativa después de realizar modelo multivariante.

4.6.14 Enfermedad cardiovascular

Son numerosos los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular como la edad, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaco, dieta rica en grasas, alcohol y antioxidantes que se han asociado con la DMAE en

algunos estudios¹⁰². Algunos estudios han sugerido una asociación entre la DMAE y varias manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular, con una posible asociación, en tres entidades características de la enfermedad cardiovascular como son la arterioesclerosis, problemas circulatorios, o infarto/angina presentaban una ORs, con un intervalo de confianza del 95 % de 2,3 (1,9-2,7), 2,0 (1,1-3,5) y 2,9 (1,3-6,9) respectivamente, en el trabajo “case control study”. En el estudio *FRANCE-DMLA* el riesgo de sufrir DMAE en paciente con antecedentes de enfermedad coronaria fue (OR, 1.31, 95 % CI, 1,02 – 1,68). *Rotterdam Study* encontró que las placas de arterioesclerosis en la bifurcación carotídea, diagnosticadas por ecografía asociaron un riesgo de 4,5 veces superior, con un intervalo de confianza del 95 % (1,9 – 10.7). Sin embargo, en otros factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, como la hipertensión, presión arterial sistólica, colesterol total o lipoproteína de alta densidad (HDL) no se han descrito correlación estadísticamente significativa.

4.6.15 Hipertensión

A partir del subanálisis realizado por *Kahn y colaboradores* en los datos recogidos en el estudio *Framingham Heart and Studies*, encontró una asociación positiva entre la presencia de DMAE y elevada tensión arterial

sistólica previas al diagnóstico en la exploración oftalmológica¹⁰³, el riesgo relativo (RR) asociado ajustado a edad y sexo fue de 1,18 % (95% CI, 1,01-1,37) en personas diagnosticadas de hipertensión arterial 25 años antes y un RR de 1,04 (95 % CI, 0,96 – 1,23) para personas con hipertensión en el momento del diagnóstico, cuando se comparó con personas que padecían tensión arterial ¹⁰⁴. En el estudio *NHANES-I* se mostró que la presión sistólica estaba débilmente relacionada con la DMAE, 1,36 veces mas (95 % CI, 1,00- 1,85). Sin embargo, son numerosos los estudios en los que no se ha encontrado relación entre la hipertensión y la DMAE como es el caso de *The Rotterdam Study*, *Blue Mounains Eye Study* o *Athoresclerosis Risk In Communities Study*. En el estudio *Eye Disease Case-Control Study*, no hubo asociación significativa entre HTA y DMAE, pero si que se observó una tendencia de incremento del riesgo en los pacientes con elevada presión sistólica.

4.6.16 Factores Hematológicos

The Beaver Dam Eye Study encontró que tras ajustar la edad, sexo, diabetes y antecedentes de tabaco, la DMAE neovascular estaba asociada con elevadas cifras de hematocrito (OR, 1,09; 95 % CI, 1,00 – 1,19) y un recuento elevado de leucocitos (OR 1,09; 95 %, CI, 1,00-1,19) en una

población de mas de 65 años, asociación que no se confirmó en posteriores estudios, como fue el caso de *NHANES-I*.

4.6.17 Marcadores Cardiovasculares

The Blue Mountains Eye Study encontró que el fibrinógeno plasmático estaba asociado con la incidencia de DMAE exudativa, asociación que no ocurrió en *The Eye Disease Case-Control Study*. Marcadores inflamatorios como son la proteína C reactiva ¹⁰⁵ o interleuquina 6 ¹⁰⁶, asociados a la enfermedad cardiovascular no se han relacionado con la progresión de la DMAE.

4.6.18 Diabetes e Hiperglucemia

La mayoría de los estudios que han investigado la relación entre la diabetes y/o la hiperglucemia con la DMAE no han encontrado asociación significativa ^{107, 108, 109}. No apreciándose relación alguna entre la hemoglobina glicosilada y DMAE ¹¹⁰.

4.6.19 Factores Hormonales

The Eye Disease Case-Control Study observó que el uso exógeno de estrógenos en terapia postmenopausia estaba relacionado negativamente con la degeneración macular asociada a la edad, pacientes que tomaban o

habían tomado estrógenos, tuvieron una Odd Ratio (OR) de 0,3 (95% CI, 0,1 – 0,8) y 0,6 (95 %, 0,3 – 0,98) respectivamente cuando se comparó con mujeres que nunca habían tomado estrógenos exógenos, hallazgo compatible en *The Rotterdam Study*, que identificó que el grupo de pacientes con menopausia precoz tenían un incrementado el riesgo de sufrir DMAE exudativa. *The Blue Mountains Eye Study*, analizó un asociación protectora entre DMAE atrófica y el incremento del periodo comprendido entre la menarquia y la menopausia, (OR, 0,9; 95 % CI, 0,95 – 0,99), en cambio otros factores femeninos específicos incluidos menarquia tardía, antecedentes de terapia hormonal sustitutiva y menopausia precoz no se asoció con DMAE. Por otro lado, en *TBES*¹¹¹ no halló relación significativa entre tiempo de terapia de estrógenos y la incidencia de DMAE, en cambio si que se observó relación significativa entre número de embarazos y el incremento de drusas blandas (95 % CI, 0,90-0,98). La relación entre el número de embarazos y la incidencia de DMAE se ubicó en el limite de la significancia estadística, OR 0,96 (95 % CI, 0,92 – 1,01), encontrándose relación entre le número de embarazos y la DMAE, así como con el uso de anticonceptivos orales, la edad de menarquia o número de años de menstruación.

4.6.20 Tabaco

Es el factor ambiental identificado con mayor incremento de riesgo en el desarrollo de DMAE^{107, 108, 122, 112, 113}. De hecho se ha descrito que variables en hábito de fumar como el uso de filtro o número de paquetes de tabaco al día y año, existe una significancia estadística relacionada con el riesgo de padecer degeneración macular asociada a la edad neovascular¹¹⁴. Estudios prospectivos que analizan la relación del consumo de tabaco con la DMAE, *The Nurses Health Study* con 12 años de seguimiento, describió que las mujeres con un consumo de más de 25 cigarrillos al día tenían un riesgo relativo (RR) de sufrir DMAE de 2,4 (95 % CI, 1,4 – 4,0) comparado con las mujeres que nunca habían fumado¹¹⁵. En pacientes con antecedentes de haber fumado el RR fue de 2,0 (95 % CI, 1,2 – 3,4). *The Physicians` Health Study*, en hombres con un consumo de más de 25 cigarrillos de tabaco al día se observó un RR del 2,5 (95 % CI, 1,6 – 3,8) comparado con pacientes que nunca habían fumado¹¹⁶, riesgo que se reduce hasta un 1,3 (95 % CI, 1,0 – 1,7) en el grupo de paciente que abandonaron el hábito.

El beneficio del abandono del consumo de tabaco, se observa a partir de los 10 años, la reducción del riesgo de sufrir DMAE de los no fumadores se alcanza a los 20 años de haber dejado de fumar.

4.6.21 Exposición solar

La luz ultra violeta (UV) y la radiación solar son potencialmente dañinas sobre la retina y el EPR ¹¹⁷. La retina humana tiene mecanismos de protección, sobretodo sobre las radiaciones de onda corta, tóxicas para la retina, la córnea absorbe longitudes de onda por debajo de 295 nm y el cristalino de 400 nm ¹¹⁸. La retina humana se expone al espectro de luz visible comprendida entre 400 nm y 760 nm.

Son numerosos los trabajos experimentales de laboratorio, que estudian la toxicidad retiniana en la exposición de luz de longitud de onda corta, y el posible factor de riesgo en el desarrollo de DMAE^{119, 120}, se ha propuesto como mecanismo tóxico sobre la retina activado por la luz, la generación de radicales libres en la retina externa y coroides a partir de la fotoactivación de las portofirinas, produciendo una peroxidación lipídica de la membrana del segmento externo del fotorreceptor. La fotosensibilización del endotelio coriocapilar a partir de la fotoporfirina IX, es uno de los mecanismos estudiados ¹²¹.

4.6.22 Drusas

Tradicionalmente las drusas han sido consideradas como depósitos focales de detritus extracelular localizados entre la lámina basal del epitelio

pigmentario y la capa interna de la membrana de Bruch, con los nuevos métodos de exploración se ha podido clasificar los depósitos extracelulares de una forma más precisa subdividiendo las drusas en drusas blandas, drusas cuticulares y pseudodrusas reticulares/depósitos drusenoides subretinianos.

Las **drusas duras o cuticulares** son elevaciones punteadas amarillo blanquecinas a diferencia de las drusas blandas, placas de mayor tamaño amarillas pálidas en forma de domo o placa consideradas por Gass como drusas exudativas¹²². Histológicamente las drusas blandas son acúmulos de material de desecho del epitelio pigmentario formado por material rico en lípidos¹²³, y que su presencia parece incrementar el riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la edad, *Holz y colaboradores* establecieron que el riesgo medio en pacientes con drusas blandas en ambos ojos de desarrollar una membrana neovascular en unos de los dos ojos o en ambos en diez años es del 12,4 %, dato que variará desde el 8,6 % al 15,9 % en función del sexo y la edad del paciente¹²⁴. En el estudio AREDS, de 2506 pacientes con drusas bilaterales, 256 (10 %) desarrolló neovascularización coroidea durante el seguimiento del estudio¹²⁵.

Las **drusas reticulares** fueron descritas como una red de drusas suaves y confluentes en forma de cinta entrelazada¹²⁶, posteriormente fueron denominadas como pseudodrusas reticulares al observar que la luz azul mejoraba la visión de los puntos amarillos ovalados o redondos correspondientes a las drusas, que estaban o no entrelazados formando ramas organizados en una red mal definidas^{127, 128} y que se correlacionaban mediante tomografía de coherencia óptica con depósitos de material hiperreflectivo sobre el epitelio pigmentario de la retina en el espacio subretiniano¹²⁹, definiéndose como **depósitos drusenoides subretinianos**.

Varias publicaciones han relacionado la presencia de depósitos drusenoides subretinianos o pseudodrusas reticulares con la asociación con DMAE, Spaide y colaboradores en una serie de 153 pacientes describió la presencia de depósitos drusenoides subretinianos mediante OCT en el 48,4% en ojo derecho y 35,8% en ojo izquierdo de pacientes afectados por degeneración macular asociada a la edad avanzada, frente al 6,5 % en ojo derecho y 6,3% en ojo izquierdo en el grupo control, con un odd ratio de 2,64 ($p = 0,034$). En el seguimiento durante 15 años en la incidencia y progresión de drusas reticulares en la población del estudio Blue Mountains Eye Study, se observó que de los 118 ojos con drusas reticulares 40 (33,9%) desarrolló degeneración macular asociada a la edad avanzada a los 5 años¹³⁰.

4.6.23 Bilateralización

En los estudios de seguimiento prospectivo en pacientes diagnosticados de cicatriz disciforme, han descrito la formación de membrana neovascular coroidea en el ojo adelfo en 34 % y 36 % de los pacientes de 48 y 22 meses de seguimiento respectivamente^{131, 132}. El riesgo de bilateralización de la neovascularización coroidea en pacientes diagnosticados de DMAE exudativa es del 11% a los 27 meses¹³³, incidencia que varía ligeramente dependiendo el estudio, entre 31 – 8,8 % a los cuatro años de seguimiento^{134, 135}.

4.6.24 Conclusión

Se han identificado numerosos factores de riesgo a partir de estudios caso control, transversales o prospectivos. Factores de riesgo como la edad, el sexo o la historia familiar no son modificables. El factor de riesgo modificable más importante es el tabaco. No obstante, siguen siendo necesarios estudios capaces de identificar de manera significativa otros factores de riesgo modificables, siendo necesarios ensayos clínicos con un elevado número de pacientes y de largo tiempo de seguimiento con una

unificación de criterios médicos que ayuden a predecir el desarrollo de la enfermedad.

4.7 Degeneración Macular Asociada a la Edad exudativa (DMAE e)

En la degeneración macular asociada a la edad seca o atrófica (DMAE-a) se caracteriza por una alteración a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) como hipopigmentación, despigmentación o atrofia, en cambio la presencia de un proceso de neovascularización coroideo (NVC) es la característica fundamental de la degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAEe), que en la última fase de la enfermedad degenera en la formación de una cicatriz disciforme, con un pérdida grave e irreversible de la agudeza visual.

La neovascularización de tipo 1 es el subtipo de tejido neovascular más frecuente en la DMAE exudativa¹³⁶, consiste en un crecimiento anómalo vascular por debajo del EPR, clásicamente descrito como una tardía extravasación en la angiografía fluoresceínica sin un foco determinado, con una baja intensidad de hiperfluorescencia en tiempos tardíos en la angiografía con verde indocianina. Con los sistemas de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) el tejido neovascular se identifica entre la membrana de Bruch y la banda hiperreflectiva del EPR. Son diversas las teorías sobre el origen del proceso neovascular, clásicamente algunos autores han

situado el problema en una disfunción del EPR con acumulo de material de alta densidad lipídica o drusas blandas,^{137, 138}. Grossniklaus y Green¹³⁹ propusieron que el crecimiento neovascular de tipo 1 es un proceso que pretende compensar un posible déficit de oxígeno y nutrientes de las capas más externas de la retina, de hecho en las lesiones tempranas de la degeneración macular asociada a la edad están localizadas entre el EPR y membrana de Bruch denominadas drusas o depósitos drusenoides, signos indirectos de una hipofunción del EPR. A pesar de que en las placas de atrofia geográfica (zonas de muerte celular del EPR y fotorreceptores adyacentes) es raro el desarrollo de neovasos, pero sí que es relativamente frecuente en zonas adyacentes la presencia de neovascularización coroidea, quizás como consecuencia de un proceso protector ante la isquemia crónica.

4.8 Histología en la DMAEe

Las alteraciones histológicas que caracterizan las lesiones de los pacientes diagnosticados de DMAE exudativa que se producen en la retina son secundarias a procesos fibrovasculares y/o depósitos de materiales formados por componentes celulares y extracelulares como células del EPR, endotelio vascular, fibrocitos, macrófagos, fotorreceptores, eritrocitos, linfocitos, miofibroblastos, colágeno, lipofucsina, lípidos y fibrina (tabla 3)^{140, 141}.

	Porcentaje (%)
Drusa Nodulares	6,2
Deposito laminar basal	54,7
Depósito lineal basal	27,6
Drusas blandas y difusas	10,9
Drusas blandas	17,1
Cicatriz disciforme	40,8
Atrofia EPR	37,1
Calcificaciones	12,2

Tabla 3. Alteraciones histológicas de la retina en la DMAE.

Porcentaje de alteraciones degenerativas analizadas histopatológicamente en la región macular de 760 ojos diagnosticados de DMAE. (W. Richard Green, Cheryk Enger. *Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. Ophthalmology. 1993;10:1519-1535*)

Dependiendo de la ubicación del tejido neovascular al DMAEe se clasifica en los siguientes tipos:

4.8.1 Neovascularización coroidea sub-EPR o tipo 1

La neovascularización tipo 1 o subepitelio pigmentario de la retina (sub-EPR) es el crecimiento de vasos sanguíneos desde el tejido coroideo con un crecimiento horizontal (*figura 34*). El patrón de crecimiento recuerda al desarrollo embriológico del tejido coriocapilar, probablemente con el objetivo de incrementar el aporte de nutrientes y oxígeno en un EPR y tejidos neurosensorial isquémico. Las NVC tipo 1 respecto a las tipo 2, tienen un mejor pronóstico visual, ya que la afectación estructural es debida a un desprendimiento del EPR seroso, neovascular o hemorrágico sin invasión de la retina externa.

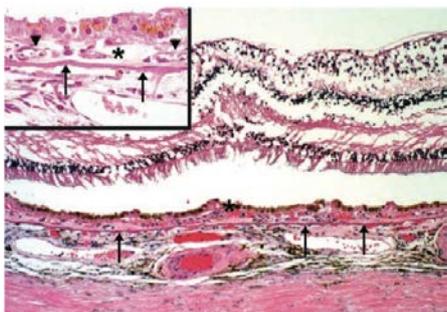


Figura 34. Corte histológico de NVC tipo 1. Preparación histológica con tinción (E/H) de retina afectada por degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAEe), se observa membrana neovascular coroidea (*) con vasos (triángulo) entre membrana de Bruch (fechas) y epitelio pigmentario de la retina. *Age-related macular degeneration, J I Lim, 2nd ed. Infoma Healthcare.*

4.8.2 Neovascularización sub-retiniana o tipo 2

La neovascularización tipo 2 es la consecuencia de un patrón de crecimiento neovascular a través de un defecto del EPR, con una proliferación de la trama neovascular en el espacio subretiniano y una rotura completa de la barrera hematorretiniana externa produciendo daño estructural sobre los fotorreceptores y una atrofia secundaria de la retina adyacente con incremento de los síntomas visuales y una disminución de la agudeza visual (figura 35).

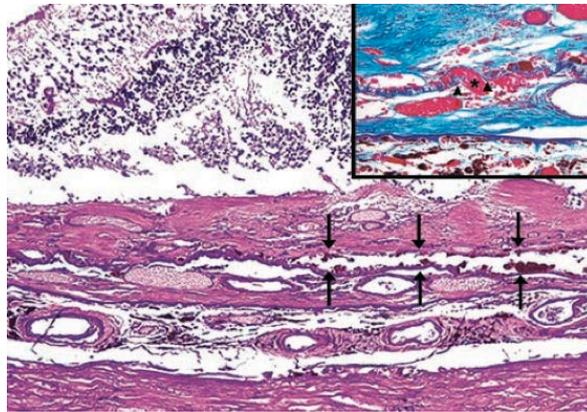


Figura 35. Corte histológico lesión neovascular coroidea mixta.

Preparación histológica con tinción de hematoxilina/eosina con patrón de neovascularización coroidea tipo 1 y 2. Flechas señalan alteración de EPR, con proliferación neovascular de nuevos vasos (asterisco). (Imagen obtenida de *Age-related macular degeneration*, Jennifer I Lim, 2nd ed. Infoma Healthcare)

4.8.3 Cicatriz Disciforme

La cicatriz disciforme representa el estado final de la degeneración macular asociada a la edad exudativa, histológicamente es un tejido fibrótico cicatricial parcialmente vascularizado, asociada en un alto número de pacientes a una pérdida del tejido neurosensorial, la pérdida de los fotorreceptores esta directamente relacionada con el grosor de la cicatriz y su extensión (figura 36). La lesión genera un pérdida de celularidad en la retina con una buena preservación de las células de la capa nuclear interna y capa de células ganglionares¹⁴².

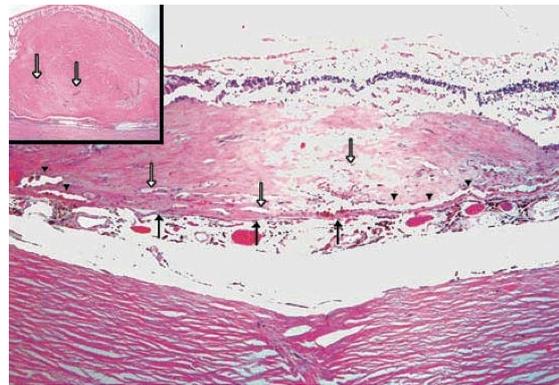


Figura 36. Corte histológico fibrosis subretiniana en paicente con DMAE. Estado avanzado de DMAEe con formación de cicatriz disciforme entre membrana de Bruch (flecha negra) segmento externo de los fotorreceptores, vasos (flecha blanca) y capa de EPR (triángulo). (Imagen obtenida de *Age-related macular degeneration*, Jennifer I Lim, 2nd ed. Infoma Healthcare)

4.9 Diagnóstico de la DMAE exudativa a través de imagen de tomografía de coherencia óptica

4.9.1 Desprendimiento de epitelio pigmentario

El desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) de la retina se define como la separación anatómica entre el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch, son numerosas las enfermedades que pueden alterarlo como; la coriorretinopatía serosa central, enfermedades inflamatorias, neoplásicas, infecciosas, iatrogénicas, idiopáticas o nefrológicas (nefritis tubulointersticial tipo II).

La causa más común de DEP se asocia con la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), en 1966, Gass propuso que el DEP en DMAE podía estar relacionado con una neovascularización desde el tejido coroideo¹⁴³. La clasificación del desprendimiento del epitelio de la retina en la DMAE mediante tomografía de coherencia óptica se puede dividir en drusenoides, seroso, vascularizado o fibrovascular.

4.9.2 Desprendimiento epitelio pigmentario drusenoide

El desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina drusenoide es una elevación del EPR bien circunscrita de color amarillento, normalmente acompañado por drusas blandas confluentes, en muchos casos de difícil diferenciación. Se pueden clasificar según su tamaño en drusas largas cuando su medida es superior a 125 μm o DEP drusenoide cuando su tamaño es superior a 350 μm ¹⁴⁴. La imagen típica generada por tomografía de coherencia óptica muestra un contorno liso y ondulado del DEP (*figura 37*).

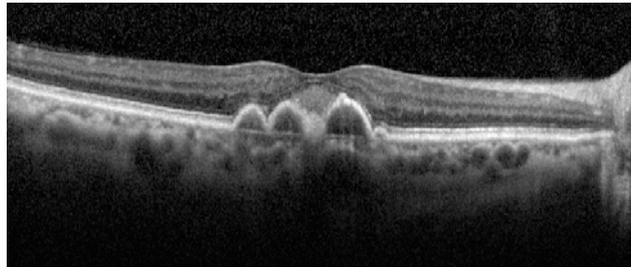


Figura 37: Imagen EDI-OCT foveal en DEP drusenoide.

OCT en ojo derecho en mujer de 75 años con desprendimiento del epitelio pigmentario drusenoide, homogéneo y ligeramente hiperreflectivo que genera sombra posterior, asociado a un depósito viteliforme (señal hiperreflectiva) por encima del DEP. *Imagen cedida por la Unidad de retina médica del Hospital Universitario La Fe de Valencia.*

Es relativamente frecuente el acúmulo de pigmento por encima del DEP drusenoide generando una señal hiperreflectiva en la OCT con una sombra posterior de la señal. El material por debajo del EPR es de una densidad

homogénea con una moderada hiperreflectividad. No suelen presentar líquido subretiniano o intrarretiniano, en caso contrario se incrementa la probabilidad de asociación con neovascularización coroidea¹⁴⁵. Drusas blandas confluentes pueden acabar formando un desprendimiento del epitelio pigmentario drusenoide, con un progresivo acumulo de lípidos, incapaz de ser eliminados por la membrana de Bruch, generándose de manera secundaria fluido por debajo del epitelio pigmentario, produciéndose un incremento del tamaño. El desprendimiento del epitelio pigmentario drusenoide suele estar asociado con un elevado riesgo de desarrollar una degeneración macular asociada a la edad atrófica. En estudios retrospectivos durante el seguimiento de 18.5 meses en 16 ojos, la persistencia del DEP drusenoide ocurrió en 50 %, el incrementó del tamaño del DEP antes de comenzar un proceso de atrofia en 31.25% de los ojos en seguimiento, neovascularización coroidea en dos ojos (12.5%) y disminución del tamaño del DEP en mas de la mitad de su tamaño sin progresión a atrofia geográfica (6,25%),¹⁴⁶. Estudios clínicos^{147, 148} e histopatológicos¹⁴⁹ han descrito que la regresión espontánea de las drusas y DEP drusenoides tienden a estar asociados con atrofia del EPR. Una posible explicación para este fenómeno es que la EPR pierde su capacidad funcional después de un periodo separado del tejido coriocapilar.

4.9.3 Desprendimiento epitelio pigmentario seroso

El desprendimiento del epitelio pigmentario seroso consiste en una elevación del EPR secundaria a la colección de fluido entre el epitelio pigmentario de la retina y membrana de Bruch. La patología que con más frecuencia se asocia a la DMAE es la vasculopatía polipoidal coroidea, tiene una prevalencia de entre el 1 -10 %, con un incremento de la incidencia hasta en el 23.1 %.

Característicamente en la angiografía fluoresceínica, existe una precoz hiperfluorescencia y un progresivo y rápido llenado del desprendimiento seroso de manera homogénea y bien definida (*figura 38*), la presencia de focos de hiperfluorescencia en el borde del desprendimiento puede ser secundario a la presencia de una neovascularización coroidea adyacente¹⁵⁰.

El curso natural del DEP seroso en revisiones retrospectivas en 110 pacientes asociado a DMAE observó que el 34 % de los pacientes desarrolló neovascularización coroidea después de 30 meses, en un 38 % se produjo un adelgazamiento y en el 28 % se observó un proceso atrófico^{151, 152}. Como predictores para el desarrollo de neovascularización coroidea se han descrito la turbidez del DEP seroso, edad del paciente, diámetro basal de DEP seroso e historia de neovascularización coroidea en el ojo

contralateral.

La evolución de DEP relacionado con la coriorretinopatía serosa central (CSC) es diferente a la DMAE, en la CSC tiene unas mejores tasas de resolución a medio y largo plazo con una resolución completa de 65 % tras 49 meses de seguimiento y una persistencia en el restante 35% de los casos

153 .

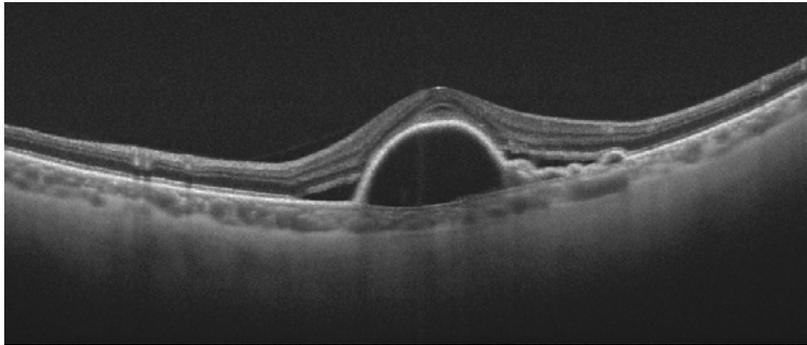


Figura 38: SS-OCT en DEP seroso.

Mujer de 52 años con agudeza visual de 0.2 en ojo derecho en seguimiento por desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina seroso, de contenido homogéneo, hiporreflectivo, asociado a un desprendimiento EPR fibrovascular superior y temporal). *Imagen cedida por la Unidad de retina médica del Hospital Universitario La Fe de Valencia.*

4.9.4 Desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular

La clasificación más utilizada en el diagnóstico de los desprendimiento fibrovasculares por tomografía de coherencia óptica fue la propuesta por Donald Gass¹⁴³, en la que definía como tipo 1 las membranas neovasculares por debajo del EPR, tipo 2 las membranas por encima del EPR con extensión subretiniana y tipo 3 a la neovascularización intrarretiniana, conocida como proliferación angiomatosa retiniana (RAP).

4.9.4.1 Neovascularización coroidea tipo 1

La neovascularización tipo 1 es la proliferación neovascular que ocurre por debajo de la capa de EPR, es el subtipo de neovascularización coroidea asociada a la DMAE mas común ¹⁵⁴. Característicamente en la angiografía fluoresceínica los vasos se describen como una neovascularización oculta o pobremente definida, con una extravasación tardía de límites indeterminados, que se observa en la angiografía con verde indocianina como un área de baja intensidad de hiperfluorescencia tardía que se distribuye en placa. Se observa una elevada correlación entre la hiperreflektividad de la angiografía con fluoresceína, el verde indocianina y los límites del desprendimiento fibrovascular en la tomografía de coherencia óptica (*figura 39*).

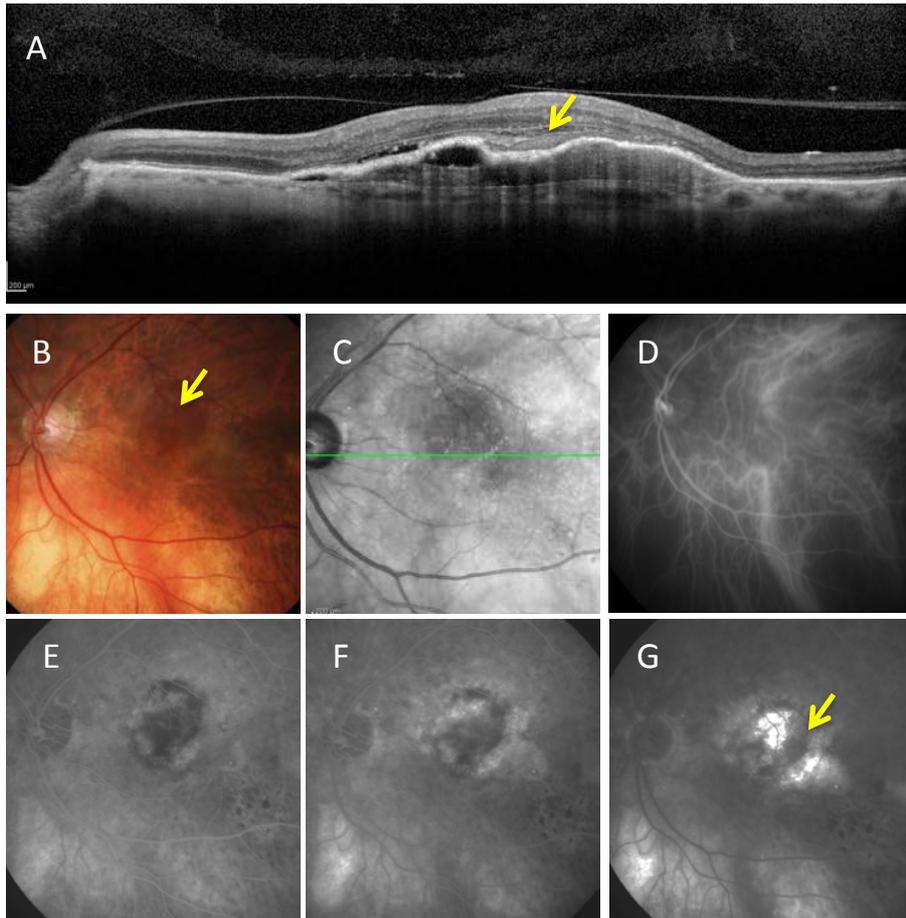


Figura 39: Correlación de angiografía fluoresceínica, verde indocianina y OCT. Foto a color de mácula (B) en paciente de 82 años con NVC tipo 1 en OCT (A) correspondiente con línea verde de imagen infraroja (C) en el que observa DEP fibrovascular con hemorragia subretiniana –fecha amarilla- (B) En la ICG (D) se describe leve hiperfluorencia en placa que describe el área del NVC. AGF (E-F) bloqueo por hemorragia de la extravasación de contrastes, que delimita en tiempos tardíos la extensión del tejido neovascular. Imágenes cedida por la Unidad de retina médica del Hospital Universitario La Fe

La neovascularización tipo 1 suele estar acompañada de alteraciones difusas en el complejo membrana de Bruch/EPR, caracterizadas por acúmulo de material de elevada concentración lipídica entre la cara basal del epitelio pigmentario y la cara interna de la membrana de Bruch formando depósitos lineales basales difusos y focales, en forma de drusas. La presencia de depósitos en el espacio entre la membrana de Bruch y el EPR están relacionados con el desarrollo de membranas neovasculares asociada a la edad, a diferencia de lo que ocurre en la neovascularización secundaria a procesos inflamatorios¹⁵⁵.

Los pacientes afectados por neovascularización tipo 1 pueden no presentar sintomatología durante años, sin estar afectados por exudación clínicamente significativa, probablemente sea debido a una forma de compensar la provisión de nutrientes y oxígeno en una retina externa isquémica. La neovascularización tipo 1 se convierte en sintomática cuando los vasos comienzan a desarrollar una exudación subretiniana que provoca alteraciones visuales en el paciente pudiendo evolucionar en un edema macular quístico como consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana interna, empeorando el pronóstico visual.

Dado que el tejido neovascular tiene un cierto componente de madurez

es rara la regresión completa de la membrana neovascular con el tratamiento de inyecciones intravítreas con anticuerpos anti-factor de crecimiento de endotelio vascular (anti-VEGF). No obstante, el efecto de antipermeabilidad del fármaco en muchos casos es suficiente para resolver el fluido por debajo de EPR y limitar el continuo crecimiento de los vasos.

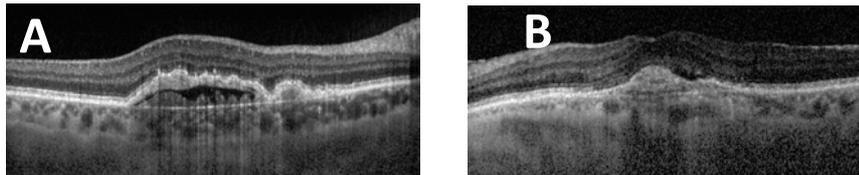


Figura 40: Patrones de NVC tipo 1 en tomografía de coherencia óptica. Paciente de 78 años con membrana neovascular tipo 1, de trama vascular heterogénea con dilataciones irregulares hiperreflectivas adheridas a superficie posterior del EPR (A). Patrón vascular organizado en capas hiperreflectivas heterogéneas (B) en paciente de 81 años con fluido subretiniano en seguimiento mensual por DMAE tipo 1. Imagen cedida por la Unidad de retina médica del Hospital Universitario La Fe

Los nuevos tomógrafos de coherencia óptica como la OCT de imagen profunda incrementada, han permitido una mejor visualización del contenido del desprendimiento del epitelio pigmentario sobretodo en las estructuras que generaban un vacío de señal en la tomografía de coherencia óptica convencional, describiendo diferentes tipos de patrones de organización vascular, como el patrón multicapa o lamelar, complejo altamente organizado de capas homogéneas hiperreflectivas asociado con

material sólido ¹⁵⁶, con espacios hiporreflectivos entre las múltiples fibras lamelares ¹⁵⁷,(figura 40).

La evolución natural de neovascularización tipo 1 tiene una alta variabilidad, algunos pacientes permanecen asintomáticos y sin experimentar pérdida de visión durante largos periodos de tiempo, a lo que se denomina membrana *neovascular quiescente*, aunque en la mayoría de los casos se acaba produciendo el inicio de la actividad exudativa asociado a una progresiva pérdida de agudeza visual, sobretodo en los casos que se producen hemorragias retinianas ¹⁵⁸.

4.9.4.2 Neovascularización coroidea tipo 2

La neovascularización tipo 2 es una neovascularización coroidea que penetra el complejo RPE – membrana de Bruch, extendiéndose la proliferación en el espacio subretiniano por encima del EPR, típicamente ocurre en conjunto con neovascularización tipo 1.

En la angiografía fluoresceínica el patrón consiste en una intensa fluorescencia del contraste con una relativa hipofluorescencia debida a la atenuación del epitelio pigmentario integro, denominándose habitualmente membrana neovascular bien definida o clásica.

La neovascularización tipo 2 predomina en otras enfermedades maculares donde el complejo EPR/Membrana de Bruch es patológico, como ocurre en la miopía con estrías lacadas, corioidopatía punteada interna, coroiditis multifocal, roturas coroideas, distrofia viteliforme macular, enfermedad de Stargardt o pseudoxatoma elasticum.

El análisis de lesiones con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral permite identificar la proliferación neovascular por debajo del EPR (*figura 41*) lo que produce una desestructuración de la línea de los elipsoides, adelgazamiento de la retina externa y empeoramiento del pronóstico visual de los pacientes, frecuentemente acompañados de quistes intrarretinianos y líquido subretiniano.

Las fases iniciales de la neovascularización tipo 2, tienen una mayor sensibilidad al tratamiento antiangiogénico, probablemente debido a la leve afectación del complejo EPR-membrana de Bruch, en cambio en lesiones más evolucionadas que presentan una banda hiperreflectiva por encima del EPR, correspondiente a una fibrosis subretiniana con desorganización de la banda de los fotorreceptores y adelgazamiento de la capa nuclear externa, que son signos de una alteración grave de la barrera hematorretiniana externa, con una respuesta a la terapia antiangiogénica

limitada con un peor del pronóstico visual.

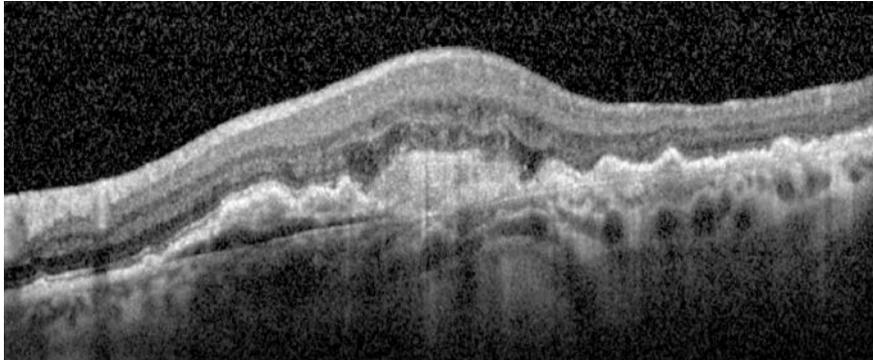


Figura 41: Tomografía de coherencia óptica en DMAE tipo 1 y 2.

Tomografía de coherencia óptica de imagen profunda incrementada (EDI-OCT) ojo izquierdo de varón de 75 años diagnosticado de DMAE exudativa en tratamiento mensual con régimen pro re nata con ranibizumab con actividad exudativa de neovascularización coroidea (NVC) tipo 1 (debajo del EPR con hendidura hiporreflectiva) en región nasal, asociada con NVC tipo 2 en área macular (proliferación fibrovascular por encima EPR en espacio subretiniano) con desorganización de retina externa y edema quístico retiniano leve. Imagen cedida por la Unidad de Mácula del Hospital Universitario La Fe

4.9.4.3 Neovascularización coroidea tipo 3

La neovascularización tipo 3 es una proliferación neovascular intrarretiniana, denominada por Yanuzzi como *proliferación angiomasosa retiniana RAP*¹⁵⁹, estudios con angiografía ha estimado que el 10% - 15% de los nuevos diagnósticos de DMAE presentan RAP¹⁶⁰. El origen neovascular de la lesión tiene un componente repartido entre la circulación retiniana y la circulación coroidea¹⁶¹, la comunicación entre ambas circulaciones retinianas forman anastomosis retiniano-coroideas, eje fisiopatológico de la enfermedad. Clínicamente se caracteriza por la presencia de hemorragias intrarretinianas, edema retiniano quístico y pérdida focal de fotorreceptores (*figura 42*).

Estadios iniciales de neovascularización tipo 3 o RAP, tiene una gran sensibilidad por el tratamiento intravítreo con anti factor de crecimiento de endotelio vascular (anti-VEGF), con una correlación con el pronóstico visual dependiendo de la proximidad foveal. La madurez de los vasos que anastomosan la circulación retiniana y coroidea será lo que definirá la resistencia a la terapia antiangiogénica^{162, 163},

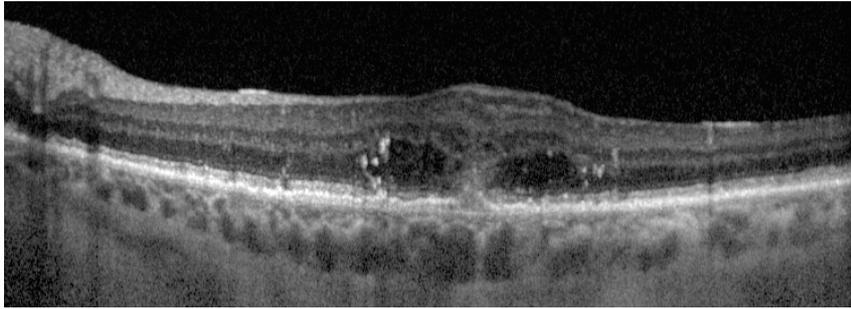


Figura 42: Tomografía de coherencia óptica en DMAE tipo 3.

Mujer de 72 años con proliferación retiniana angiomasosa (RAP) o NVC tipo 3 en ojo izquierdo, caracterizada por anastomosis de la vascularización interna de la retina con vascularización externa (coroides). En la imagen de OCT típicamente se observa una continuidad hiperreflectiva entre la retina interna y la coroides con una disolución de continuidad del EPR asociado a edema quístico retiniano. Imagen cedida por la Unidad de Mácula del Hospital Universitario La Fe

4.10 Tratamiento antiangiogénico en DMAE exudativa

Factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) es el principal factor involucrado en la neovascularización coroidea¹⁶⁴, es por ello que las terapias intravítreas con anti-VEGF han demostrado ser un efectivo tratamiento no sólo por su capacidad para inhibir el crecimiento de los vasos sino también por su efecto de antipermeabilidad, incrementando la calidad de vida de los pacientes, mejorando la agudeza visual, la velocidad de lectura y el campo visual central¹⁶⁵. El primer tratamiento, aprobado por la AEM (Agencia Europea del Medicamento), fue 0.5 mg de ranibizumab intravítreo (Lucentis; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, and Genentech Inc., South San Francisco, CA), un fragmento FAb de anticuerpo monoclonal humanizado recombinado capaz de inhibir la acción biológica de la forma VEGF-A¹⁶⁶.

4.10.1 Estudios clínicos farmacológicos con antiangiogénicos en la DMAE neovascular

Los dos ensayos clínicos principales en fase IIIb que demostraron la efectividad de la terapia antiangiogénica intravítrea con ranibizumab en el tratamiento de la DMAE neovascular fueron MARINA (*Minimally classic/ occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab In the treatment of*

Neovascular Age-related macular degeneration)¹⁶⁷ y ANCHOR (ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularization in age-related macular degeneration)¹⁶⁸

En el estudio MARINA los pacientes se aleatorizaron en un grupo de tratamiento con inyecciones mensuales de 0.3 mg o 0.5 mg de ranibizumab intravítreo o en un grupo control, los pacientes que recibieron una dosis de 0.5 mg de ranibizumab experimentaron una ganancia de 21.4 letras comparado con el grupo control. En el estudio ANCHOR los pacientes fueron distribuidos en grupo de inyección mensual de 0.3 mg, 0.5 mg de ranibizumab o en un tercer grupo que recibió terapia fotodinámica con verteporfin (TFD). Después de un año de seguimiento el grupo que recibió 0.5 mg de ranibizumab intravítreo mejoró en 20.5 letras respecto al grupo que se trató con terapia fotodinámica.

Los resultados de los estudios citados demostraron una gran efectividad en la mejoría de la agudeza visual en pacientes afectados por DMAE neovascular, no obstante es difícil mantener el régimen de tratamiento establecido de inyecciones intravítreas mensuales tanto por el esfuerzo por parte del paciente para acceder cada 30 días a control oftalmológico, como por la limitación de los recursos sanitarios. La tendencia de numerosos autores es el

empleo de estrategias de administración trimestral o protocolos individualizados en cada paciente en función del estado clínico, siendo dos las más aceptadas, *tratar y observar*¹⁶⁹ o *tratar y extender*¹⁷⁰. La primera consiste en ver los pacientes mensualmente y tratarlos con inyección intravítrea de ranibizumab sólo si existen signos de exudación, mientras que la segunda opción propone tratar mensualmente cualquier forma de exudación, y alargar progresivamente los periodos de examen oftalmológico en los casos que no existan signos exudativos.

El estudio PIER fue un ensayo clínico que pretendió optimizar los recursos sanitarios estableciendo una pauta de tratamiento trimestral, siendo un ensayo fase IIIB, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado, con tratamiento de duración de 2 años que valoró la eficacia y seguridad de ranibizumab en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a DMAE, la pauta de tratamiento fue una fase de carga con inyección mensual de ranibizumab los tres primeros meses, seguida de una inyección trimestral hasta completar los 24 meses de seguimiento. De los 184 pacientes que participaron, la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento con 0.3 mg de ranibizumab continuo con una pauta mensual, sin embargo la otra mitad y el grupo de pacientes de 0.5 mg recibieron tratamiento trimestral. La mejoría en los tres primeros meses fue similar en

los tres grupos. Sin embargo, la agudeza visual disminuyó en los dos grupos trimestrales respecto al grupo tratado con 0.3 mg mensualmente¹⁷¹. Aunque los pacientes experimentaron una mejoría significativa durante la dosis inicial, la mejoría descendió entre 2.2 o 2.3 letras, dependiendo de la dosis, después del inicio de la dosis trimestral.

En el ensayo EXCITE se planteó demostrar la no-inferioridad de la terapia trimestral respecto a la mensual, administrando inicialmente 3 inyecciones mensuales de ranibizumab y posteriormente inyecciones mensuales de 0,3 mg, trimestrales de 0.3 mg o trimestrales de 0.5 mg, durante la fase de mantenimiento. A los 12 meses, la agudeza visual media mejoró 8,3 letras en los pacientes tratados con inyecciones mensuales, 4,9 letras en los tratados cada 3 meses con 0,3 mg de ranibizumab y 3,8 letras en los tratados cada 3 meses con 0,5 mg de ranibizumab. En el análisis de no-inferioridad del tratamiento trimestral no alcanzó el valor límite de 5 letras de ganancia a los 12 meses, ya que los resultados de terapia mensual con 0.3 mg fueron superiores a las estrategias de tratamiento trimestral con 0,3 y 0.5 mg.

Con la intención de individualizar el tratamiento en cada paciente se diseñó el estudio PrONTO (*The Prospective Optical Coherence Tomography*

Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) que examinó la actitud terapéutica de tratamiento a demanda de la actividad de la enfermedad (PRN o pre re nata). El estudio examinó 40 pacientes con una edad media de 83 años con lesión neovascular foveal primaria. Los pacientes recibieron 1 inyección mensual de 0.5 mg de ranibizumab en las tres primeras visitas médicas, después fueron examinados mensualmente con un escáner macular mediante SD-OCT y cada 3 meses con una angiografía de fluorescencia. El tratamiento adicional mediante inyección intravítrea de ranibizumab se indicó en los pacientes en los que se observó en el control mensual con un descenso de la agudeza visual mayor o igual a 5 letras con evidencia de fluido subretiniano, incremento del grosor retiniano igual o superior a 100 µm, nueva hemorragia, nueva neovascularización coroidea o detección de fluido que persiste un mes después del tratamiento. La causa más común de retratamiento fue la pérdida de visión asociada con la detección de fluido mediante SD-OCT. La media de inyecciones en el primer año fue de 5.6, incluyendo las tres primeras inyecciones de carga, durante este periodo el promedio de mejoría fue de 11.1 letras¹⁷². El segundo año de estudio lo completaron 37 pacientes con un promedio 4.3 inyecciones, y una ganancia final de 10.7 letras¹⁷³.

El estudio SAILOR (The Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD)¹⁷⁴ es un estudio en fase IIIb que continuó con los estudios MARINA y ANCHOR, para evaluar a largo plazo la seguridad y eficacia de ranibizumab en la población de sujetos con degeneración macular asociada a la edad exudativa. Se organizó en dos cohortes, la primera la formaron sujetos distribuidos 1:1 que recibieron 0.3 mg o 0.5 mg intravítreos de ranibizumab, la cohorte 2 recibió tratamiento de forma abierta y aleatorizada, 0.5 mg de ranibizumab el día cero. En el grupo 1 fueron posteriormente estratificados en función de la historia de tratamiento médico, sujetos previamente tratados o sujetos de nuevo diagnóstico sin tratamiento previo, toda la cohorte 1 recibió tres inyecciones intravítreas de carga (el primer día, el mes 1 y el mes 2) con un seguimiento de visitas los meses a 3, 6, 9 y 12, de todos modos el investigador tenía la posibilidad de acortar el régimen de visitas en caso necesario. Después de las tres dosis de carga, el criterio de retratamiento se basaba en el descenso de más de 5 letras ETDRS o alteraciones en la OCT como incremento de más de 100 μm del grosor central foveal. La cohorte 2 incluyó pacientes con previo tratamiento y pacientes de reciente diagnóstico, los pacientes recibieron tratamiento 0.5 mg de ranibizumab el día cero, y fueron evaluados a los 6 y 12 meses. Tras un año de seguimiento el promedio de

inyecciones intravítreas fue de 4.9. En el análisis de eficacia de la cohorte 1 todos los grupos experimentaron una mejoría a los tres meses después de las dosis de carga. Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo habían ganado 5.8 letras de AV en el grupo de 0.3 mg de ranibizumab y 7.0 letras en el grupo de 0.5 mg a los 3 meses. A lo largo del año de seguimiento la agudeza visual tendió a descender, a los 12 meses el promedio de ganancia visual fue de 0.5 letras cuando fueron tratados con inyección intravítrea de 0.3 mg y 2.3 letras en el grupo de 0.5 mg. Un patrón similar se observó en los pacientes previamente tratados, en el tercer mes la ganancia fue de 4.6 letras en pacientes tratados con 0.3 mg y de 5.8 letras en el grupo 0.5 mg, tras doce meses el grupo de 0.3 mg ganó 1.7 letras y 2,3 el grupo de 0.5 mg. La mejoría visual no fue tan elevada respecto al estudio PRONTO, la explicación se encuentra en que en el estudio SAILE no fueron evaluados con una periodicidad mensual.

Estudio SUSTAIN (*Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age related macular degeneration*)¹⁷⁵ es un estudio fase IIIb, abierto, multicéntrico, en pacientes con neovascularización coroidea secundaria DMAE. La población a estudio fueron pacientes de reciente diagnóstico, el tratamiento consistió en una fase de carga, en la que el paciente recibió 1 inyección mensual los 3

primeros meses, seguido de una fase de tratamiento a demanda en función de los criterios de retratamiento establecidos (pérdida de más de 5 letras o incremento de más de 100 μm del grosor central retiniano) evaluados mensualmente. Después de 12 meses de seguimiento de los 513 el 88.7 % completo el estudio con un promedio de retratamiento de 2.7 inyecciones en la fase de tratamiento a demanda entre los meses 3 y 11. El 20.5 % de los pacientes no recibió ninguna dosis adicional, el 33.2 % recibieron entre 1 y 2 inyecciones, el resto de los pacientes se les administro 3 o más. El incremento medio de AV a los 3 meses y a los 12 fue de 5.8 y 3.6 letras.

Tras un año de seguimiento dependiendo de la respuesta observada se pudieron clasificar en tres grupos:

Grupo que **mantuvo la ganancia AV** de la fase carga (253 pacientes, 53%); 2.4 inyecciones de retratamiento.

Grupo que **gano pero no mantuvo ganancia de AV**, (100 pacientes, 21 %); 3.5 inyecciones de retratamiento.

Grupo que **no gano AV** (126 pacientes, 26 %); 3.2 inyecciones de retratamiento.

En conclusión, los resultados de las terapias flexibles de ranibizumab demostraron tener una buena tolerancia y efectividad en pacientes con DMAE exudativa.

Los dos estudios de referencia respecto a los que se han comparado la mayoría de estudios posteriores, que demostraron la efectividad de la terapia antiangiogénica en la DMAE exudativa han sido el estudio MARINA, con un incremento de 5.8 letras a los tres meses hasta 7.2 letras a los doce meses y el estudio ANCHOR desde 10 letras ganancia a los 3 meses hasta 11.3 letras a los 12 meses en tratamiento mensual con 0.5 mg. En los grupos tratados con 0.3 mg los resultados fueron una ganancia de 5.1 letras a los 3 meses hasta 6.1 a los 12 meses en el estudio MARINA y en ANCHOR desde 6.8 letras hasta 8.5.

4.10.2 Terapias farmacológicas antiangiogénicas eficientes en el tratamiento de la DMAE neovascular

Respecto a la estrategia trimestral propuesta por el ensayo EXCITE, la agudeza visual sólo se mantuvo en el grupo de terapia mensual con 0.3 mg de ranibizumab hasta una mejoría de 8.3 letras a los 12 meses, en los grupos de tratamiento trimestral, después de la fase de carga la agudeza visual descendió a los 12 meses hasta 4.9 y 3.8 letras en pacientes con 0.5

mg y 0.3 mg respectivamente, siendo unos resultados que cumplieron el criterio de no-inferioridad respecto a pauta mensual. El ensayo PIER evidencia también un descenso de 4.5 letras desde el final de las tres inyecciones mensuales hasta los doce meses. Por lo tanto en la pauta de tratamiento trimestral el promedio de intervenciones terapéuticas a lo largo de un año fue de 6 inyecciones con un resultado visual inferior a los protocolos PRN, pero quizás lo más relevante es que no permite identificar los pacientes *respondedores* (el 20.5 % de los pacientes de estudio SUSTAIN no recibió ninguna dosis adicional) de los pacientes recidivantes.

Los estudios individualizados con tratamiento PRN como estudio PrONTO o SUSTAIN, en régimen de 0.3/0.5 mg de ranibizumab, basándose en la agudeza visual y hallazgos clínicos mediante OCT, se observa una mejoría después de las tres inyecciones mensuales (tratamiento de carga) comparable a los estudios terapia mensual, aunque respecto a estos en lugar de continuar con una ligera ganancia progresiva de la agudeza visual, en la fase PRN la ganancia de letras descendió entre 2.2 y 0.5 letras. Estos datos son una interpretación global de los estudios, pero en el análisis por subgrupos se diferencian diferentes tipos de respondedores en la terapia PRN, de hecho 53 % mantuvieron la ganancia observada en la fase de carga

(inyección mensual los tres primeros meses), el 21 % no mantuvo la ganancia inicial y el 26 % no experimentó mejoría visual.

Tanto PrONTO como SUSTAIN pretenden individualizar el tratamiento en función de la valoración de la agudeza visual y la OCT. En contraste con SUSTAIN, el criterio de retratamiento en PrONTO incluyó cambios anatómicos más extensos, como la presencia de líquido macular, la aparición de una nueva membrana neovascular, hemorragia macular o persistencia de fluido macular sin la opción de no tratar en caso de buena visión, adelgazamiento de retina o futuro tratamiento. Este detalle junto a que no todos los pacientes recibieron una dosis de 0.5 mg de ranibizumab porque al inicio del estudio solo estaba aprobado por DMAE la dosis 0.3 mg (a partir de su aprobación a todos los pacientes se les trató con 0.5 mg), además de a las diferencias que existieron en el grosor retiniano central basal (SUSTAIN -339.6 μm basal- con un promedio más fino los pacientes del estudio PrONTO -394 μm -), pueden justificar la diferencia en los resultados visuales a los 12 meses de seguimiento. En el estudio PrONTO fueron de una mejoría de 10.3 y 9.3 letras a los 3 y 12 meses, respectivamente con un promedio de 5.6 inyecciones al año. En cambio los resultados de SUSTAIN la mejoría de AV fue de 5.8 y 3.6 letras a los 3 y 12 meses con un promedio de 5.7 inyecciones.

Con los tratamientos PRN cuando se comparan con los estudios MARINA y ANCHOR, se reduce el número de inyecciones en un 70% en el periodo posterior a la fase de carga (común en todos los estudios), a pesar de obtener una ligera menor ganancia de letras de entre 3-4 letras, que no deja de ser un 80 % de ganancia obtenida en los regímenes mensuales, sobre el grupo control (+18.1 letras en ANCHOR y +17 letras en MARINA)

Ensayo Clínico	Control mensual (0, 1, 2)	Ganancia de letras tras fase de carga	Control mensual (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12)	Ganancia de letras al año de seguimiento	Número de inyecciones ranibizumab al año
ANCHOR	Inyección 0,5 mg ranibizumab	10,0	Inyección 0,5 mg ranibizumab mensual	11,3	9 (12)
MARINA	Inyección 0,5 mg ranibizumab	5,8	Inyección 0,5 mg ranibizumab mensual	7,2	9 (12)
SUSTAIN	Inyección 0,5 mg ranibizumab	5,8	Inyección 0.5 mg ranibizumab, si cumple criterio	3,6	2,7 (5,7)
PRONTO	Inyección 0,5 mg ranibizumab	10.3	Inyección 0.5 mg ranibizumab, si cumple criterio	9.3	2,6 (5,6)

Tabla 4. Resumen de resultados finales de promedio de inyecciones intravítreas con 0.5 mg de ranibizumab y ganancia de letras tras fase de carga y al año de seguimiento en los estudios ANCHOR, MARINA, SUSTAIN, PRONTO.

4.10.3 Conclusión

Los mejores resultados de ganancia de agudeza visual se han obtenido con los regímenes de terapia mensual, aunque coste/eficacia la pauta PRN es la más recomendable puesto que aunque consigue un promedio de aproximadamente 4 letras inferior a los tratamientos mensuales la reducción de tratamiento es de un 70 %. La individualización no solamente mejora la optimización de recursos sanitarios y económicos, sino también un descenso de los posibles efectos adversos secundarios a una inyección intravítrea del fármaco vía pars plana como hemorragia retiniana (0.4 %), desgarro del epitelio pigmentario (0.2 %), hemorragia vítrea (0.2 %), reducción de agudeza visual (0.2%) o catarata (0.2 %), dado que es una intervención invasiva.

La tendencia es la instauración de unos criterios médicos que optimicen las terapias PRN, tomando como indicador la AV y las características retinianas por OCT. El reto no es definir solamente los criterios de tratamiento sino identificar los factores pronóstico en la clínica diaria, que nos permita individualizar el tratamiento anti-angiogénico, dado que como ya se ha mencionado en los diferentes estudios, la evolución de la agudeza visual que recibe cada paciente puede ser variable. En el estudio SUSTAIN tras un año de seguimiento se identificó tres subgrupos de respondedores; grupo

de pacientes que ganaron y mantuvieron las agudeza visual desde el diagnóstico hasta el tercer mes y no perdieron más de 5 letras entre el mes cuarto hasta cumplir el año, estuvo formado por 253 pacientes (53 % de la muestra) con un promedio de tratamientos intravítreos de 2,4 inyecciones. El subgrupo de pacientes que ganó pero no mantuvo la ganancia de letras, lo formaron 100 pacientes (21 %) con una media de retratamientos de 3,5 inyecciones intravítreas y subgrupo de pacientes que no tuvo mejoría fueron 124 pacientes (26 % de los casos) con un promedio de retratamiento de 3,2 inyecciones intravítreas de ranibizumab. Por lo tanto, en la muestra de pacientes analizados en el estudio SUSTAIN, se observó durante el seguimiento diferentes evoluciones de la agudeza visual en el tiempo con una diferente tasa de retratamiento, por lo tanto en el tratamiento de la DMAE exudativa existe un componente de respuesta interindividual que debe ser estudiado.

4.11 Etiopatogenia coroidea en enfermedades de la retina externa

La coroides tiene un papel relevante en la etiopatogenia de muchas enfermedades de la retina como es el caso de la neovascularización secundaria a degeneración macular asociada a la edad, coriorretinopatía central serosa, miopía, estrías angiodes, coroiditis multifocal o vasculopatía coroidea polipoidal. El elevado flujo sanguíneo predispone a que la coroides sea foco de enfermedades infecciosas sistémicas o destino de metástasis tumorales o enfermedades inflamatorias que afectan al polo posterior del ojo como la enfermedad de Vogt-Koyanaghi-Harada, coriorretinopatía en perdigonada o granulomas coroideos por sarcoidosis o tuberculosis.

4.11.1 Coroides en coriorretinopatía serosa central

La coriorretinopatía serosa central (CSC) de la retina está caracterizada por desprendimiento seroso del neuroepitelio a partir de una alteración focal de epitelio pigmentario (ERP) secundaria a la extravasación de fluido según propuso Gass en 1967 debido a una hiperpermeabilidad de la capa coriocapilar¹⁷⁶, su estudio se ha realizado mediante el uso de angiografía con verde indocianina o fluoresceína a través de los cuales se muestra

hipermeabilidad coroidea y una extravasación de contraste, respectivamente. Recientes trabajos, han demostrado que el grosor coroideo esta incrementado significativamente en pacientes con CSC agudo, Imanura et al ¹⁷⁷ obtuvo un grosor coroideo medio de 505 +/- 124 μm en 28 sujetos diagnosticados de CSC, en los pacientes que fue capaz de diferenciar el limite coroidoescleral, habiendo una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control (p valor < 0.001), que tenía un grosor coroideo medio de 287 +/- 76 μm . Estudios en los que han empleado el uso de SS-OCT para la medición del grosor coroideo en pacientes con CSC clásica (326+/-83.1 μm), crónica (325+/-93.3 μm) y epitelio patía pigmentaria posterior multifocal (359.3 +/- 15.5 μm), han observado grosores medidos superiores al de ojos sanos 233 +/- 67 μm (P < 0.001), sin existir diferencias de grosor entres los ojos con enfermedad activa y evento resuelto, en el análisis se correlacionó la zona de exudación de fluoresceína, de hipermeabilidad vascular o de puntos de hiperfluorescencia con un aumento del grosor coroideo (P< 0.001)¹⁷⁸. Mediante SS-OCT se ha descrito una dilatación de los vasos largos coroides (> 350 μm de diámetro), presente en un 45 % de los pacientes con SCS a diferencia del grupo control que solamente presentó dilatación de los vasos largos en el 14 % de los ojos del grupo control, con un

incremento del grosor coroideo de 475 +/- 138 μm , respecto al grupo control 375 +/- 120 μm aumentado de forma estadísticamente significativa ($P < 0.01$)¹⁷⁹.

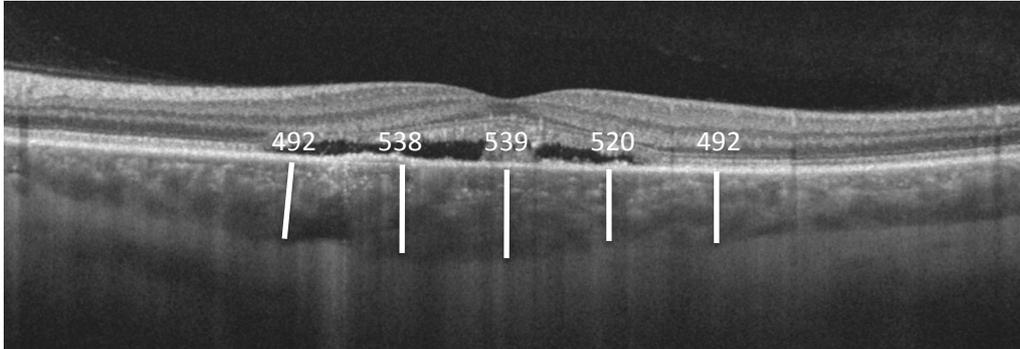


Figura 43: Tomografía de coherencia óptica en coriorretinopatía serosa central. Paciente de 35 años con agudeza visual 0.7 en ojo derecho, EDI-OCT macular se observa desprendimiento seroso macular crónico característico de coriorretinopatía serosa central. Grosor subfoveal 539 μm , elevado respecto al promedio poblacional ajustado a la edad. Imagen cedida por la Unidad de Mácula del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

4.11.2 Grosor coroideo en miopes

La alta miopía o miopía magna se caracteriza por la excesiva y progresiva elongación del globo ocular, provocando una serie de cambios en el fondo de ojo que incrementan el riesgo de desprendimiento de retina, sinquias macular (*figura 44*), agujero macular, neovascularización o zonas de atrofia coriorretinianas, no obstante son varias las alteraciones que se producen a nivel de la coroides y la esclera, que también influyen en el deterioro progresivo de la agudeza visual, detalles que durante muchos años han sido difíciles de analizar, por la escasa accesibilidad del tejido coroideo. Las nuevas generaciones de tomografía óptica están permitiendo analizar con suficiente precisión los cambios degenerativos que se producen en la retina externa que podrían condicionar el pronóstico visual en pacientes miopes, de hecho en un estudio multicéntrico realizado en 145 ojos miopes de más de > 6 dioptrías se correlacionó una relación inversamente proporcional de la agudeza visual con el grosor coroideo ($P < 0.041$) no habiendo asociación entre el grosor retiniano y la agudeza visual¹⁸⁰.

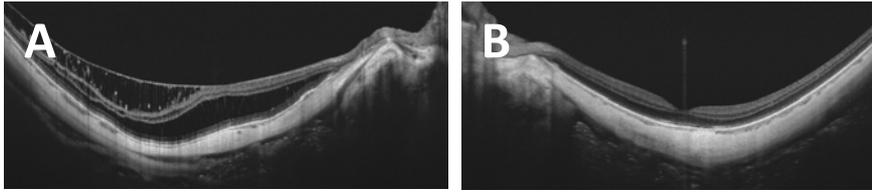


Figura 44: Tomografía de coherencia óptica en miopía magna.

Paciente de 39 en seguimiento periódico por miopía magna en ambos ojos, error refractivo (ER) en ojo derecho -18 dioptrías, AVMC 0.16 y ojo izquierdo ER - 16 dioptrías con AVMC 0,6. En el ojo derecho (A) parches de atrofia completa del tejido coroideo asociado con retinosquiasis secundaria a incremento de longitud axial. Adelgazamiento del grosor coroideo en OCT, con grosor subfoveal de 32 μm en ojo izquierdo (B). *Imagen cedida por la Unidad de Mácula del Hospital Universitario La Fe de Valencia.*

4.11.3 Análisis escleral con OCT

Se ha podido observar que los pacientes miopes con mácula en domo (*figura 45*) tienen un grosor escleral engrosado ($593 \pm 76.8 \mu\text{m}$) respecto a los cuatro cuadrantes del área parafoveal, (rango entre $277 \mu\text{m}$ hasta $360 \mu\text{m}$) con una significación de ($p < 0.01$), el grosor escleral de las máculas en domo es un grosor intermedio entre el de los pacientes sanos $940 \pm 180 \mu\text{m}$ y pacientes miopes $218 \pm 85 \mu\text{m}$ ¹⁸¹. Modalidades de imagen como SS-OCT y EDI-OCT, permiten analizar la profundidad de estructuras, no disponibles en los antiguos sistemas, como las cavitaciones coroideas o fosetas peripapilares en miopes^{182, 183} o el seguimiento de cicatrización de las esclerotomías tras cirugía vitreorretiniana¹⁸⁴.

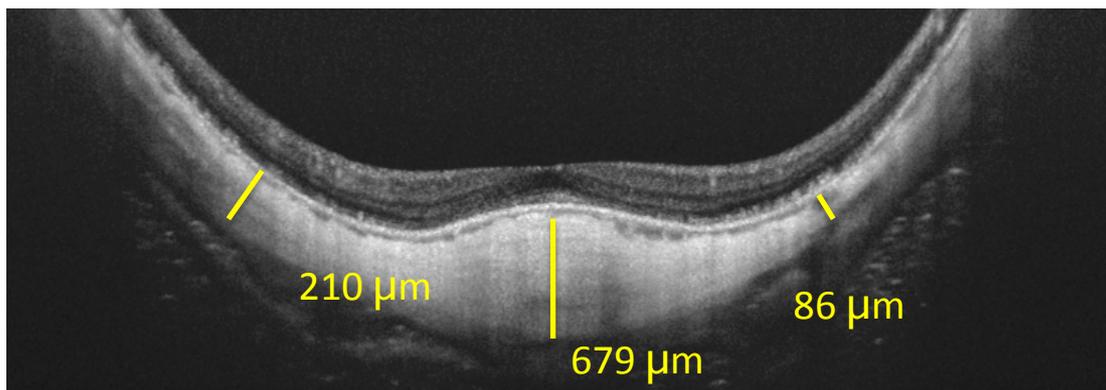


Figura 45: Medición del grosor escleral con tomografía de coherencia óptica. OCT de ojo derecho en paciente de 56 años con miopía magna de -13 D y AV 0,5, con mácula en domo con un incremento del grosor del grosor escleral ($679 \mu\text{m}$) respecto a zona temporal $210 \mu\text{m}$ y nasal $86 \mu\text{m}$. Imagen cedida por la Unidad de retina médica del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

4.11.4 Estrías angiodes

El análisis de grosor coroideo en las estrías angiodes, en pacientes con pseudoxantoma elasticum, se ha descrito un adelgazamiento significativo del grosor coroideo macular en pacientes con neovascularización coroidea (CNV) asociada a estrías angioides, independientemente del tratamiento recibido ($144 \pm 58 \mu\text{m}$) respecto a pacientes sanos o con estrías angioides sin CNV, con grosores de 219 ± 70 y 219 ± 47 , respectivamente.

4.11.5 Análisis de Lámina Cribosa

La tomografía de coherencia óptica ha permitido analizar la lámina cribosa pudiendo correlacionar su estado con el posible daño axonal y predisposición en el desarrollo de patología glaucomatosa¹⁸⁵, algo que actualmente podemos valorar con OCT de imagen profunda incrementada o de fuente de barrido¹⁸⁶, sistemas con los que se ha podido medir las modificaciones del tamaño y posición de la lámina cribosa (LC) en pacientes con glaucoma tras un descenso de la presión intraocular, observándose en 35 pacientes a los que se realizó cirugía de trabeculectomía, con un descenso de promedio de presión intraocular de $16.7 \text{ mmHg} \pm 3.4$ a los 6 meses ($p < 0.001$), un incremento del grosor medio de la lámina cribosa en más $48 \pm 26.43 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$) y una reducción del desplazamiento de LC

de $111 \pm 42.7 \mu\text{m}$ ($P < 0.001$)^{187, 188, 189} (figura 46). Quizás con futuros estudios y con las nuevas mejoras técnicas del manejo del glaucoma, no sea tanto un límite tensional estandarizado y sino un objetivo de presión intraocular individualizado que garantice el bienestar anatómico de lamina cribosa y de las estructuras que sostiene.

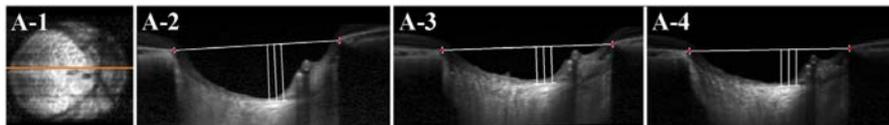


Figura 46: Valoración de papila óptica con EDI-OCT tras trabeculectomía.

Paciente de 15 años, con presión intraocular 30 mmHg, EDI-OCT de papila realizada antes de realización de trabeculectomía. Al mes de la cirugía la presión descendió a 15 mmHg, con una evidentes reducción del desplazamiento de la lámina cribosa, (A-3) reducción del la longitud de las líneas verticales. A-4, EDI-OCT con representación del desplazamiento de la lámina cribosa 6 meses después. Imágenes obtenidas. Lee EJ1, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. , *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1359-66

4.11.6 Coroides en atrofia coroidea relacionada con la edad y atrofia geográfica

La atrofia coroidea relacionada con la edad (Age-related choroidal atrophy, ARCA) es una entidad clínica descrita por Spaide¹⁹⁰, caracterizada por un adelgazamiento del grosor coroideo superior al teórico de la edad, presentado una agudeza visual estable entorno a 0.6, molestias lectoras con fondo de ojo semejante al del miope (vasos coroides grandes fácilmente diferenciables en un fondo blanco amarillento en lugar de ser rojo). En los 28 ojos de los 17 pacientes examinados (edad media 80,6 años), se observó un descenso del grosor coroideo a expensas de la pérdida de grosor de la capa de los vasos de mediano calibre (capa de Staller), la desaparición de la melanina de los vasos de mediano calibre es lo que permite visualizar en el fondo de ojo la vascularización coroidea sin alteración de la autofluorescencia y angiografía (*figura 47*), ya que el EPR se encuentra intacto, por lo que no pueden ser diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad atrófica, a pesar de que ambas entidades están directamente relacionadas con la edad, pueden ocurrir concomitantemente, (no necesariamente están relacionadas). Los ojos con coroides adelgazada parecen tener mayor riesgo de glaucoma y de depósitos drusenoides subretinianos¹⁹¹.

En la atrofia coroidea asociada a la edad se produce de forma difusa en toda la retina con una pérdida del pigmento coroideo a diferencia de la atrofia geográfica que tiene una presentación clínica caracterizada por un área con ausencia de epitelio pigmentario de la retina en la que los vasos de la coroides son mucho más visibles, lo que genera en las zonas de defecto del EPR una ausencia de autofluorescencia. La relación del adelgazamiento del grosor coroideo y el incremento de riesgo en sufrir degeneración macular asociada a la edad es controvertido.

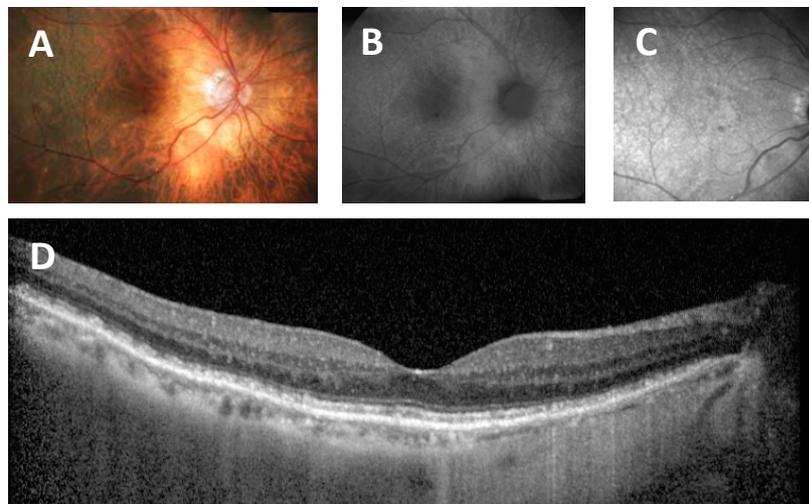


Figura 47: Atrofia coroidea asociada a la edad.

Paciente que muestra las características clínicas de atrofia coroidea asociada a la edad. Foto de fondo de ojo a color (a) de paciente con atrofia coroidea asociada a la edad, agudeza visual es de 20/30, con mayor componente de pigmento coroideo en la región temporal respecto a la nasal. Autofluorescencia (b) y filtro infrarrojo (c) no revela defectos del epitelio pigmentario. En tomografía de coherencia óptica (d) se midió un grosor coroideo subfoveal de 74 μm . *Imagen cedida por la Unidad de Mácula del Hospital Universitario La Fe de Valencia.*

4.11.7 Coroides en DMAE

Histológicamente parece existir una relación entre la disminución del grosor coroideo en la degeneración macular asociada a la edad, debido a una reducción en el diámetro de los vasos de la capa coriocapilar y en su densidad¹⁹². No obstante, con las nuevas técnicas de medición y monitorización mediante tomografía de coherencia óptica es posible el estudio de las características coroideas en vivo en los diferentes estadios de la enfermedad, lo cual puede ayudar a determinar los factores de riesgo de progresión.

El análisis del grosor coroideo macular realizado retrospectivamente en 57 ojos de 47 pacientes diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad tanto exudativa como atrófica mediante HD-OCT en 11 puntos equidistantes de la línea horizontal del escáner describieron¹⁹³ que el grosor coroideo subfoveal en 40 ojos diagnosticados de DMAE exudativa era 194,6 +/- 88,4 μm comparado con 213,4 μm +/- 92,2 μm de grosor coroideo en los 17 pacientes analizados con DMAE atrófica (*figura 48*). La correlación del grosor coroideo con la edad presentó una débil correlación cuando se comparó los 57 ojos, ($r=0.367$; $p=0.05$), sin embargo cuando se analizaron por separado, en los pacientes con DMAE exudativa no se observó correlación estadísticamente significativa con la edad ($r=0.203$;

p=0.208). La correlación en pacientes agrupados por DMAE atrófica (r=0,703, p=0.002) fue superior a la apreciada en pacientes sanos (r=0.61; p=0.0001), sin embargo, el análisis del número de inyecciones intravítreas del anti-factor de crecimiento endotelio vascular, años de enfermedad y agudeza visual perdida no demostraron correlación significativa con el grosor coroideo. El estudio tuvo importantes limitaciones como la naturaleza retrospectiva que revisó pacientes no consecutivos, (7 de ellos tratados con terapia fotodinámica lo cual podría ser un sesgo a tener en cuenta, en los resultados obtenidos), además de los 150 ojos revisados, se identificaron para el estudio 57 ojos (38%), la mayoría de los restantes fueron excluidos por baja adquisición de señal, dada las limitaciones técnicas del equipo empleado, cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec.

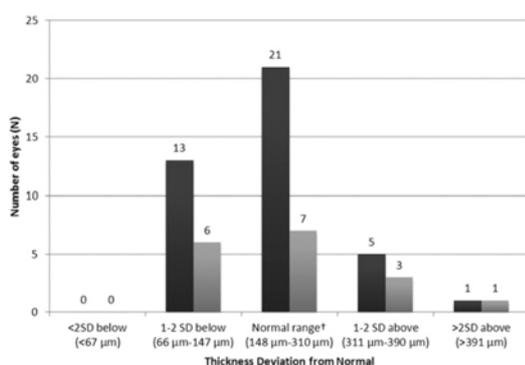


Figura 48: Diagrama de barras que muestra la distribución del grosor coroideo subfoveal. Representación de grosor coroideo en ojos con degeneración macular asociada a la edad tanto exudativa (barras negras) como atrófica (barras gris). Imagen obtenida de Varsha Manjunath, et al . *Analysis of Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration Using*

Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. American Journal of Ophthalmology, 2011, Vol. 152, Issue 4, p663–668.

No obstante, Mehreen¹⁹⁴ observó que el grosor coroideo subfoveal esta significativamente adelgazado en pacientes diagnosticados de atrofia geográfica, 158.1 +/- 23.65 μm respecto a pacientes sanos, 267.5 +/- 19.27 μm de mismos rango de edad ($p = 0.001$) (figura 49). Tras comparar el grosor por capas coroideas el grosor de la capa de los grandes vasos y de la capa de vasos medianos/coriocapilar es significativamente menor al resto pacientes sanos ($p = 0.001$ y $p = 0.0001$).

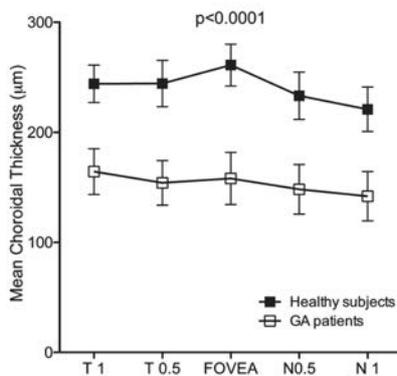


Figura 49: Gráfico del grosor medio coroideo en pacientes sanos y pacientes afectados por atrofia geográfica. Se observa una reducción significativa en todas las localizaciones de la atrofia geográfica. Con una significancia estadísticamente significativa de ($p < 0.0001$) obtenida por t-student. Las distancias de medición es 0.5 y 1 milímetro de la fóvea en sentido nasal y temporal. Gráfica obtenida de Adhi M, et al. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2014 Feb;34(2):306-12

La determinación de las tres capas de la coroides mediante OCT resulta compleja, sobretodo la diferenciación entre la capa coriocapilar y la capa de vasos medios de la coroides, son capas formadas por un tejido vascular formado por una luz de vasos arteriales y venosos de compleja diferenciación que no permite establecer con exactitud los límites entre ambas (4.4.1 Histología de la coroides), varios autores han propuesto el

análisis de la coroides en dos estratos diferenciable por OCT; el grosor de la capa coriocalilar – capa de vasos de mediano tamaño y la capa de vasos grandes (capa de Haller)¹⁹⁶ (figura 50).

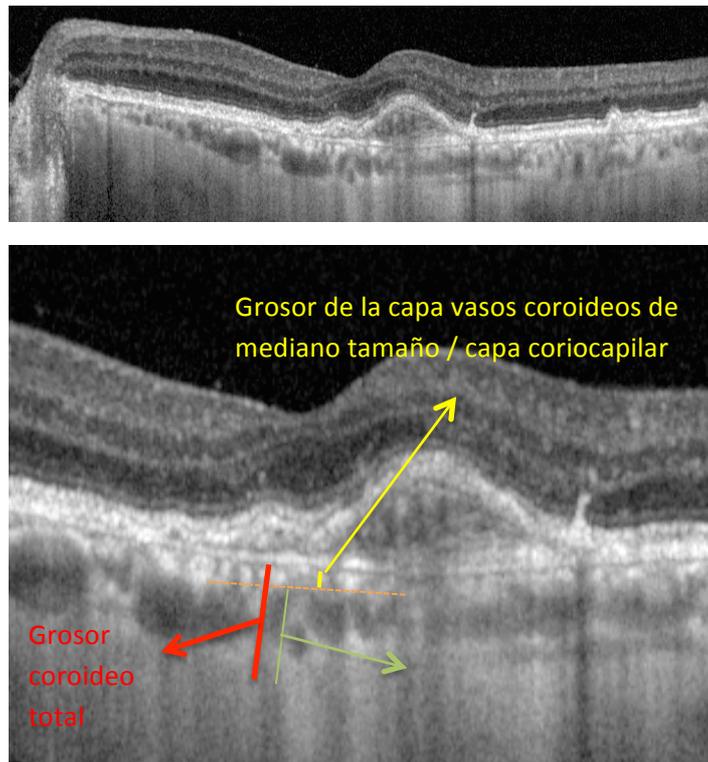


Figura 50: Segmentación de las capas de la coroides.

Paciente con desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular secundario a degeneración macular asociada a la edad exudativa tipo 1, empleando el método propuesto por Branchini L. B et al¹⁹⁵, en el que debido a las limitaciones que presenta la tomografía de coherencia óptica actual no es posible determinar el límite entre la capa coriocalilar y la capa de los vasos intermedios (capa de Staller), por lo que se realiza un medición en la que ambas capas están incluidas. Branchini LA, Adhi M, Regatieri CV, Nandakumar N, Liu JJ, Laver N, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1901-8.

5. Hipótesis del Estudio

5.1 Hipótesis principal

5.1.1 Correlación de grosor coroideo con la evolución de la agudeza visual durante 24 meses en tratamiento Pro Re Nata.

La hipótesis principal del trabajo expuesto es correlacionar el grosor coroideo como factor pronóstico en la evolución de la agudeza visual en pacientes diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad neovascular tipo 1, en seguimiento y tratamiento durante 24 meses en la unidad de retina médica del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

La muestra seleccionada para realizar el análisis se formó a partir de la selección de pacientes con nuevo diagnóstico de degeneración macular asociada a la edad tipo 1, tratados con ranibizumab intravítreo como primera elección durante dos años con estrategia terapéutica pro re nata (PRN). Durante los 24 meses de seguimiento fueron registradas en la historia clínica de cada paciente las agudezas visuales mensuales y la indicación de tratamiento con inyección intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab siguiendo los criterios clínicos de retratamiento descritos en el protocolo PRN previos^{173, 175}.

Con los datos recogidos en los pacientes incluidos en el estudio se estudió las hipótesis secundarias que analizaban posibles factores anatómicos que

pudieran influir en la disminución de la agudeza visual y a la vez estar relacionados con el adelgazamiento coroideo.

5.2 Hipótesis secundarias

5.2.1 Descenso del grosor coroideo en el grupo de pacientes respecto a el grupo control (voluntarios sanos).

Comparar los grosores coroideos entre la muestra de pacientes con DMAE tipo 1 y grupo voluntarios sanos, ajustando la edad y longitud axial entre ambos grupos, para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas en el descenso del grosor coroideo entre grupo de pacientes y la muestra de voluntarios sanos.

5.2.2 Valoración de grosor coroideo subfoveal en los pacientes respecto a los ojos contralaterales sanos.

Comparar el grosor coroideo de los ojos afectados por DMAE tipo 1 y los ojos contralaterales del grupo de pacientes, y evaluar que si existen diferencias entre el grosor coroideo en ojos enfermos de DMAE tipo 1 tratados con ranibizumab y los ojos contralaterales sanos.

5.2.3 Análisis de correlación entre los parámetros de espesor coroideo total.

Analizar la correlación entre los parámetros que miden el grosor coroideo de la región macular, como son el grosor coroideo subfoveal, el grosor coroideo subfoveal promedio o el volumen macular.

5.2.4 Valoración del grosor coroideo subfoveal y el grosor coroideo submembrana neovascular en DMAE tipo 1.

Compara si existen diferencias estadísticamente significativas entre los grosores coroideos subfoveales y los grosores de la región coroidea sub-Desprendimiento de Epitelio Pigmentario (sub-DEP).

5.2.5 Correlación entre el grosor coroideo subfoveal y características cuantitativas del DEP fibrovascular tipo 1.

Analizar si existe relación entre el grosor coroideo macular de los pacientes con DMAE tipo 1 y los valores cuantitativos que describen el tamaño del DEP fibrovascular como son la altura máxima, el promedio de longitud axial, extensión longitudinal máxima y/o el volumen de DEP.

5.2.6 Correlación entre grosor coroideo subfoveal y características cualitativas DEP fibrovascular tipo 1

Analizar si existe relación entre el grosor coroideo macular de los pacientes con DMAE tipo 1 y los valores cualitativos que describen el DEP con imagen de OCT (componente seroso, lamelar o fibrovascular)

5.2.7 Correlación entre grosor coroideo subfoveal y número de inyecciones intravítreas de ranibizumab

Analizar si existe relación entre el grosor coroideo subfoveal a los 24 meses de seguimiento y el número de inyecciones de ranibizumab administradas durante los 24 meses de seguimiento cumpliendo los criterios de retratamiento establecidos en el protocolo

6. Materiales y Métodos

6.1 Métodos: Estudio retrospectivo observacional transversal y analítico.

El diseño del proyecto de tesis doctoral presentado fue aprobado el 8 de octubre del 2013 por el Comité Ético de Investigación Biomédica (CEIB) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (*anexo 1*) tras valorar el cumplimiento de las normas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos en metodología y objetivos científicos, así como el consentimiento informado (*anexo 2*) y la hoja de información al paciente (*anexo 3*) que explicaba a los pacientes la finalidad del estudio.

El trabajo realizado se define como un estudio retrospectivo, dado que analiza pacientes diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad tipo 1 tratados en la unidad de retina médica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia en el periodo comprendido entre febrero de 2011 y marzo 2012, accediendo a la medición de la agudeza visual e indicación de tratamiento en cada visita mensual programada, a través de la consulta de la historia clínica hospitalaria en el programa informático Orion Clinic® (Everis Health, Valencia, España).

El tratamiento intravítreo con 0,5 miligramos (mg) de ranibizumab (Lucentis; Novartis Parma AG, Suiza) es la terapia aprobada por la Agencia Europea del

Medicamento (AMEA) en la DMAE exudativa y el indicado en los pacientes incluidos en el estudio. En cumplimiento de las directrices legislativas sobre los estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, se informó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del uso de ranibizumab en el estudio, resolviendo su clasificación el 30 de agosto del 2013 como *Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD) (anexo 4)*.

El periodo de reclutamiento de los pacientes diagnosticados de DMAE tipo 1 fue entre el 1 de febrero del 2011 y el 24 de marzo del 2012, extendiéndose el periodo de seguimiento mensual hasta el 1 de abril del 2014, fecha en la que último paciente incluido completó los 24 meses de seguimiento oftalmológico.

Dos semanas más tarde, entre el 14 de abril de 2014 hasta el 5 de mayo del 2014, se inició el periodo de análisis de las características de la imagen de tomografía de coherencia óptica realizada a los dos años de seguimiento en cada uno de los paciente incluidos en el estudio.

El diseño del estudio presentado además ser retrospectivo fue transversal, ya que en un momento temporal idéntico en cada uno de los pacientes fueron medidas las diferentes características de la membrana fibrovascular y grosor coroideo subfoveal, grosor coroideo subfoveal promedio, grosor del complejo

coriocapilar/capa de vasos medios (capa de Staller), capa de vasos grandes (capa de Haller) y volumen macular a través de *tomografía de coherencia óptica de imagen profunda incrementada EDI OCT*, Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).

La recogida de datos de los pacientes se completó el 5 de mayo del 2014, posteriormente, el análisis y las gráficas estadísticas fueron realizadas con el programa R (versión 3.1.1) y paquete lme4 (versión 1.1-6) y efectos (versión 3.0) desde el 6 de mayo hasta el 26 de junio del 2014.

El proyecto de tesis doctoral descrito ha sido realizado a partir de un estudio **retrospectivo observacional** (los pacientes fueron diagnosticados y tratados previamente al inicio del estudio, sin ninguna intervención terapéutica secundaria a su inclusión) y con un componente **transversal** (los datos anatómicos de la retina y coroides fueron medidos al concluir el seguimiento).

6.1.1 Grupo control

Los voluntarios sanos que participaron en el grupo control, firmaron un consentimiento informado, expresando el deseo voluntario de participar en el estudio, en el momento de inclusión se completaron los datos de edad, longitud axial, sexo, antecedentes patológicos oftalmológicos y no

oftalmológicos, agudeza visual mejor corregida a 6 metros de distancia en optotipo Snellen, posteriormente se realizó una tomografía de coherencia óptica en modalidad de imagen profunda incrementada (EDI-OCT).

6.1.1.1 Criterio de inclusión

El posible sesgo de los factores ambientales relacionados con la degeneración macular asociada a edad (4.6 Epidemiología en la DMAE) en el grupo de pacientes fue contrastado con el grupo control mediante la inclusión de los familiares conyugales de los pacientes diagnosticados de membrana neovascular tipo 1 exudativa participantes en el estudio, con una edad comprendida entre los 60-95 años sin alteraciones patológicas oftalmológicas en el ojo examinado ni en el ojo contralateral.

6.1.1.2 Criterios de exclusión

Se consideraron como criterio de exclusión los ojos con terapia fotodinámica previa, historia de miopía superior a 6 dioptrías (D), ambliopía, glaucoma, retinopatía proliferativa de cualquier tipo, membrana epirretiniana, historia de desprendimiento de retina, uveítis, distrofias, traumatismo ocular, tumor ocular, radiación ionizante, cirugía submacular, termoterapia transpupilar, láser focal, estrías angiodes, coriorretinopatía serosa central, neovascularización coroidea, atrofia geográfica, drusas superiores a 125 μm , drusas confluyentes, diabetes incontrolada o hipertensión, cualquier tipo de

alteración vascular de la retina o uso de medicación intravítrea, corticoides sistémicos o tópicos.

6.1.2 Grupo de estudio

6.1.2.1 Criterio de inclusión

Las personas incluidas fueron pacientes que aceptaron participar en el estudio a través de la autorización firmada del consentimiento firmado, los pacientes incluidos tuvieron una edad comprendida entre 60 - 95 años diagnosticados de neovascularización coroidea activa tipo 1 (por debajo del epitelio pigmentario de la retina) secundaria a una degeneración macular asociada a la edad, afectando al área macular con un grosor retiniano central medido con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) superior o igual a 300 μm secundario a la presencia de fluido subretiniano, con una agudeza visual mejor corregida (AVMC) superior o igual a 0.1 Snellen a seis metros con equivalencia similar a la empleada en los estudios ANCHOR y MARINA.

6.1.2.2 Criterio de inclusión en ojo contralateral

Pacientes con neovascularización coroidea incluido en el estudio con nuevo diagnóstico de DMAE exudativa tipo 1 en el ojo contralateral fueron incluidos

y tratados siguiendo el protocolo de estudio de forma independiente, aplicando los mismos criterios de inclusión.

6.1.2.3 Criterios de exclusión

Como criterio de exclusión se consideró cualquier antecedente de uso sistémico de fármacos anti-factor de crecimiento endotelio vascular o de tratamiento con terapia fotodinámica con verteporfin, bevacizumab, pegaptanib, esteroides intravítreos, fotocoagulación láser, termoterapia transpupilar, radiación externa o vitrectomía. El uso concomitante de medicación sistémica con toxicidad para el cristalino, retina o nervio óptico fueron excluidos del estudio. También fue criterio de exclusión enfermedades retinianas que pudieran originar neovascularización secundaria no relacionada con degeneración macular asociada a la edad, como estrías angiodes, miopía superior a 6 dioptrías, coriorretinopatía serosa central, alteraciones retinianas hereditarias, inflamación intraocular activa o persistencia de edema macular secundario a uveítis o cualquier alteración ocular que pudiera generar confusión en la interpretación de los resultados, incluyendo hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o agujero macular.

6.1.3 Protocolo de evaluación oftalmológico

En la evaluación inicial se realizó un examen oftalmológico en los dos ojos de los pacientes incluidos en el estudio, que consistió en medición de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) en escala decimal con optotipo de tipo Snellen, biomicroscopía de polo anterior con lámpara de hendidura, fotografía de fondo de ojo, angiografía de fluoresceína usando retinógrafo FF 450 plus IR (Carl Zeiss, Dublin, CA) y tomografía de coherencia óptica (OCT). En cada visita mensual realizada durante los 24 meses de seguimiento se realizó la exploración anatómica de la retina con OCT y medición de la agudeza visual mejor corregida (MAVC).

La MAVC fue medida utilizando la escala decimal Snellen a 6 metros de distancia del mismo optotipo. El análisis de la evolución de la agudeza visual se realizó en escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución (log MAR). La conversión de la agudeza visual desde escala decimal a escala logarítmica se realizó aplicando la siguiente relación:

$$\log MAR = - \log (\text{agudeza visual decimal})$$

La tomografía de coherencia óptica fue realizada con tecnología de *dominio espectral* SD-OCT (Cirrus HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) con 512 x 128 escáneres en el protocolo del cubo macular de unas dimensiones de 6

x 6 mm en los controles oftalmológicos realizados desde julio del 2012 hasta marzo del 2013. A partir de marzo 2013 hasta mayo 2014 las exploraciones oftalmológicas mediante tomografías de coherencia óptica se realizaron con tecnología de imagen profunda incrementada, *enhanced depth imaging* EDI-OCT, usando el sistema Spectralis HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

6.1.4 Protocolo de tratamiento

El fármaco empleado en el estudio para el tratamiento de las recidivas exudativas secundarias a la membrana neovascular fue 0,5 mg de ranibizumab intravítreo (Lucentis, Novartis Pharma AG, Suiza).

Se aplicó un **régimen de tratamiento pro re nata** que incluyó tres inyecciones mensuales en el primer trimestre (fase de carga), comenzando la fase de tratamiento a demanda a partir de la tercera inyección, valorando en cada examen oftalmológico mensual la posible recidiva de la actividad exudativa de la membrana neovascular coroidea y su indicación terapéutica en función de los criterios de retratamiento con 0.5 mg de ranibizumab intravítreo. Como criterio de retratamiento se consideró un descenso de la agudeza visual en más de 5 letras desde la última visita, persistencia o recurrencia de líquido subretiniano / hemorragia macular o diagnóstico de una nueva membrana neovascular coroidea diagnosticada por tomografía de coherencia óptica.

El tratamiento intravítreo se realizó a continuación del cumplimiento de alguno de los criterios de retratamiento, en el quirófano anexo a las consultas del departamento, bajo condiciones estrictas de asepsia garantizada por arco de flujo laminar (*figura 51*), tres minutos antes de la

inyección del fármaco se instiló en saco conjuntival povidona yodada al 5 %. La inyección intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab se realizó mediante una aguja de 30 G, en sector inferior temporal a 4 mm de limbo en pacientes fáquicos y 3,5 mm en pacientes pseudofáquicos. A continuación de la inyección intravítrea se aplicó una leve presión con una torunda de algodón sobre el lugar de punción escleral durante 15 segundos como prevención del posible reflujo del fármaco.



Figura 51: Quirófano anexo a consulta de retina.

Arc Steril[®] (Arc Mecial Components, Madrid) dispositivo que genera un flujo laminar horizontal orientado estéril que garantiza un área de asepsia para la inyección intravítrea de 0,5mgr de ranibizumab.

6.1.5 Recogida de datos

La recogida de datos fue realizada de forma **retrospectiva** a partir de la revisión de los datos clínicos informatizados en programa de gestión de historias clínicas del Hospital Universitario i Politécnico La Fe de Valencia (Orion Clinic®, Everis Health, Valencia, España).

Los datos recogidos de cada paciente fueron: edad, sexo, longitud axial, fecha de inclusión al diagnóstico, fecha de cirugía de catarata previa o durante el estudio, ojo afectado, diagnóstico de cada ojo, mejor agudeza visual corregida empleando cartas de Snellen a seis metros de distancia (en escala decimal) al inicio del tratamiento y en cada visita programada y fecha de tratamiento con inyección intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab.

La base de datos se configuró en una hoja de cálculo del programa informático Microsoft® Excel® (2011, versión 14.0.0). Para preservar el anonimato de los pacientes, se denominó con números correlativos desde 1 hasta 21 en función del orden de inclusión en el estudio.

En cada paciente se evaluó el ojo contralateral, clasificándolo como sano en los que no hubo ninguna alteración patológica, DMAE atrófica ojo con atrofia del epitelio pigmentario con un adelgazamiento de la retina interna y un incremento de la señal del tejido coroideo debido a un efecto ventana de la

señal, cicatriz disciforme fueron clasificados los pacientes con una desestructuración completa de la retina por fibrosis subretiniana secundaria a la DMAE exudativa, DEP drusenoide a la elevación del epitelio pigmentario bien circunscrita amarillenta formada por drusas blandas confluentes con una extensión superior a 350 μm , MNV quiescente definida por una proliferación fibrovascular por debajo del epitelio pigmentario sin actividad exudativa y por lo tanto sin antecedentes de tratamiento médico.

6.2 Materiales

El análisis de las características del desprendimiento del epitelio pigmentario y la medición del grosor coroideo se realizó de manera **transversal** sobre la tomografía de coherencia óptica de *imagen profunda incrementada*, (EDI-OCT), obtenida a los 24 meses de inicio del seguimiento, en los dos ojos de cada paciente, independientemente de la patología oftalmológica diagnosticada.

El protocolo de análisis macular mediante EDI-OCT estuvo formado por 19 secciones horizontales obteniendo un rectángulo de análisis macular de 30º por 15º. Cada imagen se compuso por un promedio de 16 escáneres. Las imágenes obtenidas fueron analizadas con el visor de propio tomógrafo de coherencia óptica (versión 5.8.3.0; Heidelberg Engineering). El análisis de las tomografías de coherencia óptica y la medición del grosor coroideo y membranas fibrovasculares fue realizado por el facultativo Pablo Hernández-Martínez, completando en cada la paciente el cuaderno de recogida de datos (CRD) (*anexo 5*).

El sistema EDI-OCT¹⁹⁶ permite visualizar de forma nítida y precisa el patrón del tejido fibrovascular en el espacio sub-EPR, la integridad de las capas de la retina, la medición de las estructuras con el calibrador manual, los cambios

morfométricos y los límites del grosor del tejido coroideo. Es una técnica de imagen que permite valorar las capas más profundas de la retina a través de la cual se puede medir los siguientes parámetros cualitativos y cuantitativos.

6.2.1 Valores cuantitativos del tejido coroideo

Se definieron dos puntos de referencia, en los cuales se midió el grosor coroideo:

Zona **subfoveal** correspondiente a el punto central del corte axial donde solamente se observa la capa nuclear externa.

Zona **sub-DEP fibrovascular** definido como el lugar equidistante a extremos nasales y temporales del desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) fibrovascular, los extremos se establecieron como el punto de unión entre las líneas hiperreflectivas de la membrana de Bruch y EPR.

6.2.1.1 Medición del grosor coroideo

Distancia determinada con el calibrador manual desde la porción externa de la línea hiperreflectiva correspondiente a la membrana de Bruch hasta la superficie interna de la esclera.

6.2.1.2 Medición del grosor del complejo de la capa coriocalilar/capa de vasos medios de la coroides

El calibrador manual fue empleado para la determinación del grosor del tejido corioideo más interno, correspondiente a la capa coriocalilar y capa de vasos medios, estructuras caracterizadas tomográficamente por estar formadas por vasos corioideos en los que no se diferencian la luz arterial y venosa, siendo compleja la diferenciación entre ellas (*figura 50*) (4.4.3 Estructuras corioideas en la tomografía de coherencia).

Para facilitar el análisis de la estratificación de las capas corioideas en el estudio se diferenciaron dos estructuras:

- Complejo capa coriocalilar - capa de vasos medios corioideos
- Capa de grandes vasos corioideos

Definiendo el complejo de la capa coriocalilar - capa de vasos medios de la coroides como la extensión desde la línea hiperreflectiva correspondiente a la membrana de Bruch hasta el límite interno de la capa de los vasos corioideos grandes.

6.2.1.3 Medición del grosor de la capa corioidea de grandes vasos

Definida como la diferencia entre el grosor corioideo promedio y el complejo de la capa coriocalilar/capa de vasos medios de la coroides

6.2.1.4 Porcentaje complejo capa coriocalilar – capa vasos medios coroideos

Valor expresado en tanto por cien, que mide la proporción del grosor del complejo coriocalilar y capa de vasos medios respecto al espesor total coroideo en el mismo punto. Obtenida a partir de la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Grosor de Complejo} \\ \text{Capa Coriocalilar} - \text{Capa de Vasos Medios Coroideos}}{\text{Grosor Coroideo}} \times 100$$

6.2.1.5 Ratio complejo coriocalilar – capa de vasos medios y capa de grandes vasos

Definido como la relación entre el grosor del complejo de la capa coriocalilar / capa de vasos medios coroideo y el grosor de capa de los grandes vasos en un mismo punto:

$$\frac{\text{Grosor de Complejo} \\ \text{Capa Coriocalilar} - \text{Capa de Vasos Medios Coroideos}}{\text{Grosor de Capa de Vasos Grandes Coroideos}}$$

6.2.1.6 Volumen coroideo mediante rejilla ETDRS modificada.

El volumen coroideo se obtuvo tras la reubicación manual de las líneas que determinan los márgenes de la retina en la aplicación diseñada para el análisis de grosor retiniano del tomógrafo de coherencia óptica, *HRA+OCT Heidelberg Spectralis*. El desplazamiento de la línea que describe los límites de la membrana de Bruch hasta el límite esclerocoroideo y la línea de la limitante

interna hasta la membrana de Bruch (*figura 32*), rotulando los límites del tejido coroideo para ser analizado mediante la rejilla ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) reducida (rejilla con la misma forma y disposición sectorial que la rejilla EDTRS pero con los diámetros circulares reducidos a 1, 2.22 y 3.45 mm en lugar de 1, 3, 6 mm)¹⁹⁷. Lo que permite hallar el volumen coroideo correspondiente a la superficie del área de debajo de toda la rejilla.

6.2.1.7 Promedio del grosor coroideo mediante rejilla ETDRS modificada.

El promedio del grosor coroideo subfoveal corresponde al grosor del área del círculo central de la rejilla ETDRS reducida que se emplea para el estudio del grosor retiniano, tras la reubicación de las líneas que definen los límites retinianos al tejido coroideo. La medición de grosor coroideo promedio en región submembrana neovascular, se realizó situando el centro de la rejilla de ETDRS en el punto donde se realizó la medición del grosor coroideo submembrana neovascular.

6.2.2 Valores cuantitativos del desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular.

El tamaño del tejido neovascular coroideo que provoca la sintomatología clínica en la DMAE tipo 1 fue medido mediante parámetros longitudinales, axiales y volumétricos del desprendimiento fibrovascular, con el objetivo de definir la extensión del tejido anómalo, sobretodo porque el patrón de crecimiento puede tener una proliferación longitudinal (plano y extenso) o axial (elevación del EPR). Los parámetros empleados fueron:

6.2.2.1 Longitud transversal máxima del DEP fibrovascular

Medición con el calibrador manual del visor de imágenes (versión 5.8.3.0; Heidelberg Engineering), de la distancia longitudinal entre los extremos de la membrana fibrovascular en el corte de tomografía de coherencia óptica donde es mayor.

6.2.2.2 Longitud axial máxima del DEP fibrovascular.

Medición con el calibrador manual del visor de imágenes (versión 5.8.3.0; Heidelberg Engineering), en corte topográfico donde la distancia axial entre el vértice del desprendimiento del epitelio pigmentario y membrana de Bruch es mayor.

6.2.2.3 Volumen DEP fibrovascular.

El volumen del desprendimiento fibrovascular se halla tras el desplazamiento manual de la línea que determinan la capa limitante interna en la aplicación diseñada para el análisis de grosor retiniano del tomógrafo de coherencia óptica, *HRA+OCT Heidelberg Spectralis*, hasta los límites de epitelio pigmentario de la retina. La determinación de los límites del tejido fibrovascular permite hallar su volumen ubicando la rejilla ETDR modificada sobre el DEP fibrovascular.

6.2.3 Valores cualitativos del desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular.

Las características reflectivas del tejido neovascular coroideo que se extiende por debajo del epitelio pigmentario de la retina son heterogéneas, aunque podrían definirse varios patrones en función de la intensidad de la señal reflejada, desde señales más intensas que corresponderían a fibrosis y cicatrización, hasta señales menos intensas o hiporreflectivas que corresponden a estructuras de menor densidad con mayor componente de líquido (semejante a la densidad del fluido subretiniano en recidivas exudativas).

Durante el análisis de la tomografía de coherencia óptica en cada membrana neovascular el investigador realizó una valoración del patrón reflectivo, identificando las características de cada componente:

Componente **fibroso**: tejido hiperreflectivo y homogéneo.

Componente **multilamelar**: tejido formado por capas homogéneas hiperreflectivas asociadas con materiales sólidos.

Componente **seroso**: espacio hiporreflectivo y homogéneo.

Cada componente tomográfico fue evaluado de forma independiente, pudiendo coexistir varios patrones en el mismo ojo.

6.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el procesamiento de la base de datos construida a partir del registro de información en el momento de la inclusión del paciente, tiempo de seguimiento y parámetros descriptivos por tomografía de coherencia óptica de las características del tejido coroideo y membrana neovascular coroidea (*detallados en 4.9 Diagnóstico de la DMAE exudativa a través de imagen de tomografía de coherencia óptica*)

La base de datos fue gestionada con el programa informático R (versión 3.1.1) con el paquete lme4 (versión 1.1-6) y efectos (versión 3.0), con el que se obtuvo el análisis estadístico y las gráficas estadísticas.

La estadística descriptiva de las variables numéricas fueron expresadas como media, desviación estándar (DE), mediana, rango (R) y rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas se expresaron en frecuencia absoluta.

En la estadística inferencial, se adaptaron los diferentes test de significancia estadística en función de las características de las muestras comparadas, *la p valor o nivel crítico* inferior a 0.05 fue considerado como significativo.

6.3.1 Contraste de hipótesis del grosor coroideo entre grupo de pacientes y grupo control

La tamaño de muestra en el grupo de pacientes fue de 42 ojos, en el grupo control se formó con 16 ojos. La muestra del grupo control no fue lo suficientemente grande para aplicar un test paramétrico, por lo que las comparaciones de las medias entre ambos grupos se realizó con un test no paramétrico de tipo Mann-Whitney U, ya que es el contraste de una variable cualitativas entre dos poblaciones independientes.

La hipótesis alternativa definió que el grosor coroideo del grupo de pacientes es menor que el grosor coroideo en el grupo de control. Rechazando la hipótesis nula y aceptando la hipótesis alternativa con p-valor o nivel crítico inferior a 0,05.

6.3.2 Contraste de hipótesis entre AV inicial y AV a los 24 meses de seguimiento en ojos con DMAE exudativa

En el análisis de valoración de la posible mejoría de la agudeza visual tras dos años de seguimiento en los pacientes incluidos en el estudio con el diagnóstico de DMAE tipo 1 se comparó la agudeza visual en el momento del diagnóstico con el promedio de las tres últimas agudezas visuales de los 24 meses de seguimiento.

Para definir el test, se estudió si la muestra seleccionada cumplía una distribución normal, para lo que se empleó el test de bondad de ajuste a la normalidad de Shapiro-Wilk, estableciendo como hipótesis nula que los datos provienen de una población normal frente a la hipótesis alternativa en la que los datos no lo hacen, p-valor requerido para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa fue inferior a 0,05.

El test de Shapiro-Wilk en la agudeza visual inicial tuvo un p valor $< 0,01$ y en la agudeza visual final la p-valor fue igual a 0,47. Por lo tanto la agudeza inicial no tuvo una distribución normal seleccionando para su estudio estadístico el test de Wilcoxon, prueba no paramétrica para dos muestras cuantitativas dependientes.

6.3.3 Contraste de hipótesis de grosor corioideo entre subgrupo ojos con DMAE exudativa tipo 1 y subgrupo de ojos sanos contralaterales

En el grupo de pacientes, el subgrupo de ojos afectados por DMAE exudativa tipo 1 lo formaron 25 ojos y el subgrupo de ojos sanos contralaterales lo compusieron 8 ojos. Para comparar el grosor promedio en ambos ojos se utilizó test no paramétrico (muestra de ojos sanos reducida) de tipo Mann-Whitney U ya que el contraste hipótesis implicaba una variable cuantitativa entre dos poblaciones independientes.

La hipótesis alternativa definió que el grosor coroideo en ambas subpoblaciones era diferente. Para aceptar la hipótesis alternativa el p-valor o nivel crítico debe ser inferior a 0,05.

6.3.4 Contraste de hipótesis en la correlación entre variables de grosor coroideo total

Las variables promedio de grosor coroideo subfoveal, grosor subfoveal y volumen coroideo son variables cuantitativas continuas, para analizar la posible relación que pueda existir entre ellas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. La hipótesis a contrastar es si existe una correlación lineal entre las variables analizadas, estableciendo dicha relación como la hipótesis alternativa, aceptándola con un p-valor menor de 0,05. En caso de que p-valor fuera mayor o igual a 0,05, los datos no proporcionan suficiente evidencia en la relación estudiada.

6.3.5 Contraste de hipótesis de grosor coroideo entre región subfoveal y región sub-DEP

Se comparó las medias de los grosores coroideos entre la región macular, zona que se ha estudiado de manera sistematizada por ser el punto de máxima agudeza visual con los grosores coroideo ubicado por debajo de la membrana neovascular tipo 1.

El tamaño de muestra de cada grupo fue de 25 ojos con una distribución normal en todos los valores valorada mediante el test de Shapiro-wilk, excepto en el ratio de coriocapilar/grandes vasos (subfoveal; p valor = 0.013 y sub-DEP; p valor < 0.001) y en la distribución del volumen coroideo del área de la rejilla ETDRS en la zona subyacente al desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular (p=0.04) (tabla 5).

	Test Shapiro-Wilk (p valor)	
	Sub-fóvea	Sub-DEP
Promedio Grosor Coroideo	0.58	0.07
Grosor Capa Grandes Vasos	0.34	0.48
Grosor Capa Coriocapilar	0.5	0.07
Ratio Cc/Gv	0.013	< 0.001
Porcentaje Coriocapilar	0.4	0.1
Volumen Coroides área ETDRS	0.2	0.04

Tabla 5: Resumen de significancia estadística para la distribución normal de los grosores coroides dependiendo de la región, con el test de ajuste a la normalidad de Shapiro-Wilk. Se estableció como hipótesis nula que los datos provienen de una población normal frente a la hipótesis alternativa en la que los datos no lo hacen, p-valor requerido para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa es igual o inferior a 0,05.

Las variables a comparar fueron cuantitativas independientes entre dos poblaciones, utilizando el test paramétrico t student independiente en las variables con distribución normal y el test no paramétrico de Mann Withney U en las variables que no tuvieron una distribución normal en le test Shapiro-

Wilk. La hipótesis alternativa definió que el grosor coroideo entre las diferentes regiones es diferente. Rechazando la hipótesis nula, (ambos grosores son semejantes) y aceptando la hipótesis alternativa con p-valor o nivel crítico inferior a 0,05.

6.3.6 Contraste de hipótesis en la correlación entre variables cuantitativas del DEP fibrovascular tipo 1 y grosor coroideo.

En el estudio la posible correlación entre el volumen, longitud máxima transversal y longitud máxima axial del desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular con el grosor coroideo subfoveal promedio se utilizó el test de correlación de Pearson, ya que son variables cuantitativas continuas. La hipótesis a contrastar es la existencia de una posible correlación lineal entre las variables analizadas, estableciendo dicha relación como la hipótesis alternativa, aceptándola con un p-valor menor de 0,05. En caso de que p-valor fuera mayor o igual de 0,05, los datos no nos proporcionarán evidencias en la relación estudiada.

6.3.7 Contraste de hipótesis en la correlación entre variables cualitativas del DEP fibrovascular tipo 1 y grosor coroideo.

Para el estudio de la presencia de los patrones descritos pudieran estar relacionados con el grosor coroideo se empleó el test Chi-cuadrado de Pearson en cada uno de los casos (patrón lamelar, seroso o fibroso).

La hipótesis alternativa definió que la presencia del patrón esta asociada a un adelgazamiento coroideo. Rechazando la hipótesis nula, (no asociación entre adelgazamiento coroideo y presencia de variable) y aceptando la hipótesis alternativa con p-valor o nivel crítico inferior a 0,05.

6.3.8 Contraste de hipótesis en la correlación entre grosor coroideo y número de inyecciones intravítreas

En el estudio de la relación entre dos variables cuantitativas como son número de inyecciones y el grosor coroideo subfovea promedio se utilizó el test de correlación de Pearson. La hipótesis alternativa que se pretende analizar es la posible posible correlación lineal entre las variables analizadas, estableciendo dicha relación como la hipótesis alternativa, aceptándola con un p-valor menor 0,05.

6.3.9 Relación del grosor coroideo con la evolución de la agudeza visual durante 24 meses

El estudio de la relación de la evolución de la agudeza visual durante 24 meses con el grosor coroideo se realizó a partir del diseño de un **modelo de efecto mixto lineal** ^{198, 199, 200}. La variable respuesta fue la agudeza visual, que se relacionó la variable edad, longitud axial, número de inyecciones, mes y promedio de grosor coroideo subfoveal, para evaluar la influencia independiente de cada una de ellas sobre la evolución de los pacientes. La interacción entre el promedio del grosor coroideo subfoveal y el mes fue añadida al modelo para evaluar el potencial factor protector del grosor coroideo. Todas las estimaciones incluyeron un intervalo de confianza del 95 % con un p valor menor o igual a 0.05 para ser considerado estadísticamente significativo.

6.4 Conflicto de intereses y consentimiento informado

Los autores del estudio manifiestan no tener ningún interés personal, laboral o económico con la realización del estudio presentado.

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado escrito (*anexo 2*) y aprobado por CEIB del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, para el desarrollo de presente trabajo. Una vez firmado el consentimiento firmado, el paciente manifestando su acuerdo para participar en el estudio, permitiendo el uso de su datos clínicos para su realización.

El investigador se quedó la copia firmada archivándola en el servicio de oftalmología del Hospital, entregando al mismo tiempo una copia al paciente, junto con el documento donde se explica detalladamente con nivel divulgativo las características del estudio en el que decidió participar (*anexo 3*).

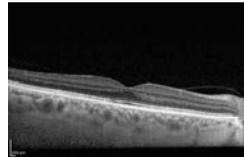
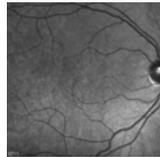
7. Resultados

Nº PACIENTE: Control_1	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
68	Varón	0.9	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

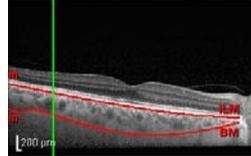
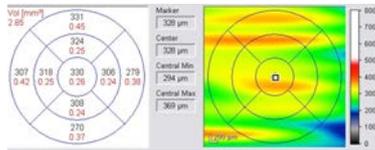
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.95 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.85 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	330 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	108 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	222 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	32 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP *fibrovascular*

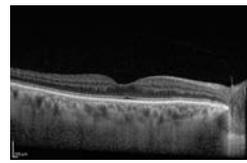
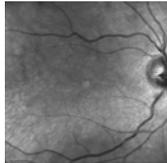
EDI-OCT con límites DEP *fibrovascular*

Nº PACIENTE: Control_1	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

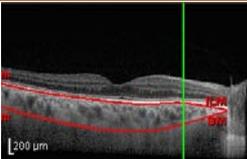
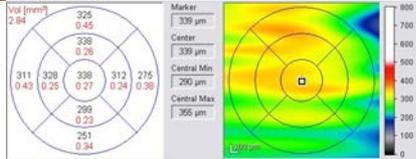
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
86	Mujer	0.6	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.95 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.84 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	338 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	111 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	227 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	33 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDI-OCT con límites COROIDEOS



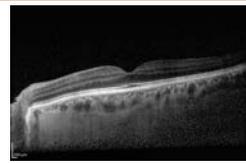
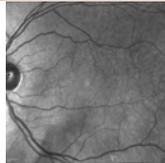
ETDRS en DEP fibrovascular EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

Nº PACIENTE: Control_2	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

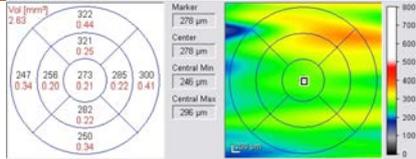
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
68	Varón	0.9	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.02 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.63 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	273 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	90 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	183 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocupilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	33 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocupilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

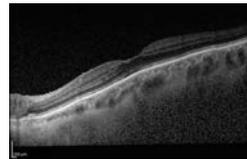
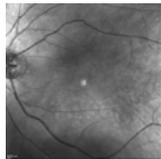


Nº PACIENTE: Control_2	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

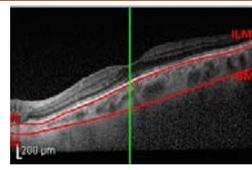
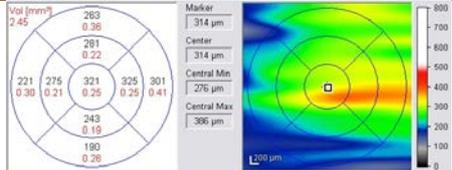
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
86	Mujer	0.7	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.42 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.45 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	321 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	141 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	180 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	44 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



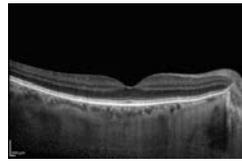
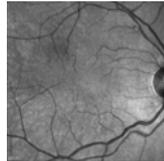
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Control_3	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

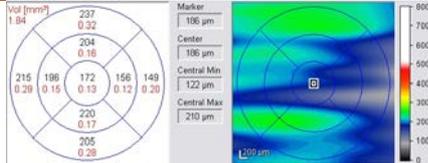
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
76	Varón	1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.05 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.84 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	172 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	68 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	104 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	40 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

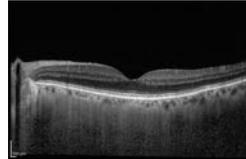
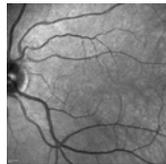


Nº PACIENTE: Control_3	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

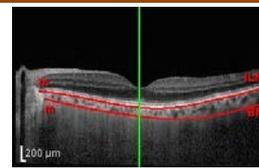
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
76	Varón	0.7	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.91 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.48 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	146 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	49 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	97 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	36 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDH-OCT con límites COROIDEOS



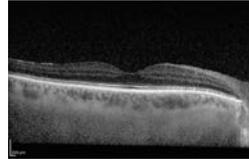
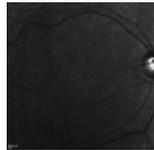
ETDRS en DEP fibrovascular EDH-OCT con límites DEP fibrovascular

Nº PACIENTE: Control_4	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

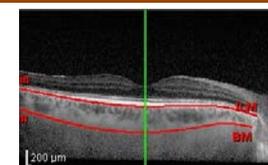
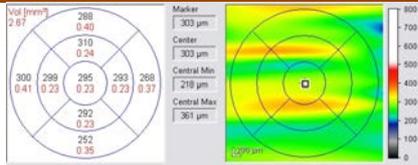
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
72	Mujer	0.8	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.77 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.67 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	295 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	84 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	211 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	24 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



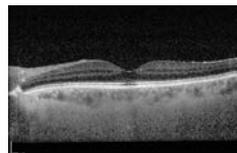
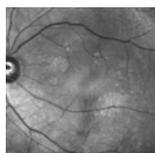
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Control_4	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
72	Mujer	0.8	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

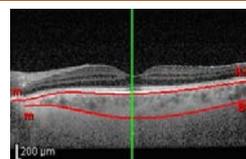
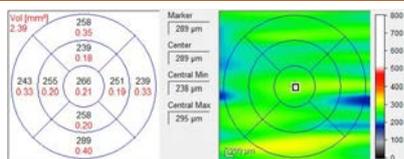
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.61 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.39 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	266 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	96 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	170 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	36 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP *fibrovascular*

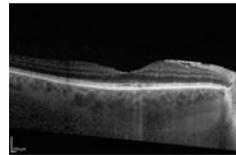
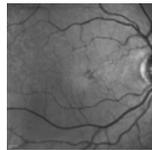
EDI-OCT con límites DEP *fibrovascular*

Nº PACIENTE: Control_5	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

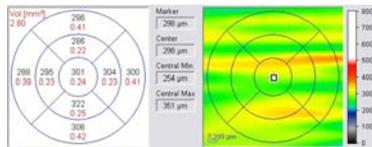
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.9	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.31 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.80 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	301 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	106 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	195 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	35 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



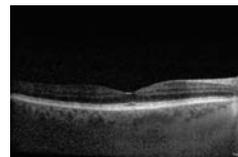
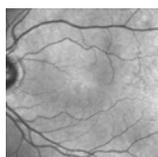
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Control_5	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

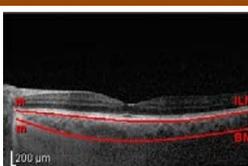
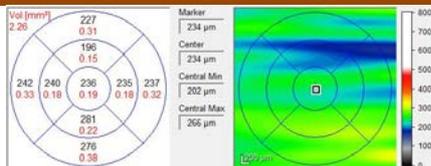
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.6	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.18 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.26 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	236 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	116 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	120 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	49 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



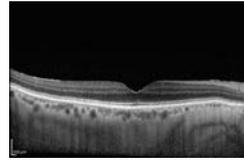
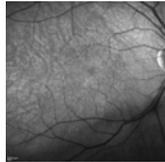
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Control_6	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

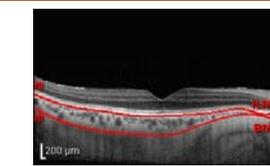
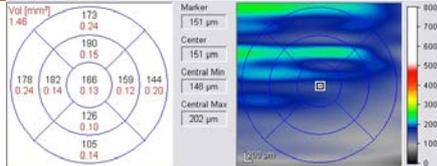
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
89	Varón	1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.25 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.46 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	166 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	44 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	122 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	27 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

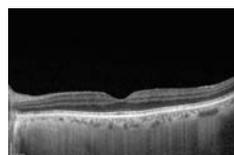
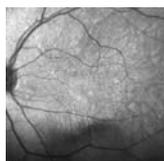


Nº PACIENTE: Control_6	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

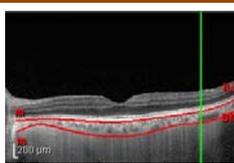
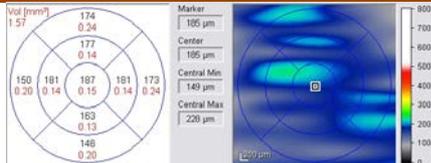
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
89	Varón	1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.1 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.57 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	187 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	47 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	140 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	25 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDI-OCT con límites COROIDEOS

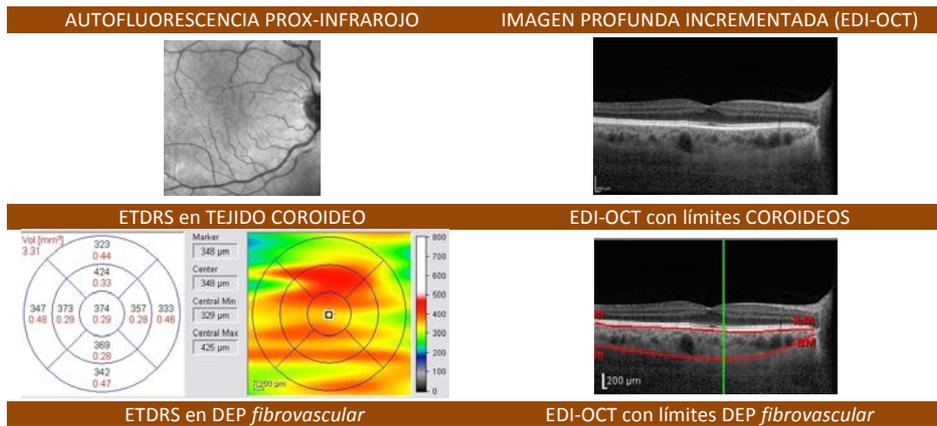


ETDRS en DEP fibrovascular EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

Nº PACIENTE: Control_7	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
89	Mujer	0.8	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.06 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	3.31 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	374 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	91 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	238 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	24 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

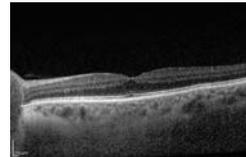
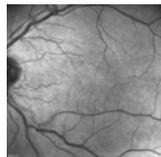


Nº PACIENTE: Control_7	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

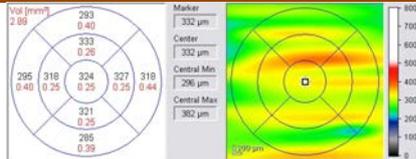
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
89	Mujer	1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	20.94 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	5.54 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	324 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	93 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	231 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	29 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Control_8	DIAGNÓSTICO: Control	OJO DERECHO
-------------------------------	-----------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
56	Mujer	0.8	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.31 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	3.04 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	311 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	68 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	243 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	22 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO

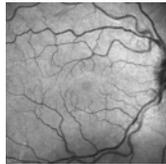
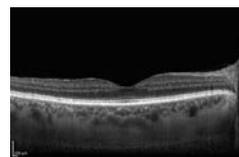
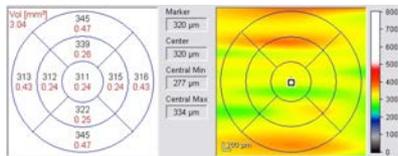


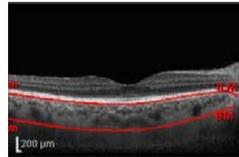
IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO



EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP *fibrovascular*

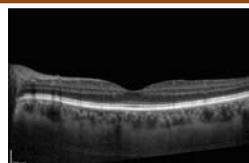
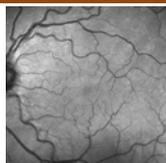
EDI-OCT con límites DEP *fibrovascular*

Nº PACIENTE: Control_8	DIAGNÓSTICO: Control	OJO IZQUIERDO
-------------------------------	-----------------------------	----------------------

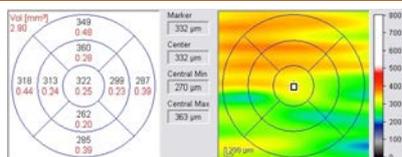
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
56	Mujer	0.8	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.22 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.90 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	322 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	89 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	233 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	28 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



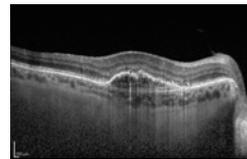
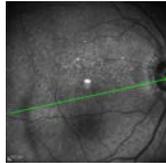
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Paciente_1	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
--------------------------------	---------------------------------	--------------------

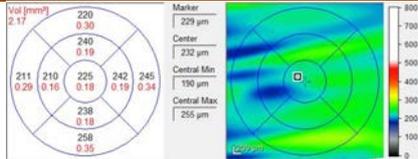
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
84	Mujer	0.7	0.6	1	0.8	10

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.64mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.17 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	226 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	72 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	134 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	32 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	237 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	46 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	19 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.58 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	268 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2587 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	SI

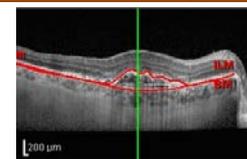
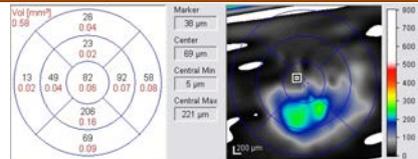
AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

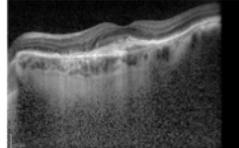
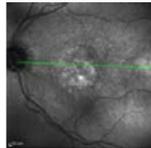


Nº PACIENTE: Paciente_1	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	---------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
84	Mujer	0.2	0.16	0.4	0.4	7

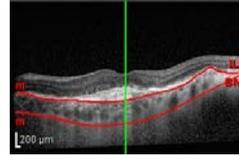
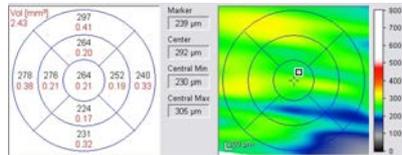
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.75 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.43 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	264 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	45 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	219 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	17 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	240 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	31 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	13 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0,77 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	200 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2256 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)

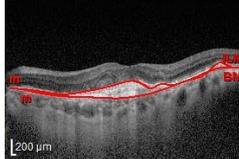
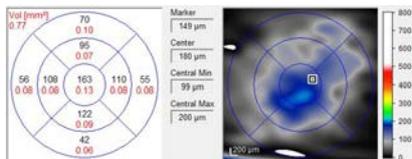


ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular EDF-OCT con límites DEP fibrovascular

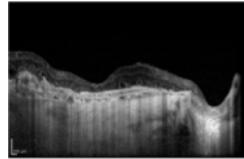
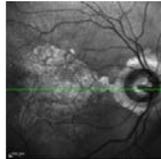


Nº PACIENTE: Paciente_2	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
--------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
88	Varón	0.1	0.0001	0.4	0.0001	12

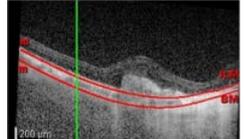
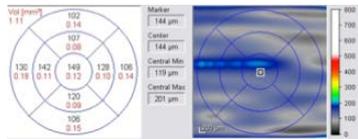
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.67 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.11 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	149 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	0 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	149 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	0 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	132 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	0 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	0 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.96 m ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	174 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2387 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**

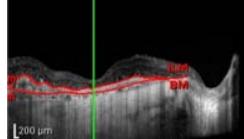
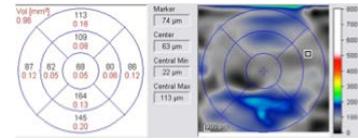


ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

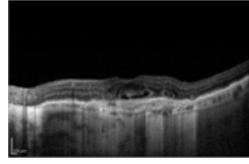
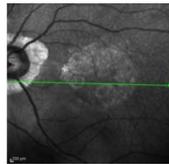


Nº PACIENTE: Paciente_2	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	---------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
88	Varón	1	0.1	0.5	0.16	10

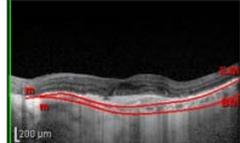
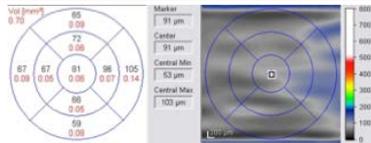
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.67 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	0.70 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	81 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	0 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	81 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	0 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	81 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	17 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	20 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.77 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	170 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2387 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)

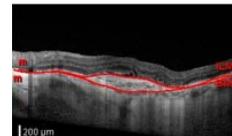
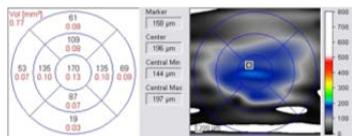


ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

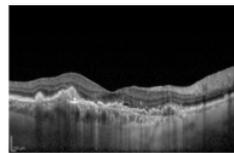
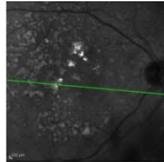


Nº PACIENTE: Paciente_3	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
--------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
85	Mujer	0.32	0.1	0.6	0.4	9

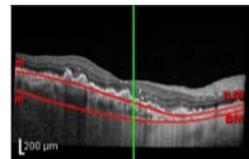
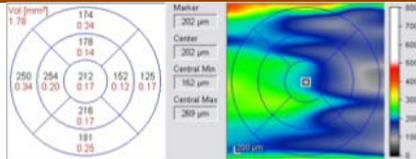
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.97 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.78 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	212 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	52 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	160 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	24 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	212 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	26 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	12 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.68 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	171 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2138 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



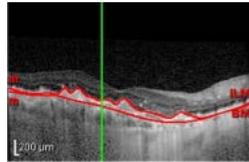
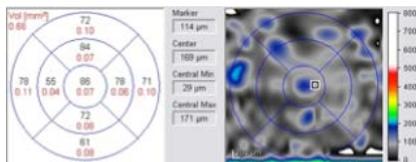
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

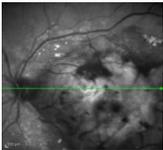
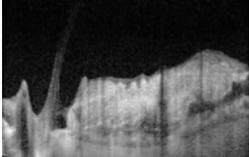
EDI-OCT con límites DEP fibrovascular



Nº PACIENTE: Paciente_3	DIAGNÓSTICO: Disciforme	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	--------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
85	Mujer	0.005	0.005	0.005	0.005	1

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.97 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	No Aplica
Grosor Coroideo Total Subfoveal	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	No Aplica
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	No Aplica
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO	IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)
	
ETDRS en TEJIDO COROIDEO	EDI-OCT con límites COROIDEOS

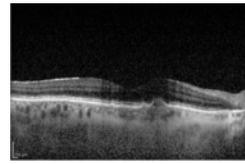
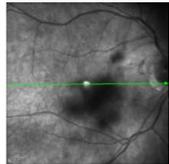
ETDRS en DEP <i>fibrovascular</i>	EDI-OCT con límites DEP <i>fibrovascular</i>
-----------------------------------	--

Nº PACIENTE: Paciente_4	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO DERECHO
--------------------------------	--------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
75	Mujer	1	1	1	1	0

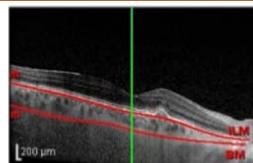
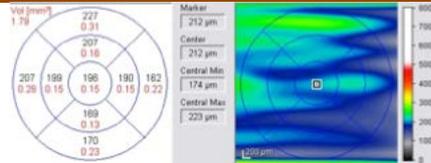
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.47 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.79 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	157 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	42 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	115 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	27 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

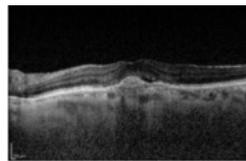
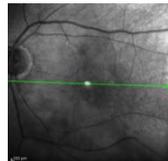
EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

Nº PACIENTE: Paciente_4	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	---------------------------------	----------------------

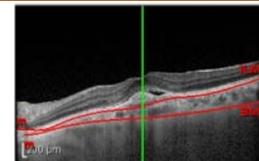
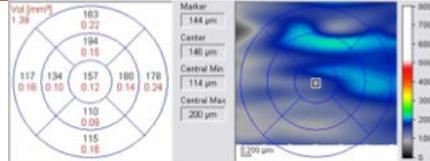
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
73	Mujer	0.5	0.3	0.7	0.6	10

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.28 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.39 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	157 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	30 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	127 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	19 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	148 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	36 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	24 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.5 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	320 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2085 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

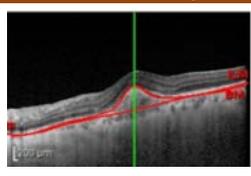
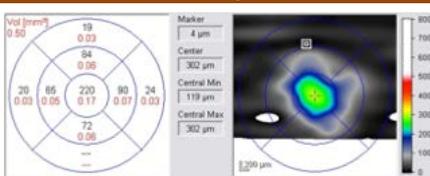
AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDH-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular EDH-OCT con límites DEP fibrovascular

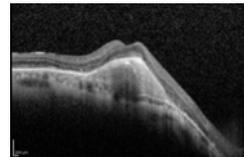
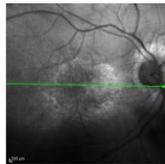


Nº PACIENTE: Paciente_5	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
--------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
68	Mujer	0.05	0.16	0.3	0.3	10

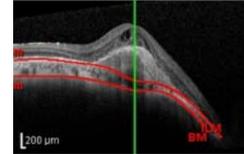
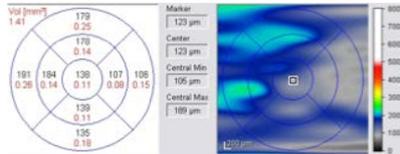
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	25.5 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.41 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	138 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	62µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	76 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	45 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	138 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	19 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	14 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1.14 µm
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	415 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	3007 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**

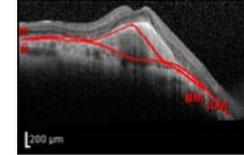
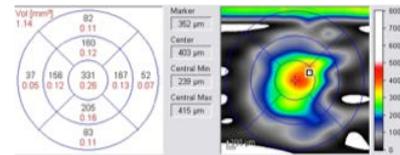


ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

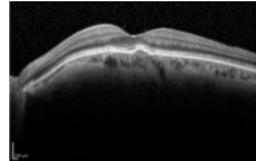
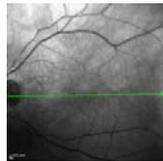


Nº PACIENTE: Paciente_5	DIAGNÓSTICO: NVC quiescente	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	------------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
68	Mujer	0.9	1	1	1	0

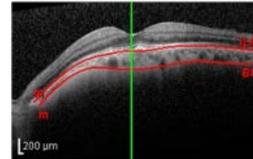
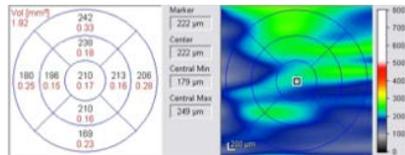
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.99 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.92 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	212 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	19 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	193 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	9 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	199 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	30 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	15 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.16 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	77 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	SI

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**

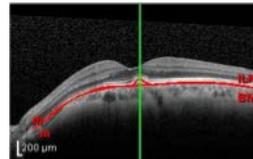
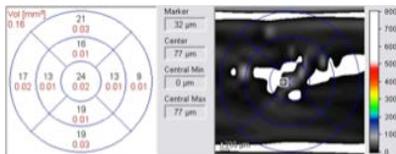


ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

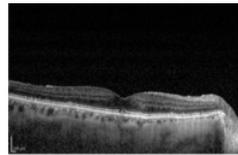
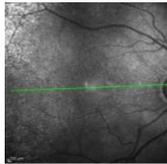


Nº PACIENTE: Paciente_6	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO DERECHO
--------------------------------	--------------------------	--------------------

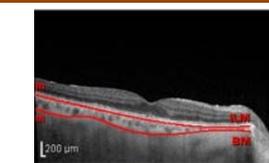
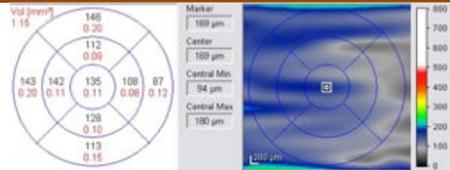
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.6	0.5	0.8	0.6	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.93 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.16 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	125 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	57 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	63 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	45 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



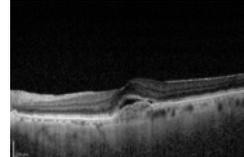
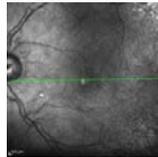
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

Nº PACIENTE: Paciente_6	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	---------------------------------	----------------------

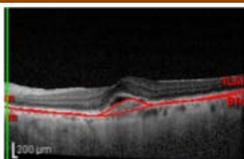
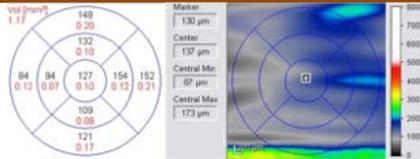
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.16	0.2	0.5	0.5	8

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.64 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.17 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	135 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	30 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	105 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	22 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	127 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	32 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	25 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.27 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	149 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1110 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

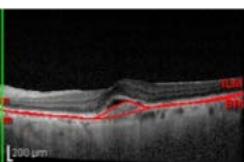
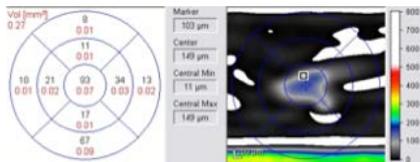
AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

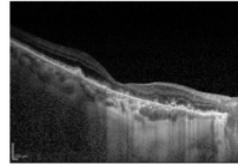
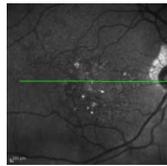


Nº PACIENTE: Paciente_7	DIAGNÓSTICO: DMAE Atrófica	OJO DERECHO
--------------------------------	-----------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
76	Mujer	0.4	0.4	0.65	0.65	0

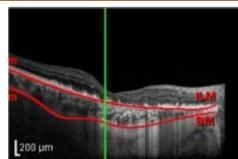
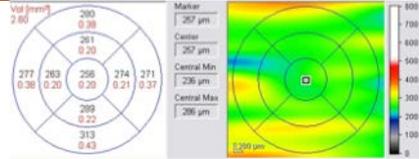
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.07 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.60 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	256 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	88 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	168 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	34 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

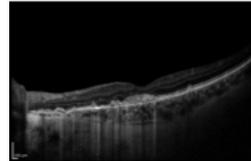
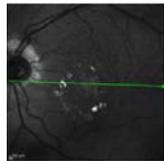
EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

Nº PACIENTE: Paciente_7	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	---------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
76	Mujer	0.4	0.4	0.8	0.7	8

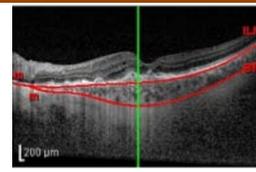
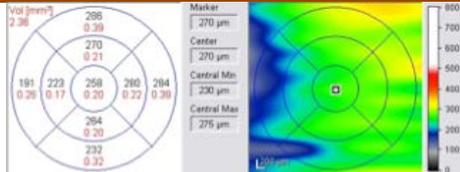
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.08 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.36 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	258 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	108 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	150 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	41 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	263 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	59 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	22 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.40 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	172 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2217 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



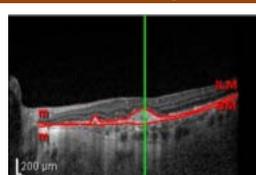
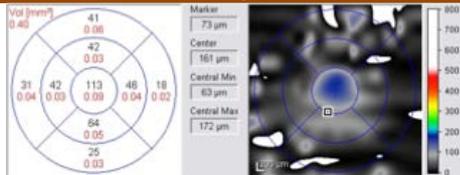
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

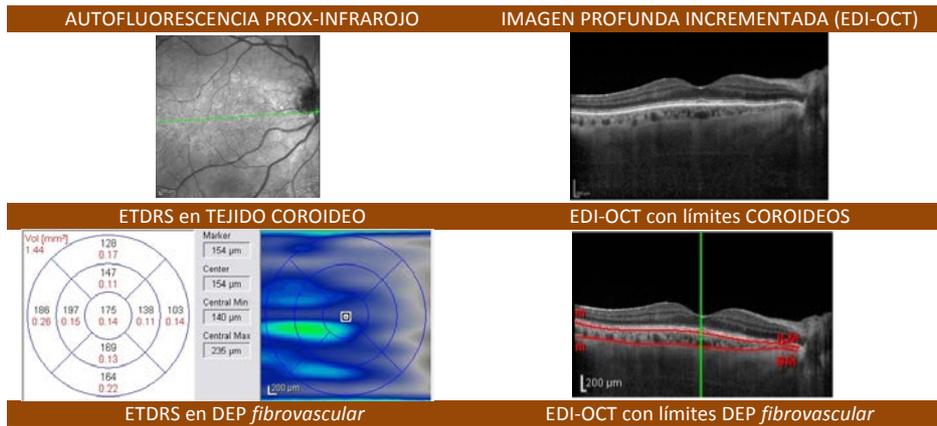
EDI-OCT con límites DEP fibrovascular



Nº PACIENTE: Paciente_8	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO DERECHO
--------------------------------	--------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
84	Mujer	1	1	1	1	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.43mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.44 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	175 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	66 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	109 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	38 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

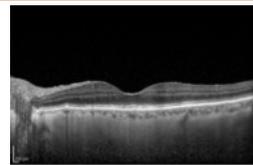
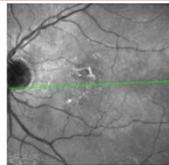


Nº PACIENTE: Paciente_8	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	---------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
84	Mujer	0.5	0.7	0.9	0.9	3

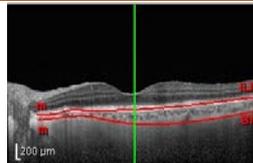
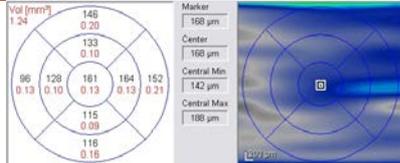
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.31 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.24 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	139µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	29 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	110 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	21 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	147 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	27 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	18 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.12 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	173 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	846 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



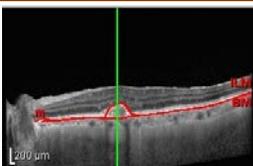
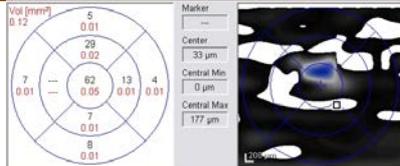
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

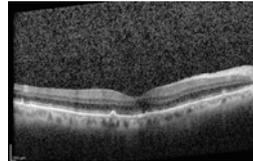
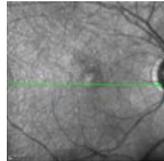


Nº PACIENTE: Paciente_9	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
--------------------------------	---------------------------------	--------------------

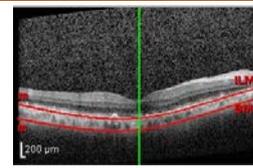
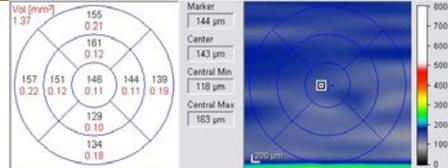
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
75	Varón	0.2	0.3	0.65	0.3	6

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.81 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.37 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	146 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	46 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	100 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	31 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	146 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	27 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	17 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.30 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	317 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1212 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

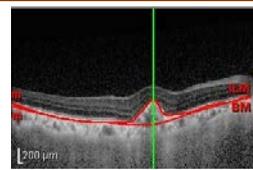
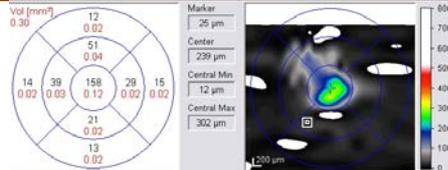
AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



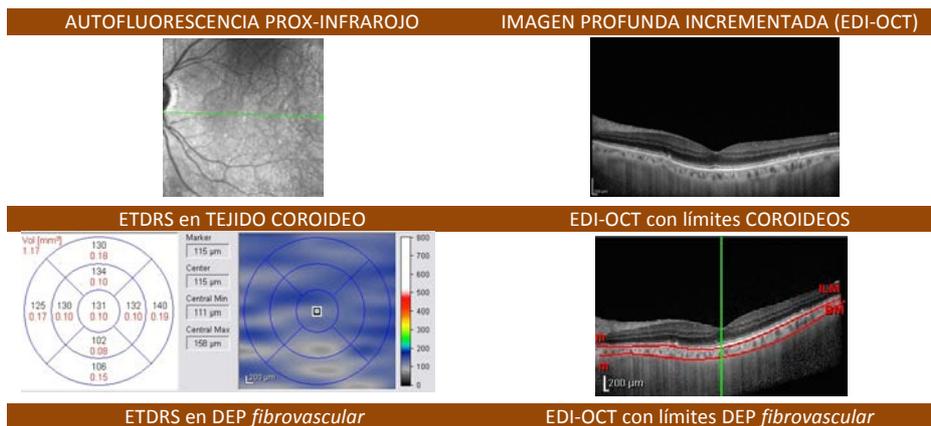
ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**



Nº PACIENTE: Paciente_9	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO IZQUIERDO
--------------------------------	--------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
75	Varón	0.8	0.8	0.8	0.8	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.76 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.17 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	131 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	36 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	95 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	27 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

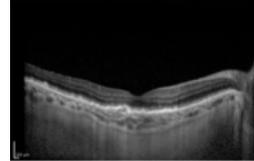
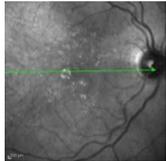


Nº PACIENTE: Paciente_10	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
81	Mujer	0.4	0.2	0.7	0.7	9

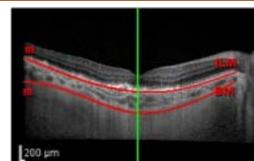
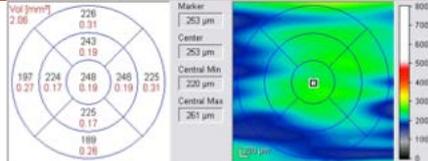
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.72 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.06 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	248 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	93 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	150 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	36 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	230 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	45 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	20 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.44 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	135 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2445 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	SI

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



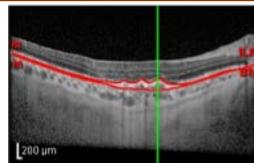
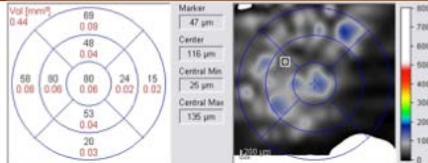
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

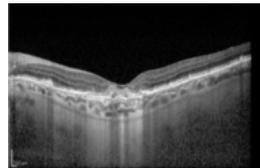
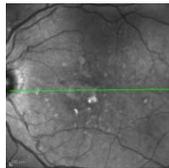


Nº PACIENTE: Paciente_10	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
81	Mujer	0.05	0.001	0.05	0.001	2

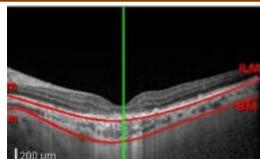
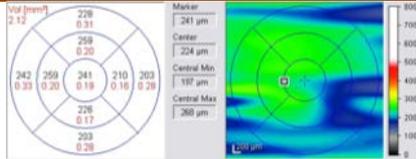
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.68 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.12 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	241 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	49 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	192 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	20 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	242 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	28 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	12 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.29 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	158 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1093 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



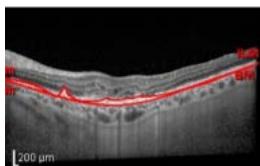
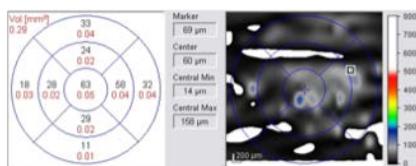
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

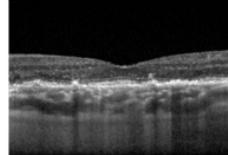
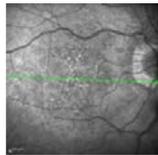


Nº PACIENTE: Paciente_11	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO DERECHO
---------------------------------	--------------------------	--------------------

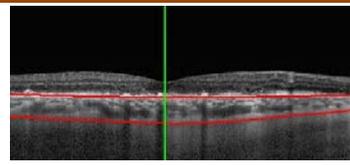
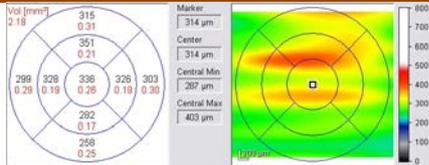
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
73	Varón	1	0.9	1	1	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	2.54 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.18 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	336 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	57 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	279 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	17 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

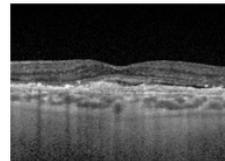
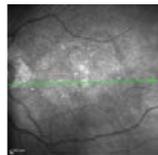


Nº PACIENTE: Paciente_11	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

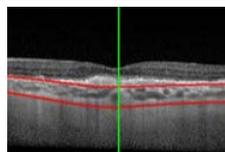
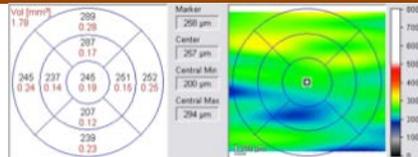
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
73	Varón	0,1	0.2	0.8	0.4	14

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.49 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.78 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	240 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	41 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	199 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	17 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	256 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	21 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	8 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.54 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	236 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2347 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

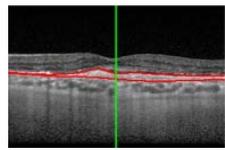
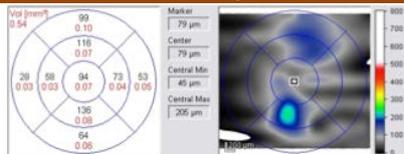
AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

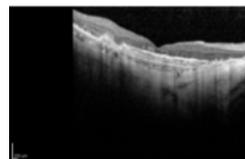
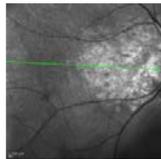


Nº PACIENTE: Paciente_12	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

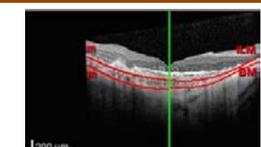
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
83	Mujer	0.16	0.005	0.1	0.005	4

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.71 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	0,88 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	122 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	28 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	94 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	23 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	117 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	32 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	27 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.82 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	112 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	4941 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

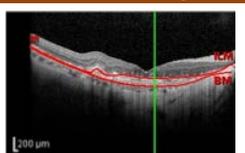
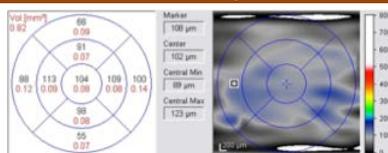
AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

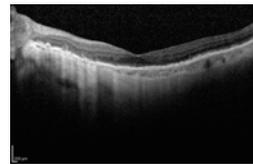
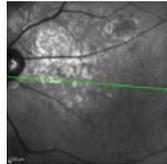


Nº PACIENTE: Paciente_12	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

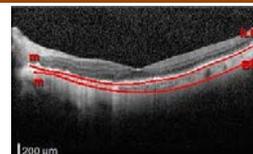
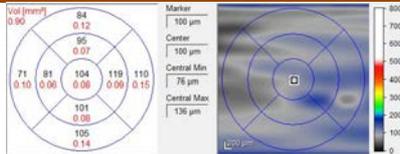
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
83	Mujer	0.16	0.4	0.8	0.8	4

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.53 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	0.9 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	104 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	31 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	73 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	30 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	104 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	31 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	30 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.15 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	37 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	3970 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

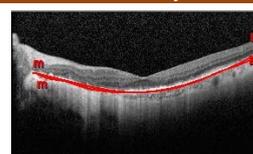
AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

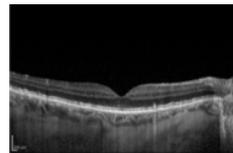
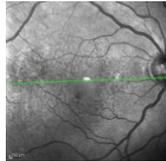


Nº PACIENTE: Paciente_13	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO DERECHO
---------------------------------	--------------------------	--------------------

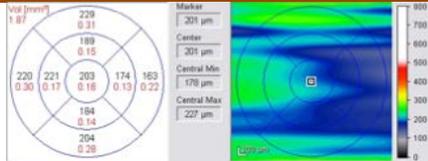
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
74	Varón	0.7	0.7	0.8	0.7	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.75 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.87 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	156 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	54 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	102 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	35 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

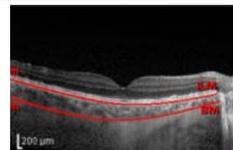
AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO



EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

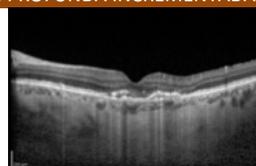
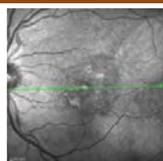
EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

Nº PACIENTE: Paciente_13	DIAGNÓSTICO: MNV tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	--------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
74	Varón	0.5	0.6	0.7	0.6	12

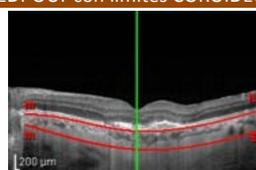
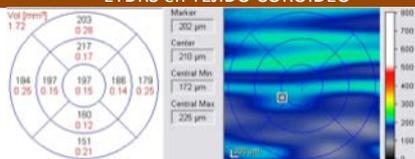
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.36 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.72 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	200 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	45 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	155 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	26 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	195 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	44 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	34 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.39 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	134 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1692 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



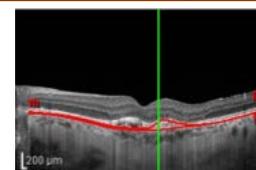
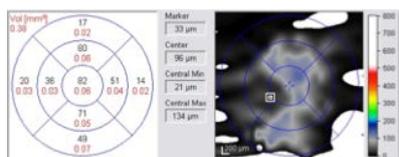
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

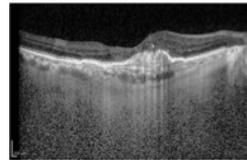
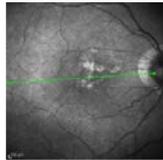


Nº PACIENTE: Paciente_14	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.1	0.1	0.3	0.3	9

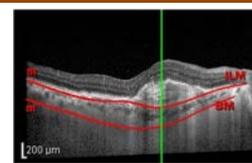
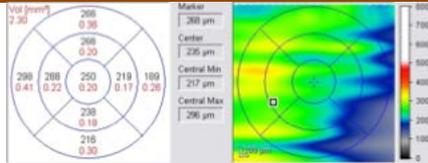
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.03 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.30 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	264 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	59 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	190 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	21 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	250 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	26 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	10 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.75 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	310 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2432 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



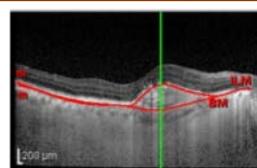
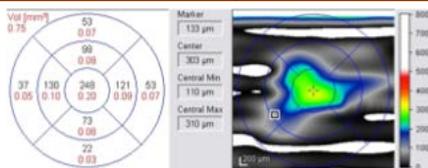
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

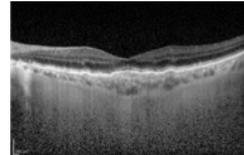
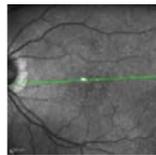


Nº PACIENTE: Paciente_14	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

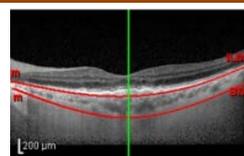
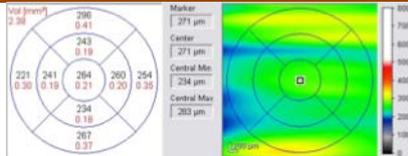
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.1	0.1	0.7	0.7	4

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.17 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.30 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	282 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	85 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	197 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	30 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	285 mm ³
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	85 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	30 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.34 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	103 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1063 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

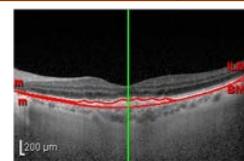
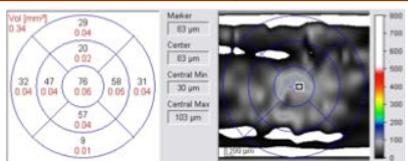
AUTOFLORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



ETDRS en TEJIDO COROIDEO EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

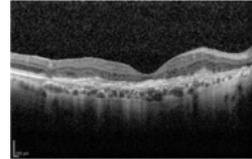


Nº PACIENTE: Paciente_15	DIAGNÓSTICO: Atrófica	OJO DERECHO
---------------------------------	------------------------------	--------------------

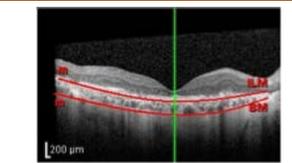
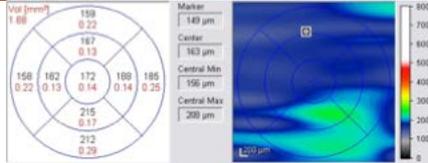
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.001	0.001	0.001	0.001	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.83 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.68 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	212 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	19 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	293 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	14 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	227 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	17 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	7 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.79 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	88 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	4630 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

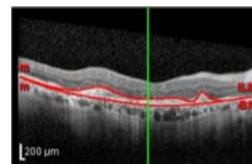
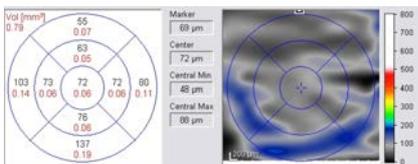
AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

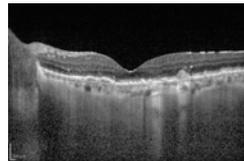
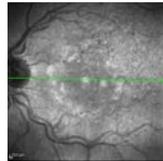


Nº PACIENTE: Paciente_15	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1 a 2	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	-------------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
82	Mujer	0.8	0.4	0.9	0.6	9

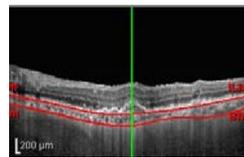
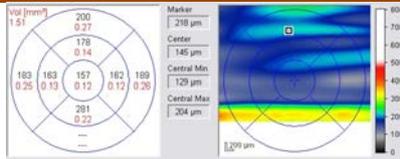
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.32 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.51 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	157 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	75 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	188 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	28 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	220 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	28 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	13 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0,63 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	92 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1186 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



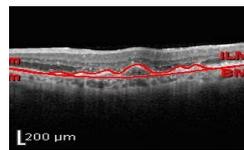
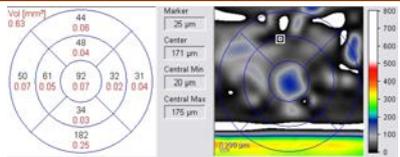
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

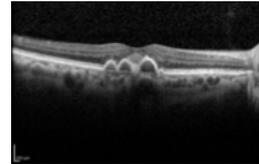
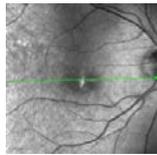


Nº PACIENTE: Paciente_16	DIAGNÓSTICO: DEP Drusenoide	OJO DERECHO
---------------------------------	------------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
65	Mujer	0.3	0.2	0.4	0.3	0

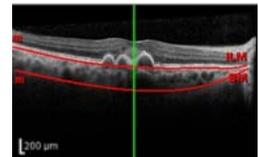
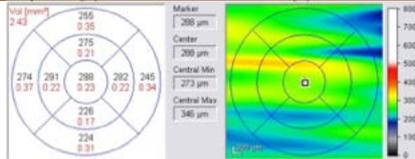
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.63 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.43 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	298 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	57 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	242 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	19 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	298 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	28 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	15 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.27 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	200 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1976 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



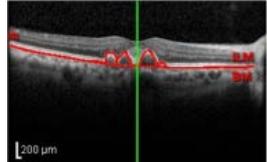
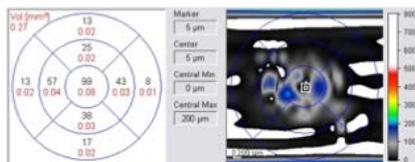
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

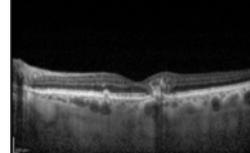
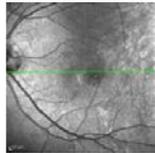


Nº PACIENTE: Paciente_16	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

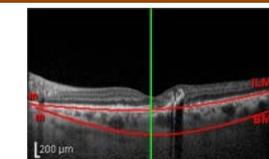
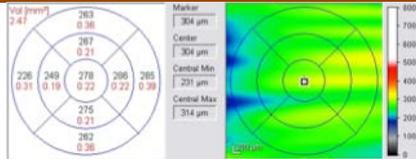
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
65	Mujer	0.4	0.4	0.8	0.8	5

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.64 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.47 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	278 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	44 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	238 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	16 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	278 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	28 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	10 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.11 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	52 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	621 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	SI

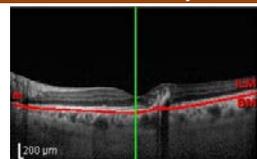
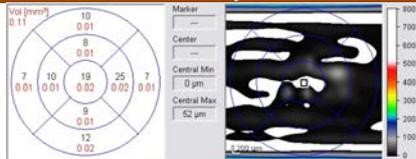
AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

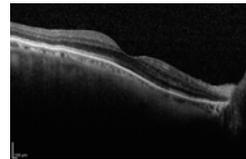
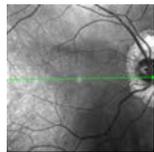


Nº PACIENTE: Paciente_17	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO DERECHO
---------------------------------	--------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
63	Varón	0.7				

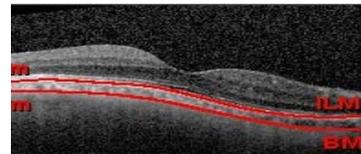
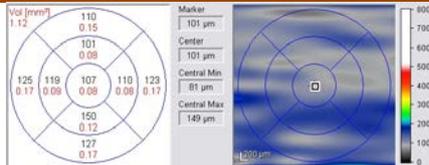
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.51 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.0 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	113 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	25 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	88 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	22 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP *fibrovascular*

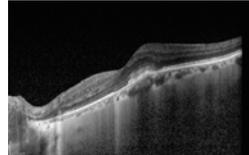
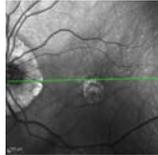
EDI-OCT con límites DEP *fibrovascular*

Nº PACIENTE: Paciente_17	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

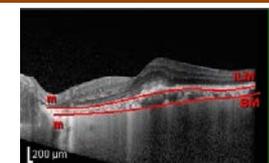
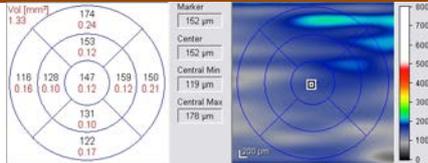
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
63	Varón	0.2	0,3	0,6	0,3	9

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	23.39 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.33 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	145 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	47 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	98 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	32 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	1.30 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	22 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	16 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.37 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	366 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1224 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	SI

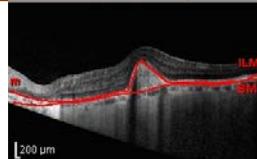
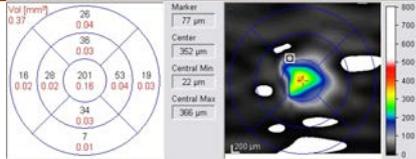
AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



ETDRS en TEJIDO COROIDEO **EDI-OCT con límites COROIDEOS**



ETDRS en DEP fibrovascular **EDI-OCT con límites DEP fibrovascular**

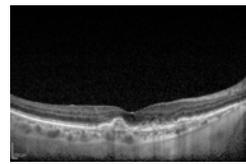
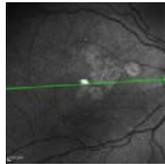


Nº PACIENTE: Paciente_18	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
80	Mujer	0.3	0.3	0.7	0.4	7

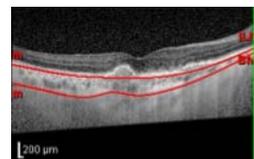
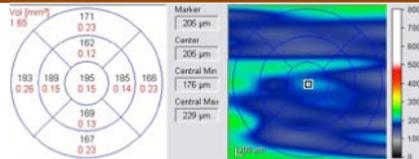
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	21.3 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.65 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	195 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	43 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	152 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	22 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	195 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	43 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	22 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.39 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	179 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	3552 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



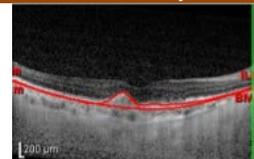
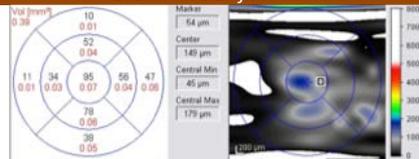
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

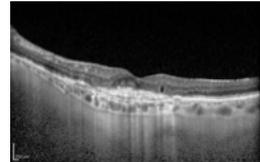
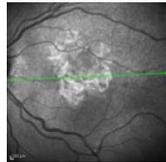


Nº PACIENTE: Paciente_18	DIAGNÓSTICO: Disciforme	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	--------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
80	Mujer	0.1	0.1	0.1	0.1	0

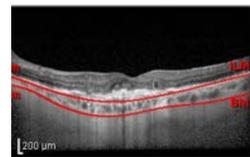
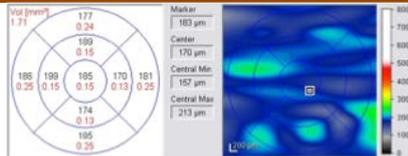
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	20.08 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.73 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	166 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	49 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	117 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	18 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



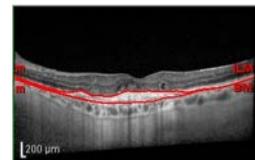
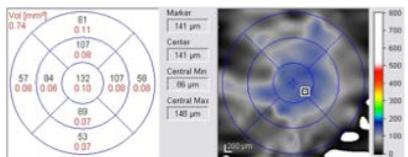
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

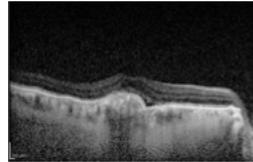
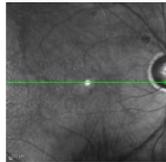


Nº PACIENTE: Paciente_19	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
78	Varón	0.4	0.16	0.4	0.3	14

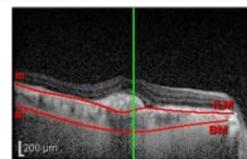
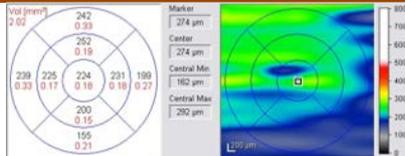
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.92 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.02 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	224 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	55 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	69 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocupilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	22 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	224 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocupilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	8 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	4 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.42 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	178 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	2136 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



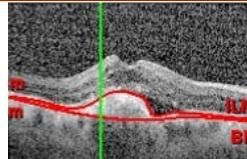
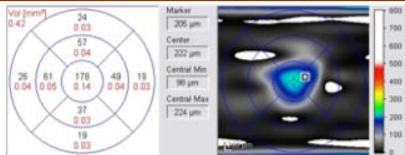
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

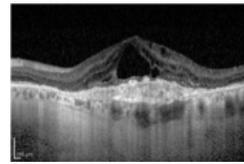
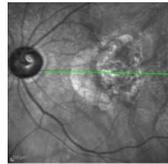


Nº PACIENTE: Paciente_19	DIAGNÓSTICO: Disciforme	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	--------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
78	Varón	0.001	0.001	0.001	0.001	4

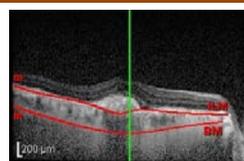
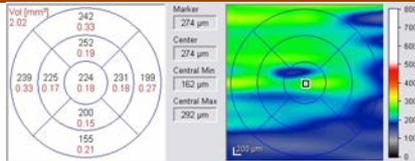
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	24.51 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.02 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	238 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	9 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	229 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	4 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)



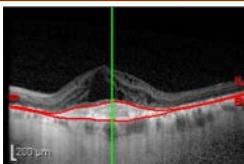
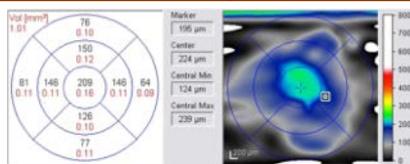
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

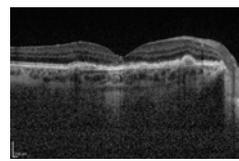
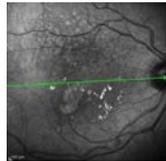


Nº PACIENTE: Paciente_20	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
68	Varón	1	0.8	0.9	1	1

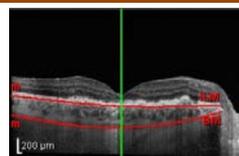
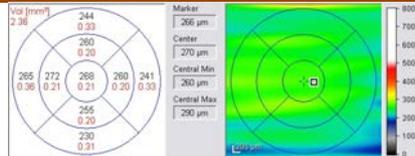
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.75 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.36 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	268 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	73 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	195 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	27 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	250 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	83 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	33 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.79 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	255 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	3447 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	SI

AUTOFLUORESCENCIA PROX-ROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



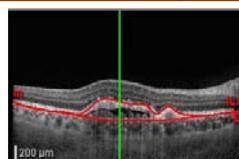
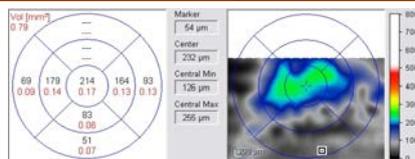
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

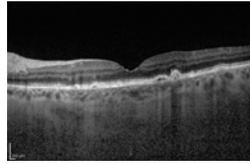
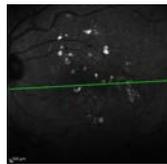


Nº PACIENTE: Paciente_20	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	---------------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
68	Varón	0.8	0.7	0.95	0.7	5

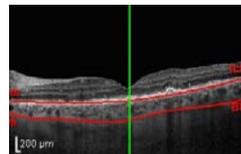
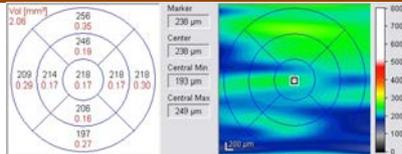
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.36 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.06 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	218 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	36 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	182 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	17 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	237 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	71 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	30 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.20 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	119 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1111 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



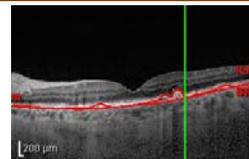
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

EDI-OCT con límites DEP fibrovascular

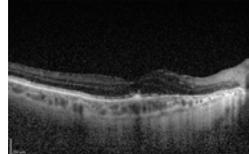
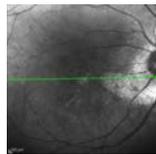


Nº PACIENTE: Paciente_21	DIAGNÓSTICO: DMAE tipo 1	OJO DERECHO
---------------------------------	---------------------------------	--------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
75	Mujer	0.32	0.32	0.8	0.8	5

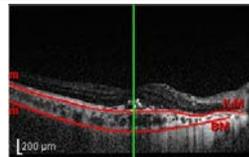
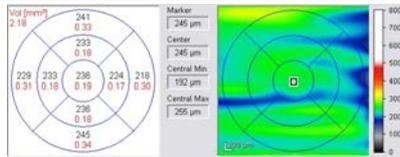
CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.51 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	2.18 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	236 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	236 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	21 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	9 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	237 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	21 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	8 %
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	0.18 mm ³
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	97 µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	1343 µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	NO
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	SI
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	NO

AUTOFLUORESCENCIA PROX-INFRAROJO **IMAGEN PROFUNDA INCREMENTADA (EDI-OCT)**



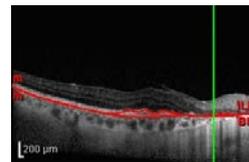
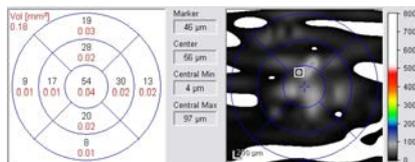
ETDRS en TEJIDO COROIDEO

EDI-OCT con límites COROIDEOS



ETDRS en DEP fibrovascular

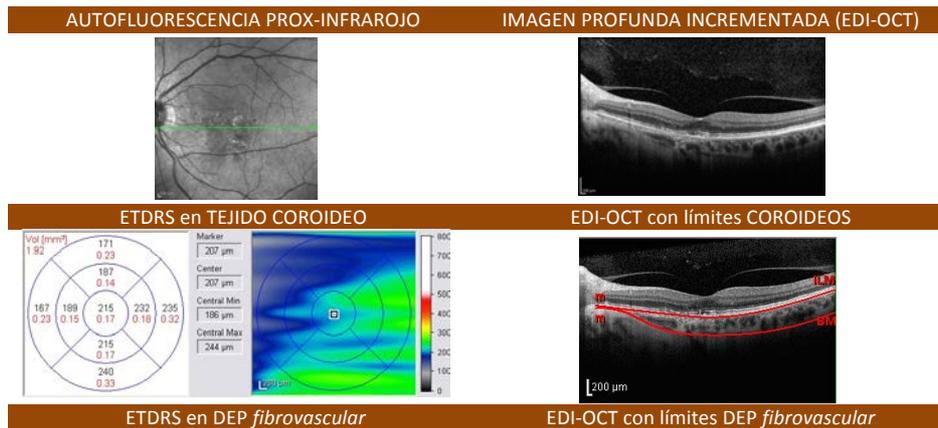
EDI-OCT con límites DEP fibrovascular



Nº PACIENTE: Paciente_21	DIAGNÓSTICO: Sano	OJO IZQUIERDO
---------------------------------	--------------------------	----------------------

Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis
75	Mujer	1	0.75	1	1	0

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	22.65 mm
Volumen Coroideo en área de rejilla ETDRS	1.92 mm ³
Grosor Coroideo Total Subfoveal	215 µm
Grosor Coroideo Complejo Capa Cc - Capa de Vasos Medios Subfoveal	29 µm
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Subfoveal	186 µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocalpilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	13 %
Grosor Coroideo Total Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Complejo Capa Coriocalpilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Grosor Coroideo Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	No Aplica
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	No Aplica
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Seroso	No Aplica



8. Desarrollo Argumental

8.1 Análisis descriptivo de grupo control y grupo pacientes

8.1.1 Grupo Enfermos

En el grupo de enfermos completaron el tiempo de seguimiento de 24 meses 21 pacientes (14 mujeres y 7 hombres), analizándose un total de 42 ojos (*tabla 6*).

Las variables estudiadas se recogieron en su totalidad en 41 ojos de los 42 que finalizaron el seguimiento, solamente en un paciente no se pudo completar la recogida de datos, debido a la presencia en el ojo contralateral de una cicatriz disciforme macular que impidió la obtención de una tomografía de coherencia óptica de calidad suficiente para la medición y valoración de los parámetros descritos. Durante el seguimiento ningún paciente requirió cirugía oftalmológica, en ninguno de los pacientes se tuvo que modificar el diagnóstico o tipo de patología oftalmológica establecida en la inclusión.

La media de edad en el grupo de estudio fue 77,05 con una desviación estándar (DE) de 7,12 años, mediana 79 años con rango (R) entre 65 y 85 y rango intercuartílico (RIQ) entre 73 y 82 años. La longitud axial promedio

fue de 23 (SD, 1,12), mediana 22,74 mm [R; 20,8 – 25,5 y RIQ; 22,38 -23,67] mm.

8.1.2 Grupo Control

El grupo control lo formaron 16 ojos de 8 voluntarios sanos (5 mujeres y 3 hombres) (*tabla 6*). La media de edad fue 76,13 años con una DE de 10,33 años, mediana 78 años, [R; 56 – 89 y RIQ; 71 - 83 años], siendo 0,93 años inferior respecto a la media del grupo de pacientes, sin ser estadísticamente significativo ($p=0,85$).

La longitud axial promedio fue de 23,53 (DE, 0,53)mm, mediana 23,31 mm [R; 22,91 – 24,77 y RIQ; 23,1 -24] mm. La diferencia con la media de la longitud axial en grupo de pacientes (23 mm) fue de 0,53 mm inferior en el grupo control ($p=0,07$).

Recientes publicaciones han descrito que las variables que mayor influencia tienen en el grosor coroideo son la edad y la longitud axial^{34,35,36,37} en las que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo pacientes, de forma que se comparó el grosor coroideo de ambas poblaciones eliminando los sesgos más influyentes.

Tabla 6: Tabla resumen de los características de la muestra del grupo de enfermos y el grupo control. DE: Desviación Estándar; Rango IQ: Rango Intercuartílico

	Enfermos						Controles					
	Media	DE	Mediana	Rango IQ	Rango	N	Media	DE	Mediana	Rango IQ	Rango	N
Edad	77.05	6.64	79	73-82	65-86	42	76.13	10,33	78	71-83	56-89	16
Longitud Axial	23	1.12	22.74	22.38-23.67	20.8-25.5	42	23.53	0.54	23.31	23.1-24	22.9-24.7	16
MAVC inicial	0.45	0.35	0.4	0.16-0.775	0.0005-1	42	0.8	0.1	0.8	0.8-0.9	0.6-0.9	16
Grosor coroides subfoveal	206.84	62.29	212	146 -257	91-304	41	272.38	76,48	300.5	222-329	105-348	16
Grosor coriocapilar	47.51	24.67	45	30 - 59	0-108	41	87,56	27	90.5	68-106.5	44-141	16
Grosor grandes vasos	155.76	52.67	155	109 - 193	68-279	41	185	55.42	189	135.5-228	97-283	16
Promedio coroides subfoveal	203.54	60.04	212	149 - 248	81-336	41	275,75	73,89	298	223.6-324	146-374	16
Volumen coroides macular	1.81	0.54	1.87	1.37 - 2.35	0.7-2.82	41	2.46	0.58	2.65	2.16-2.86	1.46-3.31	16
Ratio Capa cc/ Capa vasos	0.34	0.2	0.29	0.21 - 0.43	0-0.84	41	0.5	0.18	0.48	0.36-0.55	0.28-0.96	16
Porcentaje Coriocapilar	23.19	11.16	22	17 - 30	0-45	41	32,56	7,37	32.5	27.75-36	22-49	16

8.2 Comparación del grosor coroideo entre grupo de pacientes y grupo control

El promedio de los valores coroideos fueron superiores en el grupo control respecto al grupo de enfermos (*apartado 6.3.1*), siendo el grosor coroideo subfoveal, grosor coroideo subfoveal promedio, grosor coriocalilar y grosor de grandes vasos superior en $69.52 \mu\text{m}$ ($p=0,002$), $72,21 \mu\text{m}$ ($p=0,001$), $40.05 \mu\text{m}$ ($p<0,001$) y $29.14 \mu\text{m}$ ($p=0,07$), respectivamente. La media de volumen coroideo fue $0,75 \text{ mm}^3$ ($p<0,001$) superior en el grupo control respecto al grupo de pacientes (*figura 52*).

Los valores que relacionaron el tejido coriocalilar y capa de grandes vasos (ratio coriocalilar/grandes vasos) fueron superiores en el grupo control en $0,16$ ($p=0,003$). Así como el porcentaje de coriocalilar también fue superior, grupo pacientes $23,19 \%$ respecto a grupo control $32,56 \%$ ($p=0,002$). A excepción de la capa de los grandes vasos todas las capas de la coroides fueron significativamente mayores. La relación de la capa coriocalilar con el grosor coroideo de la capa de los grandes vasos coroides y con el grosor total también fue superior, por lo que en el grupo de pacientes el adelgazamiento del grosor coriocalilar es

proporcionalmente mayor respecto al capa de grandes vasos, que en el grupo de pacientes sanos.

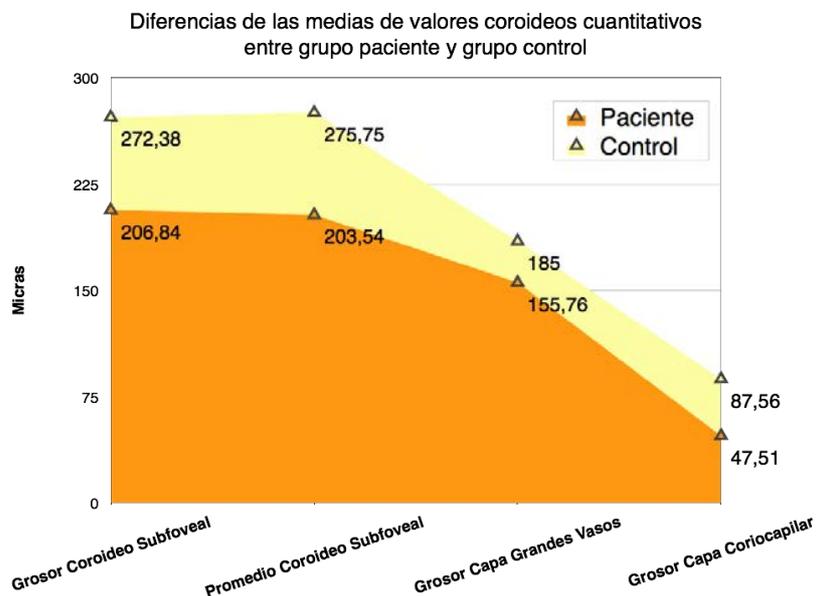


Figura 52. Diagrama de líneas que representa diferentes grosores coroides. Entre el grupo control (amarillo) y grupo de pacientes (naranja), el grosor coroideo subfoveal, grosor coroideo subfoveal promedio, grosor de capas de grandes vasos y grosor de capa coriocalilar. Se observa un menor grosor de las medidas en el grupo de pacientes enfermos de 69.52 μm ($p= 0,002$), 72.21 μm ($p=0,001$), 29.14 μm ($p=0,07$) y 40.05 μm ($p<0,001$) respectivamente.

Todos los valores de grosor coroideo subfoveal medidos, fueron claramente inferiores en el grupo de pacientes respecto al grupo control (ajustado en edad y longitud axial a la población estudiada). A pesar de que el grosor de la capa de vasos grandes fue el único valor que no tuvo una diferencia de grosor estadísticamente significativo ($p=0,07$) la diferencia

fue 29.14 μm inferior en el grupo de pacientes. El resto parámetros fueron estadísticamente significativos entre ambos grupos:

- Grosor coroideo subfoveal; p-valor = 0,002
- Grosor coroideo subfoveal promedio; p-valor <0,001
- Grosor complejo capa coriocapilar - capa vasos medios; p-valor =0,001
- Volumen coroideo macular; p-valor <0,001
- Ratio complejo coriocapilar-vaso medios/grandes; p-valor =0,003.
- Porcentaje coriocapilar; p-valor =0,002

En la población estudiada se confirma, como ya se ha descrito previamente en varias publicaciones^{193,194,195,196} que el grosor coroideo en los pacientes diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad exudativa es inferior en todas capas respecto a voluntarios sanos, lo que apoya la influencia del adelgazamiento coroideo en la fisiopatológica de la enfermedad.

En el análisis se observa que el mayor adelgazamiento coroideo se produce en las capas de vasos más internos y con calibre de luz más reducido, complejo capa coriocapilar - capa vasos medios, respecto a la capa de grandes vasos coroideos. De hecho los valores que relacionan los grosores entre ambas estructuras: ratio complejo coriocapilar-vasos medios/grandes

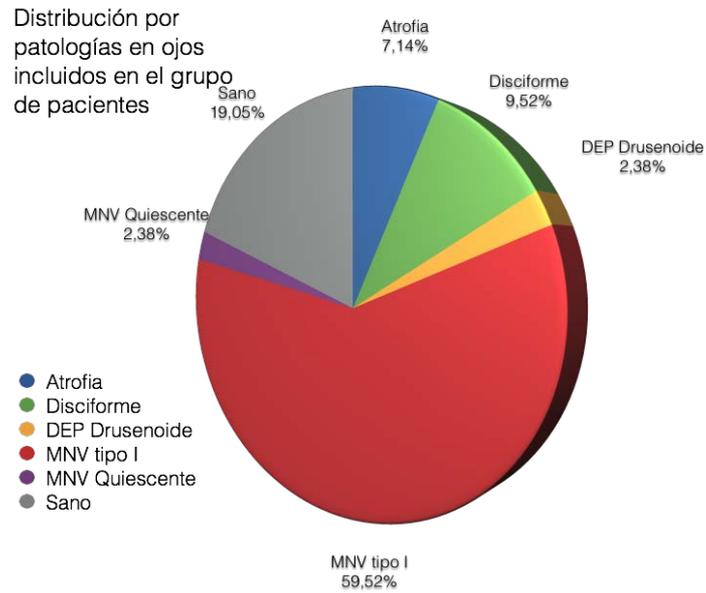
vasos y porcentaje de coriocapilar fueron estadísticamente significativos inferiores en el grupo de pacientes.

8.3 Subclasificación de los ojos incluidos en el grupo de enfermos

En la fase de reclutamiento de pacientes, se evaluó el ojo contralateral de todos los pacientes incluidos en el estudio, catalogando las características clínicas mediante tomografía de coherencia óptica.

Se estudiaron un total de 42 ojos en 21 pacientes, diagnosticando membrana neovascular tipo 1 (MNV 1) en 25 ojos (59,52 % de los casos), de los que en cuatro ojos hubo una bilateralización de la enfermedad, es decir se diagnosticó MNV 1 en los dos ojos del mismo paciente en un 18 % de los pacientes. En el resto de ojos contralaterales se halló, MNV quiescentes en un ojo (2,38 %), característicamente definida por una proliferación fibrovascular por debajo del epitelio pigmentario sin actividad exudativa y por lo tanto sin antecedentes de tratamiento médico. Atrofia retiniana intermedia o avanzada (DMAE atrófica) se diagnosticó en 3 ojos (7,14 %), cicatriz disciforme en cuatro retinas (9,52%) y desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) de tipo drusenoide en un caso (2,38 %).

Ocho de los ojos estudiados (19 %) la exploración retiniana fue normal, clasificándose como ojos sanos (figura 53).



	Número
Atrofia	3
Disciforme	4
DEP Drusenoide	1
MNV tipo 1	25
MNV Quiescentes	1
Sano	8

Figura 53: Diagrama de sectores (arriba) y tabla resumen (abajo) de la distribución por patología de los ojos incluidos en el grupo de pacientes

8.4 Análisis de ojos afectados por neovascularización coroidea tipo 1

En los 25 ojos diagnosticados de membrana neovascular tipo 1 exudativa, la distribución por sexo fue 17 mujeres (68 %) y 8 hombres (32%), el 44 % fueron ojos derechos y 56 % fueron ojos izquierdos (*figura 54*).

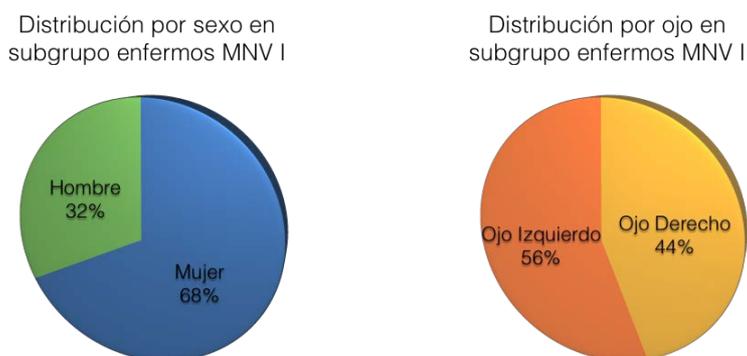


Figura 54: Diagrama de sectores.

Representación las distribución por ojo derecho o izquierdo (derecha) y por sexo (izquierda) en el subgrupo de ojos afectados por degeneración macular asociada a la edad exudativa tipo 1.

La subpoblación de los ojos afectados por MNV tipo 1, la edad media fue de 77,4 años con DE de 6,74, muy semejante a la edad poblacional global de 77,05 (DE, 6,64) años ($p=0,53$). Tampoco hubieron diferencias entre la

longitud axial de los ojos con MNV tipo 1, 22.99 mm y la media global del grupo, 23 mm (p=1) (tabla 7).

MNV 1	Media (DE)	Mediana	Rango	Rango IQ	N
Edad	77.4 (6.74)	80	65 – 86	73 – 82	25
Longitud Axial	22.99 (1.18)	22.75	21.2 – 25.5	22.4 – 23.7	25
AVMC inicial	0.402 (0.3)	0.32	0.1 – 1	0.16 – 0.5	25
AV inicial LogMAR	0.52 (0.35)	0.5	0.0 – 1	0.3 – 0.8	25
AV final	0.52 (0.25)	0.5	0.001 – 1	0.3 – 0.7	25
AV final LogMAR	0.39 (0.39)	0.4	0.0 – 2	0.2 – 0.5	25
Coriocapilar	49.8 (24.3)	45	0.0 – 108	31 – 62	25
Grandes Vasos	152.92 (48.64)	155	73 – 234	105 – 195	25
Subfoveal	210 (65.58)	229	91 – 304	146 – 268	25
Promedio Subfoveal	202.8 (60.3)	218	81 – 285	146 – 258	25
Porcentaje Cc	24.2 (9.7)	24.2	0.0 – 45	20.2-28.2	25
Ratio Cc/Gv	0.34 (0.18)	0.29	0.0 – 0.84	0.22 – 0.43	25
Volumen	1.82 (0.18)	2.02	0.7 – 2.51	1.37 – 2.36	25

Tabla 7: Resumen media, mediana, rango, rango intercuartílico de los 25 ojos diagnosticados de MNV tipo 1 analizados en el estudio.

En la comparación entre las medias de grosores coroideos de los grosores coroideos en el subgrupo de ojos contralaterales sanos y en el subgrupo de pacientes diagnosticados de membrana neovascular tipo 1 exudativa (figura 55) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que las variables de grosor coroideos fueron inferiores en el subgrupo de ojos contralaterales sanos respecto al subgrupo de MNV tipo 1.

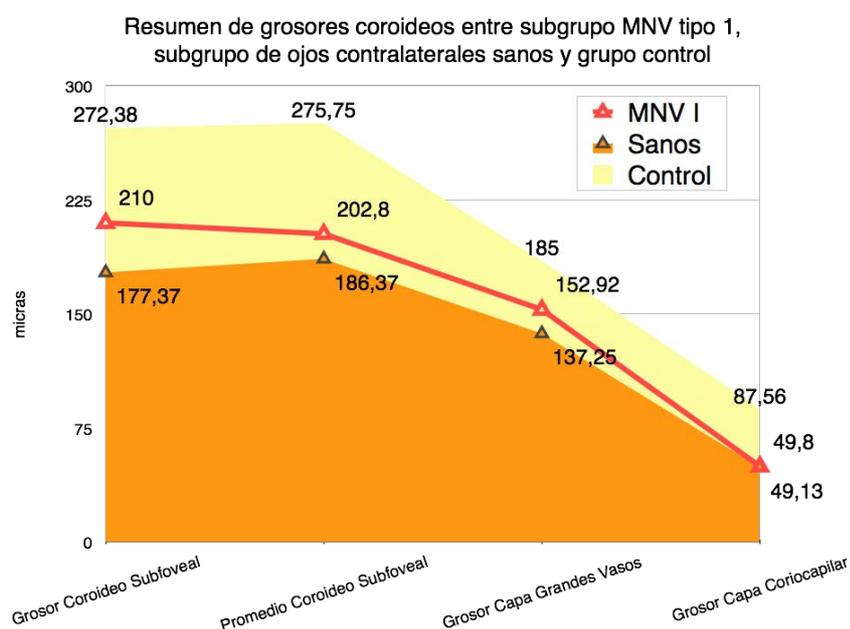


Figura 55: Diagrama de líneas de grosores coroideo en pacientes con MNV tipo 1. En la subpoblación de pacientes diagnosticados con MNV tipo 1 tuvieron un promedio de 210 μm en el grosor coroideo subfoveal, 202,8 μm en el grosor promedio coroideo subfoveal, 152,92 μm en la capa de grandes de vasos y 49,8 μm en la capa coriocalpilar, con una diferencia respecto a los grosores en el subgrupo de ojos contralaterales sanos + 33 μm ($p=0,23$), + 16,46 μm ($p=0,3$), + 15,67 μm ($p=0,3$) y + 0,67 μm ($p=0,89$), respectivamente, sin hallar significancia estadística con el test de Mann-Whitney U.

8.4.1 Evolución de la agudeza visual al inicio y final del seguimiento en el subgrupo de pacientes con DMAE tipo 1

En la evolución de la media de agudeza visual inicial (escala decimal) en el grupo de pacientes afectados por neovascularización coroidea fue 0.4 con DE 0.3 y mediana de 0.32, [R; 0.1 – 1 y RIQ; 0.16 – 0.5], respecto a la media de la agudeza visual a los 24 meses se observó una mejoría en 0.52 (DE; 0.25) con mediana 0.5 [R; 0.001 - 1 y RIQ; 0.3 – 0.7] (tabla 7). Siendo la mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.01$) *con el test Wilcoxon (ver apartado 6.3.2)*.

Durante el estudio no todos los pacientes experimentaron una mejoría de la agudeza visual, de hecho el rango inferior se incremento. El incremento en la media de la agudeza visual a los dos años fue de 0.1 a diferencia de la mediana que aumentó en 0.18, esta diferencia de casi el doble es secundaria a la variabilidad del patrón evolutivo de los pacientes, con tendencias de la agudeza visual tanto negativas como positivas.

Uno de los objetivos que se estudiará más adelante es analizar si el adelgazamiento coroideo, que es un rasgo presente en los pacientes que padecen la enfermedad, puede estar relacionado con tendencia evolutiva de los pacientes con tratamiento médico a demanda mensual (pro re nata).

8.5 Correlación de variables coroideas de espesor total

En el estudio se emplearon tres medidas que analizaban diferentes áreas coroideas (6.2.1 Valores cuantitativos del tejido coroideo), con el objetivo de estudiar las características de la coroides focal y globalmente, por lo que fueron definidos tres valores que estudiaron el grosor coroideo total del área macular de menor a mayor extensión:

Grosor coroideo subfoveal, es el grosor de espesor completo del tejido coroideo en el punto subfoveal.

Grosor coroideo subfoveal promedio, corresponde al valor medio de grosor coroideo obtenido en el área central de la rejilla de ETDRS.

Volumen coroideo, calculado a partir de la cubicación de tejido coroideo correspondiente al área de la rejilla ETDRS reducida.

Para conocer el grado de correlatividad entre el grosor coroideo subfoveal, el grosor coroideo subfoveal promedio y el volumen coroideo se empleó una correlación de Pearson (*figura 56*) (*apartado 6.3.5*), hallando una pendiente positiva próxima a 1 ($cor=0,96$) con un intervalo de confianza

del 95 % entre 0,93-1 y un p valor < 0,001. Entre el promedio subfoveal y el volumen coroideo correspondientes al área de la rejilla EDTRS, la correlación de Pearson obtuvo una pendiente positiva próxima a 1 (cor=0,98) con un intervalo de confianza del 95 % entre 0,97-1 y un p valor < 0,001, entre volumen coroideo y grosor coroideo subfoveal la correlación fue 0,94 con IC del 95 % entre 89 – 1 con un p < 0,001, demostrando una fuerte correlación estadística entre ambos valores.

Grosor coroideo subfoveal

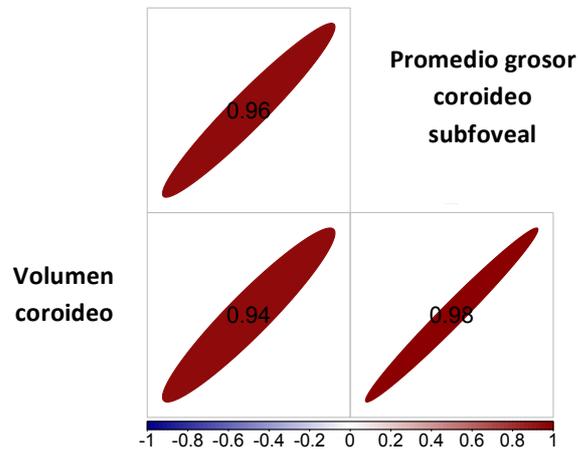


Figura 56: Correlación de Pearson entre los tres valores de medición coroideo.

La representación de la asociación entre grosor coroideo subfoveal, promedio grosor coroideo subfoveal y volumen coroideo, muestra una correlación entre: grosor coroideo subfoveal – promedio grosor coroideo subfoveal (cor = 0,96), grosor coroideo subfoveal – volumen coroideo (cor 0,94) y volumen coroideo - promedio grosor coroideo subfoveal (cor = 0,98). Todas las correlaciones tuvieron un p valor < 0,001.

Las tres correlaciones demostraron tener una correlación próxima a la unidad, lo que significa que tienen la misma capacidad de medición en las variaciones del grosor coroideo en pacientes con MNV tipo 1. No obstante, los parámetros que mejor correlación tuvieron fueron los obtenidos a partir del análisis ETDRS tras la delimitación de los límites coroides, probablemente debido a que son datos generados a partir de la determinación continua de los límites coroides en cada corte a diferencia del grosor coroideo subfoveal que es una medición puntual en el corte foveal en la OCT.

El parámetro de medición de grosor coroideo total con mayor correlación de los tres empleados fue el grosor coroideo subfoveal promedio, motivo por el que se decidió establecerlo como variable de medición del grosor coroideo en el análisis estadístico.

8.6 Comparación entre grosor coroideo sub-foveal y sub-DEP fibrovascular

El grosor de la coroides por debajo del desprendimiento fibrovascular fue medido para analizar las posibles variabilidades del tejido en función del lugar donde se ubica la neovascularización coroidea.

Grosor tejido coroideo sub-DEP	Media (DE)	Mediana	IQ	Rango	n
Promedio grosor coroides sub-DEP	198.92 (58.42)	220	146 - 240	81 - 285	25
Grosor capa coriocalpilar sub-DEP	36.32 (19.7)	31	26 - 44	8 - 85	25
Grosor capa grandes vasos sub-DEP	163.2 (52.4)	167	119 - 204	64 - 250	25
Ratio coriocalpilar / grandes vasos sub-DEP	0.264 (0.18)	0.24	0.15 - 0.34	0.04 - 0.9	25
Porcentaje coriocalpilar	18.52 (7.7)	19	13 - 24	4 - 33	25
Volumen coroides sub-DEP	1.78 (0.53)	1.83	1.4 - 2.2	0.7 - 2.48	20

Tabla 8. Resumen media, desviación estandar, mediana, rango, rango intercuartílico de los grosores coroides medidos, estableciendo el punto de referencia en el centro del desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina fibrovascular en 25 ojos diagnosticados de MNV tipo 1.

En todos los ojos diagnosticados de MNV 1 se analizó de manera sistematizada las características coroideas en el área foveal y en la región coroidea sub-Desprendimiento de Epitelio Pigmentario (sub-DEP). El lugar donde el desprendimiento fibrovascular fue máximo se estableció el punto de medición del grosor de la capa coriocapilar, capa de grandes vasos y se referenció el punto central de la rejilla ETDRS (tabla 8).

	Sub-foveal	Sub-DEP		
	Media (SD)	Media (SD)	P valor	Dif
Promedio Grosor Coroideo	202,8 (60,3)	198,9 (58,4)	0,82	-3,9
Grosor Capa Grandes Vasos	152,92 (48,64)	163,2 (52,4)	0,48	-10,28
Grosor Capa Coriocapilar	49,8 (24,3)	36,32 (19,7)	0,04	-13,48
Ratio Cc/Gv	0,34 (0,18)	0,26 (0,18)	0,053	-0,08
Porcentaje Coriocapilar	24,2 (9,7)	18,52 (7,7)	0,03	-5,68
Volumen Coroides área ETDRS	1,82 (0,56)	1,78 (0,53)	0,72	-0,04

Tabla 9: Comparación entre los diferentes grosores coroideos del área sub-foveal y sub-DEP, con la diferencia (*Dif*) entre las medias de la medición del valor coroideo sub-foveal y sub-DEP con el p-valor o valor crítico correspondiente.

El contraste de las medidas coroideas entre las diferentes localizaciones (*apartado 6.3.5*) no halló diferencia estadísticamente significativas en el promedio de grosor coroideo central, grosor de capa de grandes vasos, ratio entre capa coriocapilar / capa de grandes vaso, porcentaje de capa coriocapilar y volumen coroideo con p-valor de 0.82, 0.48, 0.05 y 0,72 respectivamente (tabla 9).

Los valores en los que las pruebas de contraste entre el grosor coroideo de zona sub-foveal y la zona sub-DEP fibrovascular tuvieron un resultado estadísticamente significativo fue en la medición del grosor complejo de la capa coriocapilar-capa de vasos de medios. Habiendo una diferencia de 13,48 μm (p-valor = 0,04) a favor de la región subfoveal respecto a la coroides subyacente al DEP fibrovascular (*figura 57*).

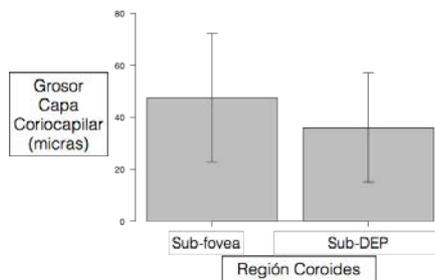


Figura 57: Histograma de barras de la media y desviación estándar (DE) del grosor del complejo capa coriocapilar-capa de vasos de medios. Representación de las diferencias entre región sub-subfoveal 49.8 (24.3) μm y en región sub DEP 36.32 (19.7) μm . Con un adelgazamiento de 13,48 μm p-valor = 0,04 estadísticamente significativa en el test de contraste t-student.

La capa coroidea que mostró una diferencia estadísticamente significativa entre zona foveal y zona de neovascularización fue el complejo de capa coriocapilar-capas de vasos medios coroides, a pesar que las diferencias de los grosores fueron de 13,48 μm , una magnitud reducida que puede estar limitada por la capacidad de precisión de medición del calibrador manual que se utilizó, es una diferencia del 30 % en grosor del complejo coriocapilar subfoveal, valor que debería ser reevaluado en futuros estudios con técnicas de medición de precisión que ayuden a confirmar el resultado.

8.7 Análisis cuantitativo del DEP fibrovascular tipo 1

Las dimensiones del tejido neovascular son diferentes tanto en su crecimiento longitudinal como axial, para conocer si la dirección de crecimiento de la proliferación neovascular o el volumen de mismo puede tener relación con el grosor coroideo, se analizó las características morfométricas del tejido fibrovascular que prolifera por debajo del epitelio pigmentario de la retina (tabla 10).

La media de la longitud axial máxima del DEP fue de 191,28 μm , con una desviación estándar de 102,03 μm y rango intercuartílico (IQ) entre 129 - 255 μm . El promedio de longitud axial del DEP correspondió a la media entre las distancias de las líneas que delimitan el DEP en el área central correspondiente a la rejilla ETDRS, con un resultado de 126,24 (DE 79,7 μm) y un rango IQ de valores desde 76 μm hasta 178 μm . La técnica empleada en la terminación del volumen del DEP fibrovascular cubió un promedio de 0,5 mm^3 con una DE de 0,286 mm^3 y rango IQ entre 0,3 mm^3 y 0,68 mm^3 . La extensión máxima longitudinal se calculó midiendo con el calibrador manual la mayor distancia entre los bordes de separación del EPR con la membrana de Bruch, el promedio de extensión máxima de DEP

en población estudiado fue de 2163 μm , DE 1.066,27 con rango intercuartílico de las medidas distribuidas entre valores de 1212 y 2587 μm .

DEP	Media (SD)	Mediana	InterQ	Rango	n
Longitud axial Máxima DEP	191.28 (99.52)	177	129 - 255	37 - 415	25
Promedio Longitud axial DEP	126.24 (79.7)	101	76 - 178	2 - 331	25
Longitud transversal Máxima DEP	2163 (1066.27)	2217	1212 - 2587	621 - 4941	25
Volumen DEP	0.5 (0.27)	0.43	0.3 - 0.68	0.11 - 1.16	25

Tabla 10: Resumen de las características morfométricas del desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario de la retina.

8.8 Correlación entre volumen, longitud transversal y axial máxima del DEP con grosor coroideo subfoveal promedio

Para estudiar la posible relación entre el grosor coroideo de la población diagnosticada de DMAE exudativa incluida en la muestra y el tamaño del tejido neovascular (volumen, longitud transversal y axial máxima del desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular) se relacionó independientemente con cada uno de los valores (6.2.2 Valores cuantitativos del desprendimiento epitelio pigmentario fibrovascular.), volumen (*figura 58*), longitud axial máxima (*figura 59*) y longitud transversal máxima (*figura 60*) del desprendimiento fibrovascular

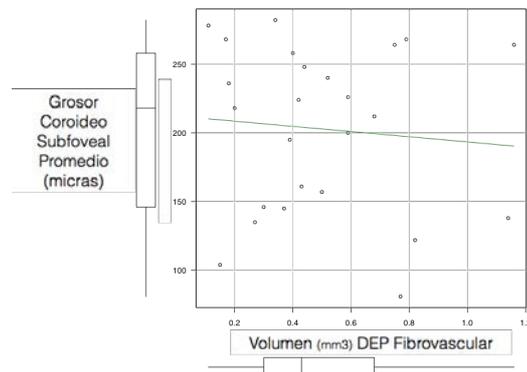


Figura 58: Correlación entre grosor coroideo subfoveal promedio y volumen DEP. Correlación negativa ($cor=-0,0898$) entre grosor coroideo subfoveal promedio y volumen DEP fibrovascular con Intervalo de confianza al 95 % (-0,468; 0,317) y p valor = 0,669.

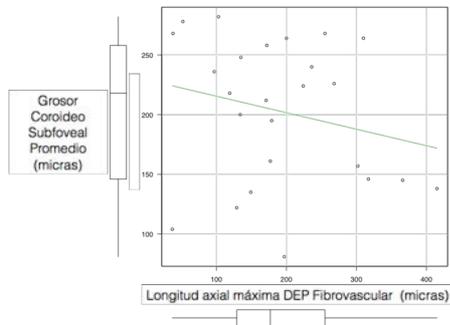
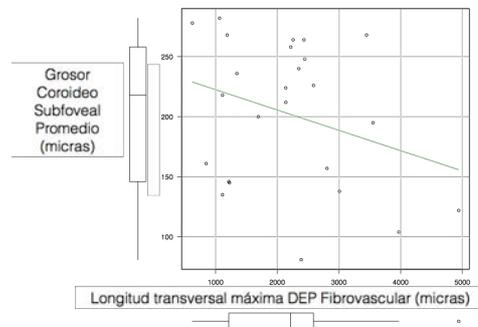


Figura 59: Correlación entre grosor coroideo subfoveal promedio y longitud axial DEP. Correlación negativa $cor=-0,229$ entre grosor coroideo subfoveal promedio y altura máxima del DEP fibrovascular con Intervalo de confianza al 95 % $(-0,572; 0,183)$ y $p\text{ valor}=0,136$

Figura 60: Correlación entre grosor coroideo subfoveal promedio y longitud transversal DEP. Correlación negativa $cor=-0,229$ entre grosor coroideo subfoveal promedio y longitud máxima del DEP fibrovascular Intervalo de confianza al 95 % $(-0,621\text{ y }0,109)$ y $p\text{ valor}=0,146$.



En ninguno de los casos se halló relación entre las dimensiones del desprendimiento fibrovascular y el grosor coroideo de modo que no parece que tenga influencia directa con el tamaño del tejido neovascular.

8.9 Análisis cualitativo del DEP fibrovascular tipo 1

A partir de la reflectividad del tejido neovascular se clasificaron tres patrones que depende de la composición de DEP fibrovascular. Los patrones analizados en la mayoría de las ocasiones fueron concomitantes en un mismo paciente (*figura 61*).

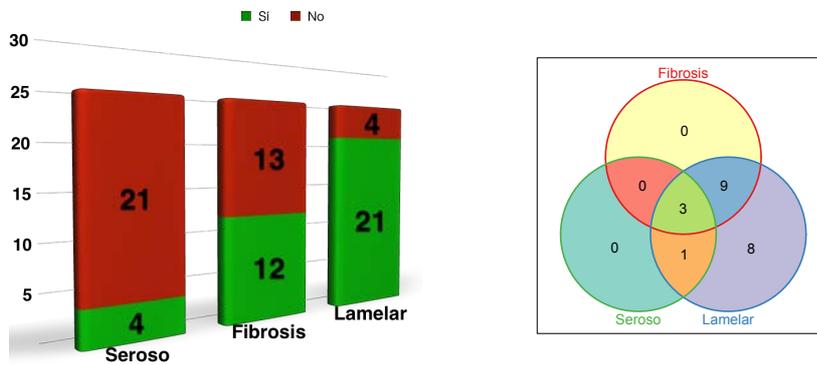


Figura 61: Representación de distribución de características cualitativas DEP. A la izquierda, representación de diagrama de barras de membrana neovascular con componente seroso, fibroso o lamelar. Diagrama de Venn (imagen de la derecha) representa la asociación entre componente seroso, fibroso y lamelar observados en los ojos incluidos en el estudio con DMAE tipo 1.

Se clasificó DEP **patrón seroso**, al tejido fibrovascular con componente predominantemente hiporreflectivo, correspondiente a una exudación serosa del tejido neovascular por debajo de EPR, característica observada en 4 casos (16%).

El **patrón lamelar**, definido por la reflectividad que genera la organización de tejido neovascular en capas filiformes hiperreflectivas e hiporreflectivas, fue observado en 21 paciente, (84 %).

El **patrón fibroso** fue catalogado como organización homogénea hiperreflectiva presente en 12 de 25 ojos evaluados (48 %).

Se analizó de forma independiente la presencia o no de cada patrón de proliferación fibrovascular con el grosor coroideo sin hallar diferencias estadísticamente significativa en ninguno de los grupos, seroso ($p = 0,7708$) fibroso ($p = 0,1689$) y lamelar ($p = 0,599$).

8.10 Correlación grosor coroideo y número de inyecciones intravítreas

A la finalización del tiempo de seguimiento de 24 meses se valoró el número de inyecciones intravítreas con 0,5 mg de ranibizumab, como indicación en el cumplimiento de alguno de criterios establecidos como recidiva exudativa, en el régimen de tratamiento pro re nata. En los 25 ojos incluidos que concluyeron el estudio el promedio de inyecciones intravítreas con 0,5 mg ranibizumab fue de 7,56 con una mediana de 8, [Rango; 3-14 y Rango Intercuartílico; 5-9] (figura 62).

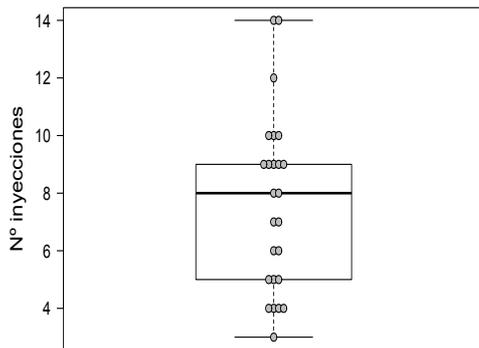


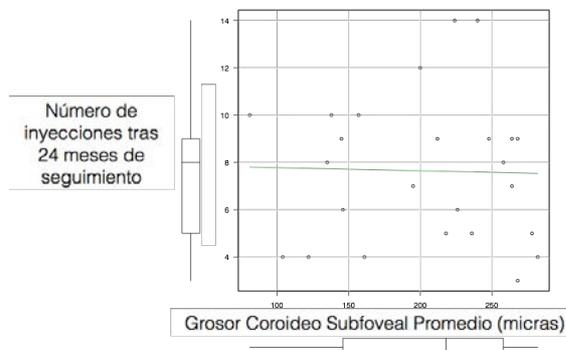
Figura 62: Representación de diagrama de cajas del número promedio de inyecciones intravítreas durante los 24 meses.

Siguiendo el criterio de retratamiento establecidos por el régimen de tratamiento pro re nata tras los tres primeros meses de fase de carga, fue de 7.56 inyecciones con una mediana de 8, rango entre 3-14 y rango intercuartílico comprendido entre 5 – 9 inyecciones en 24 meses.

El número de inyecciones intravítreas administradas como tratamiento fue muy variado, para analizar si el número de las inyecciones tiene alguna

relación con el grosor coroideo de los pacientes se empleó un correlación de Pearson (*figura 63*), con una pendiente negativa próxima a cero ($cor = -0,026$) y una ausencia de significación estadística ($p \text{ valor} = 0,901$).

Figura 63: Correlación entre el número de inyecciones intravítreas durante 24 meses de seguimiento y grosor coroideo subfoveal promedio. No se halló significancia estadística ($p \text{ valor} = 0,901$) entre ambas variables ($cor = -0,026$).



En la población estudiada no existió relación estadísticamente significativa entre el grosor coroideo y el número de indicaciones de tratamiento recibidas durante 2 años, siguiendo los criterios de retratamiento de la pauta *pro re nata* (*PRN*). Por lo tanto el grosor coroideo no parece que pueda ser un valor con capacidad de predicción de las tasas de retratamiento ni que las inyecciones intravítreas con ranibizumab pudiera tener un efecto reductor del grosor coroideo como consecuencia de una hipotética atrofia provocada por el fármaco, ya que en la muestra analizada no se halló relación entre ambas variables.

8.11 Evolución de la agudeza visual durante 24 meses

La agudeza visual es el uno de los criterios incluidos como parámetro de tratamiento en el protocolo de régimen PRN del estudio, siendo el factor clínico más importante en la valoración de la evolución de la enfermedad, preservar y/o mejorar la capacidad visual es el objetivo principal en el tratamiento en la DMAE, por lo que en cada visita oftalmológica programada la agudeza visual mejor corregida fue medida en las mismas condiciones ambientales, evitando en la medida de lo posible la artefacción de la prueba. La agudeza visual mensual durante los 24 meses fue el parámetro que se utilizó al final del estudio para valorar la efectividad del tratamiento con ranibizumab a demanda en los pacientes incluidos en el estudio.

En el análisis individualizado de las evoluciones de los pacientes afectados por DMAE tipo 1 se observó cierta variabilidad en la evolución de la agudeza visual, describiéndose diferentes tendencias, como fue en el caso del ojo izquierdo de los pacientes número 2 y 16 que tuvieron una tendencia negativa, con un empeoramiento progresivo de la visión a lo largo del tiempo de seguimiento. Por el contrario hubieron pacientes en

con una tendencia positiva de la agudeza, mejorando la agudeza visual desde el diagnóstico hasta el final del estudio, caso de ojo izquierdo del paciente número 1, 14 o 17 (figura 64).

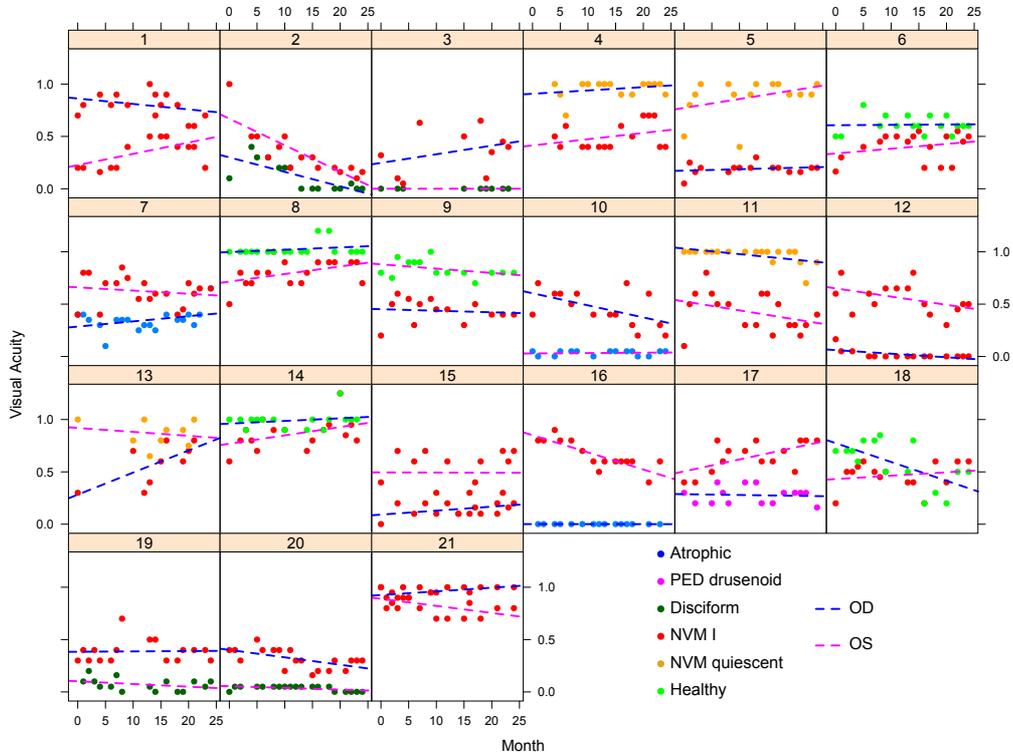


Figura 64: Evolución de la agudeza visual (decimal, Snellen) durante dos años. Representación de la clasificación por enfermedades: DMAE atrófica (azul), desprendimiento drusenoid (rosa), cicatriz disciforme (verde oscuro), DMAE exudativa tipo 1 (rojo). Los ojos derecho están representados con líneas discontinuas azules y los izquierdo, línea discontinuas rosas.

8.12 Relación entre el grosor coroideo y evolución de la agudeza visual durante 24 meses.

La evolución de la agudeza visual en pacientes con degeneración macular asociada a la edad tipo 1 puede experimentar patrones evolutivos diferentes (*figura 64*) en regímenes de tratamiento a demanda, lo que conlleva un pronóstico visual variable. Se desconoce los factores anatómicos que pueden influir en la variabilidad evolutiva de la agudeza visual en protocolos de tratamiento mensuales pro re nata. Es posible que el grosor coroideo tenga cierta influencia en la evolución de la enfermedad, ya que se ha demostrado que los pacientes diagnosticados de DMAE exudativa tipo 1, sufren un adelgazamiento del grosor coroideo subfoveal de 72,21 μm respecto ojos sanos con misma edad y longitud axial. A su vez el grosor de la coriociapilar sub-DEP es 13 μm menor respecto al grosor subfoveal.

Es posible que el grosor coroideo además de estar reducido en los pacientes afectados de degeneración macular asociada a la edad respecto a la población sana, sea inferior en los pacientes que presentaron una peor evolución de la agudeza visual respecto a los pacientes que tienen mejor

evolución, como manifestación indirecta o directa de una mayor agresividad o estado avanzado de la enfermedad.

Para estudiar la asociación entre la agudeza visual, como variable respuesta con la edad, longitud axial, número de inyecciones, mes y grosor coroideo subfoveal promedio se realizó un modelo lineal de efectos mixtos, en el que se evaluó la influencia independiente de cada uno de los factores en la evolución de los pacientes (*ver apartado 6.3.9*). Todas las estimaciones incluyeron un intervalo de confianza del 95 % con p valor inferior 0,05 para ser considerado como estadísticamente significativo (tabla 11).

	Estimación	Error standart	df	t valor	p valor
(Intercept)	- 1,26	3.1	0.2	- 0.4	0.692
Mes	0.03	0.005	0.04	4.39	<0.001
Grosor Coroideo	- 0.0007	0.002	0.2	- 0.352	0.729
Inyecciones	- 0.001	0.03	0.2	- 0.043	0.966
Edad	0.019	0.016	0.2	1.19	0.250
Longitud Axial	0.015	0.1	0.2	0.147	0.884
Mes : Grosor coroideo	- 0.0001	0.00002	0.04	- 4.3	<0.001

Tabla 11: Resultados estadísticos del modelo lineal de efectos mixtos. La evolución de la agudeza visual depende de la variable mes ($p < 0,0001$) y de la relación del mes con el grosor coroideo ($p < 0,0001$).

La agudeza visual fue medida utilizando la escala decimal a 6 metros del optotipo Snellen, para el análisis de la evolución de la agudeza visual en escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución (log MAR), fueron reconvertidas siguiendo la relación $\log\text{MAR} = -\log(\text{agudeza visual decimal})$.

No se encontró evidencia en la asociación entre agudeza visual (logMAR) con la edad ($p=0,25$), longitud axial ($p=0,88$) e inyecciones intravítreas ($p=0,96$). Las variables en las que se halló una interacción estadísticamente significativa fue entre mes (curso temporal) y promedio de grosor coroideo subfoveal ($p < 0,001$, IC 95 % [-0.0002, - 0.0001] logMAR x mes x μm).

La interacción mostró la influencia del tiempo en la variable de agudeza visual en escala logMAR es dependiente del valor del grosor coroideo, desde una tendencia claramente positiva en los grosores bajos hasta una tendencia moderadamente negativas en coroides con elevado grosor (*figura 65*).

Association between Visual Acuity and time course by Mean Subfoveal Choroidal thickness

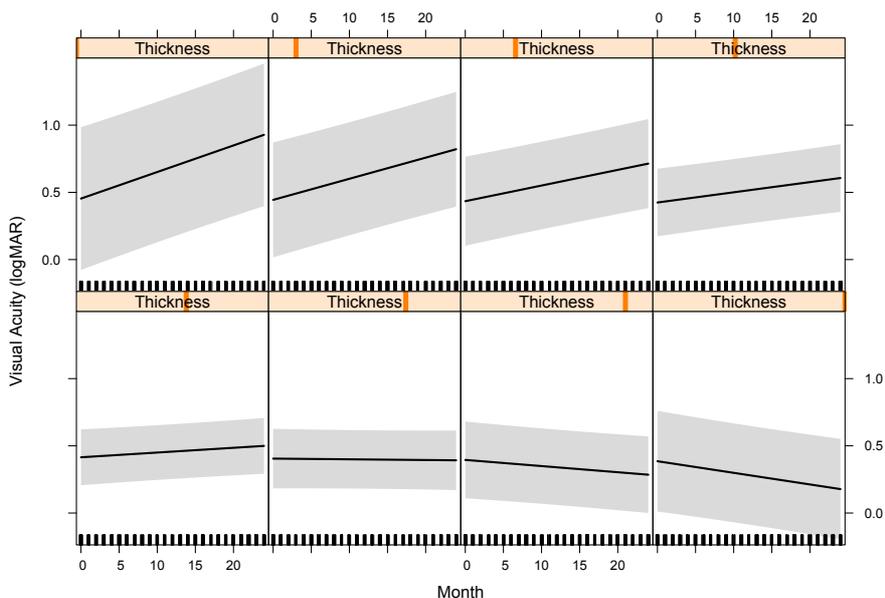


Figura 65: Representación gráfica de la asociación entre la agudeza visual en escala logMAR (eje y) y el mes (eje x) en función del grosor coroideo. Las gráficas fueron estratificadas en diferentes valores del grosor coroideo, para facilitar la interpretación, desde la gráfica de superior izquierda hasta la gráfica inferior derecha, el grosor coroideo aumenta progresivamente desde el valor mínimo 80 μm hasta 285 μm .

Los resultados del modelo lineal de efectos mixtos que relacionó la interacción de la evolución de la agudeza visual en escala decimal con las variable mes y el grosor coroideo subfoveal promedio, muestra una significancia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) pero con una interacción invertida respecto a la evolución de la agudeza visual en escala logarítmica, observando una pendiente negativa de la agudeza visual en grosores coroideos bajos con un progresiva positividad en la medida que

aumenta el grosor coroideo, hasta convertirse en un factor protector, ya que la agudeza visual llega a mejorar tras 24 meses en los perfiles coroideos de mayor grosor (figura 66).

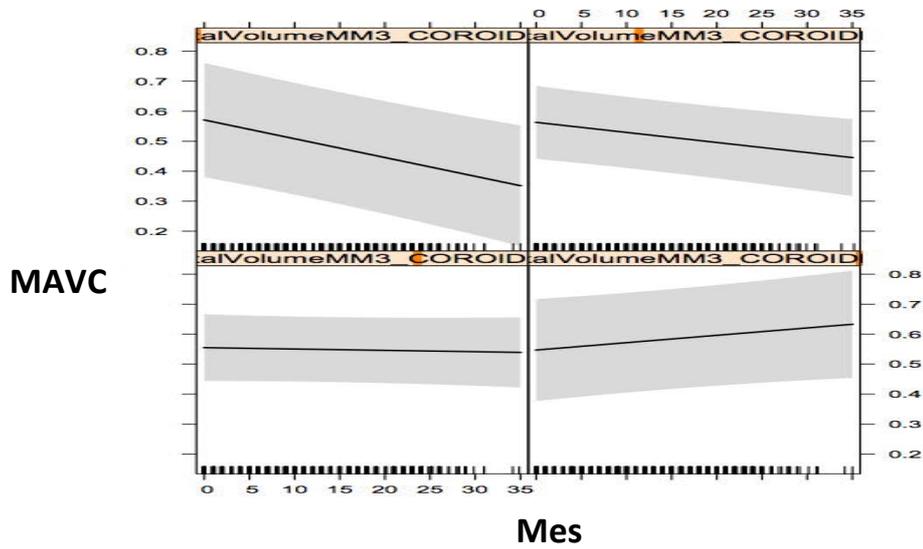


Figura 66: Representación gráfica de las asociaciones entre Mejor Agudeza visual corregida (MAVC) en escala decimal -Snellen- (eje y) y mes (eje x). Se estratificó en cuatro gráficas en función del grosor coroideo subfoveal promedio. Grafica de arriba a la derecha está estratificada el grosor coroideo mas bajo (80 µm) y inferior derecha con el grosor coroideo subfoveal promedio más alto 258 µm.

9. Discusión

La neovascularización coroidea (NVC) es el proceso de angiogénesis y vasculogénesis que se produce desde la coroides hacia el espacio sub-epitelio pigmentario de la retina, espacio subretiniano o combinación de ambos. La patología retiniana con mayor incidencia de neovascularización coroidea es la degeneración macular asociada a la edad²⁰¹, aunque son numerosas enfermedades coriorretinianas²⁰² relacionadas con la NVC como la miopía magna, procesos infecciosos (coriorretinitis por toxoplasma, síndrome de histoplasmosis ocular), inflamatorios (sarcoidosis, Behçet, Vogt-Koyanagi-Harada, retinocoriopatía en perdigonada, síndrome de puntos blancos evanescentes, uveítis crónicas, corioretinopatía punteada interna, coroiditis serpinginosa), tumores (nevus, melanoma coroideo, hamartomas, osteomas coroides, hemangiomas coroides), traumatismo (rotura coroidea, fotocoagulación, crioterapia), alteraciones estructurales (estrías angiodes, colobomas, foseta óptica) o enfermedades degenerativas como la enfermedad de Best, entre otras.

En la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa, la NVC es el mecanismo principal que influye en la pérdida progresiva e irreversible de la visión secundaria a la cicatrización en los estados finales de la enfermedad²⁰³, entender las fases iniciales del proceso de

neovascularización podría favorecer a establecer unos criterios pronósticos en la enfermedad.

El patrón de crecimiento inicial consiste habitualmente en una proliferación de la neovascularización por debajo del EPR en el plano horizontal, secundaria a la rotura puntual de la membrana de Bruch, clasificándose como tipo 1, es característico en los estudios histopatológicos que la proliferación se extiende entre los depósitos de la lámina basal y los acúmulos de lípidos ²⁰⁴, hallazgos que permitieron teorizar a Grossniklaus y Green sobre la posibilidad de una isquemia crónica en la retina externa y epitelio pigmentario de la retina favorecería el acúmulo de material de desecho de los fotorreceptores como son los depósitos lipídicos o laminares sobre la membrana basal, siendo signos de un déficit de nutrientes y oxígeno, favoreciendo el incremento de la expresión de factor de crecimiento endotelial que estimularían el desarrollo de tejido neovascular tipo 1 ²⁰⁵ para corregir el estado de hipoperfusión de la retina externa por parte de la coroides.

La coroides es responsable del mantener el aporte nutricional en el EPR y la retina externa²⁰⁶, estudios que miden el aporte sanguíneo coroideo mediante flujometría doppler describen una correlación positiva entre el

grosor coroideo y el flujo sanguíneo²⁰⁷, pero negativa entre el flujo sanguíneo y la edad²⁰⁸ con una reducción del promedio de flujo sanguíneo en pacientes con DMAE no exudativa respecto a controles ajustados a la edad²⁰⁹,²¹⁰ resultados que muestran que la circulación coroidea parece estar alterada en pacientes con DMAE²¹¹, probablemente relacionada con la pérdida de tejido coroideo y adelgazamiento del grosor secundario a la edad.

La tomografía de coherencia óptica ha permitido observar en vivo que el adelgazamiento coroideo esta directamente relacionado con el incremento de la edad y la longitud axial, confirmando por estudios histopatológicos previos, en los que se describe un adelgazamiento significativo del tejido coriocapilar con disminución del diámetro de luz de los vasos respecto a pacientes sanos de misma edad, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con DMAE exudativa y no exudativa²¹²,²¹³.

El principal factor de riesgo en la DMAE es la propia edad del paciente, la incidencia de la enfermedad se incrementa en la medida que aumenta el rango de años de los pacientes. Como se ha mencionado anteriormente la edad también esta directamente relacionada con el adelgazamiento del

tejido coroideo, de modo que con el envejecimiento existe una pérdida progresiva del tejido coroideo responsable de la nutrición de la retina y EPR, favoreciendo un posible ambiente isquémico que estimula la liberación de factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) para la formación de tejido neovascular y compensar la hipoperfusión sanguínea local. El adelgazamiento coroideo puede ser interpretado como un marcador del estado de la circulación coroidea, de hecho en la población analizada en el trabajo descrito se observa un grosor coroideo subfoveal estadísticamente significativo inferior en todas las capas medidas, a excepción del grosor de la capa de los grandes vasos.

Valores bajos de flujo o volumen sanguíneo coroideo²¹¹ medidos por flujometría doppler o grosor coroideo inferiores a la media poblacional, están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar membrana neovascular asociada a la edad, hallazgos que apoyan la influencia del tejido coroideo en el desarrollo de NVC en la DMAE. Probablemente el adelgazamiento del grosor coroideo además de favorecer el desarrollo de NVC en la DMAE exudativa, tiene cierta influencia en el pronóstico de la enfermedad, para analizar el impacto del grosor coroideo subfoveal en la evolución de la agudeza visual, en el estudio presentado, se recogió la agudeza visual mensual durante dos años de seguimiento para establecer

la posible relación con el grosor coroideo final en cada paciente, mediante el diseño de un modelo de regresión lineal de efectos mixto. Aunque previamente para evitar cualquier sesgo de confusión, se estudió de forma independiente la relación de posibles factores con capacidad de influir en la agudeza visual, que pudieran estar relacionados con el grosor coroideo como el tamaño del NVC, el tipo de patrón de la NVC por OCT o el número de inyecciones administradas durante el seguimiento.

El grosor coroideo de la subpoblación de los ojos con NVC tipo 1 fue semejante al grosor coroideo promedio del subgrupo de ojos sanos de los pacientes incluidos en el estudio, lo cual justifica el riesgo de bilateralización de la enfermedad, de hecho en los 21 pacientes incluidos en 4 hubo una bilateralización de la enfermedad²¹⁴. Respecto al grosor coroideo dependiendo la región subfoveal o subyacente al tejido neovascular coroideo, no hubieron diferencias estadísticamente significativas a excepción del complejo coriocalpilar-capas de vasos medios coroides que fue 13,49 μm inferior en la región de la membrana neovascular ($p=0,04$), aunque no fueron grandes diferencias, el adelgazamiento de la capa coroidea en la zona donde se desarrolló la membrana neovascular apoyaría la idea de que ambientes isquémicos secundarios a una pérdida de tejido coroideo, sobre todo en la capa

coriocapilar (responsable de nutrir la retina externa) favorecería el desarrollo de membranas neovasculares desde la coroides. El grosor coroideo no parece tener relación con la características del tejido fibrovascular tanto en tamaño (extensión longitudinal, axial o volumen del tejido neovascular) como con el patrón reflectivo (fibroso, lamelar o seroso), no encontrándose relación estadísticamente significativa.

Estudios previos han descrito la influencia del tratamiento intravítreo mensual con ranibizumab en la reducción del grosor coroideo produciendo un reducción del grosor de 15 μm a los tres meses y 17 μm al año²¹⁵, probablemente estas pequeñas variaciones de grosor coroideo estén relacionados con la disminución de la permeabilidad vascular²¹⁶ o con el posible efecto vasoconstrictor del fármaco²¹⁷. No obstante en el estudio, se analizó la posible relación entre el número de retratamiento por indicación del protocolo (descenso de la agudeza visual en más de 5 letras desde la última visita, persistencia o recurrencia de líquido subretiniano / hemorragia macular o diagnóstico de una nueva membrana neovascular coroidea diagnosticada por OCT) con el grosor coroideo, sin hallar una relación estadísticamente significativa.

En conclusión, el grosor coroideo de la población analizada no mostró relación estadísticamente significativa ni con las dimensiones de la neovascularización coroidea, ni con el patrón tomográfico de OCT, ni con el número de inyecciones siguiendo el protocolo de retratamiento estandarizado a demanda.

El objetivo principal del estudio fue analizar la evolución de la agudeza visual durante 24 meses en 25 ojos diagnosticados de DMAE exudativa tipo 1 tratados de primera intención con un régimen terapéutico *pro re nata* o *a demanda* para relacionar la evolución de la agudeza visual con el grosor coroideo, se diseñó un modelo de relación lineal de efectos mixtos en la que el grosor coroideo asociado a la variable mes tuvo una relación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) con el logaritmo de mínimo ángulo de resolución (logMAR) del paciente, con una progresión de -0.0001 por cada mes y micra de grosor (*figura 67*) ($p < 0.001$, IC 95 % $[-0.0002, -0.0001 \log\text{MAR} / \text{mes} \times \mu\text{m}$ (grosor coroideo subfoveal promedio)]).

De modo que los pacientes con grosores coroideos inferiores tuvieron una peor evolución en el tiempo de la agudeza en logMAR que los paciente con mayor grosor, el modelo les adjudicaba una mayor tendencia negativa de la AV en escala logarítmica y por tanto una evolución favorable de la agudeza

visual. Con los resultados obtenidos en el modelo, los grosores coroideos mayores pronostican una mejor evolución de la agudeza visual, como consecuencia de un mejor estado de la nutrición coroidea (Figura 67).

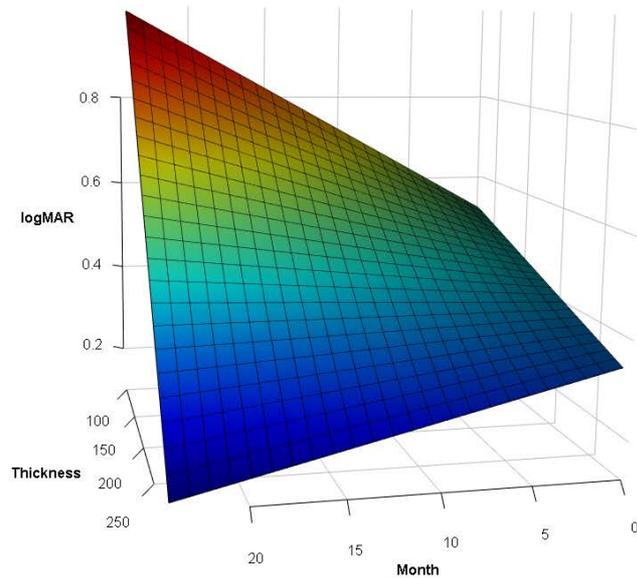


Figura 67: Representación gráfica de relación entre tres variables, mes (eje x), grosor (eje y) y agudeza visual en escala logarítmica (eje z) del modelo lineal de efectos mixtos.

A lo largo de 24 meses (month; eje x) la tendencia de la agudeza visual en escala logarítmica (longMAR; eje z) varía dependiendo del grosor coroideo subfoveal promedio (thickness; eje y). Grosos coroideos mayores tiene una tendencia negativa, “color azul” desde el primer mes (esquina inferior derecha de la gráfica) hasta el mes 24 (izquierda) en la medida que disminuye el grosor, en el eje y (esquina superior), la evolución de la agudeza visual en logMAR adquiere una tendencia positiva “color rojo” desde el inicio del seguimiento (derecha) hasta los dos años en régimen pro re nata de tratamiento. El incremento de la progresión de pérdida de agudeza visual se relaciona con el adelgazamiento del grosor coroideo.

Estos resultados son compatibles con estudios previos en miopes que observan una mejor agudeza visual en aquellos que tiene mayor grosor coroideo²¹⁸,²¹⁹ o en pacientes con DMAE exudativa típica tras tres inyecciones mensuales el grupo con buen respuesta terapéutica tuvo un grosor coroideo superior al grupo no respondedor²²⁰.

Con los resultados del estudio el grosor podría ser considerado un factor pronóstico útil para individualizar la pautas de tratamiento en los pacientes, ya que como se ha comentado en el *apartado* 4.10.2 Terapias farmacológicas antiangiogénicas eficientes en el tratamiento de la DMAE neovascular, la respuesta visual en régimen de tratamiento a demanda es variable al año de seguimiento. Quizás la valoración del grosor coroideo sea un factor que ayude a identificar o a predecir los diferentes patrones evolutivos de los pacientes, permitiendo una optimización de los recursos al identificar los pacientes que necesitaran un promedio superior a los 3 retratamientos (con pérdida de la visión ganada o sin ganancia visual) frente a los pacientes que ganaron visión con un promedio inferior de 2,4 retratamiento, que se describieron en el estudio SUSTAIN¹⁷⁵.

La mayor limitación del estudio fue la naturaleza transversal del grosor coroideo en el último mes de seguimiento, ya que no se pudo medir el

grosor coroideo en el momento del diagnóstico porque el investigador no dispuso de la tecnología de imagen profunda incrementada (EDI-OCT) necesaria para la medición del espesor completo de la coroides. Habiendo sido interesante conocer la evolución del grosor coroideo durante el tiempo de seguimiento, sin embargo no se observó relación entre el tratamiento intravítreo con ranibizumab y el grosor a los dos años.

Los investigadores son conscientes de la posible importancia del grosor del complejo coriocapilar – capa de vasos medios coroideos como factor pronóstico complementario al grosor coroideo subfoveal, a pesar de no poder medir con exactitud su perfil, dado que se ha observado que no se produce un adelgazamiento por igual en las diferentes capas coroides. En la capa de los grandes vasos coroideos no se observó una reducción estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con DMAE tipo 1 respecto al grupo control ($p=0,07$) ni entre las regiones donde se ubica el tejido neovascular respecto al aérea foveal ($p=0,48$), en cambio el complejo coriocapilar/vasos medios coroideos si que tuvo una reducción estadísticamente significativa ($p=0,001$) y ($p=0,03$), respectivamente. Por lo tanto el adelgazamiento coroideo es debido a una disminución sobretudo del complejo coriocapilar - capa de vasos medios. La dificultad de su valoración es debida a la limitación técnica para delimitar los márgenes

imprecisos, al ser un tejido formado por una luz de vasos arteriales y venosos de compleja diferenciación que no permite establecer con exactitud sus límites, en la medida que las técnicas de imagen mejoran la estratificación de las capas coroideas deberá de estudiarse su impacto en las enfermedades corioretinianas.

En base de los resultados del estudio, se observa que el grosor coroideo subfoveal tiene un valor pronóstico respecto a la evolución de la agudeza visual con estrategia de tratamiento pro re nata (PRN) o a demanda durante 24 meses de seguimiento, de modo que puede ayudar a predecir la evolución de la agudeza visual en los pacientes afectados por degeneración macular asociada a la edad exudativa tipo 1.

Futuras investigaciones son necesarias con tamaños muestrales superiores y mayor tiempo de seguimiento con una monitorización mensual del grosor coroideo para validar el impacto del grosor coroideo subfoveal como factor pronóstico de la agudeza visual en pacientes con DMAE tipo 1 en tratamiento con ranibizumab intravítreo a demanda.

10. Conclusiones finales

El diseño del estudio retrospectivo descrito se realizó con el objetivo principal de analizar si el grosor coroideo puede influir en la evolución de la agudeza visual en pacientes con degeneración macular asociada a la edad tipo 1 en régimen de tratamiento a demanda con inyecciones intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab.

Son muchos los factores anatómicos que pueden influir en la evolución de la visión en la DMAE tipo 1 y que hipotéticamente podrían estar relacionados con el adelgazamiento de la coroides, siendo un posible sesgo de confusión.

Para prevenir el posible sesgo de confusión se analizó el grosor coroideo con las variables anatómicas y médicas que pudieran influir en la evolución de la agudeza visual, como las características cuantitativas y cualitativas de la neovascularización coroidea o el número de inyecciones durante el seguimiento de los pacientes. A continuación se enumeraran las conclusiones de la hipótesis principal (5.1 Hipótesis principal) y de las hipótesis secundarias planteadas al inicio del proyecto (5.2 Hipótesis secundarias).

10.1 La relación entre la evolución de la agudeza visual durante 24 meses en pacientes con DMAE tipo 1 y el grosor coroideo subfoveal fue estadísticamente significativa, en el modelo de regresión lineal de efectos mixtos, describiendo en los pacientes con grosores coroideos superiores una mejor evolución de la agudeza visual durante el seguimiento de dos años, que en los pacientes con coroides más adelgazadas.

10.2 Los valores de grosor coroideo fueron estadísticamente significativo inferior en el grupo de pacientes respecto al grupo control, excepto en el grosor de la capa de vasos grandes.

10.3 No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grosor coroideo del subgrupo de ojos contralaterales sanos y subgrupo de ojos diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad.

10.4 Elevada correlación entre los parámetros de medición del grosor coroideo macular total (grosor coroideo subfoveal, grosor coroideo subfoveal promedio y volumen macular).

10.5 Adelgazamiento estadísticamente significativo del complejo coriocapilar-capas de vasos medios en la región submembrana neovascular respecto a la región subfoveal, con una diferencia de 13,48 μm ($p=0.04$) y

una reducción en el porcentaje del espesor del complejo coriocapilar-capacapa de vasos medios respecto al grosor coroideo total del 24,2 % desviación estándar (SD) 9,7 en región subfoveal a 18,52 % y SD 7,7 en la región submembrana neovascular (p valor=0,03).

10.6 Ausencia de correlación estadísticamente significativa entre volumen, longitud transversal y axial máxima del DEP fibrovascular tipo 1 con el grosor coroideo subfoveal promedio.

10.7 Ausencia de correlación estadísticamente significativa entre patrón seroso, lamelar o fibroso del DEP fibrovascular tipo 1 con el grosor coroideo subfoveal promedio.

10.8 Ausencia de correlación estadísticamente significativa entre número de inyecciones intravítreas y grosor coroideo subfoveal promedio.

11. Índice de figuras

Figura 1: Imágenes de microscopía óptica de secciones transversales de la retina humana.....44

Figura 2: Imagen de microscopía de corte transversal de retina humana46

Figura 3: Retinografía macular a color.....50

Figura 4: Representación de las 10 capas de la retina.....54

Figura 5: Dibujo de la estructura histológica de la retina a nivel de la mácula.55

Figura 6: Esquema de la estructura formada por los fotorreceptores.....56

Figura 7: Dibujo de la organización estructural de los fotorreceptores.....58

Figura 8: Imagen de corte histológico de espesor completo de retina y coroides. .68

Figura 9: Imagen de corte histológico de coroides.69

Figura 10: Imagen de corte longitudinal de EDI-OCT.....69

Figura 11: Dibujo de anatomía de ramas posteriores de la arteria oftálmica.....70

Figura 13: Distribución de arterias ciliares cortas posteriores temporales.....73

Figura 14: Representación esquemática del patrón de nutrición coriocapilar.74

Figura 15: Angiografía fluorescínica.....75

Figura 16: Fotografía de arquitectura de la vascularización coroidea.76

Figura 17: Imágenes de escáner de microscopía electrónica.78

Figura 18: Tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT).....80

Figura 19: Imagen de microscopía de transmisión de electrones en esclera.....81

Figura 20: Correlación lineal entre error refractivo (RE) y grosor coroideo subfoveal.86

Figura 21: Correlación lineal entre longitud axial (AL) y grosor coroideo subfoveal.86

Figura 22: Correlación lineal entre edad y grosor coroideo subfoveal.87

Figura 23: Correlación lineal entre grosor subfoveal y edad.87

Figura 24: Promedio de grosor coroideo dependiendo de localización.88

Figura 25: Imágenes de edema macular quístico con diferentes técnicas OCT.89

Figura 26: Componentes del tomógrafo de coherencia óptica.....92

Figura 27: Relación entre localización/profundidad y sensibilidad.....94

Figura 28: Relación entre localización/profundidad y sensibilidad.....95

Figura 29: Imagen de tomografía de coherencia óptica de alta resolución (HR-OCT).96

Figura 30: Tomografía de Coherencia Óptica de fuente de barrido (SS-OCT).....98

Figura 31: Reconstrucción 3-D mediante tomografía de coherencia óptica.....99

Figura 32: Análisis de coroides con la translocación de las líneas de segmentación.103

Figura 33: Diagrama de barras de prevalencia de DMAE con la edad.104

Figura 34: Corte histológico de NVC tipo 1.129

Figura 35. Corte histológico lesión neovascular coroidea mixta.....	130
Figura 36. Corte histológico fibrosis subretiniana en paicente con DMAE.....	131
Figura 37: Imagen EDI-OCT foveal en DEP drusenoide.	133
Figura 38: SS-OCT en DEP seroso.	136
Figura 39: Correlación de angiografía fluoresceínica, verde indocianina y OCT....	138
Figura 40: Patrones de NVC tipo 1 en tomografía de coherencia óptica.	140
Figura 41: Tomografía de coherencia óptica en DMAE tipo 1 y 2.....	143
Figura 42: Tomografía de coherencia óptica en DMAE tipo 3.	145
Figura 43: Tomografía de coherencia óptica en coriorretinopatía serosa central.	162
Figura 44: Tomografía de coherencia óptica en miopía magna.	164
Figura 45: Medición del grosor escleral con tomografía de coherencia óptica.	165
Figura 46: Valoración de papila óptica con EDI-OCT tras trabeculectomía.	167
Figura 47: Atrofia coroidea asociada a la edad.	169
Figura 48: Diagrama de barras que muestra la distribución del grosor coroideo subfoveal.....	171
Figura 49: Gráfico del grosor medio coroideo en pacientes sanos y pacientes afectados por atrofia geográfica.	172
Figura 50: Segmentación de las capas de la coroides.....	173
Figura 51: Quirófano anexo a consulta de retina.	192
Figura 52. Diagrama de líneas que representa diferentes grosores coroideos.....	279
Figura 53: Diagrama de sectores (arriba) y tabla resumen (abajo) de la distribución por patología de los ojos incluidos en el grupo de pacientes.....	282
Figura 54: Diagrama de sectores.	283
Figura 55: Diagrama de líneas de grosores coroideo en pacientes con MNV tipo 1.	285
Figura 56: Correlación de Pearson entre los tres valores de medición coroideo. ...	288
Figura 57: Histograma de barras de la media y desviación estándar (DE) del grosor del complejo capa coriocapilar-capa de vasos de medios.	292
Figura 58: Correlación entre grosor coroideo subfoveal promedio y volumen DEP.	296
Figura 59: Correlación entre grosor coroideo subfoveal promedio y longitud axial DEP.....	297
Figura 60: Correlación entre grosor coroideo subfoveal promedio y longitud transversal DEP.	297
Figura 61: Representación de distribución de características cualitativas DEP.....	298
Figura 62: Representación de diagrama de cajas del número promedio de inyecciones intravítreas durante los 24 meses.....	300

Figura 63: Correlación entre el número de inyecciones intravítreas durante 24 meses de seguimiento y grosor coroideo subfoveal promedio.301

Figura 64: Evolución de la agudeza visual (decimal, Snellen) durante dos años. ...303

Figura 65: Representación gráfica de la asociación entre la agudeza visual en escala logMAR (eje y) y el mes (eje x) en función del grosor coroideo.....307

Figura 66: Representación gráfica de las asociaciones entre Mejor Agudeza visual corregida (MAVC) en escala decimal –Snellen- (eje y) y mes (eje x).308

Figura 67: Representación gráfica de relación entre tres variables, mes (eje x), grosor (eje y) y agudeza visual en escala logarítmica (eje z) del modelo lineal de efectos mixtos.318

12. Índice de tablas

Tabla 1. Revisión del grosor coroideo en el grupo control de estudios analíticos mediante tomografía de coherencia óptica en tejido coroideo en diferentes poblaciones. Ver en página siguiente	82
Tabla 2. Resumen de factores de riesgos relacionados con DMAE.....	106
Tabla 3. Alteraciones histológicas de la retina en la DMAE.....	128
Tabla 4. Resumen de resultados finales de promedio de inyecciones intravítreas con 0.5 mg de ranibizumab y ganancia de letras tras fase de carga y al año de seguimiento en los estudios ANCHOR, MARINA, SUSTAIN, PrONTO.....	157
Tabla 5. Resumen de significancia estadística para la distribución normal de los grosores coroideos dependiendo de la región, con el test de ajuste a la normalidad de Shapiro-Wilk.....	207
Tabla 6. Tabla resumen de los características de la muestra del grupo de enfermos y el grupo control. DE: Desviación Estándar; Rango IQ: Rango Intercuartílico..	277
Tabla 7. Resumen media, mediana, rango, rango intercuartílico de los 25 ojos diagnosticados de MNV tipo 1 analizados en el estudio.....	284
Tabla 8. Resumen media, desviación estandard, mediana, rango, rango intercuartílico de los grosores coroideos medidos, estableciendo el punto de referencia en el centro del desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina fibrovascular en 25 ojos diagnosticados de MNV tipo 1.	290
Tabla 9. Comparación entre los diferentes grosores coroideos del área sub-foveal y sub-DEP, con la diferencia (Dif) entre las medias de la medición del valor coroideo sub-foveal y sub-DEP con el p-valor o valor crítico correspondiente.	291
Tabla 10. Resumen de las características morfométricas del desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario de la retina.	295
Tabla 11. Resultados estadísticos del modelo lineal de efectos mixtos. La evolución de la agudeza visual depende de la variable mes ($p < 0,0001$) y de la relación del mes con el grosor coroideo ($p < 0,0001$).	305

13. Anexo

Anexo 1. Dictamen del comité ético de investigación biomédica



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafin Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 8 de octubre de 2013, el Proyecto de Tesis titulado "ANÁLISIS DEL TEJIDO COROIDEO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO PRE RE NATA, TRAS 12 MESES DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR TIPO I.", con nº de registro 2013/0273.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. PABLO HERNANDEZ MARTINEZ** del servicio de **OFTALMOLOGIA** como Investigador Principal, siendo el **Director de la Tesis y el Tutor en el Hospital** el **Dr. Roberto gallego Pinazo**, del servicio de Oftalmología.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JUAN BAUTISTA SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)

Dr. FRANCISCO PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO JOSE PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO ((Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)



Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL ((Gastroenterología Pediátrica)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. MÀRIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Anàlisis Clínics)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacèutica del Hospital)
Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería) (Miembro Comisión de Investigación))
Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)
Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)

Lo que firmo en Valencia, a 8 de octubre de 2013



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

Anexo 3: Hoja de información al paciente aprobada por el CEIB del Hospital Universitario La Fe, entregada a los pacientes en la que se explica las características del estudio.



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 1	Fecha de la versión: 15/07/2013
Investigador Principal: Pablo Hernández-Martínez. Servicio de oftalmología. pablooftalmologia@yahoo.es	
CENTRO: Hospital Universitario y politécnico La Fe	
Título del proyecto de investigación: <i>Análisis del tejido coroideo como factor pronóstico en pacientes con degeneración macular asociada a la edad tipo 1 en régimen de tratamiento pro re nata con ranibizumab/intravítreo durante 24 meses de seguimiento</i>	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

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

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La participación en un estudio retrospectivo analítico transversal, que consistirá en el análisis de los datos clínicos obtenidos en las diferentes consultas oftalmológicas que usted ha realizado en el último año, siguiendo el protocolo de tratamiento en las



membranas neovasculares de tipo I en degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa, establecido en el servicio de oftalmología del hospital universitario la Fe de Valencia.

El objetivo de estudio es analizar las características de coroides, que es la estructura más externa de la retina, como factor pronóstico en relación a la ganancia en el número de letras y número de recidivas tras un año de seguimiento oftalmológico siguiendo una estrategia de tratamiento de 1 inyección mensual la primera visita, al mes y al segundo mes del diagnóstico (fase de carga), seguida tratamiento PRN (pre re nata) con inyección intravítrea de 0.5 mg de ranibizumab ante recidiva de actividad exudativa (descenso de la agudeza visual de mayor o igual a 5 letras con evidencia de fluido subretiniano o incremento del grosor retiniano $\geq 100 \mu\text{m}$, nueva hemorragia, nueva neovascularización coroidea o detección de fluido que persiste un mes después del tratamiento).

Al cumplir el año de seguimiento se le realizará al paciente una enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) a través de Heidelberg Spectralis. Se realizarán 18 secciones distribuidas a lo largo un rectángulo de 30 x 15 grados ubicado sobre la mácula, cada sección se generará a partir de un promedio de 25 escáneres utilizando el promediador automático y el rastreador del sistema.

EDI-OCT es una prueba totalmente inocua, se emplea para el estudio morfológico de la retina con la diferencia que aporta un incremento de calidad en la visualización de la coroides hasta la escleral, estructuras de difícil valoración con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral HD-Cirrus SD-OCT (Carl Zeiss, Meditec, Dublin, CA), modelo empleado en el seguimiento mensual para la detección de posibles recidivas.

En el estudio está previsto la participación de 50 pacientes diagnosticados de DMAE neovascular con un año de seguimiento de forma mensual, realizando una pauta de tratamiento de fase de carga seguida de una actitud PRN (pre re nata) en función de los hallazgos clínicos observados en la consulta de oftalmología. Se complementará con una muestra control de 20 pacientes.

La participación del sujeto en el estudio supondrá la autorización a analizar de forma retrospectiva los datos clínicos y terapéuticos de las exploraciones oftalmológicas realizadas en el último año y la realización de una tomografía de coherencia óptica con sistema EDI-OCT para analizar las características de tejido coroideo. El objetivo de estudio es valorar el estado del tejido coroideo con la evolución de la enfermedad en el último año de seguimiento.

El paciente se debe comprometer a cumplir las visitas programadas, que no difieran de los pacientes que no deseen participar en el presente estudio, a excepción de la realización de EDI-OCT al año de seguimiento. El paciente también se comprometerá a la notificación de cualquier evento adverso que le suceda y cambio de medicación padezca.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

La participación del paciente en el estudio no aportará ningún beneficio individual, dado que es un estudio analítico observacional, de un protocolo terapéutico establecido y aceptado por múltiples estudios multicéntricos aleatorizados, por lo tanto



la inclusión de paciente en el mismo no alterará la indicación terapéutica de la enfermedad.

El beneficio esperado para la sociedad será analizar las características del tejido coroidal subfoveal y submembrana fibrovascular tras un año de seguimiento, y poder correlacionar el grosor coroidal total, grosor de lamina coriocapilar (capa mas interna de la coroides), grosor de tejido coroidal de las capas de Haller/Sattler y diámetro de los vasos de la capa mas externa como factores pronósticos de la enfermedad.

El fármaco empleado en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular es el único aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la mencionada enfermedad, son numerosos los ensayo en fase IIIb (ANCHOR, MARINA, PIER, PRONTO, SUSTAIN, EXCISE) que demuestran los beneficios del mismo en diferentes pauta de tratamiento.

La administración de 0.5 mg de ranibizumab para el tratamiento de DMAE neovascular es una inyección intraocular del fármaco via pars plana, intervención invasiva que presenta riesgo de hemorragia retiniana (7.2 %), elevación de presión intraocular transitoria (7%), dolor ocular (2.3%), catarata traumática por contacto de la aguja con el cristalino (< 1%), desgarro de retina (2.1%), desprendimiento de retina (<1%), reacción inflamatoria reactiva (endofalmitis estéril) (<1%) o infección microbiológica (endofalmitis bacteriana) (< 0.03%).

Durante el seguimiento de los pacientes se realiza un análisis por imagen de retina mediante tomografía óptica de dominio espectral, una prueba inocua.

En el estudio no se admitirán mujeres en edad fértil

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

El tratamiento empleado en la enfermedad a estudio, (Degeneración macular asociada a la edad exudativa tipo I) es el Ranibizumab (Lucentis®, Genentech, San Francisco, California, Estados Unidos) siendo el único actualmente autorizado por EMA.

Aunque en los próximos meses está prevista la aprobación por parte de la agencia europea del medicamento de un nuevo fármaco denominado, Aflibercept, siendo una futura alternativa terapéutica a Ranibizumab, sobretudo en los casos refractarios, para mayor información sobre el uso de aflibercept el Dr. Hernández le podrá facilitar mayor información.

6. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Pablo Hernández Martínez en el número de teléfono 961244063.

7. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso,



modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado



para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

Anexo 4: Resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	<p>DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO</p>
<p>ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO</p>		
<p>DESTINATARIO: D. PABLO HERNÁNDEZ MARTINEZ</p>		
<p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 30 de julio de 2013, por D. PABLO HERNÁNDEZ MARTINEZ, para la clasificación del estudio titulado "Análisis del tejido coroideo y membrana fibrovascular como factor pronóstico en el tratamiento antiangiogénico pre re nata, tras 12 meses de seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular tipo I", con código PHM-RAN-2013-01, y cuyo promotores son D. PABLO HERNÁNDEZ MARTINEZ, D. ROBERTO GALLEGO PIZAZO, D. MANUEL DIAZ LLOPIS y Dª ROSA DOLZ MARCO, se emite resolución.</p>		
<p>Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha 2 de septiembre de 2013, en contestación a las aclaraciones solicitadas el 30 de agosto de 2013</p>		
<p>La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (abreviado como EPA-OD).</p>		
<p>Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:</p>		
<ul style="list-style-type: none">• Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.• Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.		
<p><u>CORREO ELECTRÓNICO</u> farmacoepi@aemps.es</p>		<p>C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8 28022 MADRID</p>

Anexo 5: Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Nº PACIENTE: 1		DIAGNÓSTICO:				OJO
Edad	Sexo	AV inicial	AV mínima	AV máxima	AV final	Nº Lucentis

CARACTERÍSTICA	DATOS
Longitud Axial	___ mm
Volumen Coroides en área de rejilla ETDRS	___ mm ²
Grosor Coroides Total Subfoveal	___ µm
Grosor Coroides Complejo Capa Coriocapilar - Capa de Vasos Medios Subfoveal	___ µm
Grosor Coroides Capa Vasos Grandes Subfoveal	___ µm
Porcentaje de Complejo Capa Coriocapilar - Capa Vasos Medios Subfoveal	___ %
Grosor Coroides Total Sub-NVC tipo 1	___ µm
Grosor Coroides Complejo Capa Coriocapilar/Vasos Medios Sub-NVC tipo 1	___ µm
Grosor Coroides Capa Vasos Grandes Sub-NVC tipo 1	___ µm
Volumen Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	___ mm ²
Altura Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	___ µm
Longitud Máxima Desprendimiento Epitelio Pigmentario NVC tipo 1	___ µm
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Componente Fibroso	___
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Organización Lamelar	___
Desprendimiento Epitelio Pigmentario Con Hendidura Serosa o Serosa	___

NEAR-INFRARED AUTOFLUORESCENCE	ENHANCED DEPTH IMAGING OCT (EDI-OCT)
--------------------------------	--------------------------------------

ETDRS en TEJIDO COROIDEO	EDI-OCT con límites COROIDEOS
--------------------------	-------------------------------

ETDRS en DEP /Arteriovascular	EDI-OCT con límites DEP /Arteriovascular
-------------------------------	--

14. Bibliografía

¹ Novack GD. Pharmacotherapy for the treatment of choroidal due to age-related macular degeneration *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:61–78.

² Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353– 63.

³ Chong NHV, Keonin J, Luthert PJ, et al. Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 2005; 16:241–51

⁴ Creuzet S, Vincent C, Couly G. Neural crest derivatives in ocular and periocular structures. *Int J Dev Biol.* 2005;49(2-3):161-71.

⁵ Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol.* 2010;93:61-84.

⁶ Tam PP, Meier S. *Am J Anat.* 1982 Jul;164(3):209-25. The establishment of a somitomic pattern in the mesoderm of the gastrulating mouse embryo.

⁷ Zaghoul NA1, Yan B, Moody SA. *Biol Cell.* 2005 May;97(5):321-37. Step wise specification of retinal stem cells during normal embryogenesis.

⁸ Williams RW. *Vis Neurosci.* 1991 Apr;6(4):403-6. The human retina has a cone enriched rim.

⁹ Willbold E, Mansky P, Layer PG. Lateral and radial growth uncoupled in reaggregated retinospheroids of embryonic avian retina. *Int J Dev Biol.* 1996 Dec;40(6):1151-9.

¹⁰ Fujitani Y, Fujitani S, Luo H, Qiu F, Burlison J, Long Q, Kawaguchi Y, Edlund H, MacDonald RJ, Furukawa T, Fujikado T, Magnuson MA, Xiang M, Wright CV. Ptf1a determines horizontal and amacrine cell fates during mouse retinal development. *Development*. 2006 Nov;133(22):4439-50

¹¹ Sellheyer K. Development of the choroid and related structures. *Eye (Lond)* 1990; 4 (Pt 2) :255-261.

¹² Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography (1999 update). International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Doc Ophthalmol*. 1998-1999;97(2):143-56.

¹³ Lahdenranta J, Pasqualini R, Schlingemann RO, Hagedorn M, Stallcup WB, Bucana CD, Sidman RL, Arap W. An anti-angiogenic state in mice and humans with retinal photoreceptor cell degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 28;98(18):10368-73.

¹⁴ Fujitani Y, Fujitani S, Luo H, Qiu F, Burlison J, Long Q, Kawaguchi Y, Edlund H, MacDonald RJ, Furukawa T, Fujikado T, Magnuson MA, Xiang M, Wright CV. Ptf1a determines horizontal and amacrine cell fates during mouse retinal development. *Development*. 2006 Nov;133(22):4439-50.

¹⁵ Parver LM, Auker C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:641-646.

¹⁶ Wangsa_Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:547-557.

- ¹⁷ De Hoz R, Ramirez AI, Salazar JJ. Substance P and calcitonin gene-related peptide intrinsic choroidal neurons in human choroidal whole-mounts. *Histol histopathol.* 2008; 23: 1249-1258
- ¹⁸ Saint-Geniez M, Kurihara T, Seriyama E et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:18751-18756.
- ¹⁹ Rutnin U, Schepens CL. Fundus appearance in normal eyes. The standard peripheral fundus and development variations. *Am J Ophthalmol.* 1967; 64:840-852
- ²⁰ Fryczkowski AW. Anatomical and functional choroidal lobuli. *Int Ophthalmol.* 1989; 18: 131-141.
- ²¹ Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye (Lond)* 1990, 4 (Pt 3): 273-289
- ²² Motaghianezam R, Schwartz DM, Fraser SE. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2337-2348.
- ²³ Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkey (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissue. *Exp Eye Res.* 1973; 15: 15-29.

- ²⁴ Meapea O. Pressures in the anterior ciliary arteries, choroidal veins and choriocapillaris. *Exp Eyes Res.* 1992;54:731-736.
- ²⁵ Kiel JW, van Heuven WA. Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36: 579-585.
- ²⁶ Polak K, Luksch A, Berisha F et I. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125:494-498.
- ²⁷ Lutjen-Drecoll E. Choroidal innervation in primate eyes. *Exp Eye Res.* 2006; 82: 357-361.
- ²⁸ Friedman E. Choroidal blood flow. Pressure flow relationships. *Arch Ophtalmol.* 1975;83:95-99.
- ²⁹ Polska E, Simader C, Weigert G, et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48 : 3768-3774.
- ³⁰ Riva CE, Titze P, Hero M, et al. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1752-1760
- ³¹ Riva CE, Titze P, Hero M, et al. Choroidal blood flow during isometric exercises. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38:2338-2348.
- ³² Legarreta JE, Gregori G, Pinjabi OS, knighton RW, Lalwani GA, Puliafito CA. Macular thickness measurements in normal eyes using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic surg lasers imaging* 2008 ; 39 : S43-S49.
- ³³ Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima L H, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina*; 2012 : 1229 – 1236.

- ³⁴ Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 Sep;148(3):445-50.
- ³⁵ 9. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, Akiba M, Yoshimura N. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 1;52(8):4971-8.
- ³⁶ Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Aug;50(8):3876-80.
- ³⁷ Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, Iida T. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 25;52(8):5536-40.
- ³⁸ Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):811-5.
- ³⁹ Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, North RV, Drexler W, Sheen NJ. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 15;52(8):5311-6.

⁴⁰Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina* 2010; 30 : 235 – 245.

⁴¹Spaide R F, Christine A, Curcio. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. *Retina* 2011; 31 : 1619-1619.

⁴² Fujimoto JG, Drexler W. Introduction to optical coherence tomography. *Optical coherence tomography technology and application*. Heidelberg, Springer; 2009, p 1-45.

⁴³ Choma M, Sarunic M, Yang C, et a. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11:2183-2189.

⁴⁴Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 496-500.

⁴⁵Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:325e1-329e1

⁴⁶Grulkowski I, Liu J J, Potsaid B, Jayaraman V, Lu C D, Jiang J, Cable A E, Duker J S, Fujimoto J G. Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical- cavity surface emitting lasers. *Biomed Opt Express* 2012; 3:2733-2751.

⁴⁷Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy japanese subjects. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 2010 ; 51 :2173-2176

⁴⁸Yasuno Y, Miura M, Kawana K, Makita S, Sato M, Okamoto F, Yamanari M, Iwasaki T, Yatagi T, Oskika T. Visualization of sub-retinal pigment Epithelium Morphologies of exudative macular disease by high penetration optical coherence tomography. *Invest ophthalmolvis sci.* 2009; 50 : 405 – 413.

⁴⁹Mataghiannizam R, Schwartz D M, Fraser S E. In vivo human choroidal vascular pattern visualization using high-speed swept-source optical coherence tomography at 1060 nm. *Invest ophthamol Vis sci.* 2012; 53 : 2337 – 2348.

⁵⁰ Manjunath V, Taha M, fujimoto J, Duker J. Choroidal thickness in normal eryl eyes measured using cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2010; 150 : 325 – 329.

⁵¹ Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, et al. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology.* 2012; 119:119-123.

⁵² Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:5536-5540.

⁵³ P. Hernández-Martínez, I. Pascual-Camps, F. Esteves, A. Lleó-Pérez, R. Dolz-Marco, R. Gallego-Pinazo. Differences in choroidal thickness assessment between Cirrus and Spectralis optical coherence tomography divices, *ARVO* 2014 3344 – C0037.

⁵⁴ Ooto S, Hangia M, Tomidokoro A, et al. Effects of age, sex and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthamol Vis Sci.* 2011;52:8769-8779.

⁵⁵ Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver C, Klein B, Hofman A, Jensen S, Wang JJ . Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704

⁵⁶ Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeyctt AA, Lesesne SB, Saaddin J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol* 2009;127:533–40.

⁵⁷ Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(1):104–9.

⁵⁸ Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv Ophthalmol* 1980; 24:335–610.

⁵⁹ Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MOM. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutritional Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988; 128(4):700–10.

⁶⁰ Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, et al. Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *Am J Epidemiol* 1999; 149(5):476–84

⁶¹ Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104(1):7–21.

⁶² Spilsbury K, Garrett KS, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads

to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2000; 157:135–44.

⁶³ Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust NZ J Ophthalmol* 1997; 25(Suppl. 1):S13–5.

⁶⁴ Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113(3):373–80.

⁶⁵ De Jong PT, Klaver CC, Wolfs RC, et al. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:862–863

⁶⁶ Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy: population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1646 – 1651.

⁶⁷ Heiba IM, Elston RC, Klein BE, Klein R. Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Genet Epidemiol* 1994; 11:51–67.

⁶⁸ Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy: population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1646 – 1651.

⁶⁹ Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:757–766.

⁷⁰ Gottfredsdottir MS, Sverrisson T, Musch DC, Stefansson E. Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol*

Scand 1999; 77:422–425.

⁷¹ Kenealy SJ, Schmidt S, Agarwal A, et al. Linkage analysis for age-related macular degeneration supports a gene on chromosome 10q26. *Mol Vis* 2004; 10:57 – 61.

⁷² Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, et al. Age-related maculopathy: a genome-wide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet* 2004; 75:174– 189.

⁷³ Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, et al. Age-related maculopathy: an expanded genome-wide scan with evidence of susceptibility loci within the 1q31 and 17q25 regions. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:682–692.

⁷⁴ Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, et al. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2005; 14:2257–2264.

⁷⁵ Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, et al. Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet* 2004; 74:482–494.

⁷⁶ Hogan MJ. Bruch's membrane and disease of the macula: role of elastic tissue and collagen. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1967; 87:113 – 161.

⁷⁷ Hogan MJ, Alvarado J. Studies on the human macula. IV. Aging changes in Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1967; 77:410 – 420.

⁷⁸ Stone EM, Braun TA, Russell SR, et al. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:346– 353.

⁷⁹ Fiotti N, Pedio M, Battaglia Parodi M, et al. MMP-9 microsatellite polymorphism and susceptibility to exudative form of age-related macular degeneration.

Genet Med 2005; 7:272–277.

⁸⁰ Guo L, Hussain AA, Limb GA, Marshall J. Age-dependent variation in metalloproteinase activity of isolated human Bruch's membrane and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2676–2682.

⁸¹ Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314:992–993.

⁸² Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, et al. HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* 2007; 6:1122–1125.

⁸³ Tuo J, Ross RJ, Reed GF, et al. The HtrA1 promoter polymorphism, smoking, α_2 and age-related macular degeneration in multiple case-control samples. *Ophthalmology* 2008; 115:1891–1898.

⁸⁴ Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005; 14:3227–3236.

⁸⁵ Anderson DH, Ozaki S, Nealon M, et al. Local cellular sources of apolipoprotein E in the human retina and retinal pigmented epithelium: implications for the process of drusen formation. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:767–781.

⁸⁶ Zannis VI. Genetic polymorphism in human apolipoprotein E. *Methods Enzymol* 1986; 128:823–851.

⁸⁷ Souied EH, Benlian P, Amouyel P, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular

degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:353 – 359.

⁸⁸ Baird PN, Guida E, Chu DT, et al. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1311 – 1315.

⁸⁹ Zarepari S, Reddick AC, Branham KE, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1306– 1310.

⁹⁰ Baird PN, Guida E, Chu DT, et al. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:1311 – 1315.

⁹¹ Baird PN, Richardson AJ, Robman LD, et al. Apolipoprotein (APOE) gene is associated with progression of age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mutat* 2006; 27:337–342.

⁹² Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, et al. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:769–773.

⁹³ Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, et al. Manganese superoxide dismutase ϵ gene (SOD2) polymorphism and exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:146; autor reply 146 – 147.

⁹⁴ Esfandiary H, Chakravarthy U, Patterson C, et al. Association study of detoxification genes in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:470–474.

⁹⁵ De La Paz MA, Zhang J, Fridovich I. Red blood cell antioxidant enzymes in age-

related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:445– 450.

⁹⁶ Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factors for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 191 – 195.

⁹⁷ Ernstein PS, Zhao D-Y, Wintch SW, Ermakov IV, McClane RW, Gellermann W. Resonance Raman measure- ment of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology* 2002; 109(10):1780–7.

⁹⁸ Sperduto RD, Seigel D. Senile lens and senile macular changes in a population-based sample. *Am J Ophthalmol* 1980; 90(1):86–91

⁹⁹ Chaine G, Hullo A, Sahel J, et al. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(9):996–1002.

¹⁰⁰ Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh Eye Disease Study in South India. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(12):4442–9.

¹⁰¹ Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship ofsenile macular degeneration to ocular pigmentation. *AJ Ophthalmol* 1985; 99(2):185–7.

¹⁰² Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degen- eration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6(2):125–43.

¹⁰³ Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study: II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977; 106(1):33–41.

¹⁰⁴ Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(2):216–9.

¹⁰⁵ Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004; 291(6):704–10.

¹⁰⁶ Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(6):774–82.

¹⁰⁷ Risk factors for neovascular age-related macular degeneration . The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(12):1701–8.

¹⁰⁸ Maltzman BA, Mulvihill MN, Greenbaum A. Senile macular degeneration and risk factors: a case-control study. *Ann Ophthalmol* 1979; 11(8):1197–201.

¹⁰⁹ Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske C, Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(3):351–8.

¹¹⁰ Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(10):1527–34.

¹¹¹ Klein BEK, Klein R, Jensen SC, Ritter LL. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92:289–97.

¹¹² Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovasculariza-

tion. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(1):75–80.

¹¹³ Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):79–87.

¹¹⁴ Tamakoshi A, Yuzawa M, Matsui M, et al. Smoking and neovascular form of age-related macular degeneration in later middle aged males: findings from a case-control study in Japan. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(10):901–4.

¹¹⁵ Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hackinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular disease in women. *JAMA* 1996; 276(14):1141–6.

¹¹⁶ Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996; 276(14):1147–51.

¹¹⁷ Ham WT, Mueller HA, Ruffolo JJ, Guerry DI, Guerry RK. Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 1982; 93(3):299–306.

¹¹⁸ Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? *Prog Retin Eye Res* 2004; 23(5):523–31.

¹¹⁹ Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32(4):252–69.

¹²⁰ Borges J, Li Z-Y, Tso MOM. Effects of repeated photic exposures on the monkey

macula. Arch Ophthalmol 1990; 108(5):727–33

¹²¹ Gottsch JD, Pou S, Bynoe LA, Rosen GM. Hematogenous photosensitization: a mechanism for the development of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31(9):1674–82.

¹²² Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1997.

¹²³ Curcio CA, Johnson M, Huang J-D, Rudolf M. Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Prog Ret Eye Res 2009;28:393–422.

¹²⁴ Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration: prognosis and risk factors. Ophthalmology 1994; 101(9):1522–8

¹²⁵ Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FLI. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report no. 19. Ophthalmology 2005; 112(4):533–9

¹²⁶ Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System. Ophthalmology 1991;98:1128–34.

¹²⁷ Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. [Macular drusen]. J Fr Ophtalmol 1990;13(10):511–530.

¹²⁸ Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, et al. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen) in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2010;117:1775–81.

¹²⁹ Zweifel SA1, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):303-12.

¹³⁰ Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wang JJ. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):917-25.

¹³¹ Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973; 90(9):206–17.

¹³² Chandra SR, Gragoudas ES, Friedman E, Van Buskirk EM, Klein ML. Natural history of disciform degeneration of the macula. *Am J Ophthalmol* 1974; 78(4):579–82

¹³³ Strahlman ER, Fine SL, Hillis A. The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983; 101(8):1191–3.

¹³⁴ Baun O, Vinding T, Krogh E. Natural course in fellow eyes of patients with unilateral age-related exudative maculopathy: a fluorescein angiographic 4-year follow-up of 45 patients. *Acta Ophthalmol* 1993; 71(3):398–401.

¹³⁵ Sandberg MA, Weiner A, Miller S, Gaudio AR. High-risk characteristics of fellow eyes of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998; 105(3):441–7.

¹³⁶ Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, Hancox LS, Hu J, Ebright JN,

Malek G, Hauser MA, Rickman CB, Bok D, Hageman GS, Johnson LV. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29:95–112.

¹³⁷ Morre DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1290–1297.

¹³⁸ Bird AC, Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1986;105:674–682.

¹³⁹ Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004;137:496–503.

140 W. Richard Green, Cheryk Enger. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 1993;10:1519-1535

¹⁴¹ Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:464–72.

¹⁴² Medeiros NE, Curcio CA. Preservation of ganglion cell layer neurons in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:795–803.

¹⁴³ Gass JD, Norton EW, Justice J Jr. Serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966;70:990–1015.

¹⁴⁴ Cukras C, Agron E, Klein ML, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology* 2010;117:489–499.

¹⁴⁵ Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, Soubrane G. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004;88: 638–642.

-
- ¹⁴⁶ Alexandre de Amorim Garcia Filho C, Yehoshua Z, Gregori G, Farah ME, Feuer W, Rosenfeld PJ. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of drusenoid pigment epithelial detachments. *Retina*. 2013 Sep;33(8):1558-66.
- ¹⁴⁷ Cukras C, Agrón E, Klein ML, Ferris FL 3rd, Chew EY, Gensler G, Wong WT; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology*. 2010 Mar;117(3):489-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.002. Epub 2010 Jan 15.
- ¹⁴⁸ Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 1994;8 (Pt 3):269-83.
- ¹⁴⁹ Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 5):552-77.
- ¹⁵⁰ Sato T, Iida T, Hagimura N, Kishi S. Correlation of optical coherence tomography with angiography in retinal pigment epithelial detachment associated with age-related macular degeneration. *Retina*. 2004 Dec;24(6):910-4.
- ¹⁵¹ Hartnett ME1, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(1):11-9.
- ¹⁵² Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1986 Feb;93(2):224-30.
- ¹⁵³ Mudvari SS, Goff MJ, Fu AD, McDonald HR, Johnson RN, Ai E, Jumper JM. The natural history of pigment epithelial detachment associated with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2007 Nov-Dec;27(9):1168-73.

¹⁵⁴ Grossniklaus HE1, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jul;126(1):59-69.

¹⁵⁵ Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29:95-112

¹⁵⁶ Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):644-52. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.005. Epub 2009 Jan 18.

¹⁵⁷ Rahimy E, Freund KB, Larsen M, Spaide RF, Costa RA, Hoang Q, Christakopoulos C, Munch IC, Sarraf D. Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014 Mar 26. [Epub ahead of print]

¹⁵⁸ Singerman LJ, Stockfish JH. Natural history of subfoveal pigment epithelial detachments associated with subfoveal or unidentifiable choroidal neovascularization complicating age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:501–507.

¹⁵⁹ Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001; 21:416–434.

¹⁶⁰ Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, et al. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000;107:742–754.

¹⁶¹ Monson MD, Smith JR, Klein ML, Wilson DJ. Clinicopathologic correlation of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 2008;84:1269-1274.

¹⁶² Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neo-vascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28:201–211.

¹⁶³ Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. “Treat and extend” dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29:1424–1431.

¹⁶⁴ Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:372–90.

¹⁶⁵ Frennesson C, Nilsson UL, Peebo BB, Nilsson SE. Significant improvements in near vision, reading speed, central visual field and related quality of life after ranibizumab treatment of wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88: 420–5.

¹⁶⁶ Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V, Quarmby V, Lowman H, Lien S, Gaudreault J, Maia M. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2007;85:425–30.

¹⁶⁷ Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–31.

¹⁶⁸ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin

for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432–44.

¹⁶⁹ Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:679–80.

¹⁷⁰ Engelbert M1, Zweifel SA, Freund KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified "treat and extend" dosing regimen of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2010 Oct;30(9):1368-75. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d50cbf.

¹⁷¹ Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315–24, e311.

¹⁷² Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW, Esquiabro M. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmology* 2007;143:566 –583

¹⁷³ Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW, Esquiabro M. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43–58, e41.ç

¹⁷⁴ Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116:1731–9ç

¹⁷⁵ Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of

ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663–71.

¹⁷⁶ Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967 Mar;63(3):Suppl:1-139.

¹⁷⁷ Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009 ; 29 : 1469 – 1473.

¹⁷⁸ Jirarattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N. Assessment of macular choroidal thickness by optical tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2012; 119 : 1666-1678.

¹⁷⁹ Kuruda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Nishida K. *Retina* 2013; 33 : 302 – 308

¹⁸⁰ Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide R F. Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina* 2012 ; 32 : 1229 – 1236.

¹⁸¹ Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Yamashiro K, Oishi A, Oota S, Nakata I, Akagi-kurashige Y, Miyak M, Elnahas H S, Radwan T R, Zaky KA, Yoshimura N. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:320-328.

¹⁸² Ohno Matsui K, Akiba M, Moriyana M, Shimada N, Ishibashi T, Tokoro T, Spaide R F. Acquired optic nerve and peripapillary pits in pathologic myopia. *Ophthalmology* 2012; 119 : 1685-1692.

¹⁸³ Spaide R F, Akiba M, Ohno-Matsui K. Evaluation of peripapillary intrachoroidal cavitation with swept source and enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2012 ; 32: 1037-1044

¹⁸⁴ Yamane S, Takemae K, Inoue M, Kobayashi S, Watanabe Y, Arakawa A, Kadonosono K. Evaluation of microincision vitrectomy wounds made with microvitreoretinal blades or beveled trocar by swept source optical coherence tomography. *Retina* 2012; 32 : 140-145.

¹⁸⁵ Park HY L, Park C K. Diagnostic capability of lamina cribosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):745-52

¹⁸⁶ Park SC, De Moraes CGV, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119 : 3-9.

¹⁸⁷ Lee E J, Kim T W, Weinreb R N. Reversal of lamina cribosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012: 119; 1359-1366.

¹⁸⁸ Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):553-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.047

¹⁸⁹ Park HY L, Jeon S H, Park C K. Enhanced depth imaging detects lamina cribosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:10-12.

¹⁹⁰ Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:801-810.

¹⁹¹ Switzer DW Jr1, Mendonça LS, Saito M, Zweifel SA, Spaide RF. Segregation of ophthalmoscopic characteristics according to choroidal thickness in patients with early age-related macular degeneration. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1265-71. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824453ac.

¹⁹² McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct;50(10):4982-91. doi: 10.1167/iovs.09-3639. Epub 2009 Apr 8

¹⁹³ Varsha Manjunath, Jordana Goren, James G. Fujimoto, Jay S. Duker. Analysis of Choroidal Thickness in Age-Related Macular Degeneration Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 2011, Vol. 152, Issue 4, p663–668

¹⁹⁴ Adhi M, Lau M, Liang MC, Waheed NK, Duker JS. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2014 Feb;34(2):306-12. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993e09.

¹⁹⁵ Branchini LA, Adhi M, Regatieri CV, Nandakumar N, Liu JJ, Laver N, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1901-8.

¹⁹⁶ Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147: 644–652

¹⁹⁷ Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic*

Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985 Dec;103(12):1796-806.

¹⁹⁸ Bates, D.M., Maechler, M., & Bolker, B. (2012). lme4: Linear Mixed [effects models using Eigen and Eigenfish. R package version 0.999999-0.

¹⁹⁹ Baayen, R.H., Davidson, D.J., Bates, D.M. (2008). Mixed-effects modeling with crossed random effects for subjects and items. Journal of Memory and Language, 59, 390-412

²⁰⁰ Cnaan A, Laird NM, Slator P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. Stat Med. 1997 Oct 30;16(20):2349-80.

²⁰¹ Lopez PF, Grossniklaus HE, Lambert HM. Pathologic features of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 1991;112:647-656.

²⁰² Green WR, Wilson DJ. Choroidal neovascularization. Ophthalmol 1986;93:1169-1176

²⁰³ Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. I. General concepts and classification. Am J Ophthalmol 1967;63:573-585.

²⁰⁴ Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. Ophthalmology 1993;100:1519-1535.

²⁰⁵ Kvant A, Alverer PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37:1929-1934

-
- ²⁰⁶ Linsenmeier RA1, Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Sep;41(10):3117-23.
- ²⁰⁷ Kim DY, Silverman RH, Chan RV, Khanifar AA, Rondeau M, Lloyd H, Schlegel P, Coleman DJ. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra®). *Acta Ophthalmol.* 2013 Mar;91(2):183-8.
- ²⁰⁸ Riva CE, Cranstoun SD, Grunwald JE, Petrig BL. Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 Dec;35(13):4273-81.
- ²⁰⁹ Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC. Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Feb;39(2):385-90.
- ²¹⁰ Ciulla TA, Harris A, Chung HS, Danis RP, Kagemann L, McNulty L, Pratt LM, Martin BJ. Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood flow velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1999 Jul;128(1):75-80.
- ²¹¹ Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying GS, Brucker AJ, Dunaief JL. Foveolar choroidal circulation and choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):358–363.
- ²¹² Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HA. Morphometrics analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration.

²¹³ Korenzwieg AB. Changes in the choriocapillaris associated with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol* 1977; 9(6):753–764.

²¹⁴ Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 1993 Sep;111(9):1189-99.

²¹⁵ Yamazaki T1, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1621-7.

²¹⁶ Lim SJ, Roh MI, Kwon OW. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina* 2010;30:100 106

²¹⁷ Papadopoulou DN, Mendrinos E, Mangioris G, et al. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1755–61

²¹⁸ Flores-Moreno I, Ruiz-Medrano J, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between retinal and choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):1010–1013.

²¹⁹ Ho M, Liu DT, Chan VC, Lam DS. Choroidal thickness measurement in myopic eyes by enhanced depth optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120(9): 1909–1914.

²²⁰ Hae Min Kang et al., “Subfoveal Choroidal Thickness as a Potential Predictor of Visual Outcome and Treatment Response After Intravitreal Ranibizumab Injections for Typical Exudative Age-Related Macular Degeneration,” *Ajopht*, January 29, 2014, 1–27.