

Programa de Doctorado 3139 Medicina
Regulado por Real Decreto 99/2011



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes tomográficas
retinianas como factor pronóstico del resultado visual en pacientes con
neovascularización coroidea miópica.

Presentada por:
Isabel Pascual Camps

Dirigida por:

Dr. Roberto Gallego Pinazo
Dra. Rosa Dolz Marco
Dr. José María Ruiz Moreno
Tutora: Dra. M^a Dolores Pinazo Durán

Valencia, mayo 2017

Programa de Doctorado 3139 Medicina

Regulado por Real Decreto 99/2011



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes tomográficas
retinianas como factor pronóstico del resultado visual en pacientes con
neovascularización coroidea miópica.

Presentada por:

Isabel Pascual Camps

Dirigida por:

Dr. Roberto Gallego Pinazo

Dra. Rosa Dolz Marco

Dr. José María Ruiz Moreno

Tutora: Dra. M^a Dolores Pinazo Durán

Valencia, mayo 2017

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes
tomográficas retinianas como factor pronóstico del resultado
visual en pacientes con neovascularización coroidea miópica.**

Isabel Pascual Camps

Licenciada en Medicina.

Especialista en Oftalmología.

Directores de la tesis

Dr. Roberto Gallego Pinazo

Dra. Rosa Dolz-Marco

Dr. José María Ruiz-Moreno

Tutora:

Dra. M^a Dolores Pinazo Durán

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

D^a ROSA DOLZ MARCO, Doctora en Medicina, oftalmóloga adjunta en FISABIO Oftalmología Médica.

D. JOSÉ MARÍA RUIZ MORENO, Doctor en Medicina, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Castilla La Mancha.

D^a. M^a DOLORES PINAZO DURÁN, Doctora en Medicina, oftalmóloga adjunta en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Dr. Peset y profesora de la Universitat de Valencia.

CERTIFICAN

Que la licenciada en Medicina ISABEL PASCUAL CAMPS ha realizado bajo su dirección, en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, el trabajo titulado: “Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes tomográficas retinianas como factor pronóstico del resultado visual en pacientes con neovascularización coroidea miópica.” que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina con Mención Internacional.

Valencia, 15 de mayo de 2017.

Roberto Gallego-Pinazo

Rosa Dolz-Marco

José María Ruiz-Moreno

M^a Dolores Pinazo Durán

A Alberto,

a mis padres y mi hermano,

por su infinito cariño y paciencia.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todos los que directa o indirectamente me han ayudado en este tiempo.

Particularmente, me gustaría agradecer a mis directores y tutora, el Dr. Roberto Gallego Pinazo, la Dra. Rosa Dolz Marco, el Dr. José María Ruiz Moreno y la Dra. M^a Dolores Pinazo Durán por sus valiosos consejos y tiempo dedicados a este trabajo y por servir de ejemplo para el desempeño de mi profesión.

Y muy especialmente...

A mis padres, por su apoyo y cariño incondicional, sin los que no sería quien soy. Mi ejemplo a seguir en todo.

A mi hermano, por sus palabras continuas de apoyo y admiración.

A Alberto, por compartir su vida conmigo en todos sus sentidos.

RESUMEN

OBJETIVOS: Investigar el valor pronóstico de las características observadas en las imágenes tomográficas de la retina en pacientes con neovascularización coroidea miópica en tratamiento con ranibizumab intravítreo.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, observacional y analítico sobre 25 ojos de 25 pacientes. Se estudiaron las imágenes de tomografía de coherencia óptica de estos pacientes valorando la presencia de un recubrimiento hiperreflectivo (tipo 1) sobre la membrana neovascular, frente a los que no lo presentan (tipo 2/3) como factor pronóstico. También se valoraron el estado de la membrana limitante externa y los elipsoides, el área de atrofia coriorretiniana, el grosor y volumen coroideo en diferentes localizaciones y el grosor retiniano.

RESULTADOS: El tratamiento induce una mejora significativa de la agudeza visual a lo largo del seguimiento en la muestra general. La mejoría puede considerarse similar en ambos grupos de tipo de neovascularización coroidea miópica. Los pacientes con neovascularización de tipo 2/3 exhiben siempre una mayor afectación de la agudeza, diferenciándose especialmente al mes de tratamiento y a los 12 meses de seguimiento. Es notable que estos pacientes experimentan una pérdida de agudeza a partir de los 6 meses, mientras el grupo de neovascularización coroidea de tipo 1 exhibe una recuperación siempre progresiva. El número de inyecciones no determina diferencias significativas en la evolución de la agudeza visual. Si bien se constata una tendencia a un mayor número de inyecciones en el grupo de neovascularización de tipo 2/3.

Respecto al resto de características valoradas, no se observaron diferencias significativas en la evolución de la agudeza visual o de la necesidad de tratamiento, excepto en la medición del grosor coroideo bajo la membrana neovascular, donde a mayor grosor, se observó mejor agudeza visual.

CONCLUSIONES: De acuerdo con la clasificación sugerida, aquellos pacientes con recubrimiento hiperreflectivo (tipo 1) frente a los que no lo poseen (tipo 2/3) tendrían un relativo mejor pronóstico en términos de agudeza visual y necesidad de tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab. La medición de grosor coroideo bajo la membrana neovascular tiene valor pronóstico respecto a los resultados de agudeza visual. Son necesarios estudios más amplios que confirmen estos resultados.

PURPOSE: To investigate the prognostic value of characteristics observed in retinal tomography images in patients with myopic choroidal neovascularization treated with intravitreal ranibizumab.

METHODS: Retrospective, observational and analytical study on 25 eyes of 25 patients. Optical coherence tomography images of these patients were studied by evaluating the presence of a hyperreflective envelopment (type 1) on the neovascular membrane, compared to those that do not present it (type 2/3), as a prognostic factor. The state of the external limiting membrane and the ellipsoid zone layer, the area of chorioretinal atrophy, the choroidal thickness and volume in different locations and the retinal thickness were also evaluated.

RESULTS: The treatment induces a significant improvement of visual acuity throughout the follow-up in the general sample. The improvement may be considered similar in both myopic choroidal neovascularization type groups. Patients with type 2/3 neovascularization always show a greater visual acuity affection, being most different one month after first treatment and at 12 months of follow-up. It is notable that these patients experience a loss of visual acuity after 6 months, while the type 1 choroidal neovascularization group exhibits an ever progressive recovery. The number of injections does not determine significant differences in the evolution of visual acuity. Although there is a tendency for a greater number of injections in the group of type 2/3 neovascularization.

Regarding the other characteristics evaluated, there were no significant differences in the evolution of visual acuity or the need for treatment, except for

the measurement of choroidal thickness underneath the neovascular membrane, where greater thickness showed better visual acuity.

CONCLUSIONS: According to the suggested classification, patients with hyperreflective envelopment (type 1) versus those who do not have it (type 2/3) would have a relative better prognosis in terms of visual acuity and need for treatment with intravitreal injections of ranibizumab . Measurement of choroidal thickness under the neovascular membrane has a prognostic value in terms of visual acuity results. Larger studies are needed to confirm these results.

OBJECTIUS: Investigar el valor pronòstic de les característiques observades en les imatges tomogràfiques de la retina en pacients amb neovascularització coroïdea miòpica en tractament amb ranibizumab intravítiri.

METODOLOGIA: Estudi retrospectiu, observacional i analític sobre 25 ulls de 25 pacients. Es van estudiar les imatges de tomografia de coherència òptica d'aquests pacients valorant la presència d'un recobriment hiperreflectiu (tipus 1) sobre la membrana neovascular, davant dels que no el presenten (tipus 2/3) com a factor pronòstic. També es van valorar l'estat de la membrana limitant externa i els el·lipsoïdes, l'àrea d'atròfia coriorretiniana, el gruix i volum coroïdeu en diferents localitzacions i el gruix retinià.

RESULTATS: El tractament indueix una millora significativa de l'agudesia visual al llarg del seguiment en la mostra general. La millora pot considerar-se similar en ambdós grups de tipus de neovascularització coroïdea miòpica. Els pacients amb neovascularització de tipus 2/3 exhibeixen sempre una major afectació de l'agudesia, diferenciant especialment al mes de tractament i als 12 mesos de seguiment. És notable que aquests pacients experimenten una pèrdua d'agudesia a partir dels 6 mesos, mentre el grup de neovascularització coroïdea de tipus 1 exhibeix una recuperació sempre progressiva. El nombre d'injeccions no determina diferències significatives en l'evolució de l'agudesia visual. Si bé es constata una tendència a un major nombre d'injeccions en el grup de neovascularització de tipus 2/3.

Respecte a la resta de característiques valorades, no es van observar diferències significatives en l'evolució de l'agudesia visual o de la necessitat de

tractament, excepte en el mesurament del gruix coroideu sota la membrana neovascular, on a major gruix, es va observar millor agudesa visual.

CONCLUSIONS: D'acord amb la classificació suggerida, aquells pacients amb recobriment hiperreflectiu (tipus 1) enfront dels que no el posseeixen (tipus 2/3) tindrien un relatiu millor pronòstic en termes d'agudesa visual i necessitat de tractament amb injeccions intravítrees de ranibizumab . El mesurament del gruix coroideu sota la membrana neovascular té valor pronòstic respecte als resultats d'agudesa visual. Són necessaris estudis més amplis que per a confirmar aquests resultats.

ABREVIATURAS

ACR: Atrofia coriorretiniana

AGF: Angiografía con fluoresceína

ARCA: Atrofia coroidea asociada a la edad

AV: Agudeza visual

DEP: Desprendimiento del epitelio pigmentario

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

EMA: European Medicines Agency

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FDA: Food and Drug Administration

ICGA: Angiografía con verde de indocianina

IVB: Bevacizumab intravítreo

IVR: Ranibizumab intravítreo

LA: Longitud axial

MLE: Membrana limitante externa

MP: Miopía Patológica

NVC: Neovascularización coroidea

NVCm: Neovascularización coroidea miópica

OCT: Tomografía de coherencia óptica

ONCE: Organización Nacional de Ciegos Españoles

PEDF: Factor derivado del epitelio pigmentario

PIO: Presión intraocular

PRN: Pro re nata

RAP: Proliferación angiomasosa retiniana

SD-OCT: Spectral Domain – OCT

TD-OCT: Time Domain – OCT

TFD: Terapia fotodinámica

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VIP: Verteporfin In Photodynamic Therapy

LISTADO FIGURAS

- Figura 1. Ejemplos de fondo de ojo atigrado en la alta miopía.
- Figura 2. Fondos de ojo con atrofia difusa en pacientes con miopía magna.
- Figura 3. Ejemplos de fondo de ojo con atrofia parcheada en pacientes con miopía patológica.
- Figura 4. Fotografías de fondo de ojo mostrando atrofia macular miópica.
- Figura 5. Fondo de ojo izquierdo y derecho de un paciente miope con estrías blanquecinas o en laca.
- Figura 6. Fondo de ojo de un paciente con miopía patológica mostrando la neovascularización coroidea.
- Figura 7. Ejemplos de la mancha de Fuchs en fondos de ojo de alta miopía.
- Figura 8. Esquema de la evolución de la maculopatía miópica.
- Figura 9. Patrones 1-4 de pacientes con neovascularización coroidea miópica.
- Figura 10. Algoritmo de tratamiento del estudio REPAIR.
- Figura 11. Resultados de agudeza visual, grosor macular central y retratamiento a los 6 meses.
- Figura 12. Disposición de los pacientes estudio RADIANCE.
- Figura 13. Mejoría de la agudeza visual en los diferentes grupos del estudio RADIANCE.
- Figura 14. Mejoría de la agudeza visual a 12 meses en el estudio RADIANCE.
- Figura 15. Diferencia de imagen de TD-OCT (A) y SD-OCT (B).

- Figura 16. Nomenclatura internacional de las estructuras maculares observadas en OCT, imagen obtenida con Heidelberg Spectralis.
- Figura 17. Retinosquisis macular.
- Figura 18. Tracción de la retina externa por la rigidez vascular.
- Figura 19. Agujero macular.
- Figura 20. Atrofia coriorretiniana.
- Figura 21. Neovascularización coroidea miópica.
- Figura 22. Agujeros de la membrana de Bruch.
- Figura 23. Grosor coroideo en miopía patológica.
- Figura 24. Medición de volumen coroideo.
- Figura 25. Medición grosor escleral.
- Figura 26. Neovascularización Tipo 1.
- Figura 27. Neovascularización Tipo 2.
- Figura 28. Neovascularización Tipo 3.
- Figura 29. Estadío activo de la neovascularización.
- Figura 30. Estadío cicatricial de la neovascularización.
- Figura 31. Estadío atrófico de la neovascularización.
- Figura 32. Membrana neovascular miópica de tipo 1. Se puede observar el recubrimiento hiperreflectivo alrededor de la lesión.
- Figura 33. Membrana neovascular miópica de tipo 2. No existe recubrimiento hiperreflectivo alrededor de la lesión.
- Figura 34. Integridad de la línea correspondiente con los elipsoides de los fotorreceptores.
- Figura 35. Integridad de la línea correspondiente con la membrana limitante externa

- Figura 36. Medición del área de atrofia coriorretiniana.
- Figura 37. Reubicación de las líneas de segmentación para delimitar el grosor coroideo en lugar del retiniano.
- Figura 38. Medición del volumen coroideo. Rejilla ETDRS.
- Figura 39. Gráfica de evolución de la agudeza visual (logMAR) en la muestra general.
- Figura 40. Gráfico de sectores que muestra la distribución en los diferentes tipos de neovascularización coroidea miópica descritos.
- Figura 41. Gráfica de evolución de la AV (logMAR) según grupo diagnóstico.
- Figura 42. Gráfico que muestra la cantidad de inyecciones administradas en los diferentes subperiodos de seguimiento.
- Figura 43. Gráfica que describe la evolución de la AV en función del subtipo diagnóstico y de la cantidad de inyecciones recibidas hasta los 6 meses.
- Figura 44. Gráfica que describe la evolución de la agudeza visual en función del subtipo diagnóstico y de la cantidad de inyecciones recibidas a los 12 meses.
- Figura 45. Gráfica de evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la longitud axial
- Figura 46. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la agudeza visual y la longitud axial.
- Figura 47. Diagrama de cajas comparando el número de inyecciones necesarias en los diferentes periodos de seguimiento en función de la longitud axial.

- Figura 48. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la presencia de disrupción de la membrana limitante externa.
- Figura 49. Diagrama de cajas comparando el número de inyecciones necesarias en los diferentes periodos de seguimiento en función de la presencia o ausencia de disrupción de la membrana limitante externa.
- Figura 50. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides.
- Figura 51. Diagrama de cajas comparando el número de inyecciones necesarias en los diferentes periodos de seguimiento en función de la presencia o ausencia de disrupción de la línea de los elipsoides.
- Figura 52. Evolución de la media del área de atrofia coriorretiniana en función de los diferentes grupos diagnósticos y a lo largo de diferentes periodos.
- Figura 53. Evolución de la mediana del área de atrofia coriorretiniana en función de los diferentes grupos diagnósticos y a lo largo de diferentes periodos.
- Figura 54. Diagrama de cajas de la distribución de los valores de atrofia coriorretiniana.
- Figura 55. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la presencia o ausencia de atrofia.
- Figura 56. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la agudeza visual y la atrofia.
- Figura 57. Diagrama de cajas de la distribución de la cantidad de inyecciones en los diferentes periodos de seguimiento en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

- Figura 58. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo diagnóstico
- Figura 59. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grosor coroideo central.
- Figura 60. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor grosor coroideo central.
- Figura 61. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.
- Figura 62. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.
- Figura 63. Evolución del grosor coroideo en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.
- Figura 64. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el grosor coroideo central.
- Figura 65. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo diagnóstico.
- Figura 66. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grosor coroideo subfoveal basal.
- Figura 67. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor grosor coroideo subfoveal.
- Figura 68. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

- Figura 69. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.
- Figura 70. Evolución del grosor coroideo en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.
- Figura 71. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el grosor coroideo subfoveal.
- Figura 72. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo diagnóstico.
- Figura 73. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grosor coroideo submembrana neovascular.
- Figura 74. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor grosor coroideo submembrana neovascular.
- Figura 75. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.
- Figura 76. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.
- Figura 77. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.
- Figura 78. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el grosor coroideo submembrana neovascular.

- Figura 79. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo diagnóstico.
- Figura 80. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del volumen coroideo total.
- Figura 81. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor volumen coroideo macular total.
- Figura 82. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses
- Figura 83. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.
- Figura 84. Evolución del volumen coroideo total en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.
- Figura 85. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el volumen coroideo total.
- Figura 86. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo diagnóstico.
- Figura 87. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del volumen coroideo central.
- Figura 88. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor volumen coroideo central.

- Figura 89. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.
- Figura 90. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.
- Figura 91. Evolución del volumen coroideo central en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.
- Figura 92. Gráfico de dispersión que revela que la atrofia no se correlaciona con el volumen coroideo central.
- Figura 93. Evolución del grosor retiniano (μm) según grupo diagnóstico.
- Figura 94. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según variación del grosor retiniano.
- Figura 95. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de una mayor o menor reducción de grosor retiniano central.
- Figura 96. Evolución del grosor retiniano central (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.
- Figura 97. Evolución del grosor retiniano central (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.
- Figura 98. Evolución del grosor retiniano central en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.
- Figura 99. Gráfico de dispersión que revela que la atrofia no se correlaciona con el grosor retiniano central.

LISTADO TABLAS

Tabla 1. Características de los pacientes y ojo a estudio en la valoración inicial.

Tabla 2. Estudios de neovascularización coroidea miópica en tratamiento con bevacizumab intravítreo (Anexos 1).

Tabla 3. Estudios de neovascularización coroidea miópica en tratamiento con ranibizumab intravítreo (Anexos 2).

Tabla 4. Evolución de la agudeza visual (logMAR): media \pm d.e. (mediana).

Tabla 5. Distribución de los diferentes subtipos de neovascularización coroidea miópica

Tabla 6. Homogeneidad de los grupos NVC tipo 1 y NVC tipo 2/3 según perfil del individuo, variables morfológicas y tratamiento.

Tabla 7. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en los diferentes periodos de tiempo en general y por subgrupo de neovascularización coroidea.

Tabla 8. Evolución de la agudeza visual AV (logMAR) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 9. Descripción del número de inyecciones medias recibidas según el grupo de neovascularización y el periodo de seguimiento.

Tabla 10. Homogeneidad de los grupos NVC tipo 1 y NVC tipo 2/3 según aplicación de tratamiento en diferentes periodos de tiempo.

Tabla 11. Descripción de la agudeza visual en función del número de inyecciones y los subgrupos diagnósticos hasta los 6 meses.

Tabla 12. Descripción de la agudeza visual en función del número de inyecciones y los subgrupos diagnósticos hasta los 12 meses.

Tabla 13. Longitud axial en mm según grupos.

Tabla 14. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grupo diagnóstico y de la longitud axial.

Tabla 15. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según Nivel de Longitud Axial: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 16. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según longitud axial y grupo.

Tabla 17. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento y según longitud axial y grupo de tipo de neovascularización.

Tabla 18. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según Longitud axial.

Tabla 19. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según Longitud axial en cada tipo de neovascularización.

Tabla 20. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según presencia de disrupción de la membrana limitante externa.

Tabla 21. Número medio de inyecciones por periodo en función de la presencia de disrupción de la MLE en la muestra total y por subgrupos de tipo de neovascularización.

Tabla 22. Número de inyecciones en diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según presencia de disrupción de la membrana limitante externa.

Tabla 23. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según presencia de disrupción de la línea de elipsoides.

Tabla 24. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función de la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides en la muestra general y en función de los tipos de neovascularización.

Tabla 25. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según presencia de disrupción de la línea de elipsoides.

Tabla 26. Área de atrofia coriorretiniana observada en los distintos periodos en función del grupo de neovascularización.

Tabla 27. Evolución de la atrofia: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 28. Evolución del área de atrofia (mm²) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 29. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según atrofia.

Tabla 30. Número medio de inyecciones según periodo de seguimiento, la presencia de atrofia y el grupo de neovascularización.

Tabla 31. Número de inyecciones, en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según la presencia de atrofia.

Tabla 32. Número de inyecciones, en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según la presencia de atrofia y en cada tipo de neovascularización.

Tabla 33. Evolución de la atrofia (mm²) según grupo de neovascularización.

Tabla 34. Evolución de la atrofia (mm²) según grupo de neovascularización.

Tabla 35. Evolución del grosor coroideo total (μ m) según grupos

Tabla 36. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 37. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor coroideo central

Tabla 38. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función del grosor coroideo central y los grupos de neovascularización.

Tabla 39. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo central basal.

Tabla 40. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo central basal en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

Tabla 41. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo.

Tabla 42. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo.

Tabla 43. Evolución del grosor coroideo central según la presencia de atrofia.

Tabla 44. Evolución del grosor coroideo central (μm) según longitud axial: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 45. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupos.

Tabla 46. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 47. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor coroideo subfoveal.

Tabla 48. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función del grosor coroideo subfoveal y el tipo de neovascularización.

Tabla 49. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo subfoveal basal.

Tabla 50. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo subfoveal basal en cada tipo neovascularización.

Tabla 51. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo.

Tabla 52. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo.

Tabla 53. Evolución del grosor coroideo subfoveal según atrofia.

Tabla 54. Evolución del grosor coroideo subfoveal (micras) según longitud axial: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 55. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupos.

Tabla 56. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 57. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor coroideo submembrana neovascular.

Tabla 58. Número medio de inyecciones por periodo en función del grosor coroideo submembrana neovascular y el tipo de neovascularización.

Tabla 59. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo submembrana neovascular basal.

Tabla 60. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo submembrana neovascular basal en cada tipo de neovascularización.

Tabla 61. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo.

Tabla 62. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo.

Tabla 63. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular según atrofia.

Tabla 64. Evolución del grosor submembrana neovascular (micras) según longitud axial: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 65. Evolución del volumen coroideo total (mm^3) según grupos.

Tabla 66. Evolución del volumen coroideo total (mm^3) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 67. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el volumen coroideo total.

Tabla 68. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función del volumen coroideo macular total y el tipo de neovascularización.

Tabla 69. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo total basal.

Tabla 70. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo total basal en cada tipo de neovascularización.

Tabla 71. Evolución del volumen coroideo total (mm^3) según grupo.

Tabla 72. Evolución del volumen coroideo total (mm^3) según grupo.

Tabla 73. Evolución del volumen coroideo macular total según atrofia.

Tabla 74. Evolución del volumen coroideo total según nivel de longitud axial: media \pm d.e. (mediana).

- Tabla 75. Evolución del volumen coroideo central (mm^3) según grupos.
- Tabla 76. Evolución del volumen coroideo central (mm^3) según grupo: media \pm d.e. (mediana).
- Tabla 77. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el volumen coroideo central.
- Tabla 78. Número medio de inyecciones por periodo en función del volumen coroideo central y el tipo de neovascularización.
- Tabla 79. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo central basal.
- Tabla 80. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo central basal en cada tipo de neovascularización.
- Tabla 81. Evolución del volumen coroideo central (mm^3) según grupo: homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.
- Tabla 82. Evolución del volumen coroideo central (mm^3) según grupo homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.
- Tabla 83. Evolución del volumen coroideo central según atrofia: homogeneidad de evolución de ambos grupos.
- Tabla 84. Evolución del volumen coroideo central según nivel de longitud axial: media \pm d.e. (mediana).
- Tabla 85. Evolución del grosor retiniano (μm) según grupos.
- Tabla 86. Evolución del grosor retiniano (μm) según grupo: media \pm d.e. (mediana).

Tabla 87. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor retiniano central.

Tabla 88. Número medio de inyecciones por período según la diferencia de grosor retiniano en la muestra general y en los diferentes grupos.

Tabla 89. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según diferencia de grosor retiniano central.

Tabla 90. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según disminución de grosor retiniano central en cada tipo de neovascularización.

Tabla 91. Evolución de grosor retiniano central (μm) según grupo: homogeneidad de evolución de ambos grupos, nº de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Tabla 92. Evolución del grosor retiniano central (μm) según grupo: homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Tabla 93. Evolución del grosor retiniano según atrofia.

Tabla 94. Evolución del grosor retiniano (micras) según longitud axial: media \pm d.e. (mediana).

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	47
1. MIOPIA	49
2. MIOPIA PATOLÓGICA O DEGENERATIVA	50
2.1 Epidemiología	51
2.2 Anatomía	51
2.3 Etiopatogenia	54
2.4 Historia natural. Clasificaciones.....	56
2.5 Complicaciones de la miopía patológica.....	61
3. NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA MIÓPICA	65
3.1 Epidemiología	65
3.2 Etiopatogenia	66
3.3 Historia natural	68
3.4 Anatomía patológica	74
3.5 Diagnóstico	75
3.5.1 Clínica	75
3.5.2 Angiografía fluoresceínica	76
3.5.3 Angiografía con verde de indocianina	79
3.5.4 Autofluorescencia	80
3.5.5 Tomografía de coherencia óptica (OCT)	82
3.6 Tratamiento	83
3.6.1 Tratamiento quirúrgico	83
3.6.1.1 Extracción del complejo neovascular.....	83
3.6.1.2 Traslocación macular	84
3.6.2 Tratamiento médico	84

3.6.2.1	Terapia láser.....	84
3.6.2.2	Terapia fotodinámica con verteporfina	85
3.6.2.3	Tratamiento antiangiogénico	87
3.6.2.3.1	Pegaptanib sódico	88
3.6.2.3.2	Bevacizumab	89
3.6.2.3.3	Ranibizumab	96
3.6.2.3.4	Aflibercept	106
4.	TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)	108
4.1	Principios generales	108
4.2	OCT de dominio temporal	109
4.3	OCT de dominio espectral	110
4.4	OCT de longitud de onda larga	110
4.5	Anatomía de la retina por OCT	111
4.6	OCT en alta miopía	113
4.6.1	Estafiloma posterior y maculopatía traccional	114
4.6.2	Atrofia coriorretiniana (ACR)	116
4.6.3	Neovascularización coroidea	117
4.6.4	Coroides	120
4.6.5	Esclera	124
4.7	Antecedentes de clasificaciones de la NVC por OCT	125
4.7.1	Clasificación tomográfica de la DMAE neovascular	125
4.7.2	Clasificación tomográfica de la NVCm	126
5.	FACTORES PRONÓSTICOS DE LA NVCm	129

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO	133
MATERIAL Y MÉTODO	143
1. DISEÑO GENERAL DEL TRABAJO	145
1.1 Diseño del estudio	145
1.2 Protocolo de evaluación clínica	145
1.3 Protocolo de tratamiento	147
1.4 Pacientes	148
1.4.1 Criterios de inclusión	149
1.4.2 Criterios de exclusión	149
2. DATOS RECOGIDOS	151
2.1 Datos obtenidos de la historia clínica	151
2.2 Recogida de datos de las imágenes de OCT	152
2.2.1 Análisis morfológico o cualitativo	152
2.2.2 Análisis morfométrico o cuantitativo	156
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	163
RESULTADOS	167
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	169
2. CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS	169
2.1 Estudio de la agudeza visual en la muestra general	169
2.2 Estudio del tipo de membrana neovascular	171
2.3 Estudio de la longitud axial	184
2.4 Estudio de la membrana limitante externa	192
2.5 Estudio de la línea de los elipsoides	197
2.6 Estudio de la atrofia coriorretiniana	202

INTRODUCCIÓN

1. MIOPIA

Los defectos refractivos son los desórdenes oftalmológicos más frecuentes, entre ellos, la miopía. En la población caucásica, tiene aproximadamente una prevalencia del 33 % (McCarty, 2006) y, en la población asiática, donde es más frecuente, del 40-70 % (Lin et al, 1988; Van Newkirk, 1997; Wong et al., 2000).

Desde el punto de vista óptico, consiste en un defecto de refracción por el que los rayos de luz paralelos procedentes del infinito convergen en un punto focal situado por delante de la retina.

Clínicamente clasificamos los pacientes afectados de miopía en 3 grupos:

La **miopía simple**, fisiológica o no patológica, en la que el único defecto presente es el defecto refractivo, habitualmente no mayor de 6 dioptrías negativas, pero en la que las estructuras oculares son normales, y crecen correctamente. Este tipo de miopía se encuentra en el 95% de la población miope (Morgan et al., 2012).

La **miopía magna**, caracterizada por un alto defecto refractivo, con un equivalente esférico mayor de 6 dioptrías negativas, pero en la que no se encuentran cambios patológicos o degenerativos (Durán de la Colina, 2001).

La **miopía patológica** o degenerativa consiste en la presencia del defecto refractivo miópico junto con alteraciones estructurales derivadas de una elongación excesiva del globo ocular que tiene como consecuencia la degeneración de los diferentes tejidos oculares. Suele tener un error refractivo alto, que suele ser progresivo (Morgan et al., 2012).

2. MIOPIA PATOLÓGICA O DEGENERATIVA

La miopía patológica (MP), también conocida como degenerativa o progresiva, es un proceso que puede conducir a una importante pérdida de visión, debido a múltiples complicaciones que pueden padecer estos pacientes. En España, la ceguera atribuible a la MP constituye la primera causa de afiliación a la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE).

La MP se define anatómicamente como una excesiva elongación de los tejidos oculares, que produce un adelgazamiento de los mismos, llevando a su degeneración. Esta elongación produce cambios característicos en el fondo de ojo, tales como alteraciones en la papila (papila oblicua, atrofia peripapilar, ovalización de la papila), alteraciones del polo posterior (mayor palidez, presencia de atrofia, cambios pigmentarios, alteraciones traccionales, etc.) y alteraciones de la retina periférica (degeneraciones, tracciones, etc.).

Desde el punto de vista biométrico, la MP se caracteriza por una elevada longitud axial (LA), su definición varía según diferentes textos entre 25 y 26.5 mm, pero la mayoría la definen como una LA mayor de 26 mm (Pruett, 1994; Metge, 1994; Ruiz Moreno et al., 2015).

Los pacientes que padecen MP tienen un mayor riesgo de padecer complicaciones, tales como desgarros retinianos, desprendimiento de retina, glaucoma, cataratas precoces, hemorragias maculares espontáneas, neovascularización coroidea (NVC), etc.

2.1 Epidemiología

La prevalencia de la MP en la población general caucásica se encuentra alrededor del 2% (Curtin, 1985), apareciendo en la población miope entre el 6 y el 18% (Curtin, 1985). La distribución geográfica no es homogénea, siendo más frecuente en población asiática, donde la prevalencia puede oscilar entre el 4 y el 9% de la población general (Wong et al., 2000, Xu et al., 2006, Pan et al., 2011,); en la cuenca Mediterránea es también más frecuente, alcanzando la prevalencia el 9,6% en España (Pruett, 1994). La prevalencia es mayor en el sexo femenino (Vongphanit et al., 2002). Según las cifras de la Fundación Retinaplus+ (Madrid, 2012) en su informe sobre la prevalencia de la ceguera en España, la miopía magna afecta a 1 millón de personas.

La MP suele aparecer en la infancia, alrededor de los 5-10 años de edad y avanza progresivamente hasta la tercera década de la vida (Tokoro, 1988).

Se ha relacionado con el nivel de estudios, siendo mayor en estudiantes universitarios que en poblaciones control que no estudiaban, y se ha observado también que el estudio intensivo durante la infancia contribuye a la miopización, siendo protectora sobre la progresión de la miopía la realización de actividad física (Jacobsen et al., 2008).

2.2 Anatomía

Los ojos afectados de MP están anormalmente elongados, lo que supone un aumento de su tamaño, como ya hemos dicho previamente, se definen por una LA mayor de 26mm. Junto con este aumento de tamaño, también se asocian

alteraciones de la forma del globo ocular, tales como protrusiones de la parte posterior del globo ocular, conocidas como estafilomas (Morgan et al., 2012).

Esta elongación excesiva produce cambios degenerativos a nivel de la retina, epitelio pigmentario de la retina (EPR), membrana de Bruch, coroides, esclera y vítreo.

Podemos encontrar alteraciones en la retina, tanto a nivel de polo posterior como en su perifería.

A nivel de polo posterior, es frecuente observar la presencia de maculopatía miópica, 72,7% de los altos miopes la padecen (Chen et al., 2012), en la que se pueden observar diferentes alteraciones. Éste suele tener un aspecto pálido debido al adelgazamiento de los diferentes tejidos.

Una de las alteraciones que se pueden encontrar son las “estrías o grietas de laca” que constituyen roturas lineales mecánicas de la membrana de Bruch.

También es posible encontrar NVC miópica, que se observa como una mancha grisácea en fondo de ojo acompañada o no de fluido intra o subretiniano y hemorragias. Un hallazgo bastante conocido es la “Mancha de Fuchs”, que consiste en una lesión subretiniana pigmentada que aparece en polo posterior y que puede evolucionar en tamaño y coloración. Tras la llegada de la angiografía fluoresceínica, esta mancha se asoció a la presencia de NVC miópica, representando la etapa final de su evolución (Avila et al., 1984, Tano, 2002).

En esta región, también es posible encontrar atrofia coriorretiniana (ACR), es decir, cambios degenerativos, atróficos, de la retina neurosensorial y de la coroides.

Es frecuente encontrar alteraciones de tipo traccional, tales como la retinosquiasis macular, que supone una separación de la retina entre sus diferentes capas, y los agujeros maculares que consisten en un defecto de la retina neurosensorial a nivel macular.

En la periferia de la retina de los pacientes con MP, podemos encontrar degeneraciones retinianas y desgarros o agujeros retinianos periféricos que pueden desembocar en un desprendimiento de retina.

Es posible encontrar alteraciones también alrededor del nervio óptico. La papila del paciente con MP suele ser de mayor tamaño y apariencia inclinada, siendo su coloración algo más pálida de lo habitual. Es frecuente la presencia de “cono miópico” o “creciente miópico”, que consiste en un área de atrofia de la coroides y del EPR bien demarcada de color blanco-grisáceo con forma de creciente, quedando casi expuesta la esclera subyacente al disco óptico (Morgan et al., 2012).

La coroides en estos pacientes suele encontrarse adelgazada, lo que produce la imagen del fondo de ojo en mosaico o teselado, al poder observarse el trayecto de los grandes vasos coroideos. Este adelgazamiento ha sido medido en diferentes estudios y se ha correlacionado con la LA (Fujiwara et al., 2009, Jonas et al., 2013).

La esclera en el alto miope también se encuentra adelgazada, sobre todo a nivel del polo posterior. Ésta presenta fibras de colágeno patológicas y tiene

una tendencia a expandirse y adelgazarse progresivamente (Curtin et al., 1958, 1979).

El vítreo de los pacientes con MP suele sufrir cambios degenerativos más precoces que en el ojo emétrope. La licuefacción del vítreo es mayor, siendo más frecuente y precoz el desprendimiento posterior de vítreo, que puede estar asociado a fuertes tracciones retinianas (Itakura et al., 2014).

Los cambios funduscópicos de la MP son muy frecuentes en la edad adulta, pero poco comunes o muy suaves en niños, lo que sugiere que la edad, junto con el alargamiento mecánico del ojo, tienen un papel importante en el desarrollo de estos cambios miópicos del fondo de ojo (Kobayashi et al., 2005).

2.3 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la MP no es del todo conocida, siendo esta multifactorial. Se han estudiado diferentes genes causales y factores ambientales que contribuyen a su desarrollo. Se ha observado que la MP podría seguir un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque otros autores lo consideran una herencia multifactorial no mendeliana (Mondon et al., 1994).

Se han identificado múltiples loci para la miopía, asociados a la regulación de sustancias biológicas relacionadas con las capas de las paredes oculares, pero existe una gran importancia de factores ambientales.

Se ha observado que existe cierto patrón hereditario, dado que los hijos de padres miopes tienen una mayor prevalencia de miopía (Morgan et al., 2012).

Entre los genes estudiados, los más representativos son los loci MYP1 a MYP19, directamente relacionados a la miopía, pero también multitud de genes de otros loci, relacionados con otras funciones oculares han sido estudiados, tales como TGIF1, LUM, DCN, EPYC, FMOD, OPTC, COL1A1, COL2A1, COL11A1, COL18A1, FBN1, PLOD1, PAX6, SOX2, FGF2, TGFB1, MMPs, TIMPs, HGF, cMET y MYOC entre otros (Yamashiro et al., 2014).

También se han observado mayores prevalencias de miopía en ciertos síndromes sistémicos tales como el síndrome de Marfan, síndrome de Stickler, síndrome de Noonan, síndrome de Down y síndrome de Ehler Danlos (Hornbeak, 2009; Morgan et al., 2012).

Respecto a los factores ambientales, pasar más tiempo al aire libre, parece relacionarse con menos miopía, aunque estudios más antiguos consideran que sería un excesivo trabajo de cerca, en el interior, la causa o el factor contribuyente a la aparición de miopía (Hornbeak et al., 2009; Morgan et al., 2012). También se ha valorado el efecto de la distensión provocada por la presión intraocular y la acción de los músculos extraoculares sobre una esclera previamente débil, pudiendo deberse a factores genéticos, nutricionales o a inflamación crónica (Green, 1980; Pruett, 1988). Factores independientes, tales como la hipertensión arterial, también han sido asociados con la MP y sus complicaciones maculares (Chen et al., 2012).

Por último, se ha estudiado la posibilidad de controlar la evolución de la miopía; aumentando las actividades al aire libre, administrando drogas antimuscarínicas y prescribiendo lentes progresivas en niños, en algunos casos especiales, podría reducirse la evolución de la MP (Russo et al., 2014).

2.4 Historia natural. Clasificaciones.

La evolución de la MP ha sido ampliamente estudiada, habiéndose establecido una serie de clasificaciones que describen en sus diferentes grados los cambios progresivos que se producen en estos pacientes.

Cabe destacar la clasificación de Ávila et al. (1984), consistente en:

- M0: Polo posterior normal, ausencia de fondo en mosaico en el área macular.
- M1: Fondo en mosaico y palidez coroidea en el área macular
- M2: Fondo en mosaico, palidez coroidea y presencia de estafiloma posterior.
- M3: Fondo en mosaico, palidez coroidea, presencia de estafiloma posterior y presencia de estrías de laca.
- M4: Fondo en mosaico, palidez coroidea, presencia de estafiloma posterior, presencia de estrías de laca y presencia de zonas de atrofia coriorretiniana profunda.
- M5: Fondo en mosaico, palidez coroidea, presencia de estafiloma posterior, presencia de estrías de laca, presencia de zonas de atrofia geográfica coriorretiniana y presencia de esclera desnuda.

Shih et al. (2006), estudiaron los cambios funduscópicos a largo plazo en pacientes con MP. Observaron 552 pacientes con MP, los grados M3 en adelante fueron definidos como miopía alta “con maculopatía” y se asociaron con un peor pronóstico visual.

Posteriormente, Vongphanit et al. (2002), clasificaron la maculopatía miópica en función de la presencia de estafiloma posterior, cono miópico, estrías de laca, mancha de Fuchs y ACR. Dicha clasificación fue renovada por Hayashi et al. (2010) tras estudiar 806 ojos con MP, siendo los distintos estadios: fondo en mosaico, ACR difusa, estrías de laca, ACR parcheada, NVC y atrofia macular. Este estudio también cambió la percepción que se tenía de la evolución de estos pacientes, llegándose a la conclusión de que la maculopatía miópica tendía a progresar en el 40% de los pacientes y que el patrón de progresión afectaba el pronóstico visual.

Más adelante, se ha observado que la agudeza visual (AV) depende del progreso de la atrofia, que a su vez se ha observado que depende de la edad, el grado de miopía y la presencia de estafiloma (Farinha et al., 2014).

Recientemente, el META-analysis for Pathologic Myopia (META-PM) study group ha descrito una clasificación de la alta miopía por apariencia del fondo de ojo, describiéndose 5 categorías basándose en la evolución a largo plazo y el riesgo de desarrollo de NVC y 3 “lesiones plus” que pueden provocar una mayor pérdida de visión (Ohno-Matsui et al., 2015) (Figuras 1-7).

- Categorías:
 - o Categoría 0 – No alteraciones maculares

- Categoría 1 – Fondo en mosaico o teselado
- Categoría 2 – ACR difusa
- Categoría 3 – ACR parcheada
- Categoría 4 – Atrofia macular
- Lesiones “plus”:
 - Estrías de laca
 - NVC
 - Mancha de Fuchs



Figura 1. Ejemplos de fondo de ojo atigrado en la alta miopía. Extraída de *Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am J Ophthalmol. 159(5):877-883*

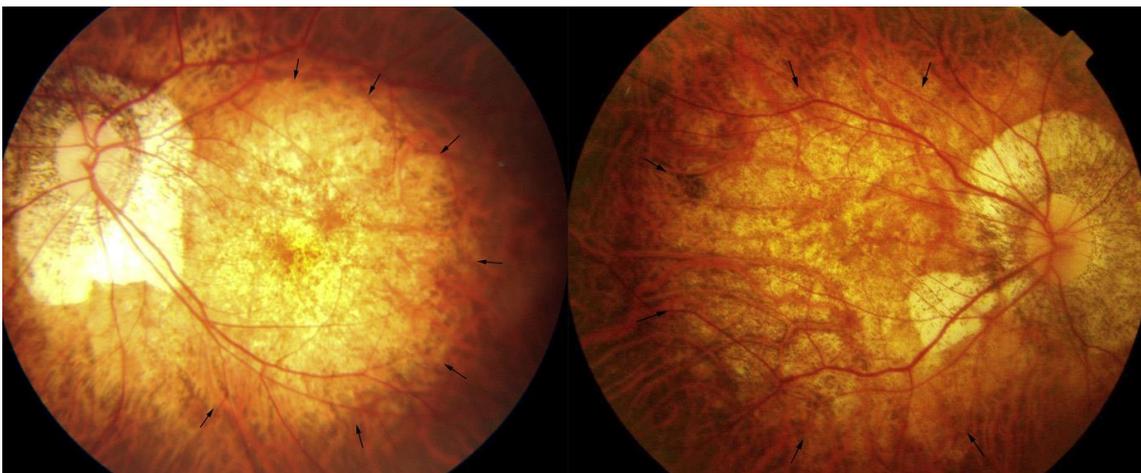


Figura 2. Fondos de ojo con atrofia difusa en paciente con miopía magna. Extraída de *Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am J Ophthalmol. 159(5):877-883*

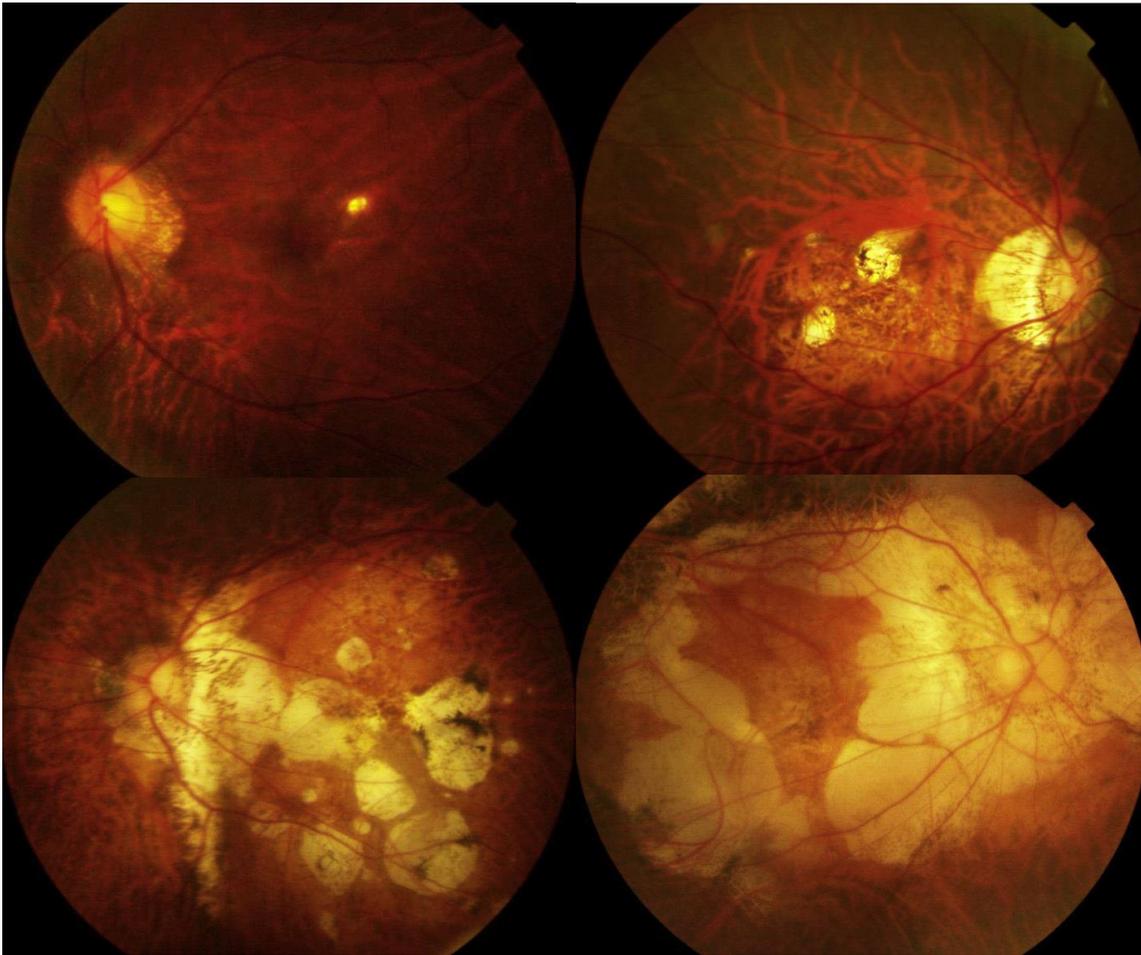


Figura 3. Ejemplos de fondo de ojo con atrofia parcheada en pacientes con miopía patológica. Extraída de Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): *International photographic classification and grading system for myopic maculopathy*. *Am J Ophthalmol*. 159(5):877-883



Figura 4. Fotografías de fondo de ojo mostrando atrofia macular miópica. Extraída de Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): *International photographic classification and grading system for myopic maculopathy*. *Am J Ophthalmol*. 159(5):877-883

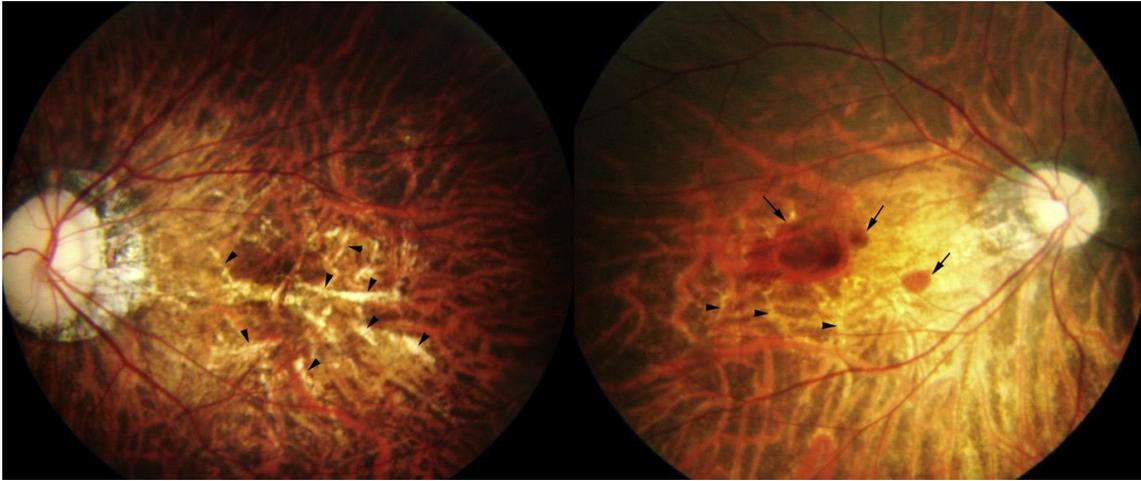


Figura 5. Fondo de ojo izquierdo y derecho de un paciente miope con estrías blanquecinas o en laca. Extraída de Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): *International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am J Ophthalmol.* 159(5):877-883



Figura 6. Fondo de ojo de un paciente con miopía patológica mostrando la neovascularización coroidea. Extraída de Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): *International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am J Ophthalmol.* 159(5):877-883

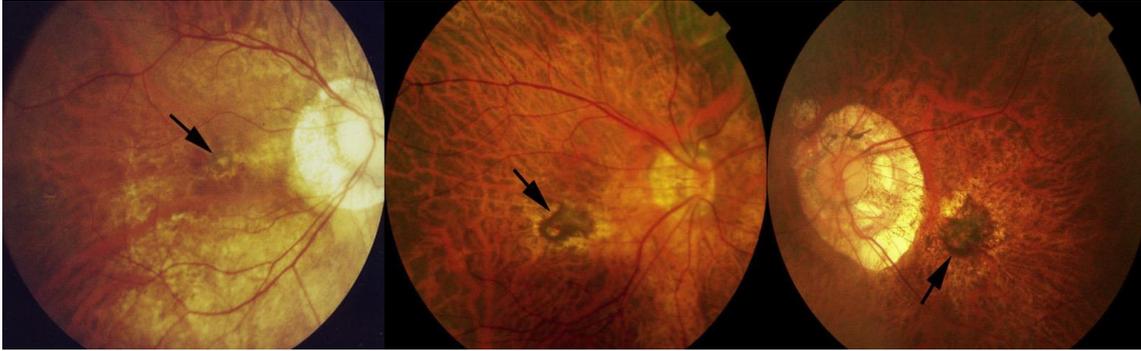


Figura 7. Ejemplos de la mancha de Fuchs en fondos de ojo de alta miopía. Extraída de *Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB et al. (2015): International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. Am J Ophthalmol. 159(5):877-883*

2.5 Complicaciones de la miopía patológica

Como ya hemos comentado previamente, los pacientes afectados de MP tienen un mayor riesgo de padecer ciertas complicaciones intraoculares.

Las complicaciones más conocidas son las asociadas con problemas retinianos. Debido al aumento de la LA, se produce un adelgazamiento de la coroides y del EPR con cambios vasculares y degenerativos acompañantes.

Los pacientes con MP presentan alteraciones de la retina periférica, tales degeneraciones retinianas, pueden asociarse a desgarros o agujeros periféricos que pueden llevar a la aparición de desprendimiento de retina con una mayor incidencia que en ojos normales (Morgan et al., 2012). La prevalencia de las degeneraciones periféricas, tales como la degeneración Lattice, aumenta con el aumento de la LA. El riesgo de desprendimiento posterior de vítreo también aumenta con la LA (Saw et al., 2005).

Las alteraciones retinianas también incluyen patología en el polo posterior. Anteriormente ya se han descrito las alteraciones maculares asociadas a la

miopía, pudiendo presentar ACR difusa o parcheada, estrías de laca, alteraciones pigmentarias o NVC.

Tal y como hemos comentado, el principal factor pronóstico de la maculopatía miópica es la aparición de ACR (Farinha et al., 2014). La ACR difusa aparece en un 30-40% de los pacientes con MP a partir de los 40 años y aumenta con la edad en un 10.5% cada 10 años, se ha relacionado su aparición con el aumento de edad y con LA mayor (Tokoro, 1998). La ACR parcheada es menos frecuente y aparece asociada a las estrías de laca, a zonas de mayor intensidad de ACR difusa o a la presencia de estafiloma posterior (Hayashi et al., 2010). Estas áreas de atrofia tienden a aumentar y coalescer con el tiempo (Hayashi et al., 2010). En los márgenes de los parches de atrofia, es posible que aparezcan membranas neovasculares, que al cicatrizar acentuarían el crecimiento de la atrofia (Ohno-Matsui et al., 2003).

Las estrías de laca son roturas de la membrana de Bruch que aparecen en el polo posterior de forma secundaria al estiramiento de los tejidos oculares (Grossniklaus et al., 1992). Aparecen en un 4.3% de los altos miopes (Curtin et al., 1970) y pueden llevar a la aparición de NVC (Ohno-Matsui et al., 2003).

También pueden aparecer hemorragias espontáneas maculares, no asociadas a NVC. Estas hemorragias se asocian a las estrías de laca en un 97%. Al romperse la membrana de Bruch, podría romperse la capa coriocapilar de la coroides y producir estos sangrados (Avila MP et al., 1984). Recientemente, se han estudiado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), observando que la AV final se asocia significativamente con la integridad de la línea de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores y la línea correspondiente con la membrana limitante externa (MLE) (Moriyama et al.,

2011, Asai et al., 2014). Aunque estas hemorragias pueden asociarse con la presencia de NVC, cuando son hemorragias simples tienen mejor pronóstico y su AV mejora significativamente sin tratamiento (Goto et al., 2014).

La foveoschisis también puede aparecer en estos pacientes; es una complicación poco frecuente de la MP y se ha descrito gracias a la aparición de la OCT; puede afectar al 9-20 % de los ojos con MP y estafiloma posterior (Takano et al., 1999; Baba et al., 2003) y podría ser debida a un síndrome traccional, sobre todo en presencia de estafiloma posterior (Baba et al., 2003).

Esta lesión puede ser predecesora del agujero macular lamelar o de espesor completo, que puede progresar a desprendimiento de retina en un 20% de casos (Morgan et al., 2012).

La NVC miópica es otra de las complicaciones que pueden aparecer a nivel macular y una de las que mayor pérdida de visión produce. Aparece en el 4-11% de los pacientes con MP (Avila et al., 1984). Esta patología será explicada con más detalle posteriormente.

La presencia de catarata no es exclusiva de la MP, pero sí es más frecuente y su aparición suele ser más precoz (Morgan et al., 2012). Se ha observado en diferentes estudios una mayor incidencia de catarata en ojos miopes, pero el mecanismo es desconocido, se postula que la MP puede producir daño sobre los bastones y estos, en su degradación, generarían un aumento de la producción de derivados de la peroxidación lipídica que tendrían un potencial cataratógeno (Saw et al., 2005).

Por último, también se han observado anomalías del nervio óptico. Existe una mayor frecuencia de discos ópticos de mayor tamaño, inclinados y rotados con mayores áreas de disco y mayores distancias disco-fóvea; estas alteraciones aumentan con el incremento de la severidad de la miopía.

En algunos estudios, se observó que el riesgo de glaucoma aumenta con la severidad de la miopía; y que la presión intraocular (PIO) media en ojos miopes es mayor y que los discos ópticos de mayor tamaño podrían ser más susceptibles a los efectos de la PIO. En estos pacientes, el diagnóstico es más tardío y es más difícil evaluar la progresión. (Saw et al., 2005).

3. NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA MIÓPICA

La neovascularización coroidea miópica (NVCm) es una de las causas más frecuentes de reducción de la visión central en pacientes con MP. La relación de la NVC con la miopía es de descripción relativamente reciente. Su estudio comenzó con la primera publicación sobre la mancha de Forster-Fuchs, publicada por ambos doctores en 1862 y 1901 respectivamente. En 1953, Lloyd describió que la mancha de Fuchs habitualmente iba precedida por aparición quística de la mácula o la presencia de hemorragias. Pero no fue hasta 1977, mediante la angiografía con fluoresceína (AGF) que se evidenció que la mancha de Fuchs se producía por NVC (Levy et al., 1977).

3.1 Epidemiología

La NVCm es la causa más frecuente de complicación que amenace la visión en los pacientes con MP. Es una de las principales causas de ceguera legal en países desarrollados (Yoshida et al., 2003).

Este desorden aparece en un 5-10 % de los pacientes con MP (Tano et al., 2002) y aproximadamente un 30% de pacientes afectados de NVCm en un ojo, lo padecerán en el otro. Su pronóstico es pobre sin tratamiento, con una marcada pérdida de AV a los 5 años en el 89% de los casos (Morgan et al., 2012).

Recientemente, se realizó un estudio en Estados Unidos acerca de la prevalencia de la miopía alta, de la MP y de la NVC en pacientes mayores de 18 años, siendo respectivamente 3.92%, 0.33% y 0.017% (Willis et al., 2016).

La miopía se ha descrito como la causa más frecuente de NVC en pacientes jóvenes, menores de 50 años, representando el 62% de estos casos de NVC

(Cohen et al., 1996). La NVCm suele aparecer a una edad más precoz que la asociada a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). El diámetro de las lesiones suele ser de menor tamaño que el de las membranas asociadas a DMAE neovascular, sin embargo, la NVCm suele ser subfoveal de inicio en un 89% de los casos (Cohen et al., 1996; Secretan et al., 1997).

3.2 Etiopatogenia

La MP se caracteriza por la excesiva elongación de los tejidos oculares. El estrés de este estiramiento mecánico podría producir isquemia coroidea, que desencadenase atrofia del EPR y la retina asociada. Dicha atrofia conllevaría la producción de factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Grossniklaus et al., 1992). Ésta se conoce como la “teoría mecánica”, que es la más aceptada.

Los vasos de la capa coriocapilar de la coroides atravesarían pequeñas roturas de la membrana de Bruch producidas por este sobreestiramiento de los tejidos y pasarían al espacio subretiniano. La aparición de las estrías de laca (Kim et al., 2011), junto con niveles elevados de VEGF (Wakabayashi et al., 2013) y niveles bajos de factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) parecen estar implicados en el desarrollo de la NVCm (Tong et al., 2006).

Se ha observado que los valores de VEGF en MP son menores que en ojos control normales, pero que aumentarían en presencia de NVCm. En la MP, se rompería el balance entre VEGF/PEDF en las células del EPR (Shin et al., 2012).

Akagi-Kurashige et al. (2012) estudiaron los polimorfismos del VEGF y observaron que no se asociaban con la aparición de la NVC en ojos miopes,

pero sí con el tamaño de la NVC, sugiriendo que tienen un papel en el crecimiento más que en la aparición de esta patología.

El VEGF ha sido uno de los factores asociados a la NVCm más ampliamente estudiados (Tong et al., 2006; Sawada et al., 2011; Akagi-Kurashige et al., 2012; Wakabayashi et al., 2013) y el objetivo de las terapias actuales.

Algunas citokinas proinflamatorias también han sido estudiadas como causantes de la NVCm. Miao et al. (2012) estudiaron los valores de interleukina 6 y 8 en humor acuoso de 10 pacientes con NVCm y se observó que sus valores se asociaban significativamente con el volumen de edema macular, sin embargo el tratamiento con inyecciones de antiVEGF no cambió los valores intraoculares de estas citokinas.

La “teoría hemodinámica” postula que existen cambios en la perfusión coroidea, como el retraso en el llenado o el adelgazamiento coroideo, se produciría isquemia y contribuiría a la formación de NVCm (Wong et al., 2014).

Entre otros factores de riesgo contribuyentes a la aparición de NVCm, se ha evaluado el grosor coroideo como factor pronóstico, según Ikuno et al. (2010), el adelgazamiento coroideo resultante de un excesivo estiramiento del EPR y la coroides es un factor de riesgo para la aparición de NVCm unilateral.

Por último, la “teoría heredogenerativa” ha sido considerada por el hallazgo de genes relacionados con la MP y con la NVCm (Wong et al., 2014).

Respecto al estudio genético en relación a la aparición de NVCm, se ha observado asociación con el gen CFI que codifica para una proteína asociada con procesos inflamatorios asociados a la formación de NVC (Leveziel et al.,

2012); si bien, en otros estudios esta relación no ha sido tan clara (Miyake et al., 2013). También se ha observado asociación del gen del PEDF con la formación de NVCm (Miyake et al., 2013). Sin embargo, no se ha observado relación de los genes de los polimorfismos del VEGF con la aparición de la NVC (Akagi-Kurashige et al., 2012). Por el contrario, los polimorfismos del VEGF sí que han sido asociados con el pronóstico visual en relación a la NVCm tratada con inyecciones intravítreas de antiVEGF; el polimorfismo rs2010963 no se asoció a la recurrencia de la NVC ni a la progresión de la ACR (Miyake et al., 2014).

3.3 Historia natural.

La evolución espontánea de la NVCm a largo plazo demuestra resultados visuales pobres, debido principalmente a la generación de ACR asociada a la cicatrización de la membrana neovascular.

Se ha observado que estas membranas neovasculares tienen poca actividad exudativa y que suelen ser autolimitadas (Avila et al., 1984), pero suelen acompañarse de ACR alrededor de la NVC en el 74.1% de los casos a los 3 años, lo que les confiere un peor pronóstico. Si se dejan evolucionar sin tratamiento, casi todos los pacientes tienen visiones de menos de 20/200 a los 10 años de evolución desde el inicio de la NVCm (Tano, 2002).

Yoshida et al. (2003) estudiaron los resultados visuales a largo plazo de la NVCm en 27 ojos. La AV cayó hasta 20/200 o menor en la mayoría de pacientes entre 5 y 10 años después de la aparición de la NVC y esta caída de AV fue secundaria a la aparición de ACR alrededor de la NVC regresada.

Kojima et al. (2004) también observaron que la atrofia se asoció con peor pronóstico visual y que ésta aparecía en el 95.1% de los ojos estudiados. Según su estudio, los factores de riesgo para la presencia de la atrofia fueron diferentes según la edad, siendo la edad en sí un factor pronóstico y adquiriendo más importancia en pacientes jóvenes el tamaño de la NVC. Hayashi et al. (2005) observaron una mejor evolución en pacientes más jóvenes, lesiones más pequeñas, mejor AV inicial y localización yuxtafoveal; los pacientes con peor resultado visual, presentaron mayor ACR.

Kojima et al. (2006) desarrollaron un modelo para la predicción de la AV estimada a los 5 años de evolución de pacientes con NVC sin tratamiento, basada en una serie de factores pronósticos que identificaron. Éstos observaron que la AV a los 5 años del comienzo de la enfermedad dependía de la AV inicial. Los pacientes más jóvenes tenían mejor AV que los mayores. Los pacientes mayores tenían además mayores tamaños de membrana neovascular y mayor duración de la reabsorción de hemorragias maculares. Se postuló que esto podía ser debido al estado del EPR, que se deteriora con la edad. Se observó además que en pacientes jóvenes, el tamaño de la NVC, la LA y la persistencia de las hemorragias afectaban a su pronóstico, mientras que la AV inicial era el único factor que influenció los resultados de los pacientes mayores que, de por sí, ya tenían mayores tamaños de NVC y mayor duración de las hemorragias que los jóvenes. Tabandeh et al. (1999) también observaron que se obtenían peores resultados visuales en pacientes mayores de 50 años, aunque sin tratamiento todos sufrían un empeoramiento de la AV.

Todos estos estudios dieron una información muy valiosa respecto a la evolución natural de la NVCm, pero fueron Hayashi et al. (2010) quienes publicaron los resultados más relevantes al respecto, tras estudiar 806 ojos con maculopatía miópica, cuyas características quedan recogidas en la Tabla 1.

Table 3. Patient and Study Eye Characteristics at Initial Examination

No. patients (eyes)	429 (806)
Gender	
Male	147 (278)
Female	282 (528)
Age (yrs), mean (SD) (range)	41.1±16.7 (4 to 74)
Refractive error (D), mean (SD) (range)	-13.4±4.9 (-5.0 to -36.0)
Axial length (mm), mean (SD) (range)	28.7±1.9 (25.0 to 35.4)
Baseline logMAR, mean (SD) (range)	0.26±0.46 (-0.18 to 2.00)
Posterior staphyloma	530 (65.8%)
Type of posterior staphyloma	
I	141 (26.6%)
II	274 (51.7%)
IX	93 (17.5%)
Other	22 (4.2%)
Fundus lesion at the initial examination	
Tesselated fundus only	276 (34.2%)
Lacquer cracks	117 (14.5%)
Diffuse chorioretinal atrophy	491 (60.9%)
Patchy chorioretinal atrophy	163 (20.2%)
CNV	91 (11.3%)
Macular atrophy	45 (5.6%)
Follow-up period (years), mean (SD) (range)	12.7±6.2 (5.0 to 32.1)

CNV = choroidal neovascularization; D = diopters; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution; SD = standard deviation.

Tabla 1. Características de los pacientes y ojo a estudio en la valoración inicial. Extraída de Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N et al. (2010): *Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. Ophthalmology 117:1595-1611.*

Según este estudio, la evolución de la enfermedad comienza con la presencia de un fondo de ojo teselado o en mosaico. La mayoría de pacientes con esta característica son más jóvenes, tienen menores longitudes axiales y equivalentes esféricos, y se mantienen estables durante un largo tiempo. A partir de los 40 años, empieza a desarrollarse el estafiloma posterior y el fondo teselado progresa produciéndose atrofia difusa y estrías de laca; en el momento en que comienza esta progresión es más probable la aparición de

NVC, sobre todo en pacientes de mayor edad. Con la aparición de atrofia difusa y de estrías lacadas, puede producirse también atrofia parcheada. Todos estos factores pueden acabar produciendo una membrana neovascular, que a su vez evolucionará a la atrofia macular (Figura 8).

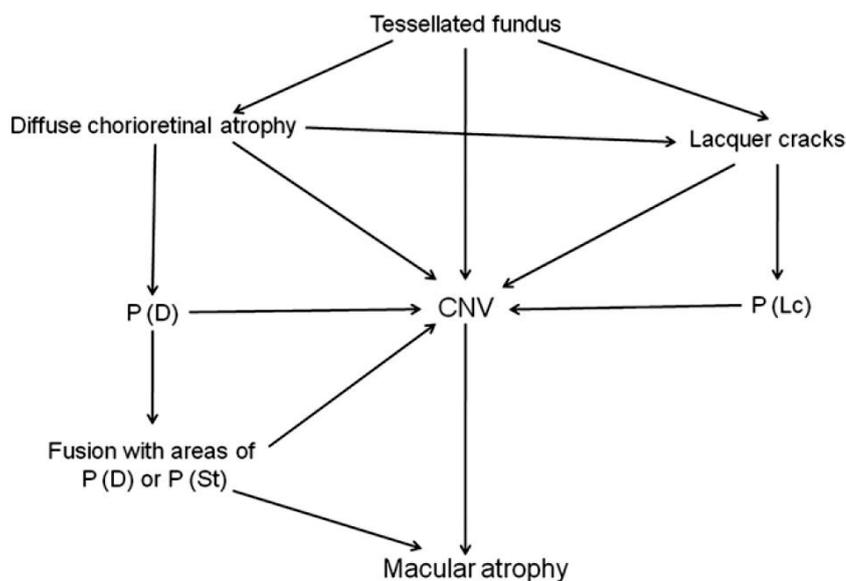


Figura 8. Esquema de la evolución de la maculopatía miópica. Extraída de Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N et al. (2010): Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 117:1595-1611.

La presencia de estafiloma posterior es del 27% en pacientes que sólo tienen fondo teselado, mientras que es del 80% cuando existen otras anomalías como las estrías de laca, la atrofia difusa o parcheada y la NVC. La evolución de la maculopatía en ese momento empieza a ser rápida debido a que el estafiloma facilita este proceso.

En este estudio, se estratificó en subgrupos en función de la presencia de diferentes características y se valoró la evolución y la tasa de progresión. La tasa de progresión general, en el seguimiento de 12.7 años fue del 40.6%.

En cuanto a los diferentes subgrupos:

- Fondo teselado o en mosaico: Se observó progresión sólo en el 13.4% de los casos. Los pacientes que progresaron fueron significativamente mayores, sobre todo los que progresaron a la presencia de atrofia difusa. El valor de la LA no fue diferente entre los que progresaron o no y la aparición de estrías de laca no dependió de la edad. El estafiloma posterior fue más frecuente en los que mostraron progresión.
- Estrías de laca: Se observó progresión en el 69.3% de los pacientes. La edad y los valores de LA de los pacientes que progresaron no fueron significativamente diferentes. Todos los que progresaron a atrofia parcheada o a NVC tenían estafiloma posterior.
- Atrofia coriorretiniana difusa: Se observó progresión en el 49.2% de los pacientes. Los que progresaron, desarrollando atrofia parcheada o NVC, fueron significativamente mayores y sus LAs también fueron mayores. El estafiloma posterior fue más frecuente en aquellos que progresaron.
- Atrofia parcheada: Se observó progresión en el 70.3%. No hubo diferencias respecto a la edad entre los que progresaron y los que no, pero sí en la LA, que fue significativamente mayor en los que progresaron. El estafiloma fue más frecuente entre los que progresaron.
- NVC: Progresó el 90.1% hacia la atrofia macular, dados los pocos que no progresaron, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, la LA y la presencia de estafiloma.

En resumen, se observó pérdida de AV en todos los pacientes afectos de NVC y atrofia, sobre todo de tipo parcheado. Se observó una progresión más rápida tras avanzar desde el estadio de fondo teselado. Estos hallazgos sugieren que

la edad, el grado de miopía, la LA y la presencia de estafiloma son factores importantes para la progresión de la maculopatía miópica. En conclusión, determinaron la progresión a largo plazo de cada patrón, de cada lesión de fondo de ojo y establecieron un esquema de la progresión de la maculopatía miópica (Hayashi et al .,2010).

La evolución funcional habitual de los ojos afectados de NVCm suele presentarse como una pérdida de AV inicial brusca, seguida de una estabilización de la AV tras la reabsorción del fluido de la exudación de la membrana y los posibles sangrados, para posteriormente empeorar progresivamente debido a la aparición de una cicatriz y ACR asociada (Secretan et al., 1997). Estos hallazgos de mal pronóstico visual de la NVCm sin tratamiento indican que el tratamiento activo debe recomendarse en todos los pacientes (Yoshida, 2003).

La evolución natural también fue graduada por Tokoro (1998), que describió 3 estadios:

- Estadio activo: caracterizado por la proliferación fibrovascular de la NVC, con exudado, sangrados y fuga en las imágenes angiográficas.
- Estadio cicatricial: se observa una cicatriz blanco-grisácea, en ocasiones también una zona de hiperpigmentación, llamada mancha de Fuchs.
- Estadio atrófico: la NVC ha regresado y de forma residual queda una zona bien definida de ACR alrededor de la misma.

3.4 Anatomía patológica

Grossniklaus y Green (1992) realizaron el estudio más completo respecto a la anatomía patológica de los ojos con MP. En este estudio, se analizaron la NVC, la mancha de Fuchs o las estrías de laca entre otros.

La NVC fue estudiada histológicamente y se observó que la Mancha de Fuchs representa un nódulo o cicatriz fibrovascular subretiniano, con un defecto en la membrana de Bruch a través del que pasan vasos procedentes de la coroides, con migración intrarretiniana del EPR, que acompaña a esta NVC con o sin anastomosis a la vasculatura retiniana. Este hallazgo se observa clínicamente en el 5.2% de los ojos con MP y se encontró en el 3.2% de los ojos de este estudio (Grossniklaus et al., 1992).

Miller et al. (1986) también estudiaron histológicamente el papel del EPR en la involución de la neovascularización subretiniana. Estos autores estudiaron membranas neovasculares subretinianas inducidas por láser desde su estado exudativo hasta su involución.

Cuando comenzaban los primeros signos exudativos en la angiografía, histológicamente se observaba la presencia de neovasos en el espacio subretiniano que habían atravesado la membrana de Bruch, el fluido se acumulaba en este espacio y las células del EPR comenzaban a proliferar en un patrón papilar alrededor de los neovasos recién formados, esta proliferación comenzaba en los bordes no dañados de la lesión generada por el láser.

Con mayor maduración, el EPR continúa recubriendo los vasos subretinianos. Esta proliferación del EPR se asocia con la desaparición del fluido entre los

vasos ya recubiertos y la retina neurosensorial y se observó un cese progresivo de la exudación observada en la AGF.

Al final del proceso de involución, cuando la membrana neovascular dejaba de exudar, los neovasos se observaban estrechamente recubiertos por células del EPR y no había fluido que lo separara de la retina neurosensorial.

Estos autores sugieren que la maduración de la NVC, con el cese de la exudación, es el resultado de la proliferación del EPR que recubre estrechamente los neovasos y contribuye a reabsorber el líquido acumulado en el espacio subretiniano, previniendo además la aparición de nueva exudación (Miller et al., 1986).

Otras publicaciones han reportado la histología de la NVCm. Scupola et al. (2004) analizaron histológicamente las membranas neovasculares tras su excisión quirúrgica tras terapia fotodinámica y se observó que se trataba de una membrana fibrovascular recubierta por restos de EPR.

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Clínica

La NVC miópica suele presentarse como una disminución aguda de la AV central asociada a metamorfopsia y presencia de escotoma central, sobre todo en estadios más tardíos, cuando además la pérdida de visión puede ser irreversible (Soubrane et al., 2006).

3.5.2 Angiografía fluoresceínica

La angiografía con fluoresceína (AGF) se basa en el fenómeno de la fluorescencia. La fluorescencia es la propiedad de ciertas sustancias para emitir en forma de luz visible parte de la energía que reciben; en este caso, esta sustancia es la fluoresceína. En esta técnica, la molécula de fluoresceína es inyectada intravenosa y excitada con luz azul, emitiendo luz verde-amarilla.

La AGF en la NVCm se caracteriza habitualmente por mostrar la zona de neovasos, hiperfluorescente, frecuentemente rodeada de pigmento, en los tiempos iniciales; con una fuga tardía, habitualmente escasa.

Ha sido típicamente clasificada como clásica u oculta. La NVC clásica se caracteriza por un área de fluorescencia brillante bien demarcada en fases precoces y fuga progresiva de fluoresceína que difumina los límites del área previamente descrita. La NVC oculta puede presentarse como un desprendimiento del EPR fibrovascular, en el que no es usual que observemos un área hiperfluorescente en fases precoces y, en su lugar, se observa una hiperfluorescencia granular no tan brillante, que aparece a los 1-2 minutos, apareciendo posteriormente, en la fase tardía, fuga o tinción alrededor de los límites de la lesión. También puede presentarse como una fuga tardía de una fuente indeterminada, que suele hacerse patente a los 2-5 minutos de la inyección y cuyos bordes lesionales se encuentran poco definidos. Se consideraban clásicas si más del 50% de la lesión era clásica, mínimamente clásicas si este porcentaje se encontraba entre 0 y 50% y oculta cuando no había componente clásico (Barbazetto et al., 2003).

También se ha valorado el estado de la coroides, así pues Mondon et al. (1994) describen la coroides con un flujo disminuido probablemente debido a la

degeneración secundaria a la MP, presentando alteraciones circulatorias importantes. Por otra parte, la atrofia coroidea difusa provoca alteración del estroma de la coroides y la obliteración del suministro vascular de determinados lóbulos de la coriocapilar. Postulan además que el menor tamaño y exudación de la NVCm frente a la NVC secundaria a DMAE podría deberse a esta dificultad hemodinámica de la coroides en la MP.

Clásicamente, la AGF ha sido la técnica diagnóstica para la NVCm y sigue en vigor, aunque está siendo acompañada e incluso sustituida por la OCT, de la que hablaremos más adelante.

Según Leveziel et al. (2013) las características exudativas de la NVCm se observan en el 82% de los casos en la AGF, pero sólo en el 48.6% en la OCT, por lo que, dado que los cambios son más obvios en la AGF, debería realizarse esta técnica en casos de sospecha de reactivación de la NVC.

Iacono et al. (2014) consideran que la AGF todavía es clave para el diagnóstico y seguimiento de la NVCm tratada con antiVEGF. En este estudio, se analizó la concordancia entre la AGF y la OCT y la AGF resultó más sensible. Sólo en 1 ocasión se detectó fluido en la OCT y no en la AGF, sin embargo en múltiples ocasiones la OCT falló en encontrar fluido que sí se observó con la AGF.

Milani et al. (2013) por el contrario, observan que con la AGF sólo, pueden pasar desapercibidos algunos diagnósticos de NVC, por lo que el uso combinado de AGF y OCT debería considerarse.

Chhablani et al. (2015), estudiaron la repetibilidad y reproducibilidad para el diagnóstico de la NVCm entre la AGF y la OCT. La concordancia entre las 2 fue pobre y concluyen que la OCT sería mejor para descartar la presencia de NVC.

En cuanto a lo publicado al respecto existe discordancia, observándose una tendencia a preferir la OCT como método diagnóstico, probablemente debida a la progresiva mejoría de la técnica con mejor obtención de imágenes.

El estudio de las membranas neovasculares con AGF ha dado lugar también a la creación de la siguiente clasificación de las NVCs miópicas en función de su comportamiento en la AGF (Avila et al., 1984):

- V1: El área de hiperfluorescencia asociada con el relleno de la NVC en tránsito temprano no aumenta significativamente durante el tránsito, lo que indica que la fuga es mínima o ausente. Esta fuga se limita a las fronteras de la NVC.
- V2: La fuga es marcada, lo que resulta en la extensión de la tinción más allá de los límites de la red neovascular que se delineó en el primer tránsito de la fluoresceína.

Siguiendo esta clasificación, se observó que V1 es significativamente más frecuente (93%) que V2 (7%). Los ojos con NVC de tipo V1 mostraron cicatrices atróficas no exudativas al final del período de seguimiento; en el 33% de estas lesiones podía ser detectada alguna señal residual de NVC. Ninguno de estos ojos produjo cicatrices fibrovasculares exudativas. La mayoría de cicatrices fueron pequeñas, planas y pigmentadas (mancha de Fuchs). De los ojos del tipo V2, uno mostró una cicatriz blanquecina ligeramente elevada, atrófica; mientras que los restantes mostraban cicatrices fibrovasculares exudativas que se habían extendido más allá del borde de la NVC detectada inicialmente. En general, 67 ojos (96%) mostraron cicatrices atróficas no exudativa al final del seguimiento.

Además se observó que los dos tipos de patrones tenían un valor pronóstico, asociándose las NVC de tipo V1 con cicatrices atróficas en reposo y las V2 con cicatrices fibrovasculares exudativas que causaron extensa elevación serosa de la retina y el EPR. Debido a su comportamiento clínico, la NVC de tipo V2 podría ser considerada "agresiva" y V1 "no agresiva".

Mondon et al. observaron también estos 2 tipos de membranas mediante AGF y los relacionaron con la edad del paciente, siendo más frecuente en pacientes de mayor edad (mayores de 50 años) la presencia de membranas del tipo V2 descrito previamente (Mondon et al., 1994).

3.5.3 Angiografía con verde de indocianina

La angiografía con verde de indocianina (ICGA) tiene características técnicas similares a la AGF, pero en este caso, es estimulada por luz infrarroja. El EPR y la coroides sólo absorben del 21-38% de la luz infrarroja, por lo que esta técnica nos permite identificar estructuras por debajo del EPR. La indocianina se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, por lo que penetra y permanece en el árbol vascular coroideo, permitiendo una imagen nítida de los vasos y lesiones coroideas.

En esta técnica, también se han utilizado clasificaciones según patrones de hiperfluorescencia, a saber (Brancato et al., 1996):

- Tipo I: hiperfluorescencia precoz que se reduce en tiempos tardíos
- Tipo II: leve hiperfluorescencia precoz con tinción tardía de la NVC
- Tipo III y IV: menos frecuentes y mal definidas, las de tipo III se pueden definir en las fases tardías.

Esta técnica permite observar las estrías de laca, viéndose en mayor número y tamaño con ICGA que AGF (Quaranta et al., 1996; Axer-Siegel et al., 2004).

La ICGA permite la identificación de la NVCm a través de hemorragias, aunque resulta menos sensible que la AGF para su detección (Montero et al., 2010).

3.5.4 Autofluorescencia

La autofluorescencia es la capacidad de una estructura para absorber luz de una determinada longitud de onda y emitirla en una longitud de onda superior. En el caso de las imágenes de fondo de ojo, es la lipofucsina, producto de degradación de los fotorreceptores, que se encuentra en el EPR, la que tiene esta característica.

Sawa et al. (2008) observaron una serie de patrones en ojos con NVCm (Figura 9):

- Patrón I: Pequeña zona de hipoautofluorescencia relativa rodeada de un área de hiperautofluorescencia. Este patrón se observó en 2 ojos con reciente comienzo de la NVC miópica (16 y 18 meses).
- Patrón II: Áreas lobulares pequeñas hipoautofluorescentes bien definidas rodeadas de hiperautofluorescencia, añadidas a los hallazgos del patrón I. Este patrón se observó en 11 ojos con una media de 35 meses tras el inicio de la NVC (12-92 meses).
- Patrón III: defectos de autofluorescencia multilobulares grandes bien definidos rodeados de hiperautofluorescencia. Estos defectos se correlacionaron bien con áreas de ACR vistas en imágenes en color del

fondo de ojo. Este patrón se observó en 4 ojos, con una media de 59 meses de evolución (42-72 meses).

- Patrón IV: Defecto lobular grande confluyente hipoautofluorescente; en este caso no rodeado por área de hiperautofluorescencia. Se observó en 10 ojos con una media de evolución de 107 meses (72-120 meses).

Estos patrones parecen ser diferentes estadios de la progresión de estas lesiones. En un seguimiento de 11 meses de estos pacientes, se observó que los patrones I, II y III, aquellos que sí que tenían la hiperautofluorescencia alrededor, en algunos casos progresaban, mientras que ninguno de los ojos clasificados como patrón IV (sin hiperautofluorescencia circundante) progresó (Sawa et al., 2008).

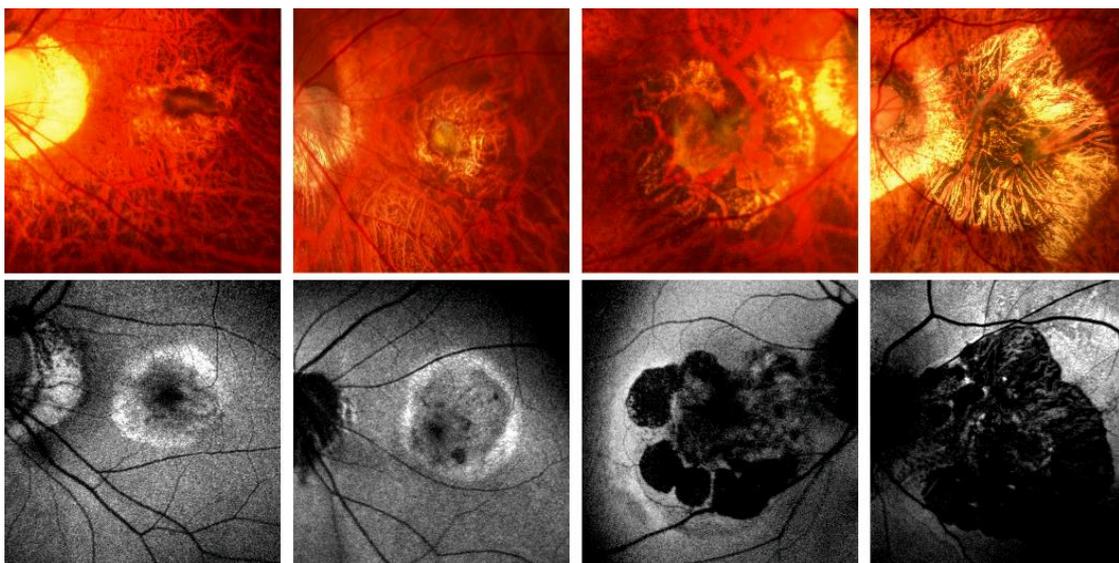


Figura 9. Patrones 1-4 de pacientes con neovascularización coroidea miópica. Extraído de: Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M et al. (2008): *Abnormal fundus autofluorescence patterns in myopic choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol. 92(9):1236-1240*

También se han observado cambios en la autofluorescencia tras diversos tratamientos. Parodi et al. (2009) observaron un aumento de la hiperautofluorescencia alrededor de la NVC tras el tratamiento con terapia

fotodinámica (TFD). También describieron 2 patrones de autofluorescencia y su correlación con la AV en pacientes tratados con ranibizumab intravítreo en régimen “pro re nata” (PRN):

- Patrón hiperautofluorescente (63%): Caracterizado por un aumento de señal de hiperautofluorescencia correspondiendo al área de NVC identificada en la AGF. En estos pacientes, se observa mayor ganancia de AV a los 12 meses y menores cambios atróficos.
- Patrón parcheado (37%): Caracterizado por una combinación de señales aumentadas y disminuidas en el área de la NVC detectada por la AGF. En estos pacientes, la AV disminuye, aunque no significativamente; el área de atrofia aumenta más que en el anterior patrón.

3.5.5 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La OCT es una técnica de imagen que permite observar casi histológicamente, y de forma no invasiva, imágenes de la retina y del nervio óptico; más recientemente, también ha comenzado a utilizarse para el estudio del polo anterior. Hoy en día se trata de una prueba indispensable para la práctica clínica oftalmológica. Dada la importancia de esta técnica en nuestro estudio, será explicada más ampliamente en un apartado posterior.

3.6 Tratamiento

El tratamiento de la NVCm ha sufrido múltiples cambios en los últimos años. Éstos han ido asociados a las tendencias del tratamiento de la NVC por DMAE. La NVCm ha sido tratada tanto de forma quirúrgica como médica, siendo el tratamiento actual preferentemente médico.

3.6.1 Tratamiento quirúrgico

Se han empleado dos tipos de intervención quirúrgica para el tratamiento de la NVCm: la extracción del complejo neovascular y la traslocación macular.

3.6.1.1 *Extracción del complejo neovascular*

La cirugía de extracción de la membrana neovascular fue una alternativa terapéutica antaño, cuando médicamente no era posible controlar la pérdida de visión que padecían estos pacientes. Diferentes publicaciones abalaron en su momento los resultados de estas técnicas, observándose mantenimiento o incluso mejoría de la AV en estos pacientes, pero con altas tasas de recidiva y complicaciones. A largo plazo, esta técnica presentó pobres resultados de AV debido a una importante cicatrización de la lesión y aumento de la misma a lo largo del tiempo (Benson et al., 1998; Eckstein et al., 1998; Bottoni et al., 1999; Ruiz-Moreno et al., 2001; Essex et al., 2007; Hera et al., 2013).

Dada la aparición de tratamientos con menores riesgos y mejores resultados, se trata de una técnica que no se practica habitualmente en la actualidad.

3.6.1.2 *Traslocación macular*

La traslocación macular es otra técnica quirúrgica que ha sido utilizada para el tratamiento de la NVCm, consistente en la reubicación de la retina neurosensorial a una zona de EPR sano. Los resultados de esta técnica fueron impredecibles y con alta tasa de complicaciones (Mateo et al., 2004; Yamada et al., 2010; Ehlers et al., 2011; Takeuchi et al., 2012; Sakimoto et al., 2014). Con los tratamientos actuales, esta técnica ha caído actualmente en desuso.

3.6.2 *Tratamiento médico*

El tratamiento médico de la NVCm ha ido evolucionando progresivamente desde el tratamiento con láser, seguido por la terapia fotodinámica, hasta el actual tratamiento con agentes antiangiogénicos intravítreos. Lo ha hecho siguiendo los hallazgos obtenidos de los estudios en DMAE neovascular.

Se han reportado algunos otros tratamientos puntualmente, tales como el tratamiento con bifosfonatos o radioterapia, pero sin resultados relevantes.

3.6.2.1 *Terapia láser*

La fotocoagulación láser de las lesiones neovasculares ha sido ampliamente utilizada tanto para el tratamiento de la DMAE neovascular como para la NVCm, sobre todo en membranas de localización yuxta o extrafoveolar, con resultados inicialmente esperanzadores, que se oscurecían debido a las recidivas y al crecimiento del tejido cicatricial.

Avila et al. (1984) observaron que el láser podría ser útil para las membranas más agresivas; las catalogadas como V2 en su clasificación angiográfica.

Harding (2001) observó que este tratamiento sólo era útil para las membranas extrafoveales, dado que el mismo producía pérdida de visión si se realizaba subfoveal. Ruiz-Moreno et al. (2002) evaluaron los resultados visuales en NVCm yuxtafoveal y concluyeron que este tratamiento podía mejorar la AV inicialmente, pero que esta mejoría se desvanecía con el tiempo y no era significativa al tercer año de seguimiento. La falta de mejoría a largo plazo, se debía habitualmente a una expansión de la cicatriz (Chan et al., 2005).

Esta técnica quedó finalmente relegada al tratamiento de las membranas extrafoveales y es utilizada de forma excepcional en la actualidad.

3.6.2.2 *Terapia fotodinámica con verteporfina*

La TFD con verteporfina consiste en la unión preferencial de este producto con las células endoteliales de la NVC, concretamente a los receptores de lipoproteínas de baja densidad; y su activación mediante láser de diodo que genera especies reactivas del oxígeno que ocluyen la NVC anormal. Este tratamiento ahorra daños al nervio óptico, la retina neurosensorial y al EPR (Chan et al., 2005).

Cabe destacar el estudio VIP (Verteporfin In Photodynamic Therapy), que se llevó a cabo en el año 2000. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, que incluyó 120 pacientes con NVCm subfoveal. Se asignaron aleatoriamente 2:1 a tratamiento con TFD con verteporfin o a placebo y se realizaron visitas cada 3 meses, realizando angiografía para valorar la presencia de fuga de contraste. Al año de seguimiento, se observó que la AV, la sensibilidad al contraste y los resultados

de la angiografía fueron mejores en los ojos tratados con verteporfina que en los tratados con placebo, por lo que se concluyó que este tratamiento podía mantener o mejorar la AV de forma segura (VIP Study Group, 2001, 2002). Sin embargo, en los resultados de este estudio a largo plazo, se observó que a los 2 años persistía una tendencia positiva, pero ya no era estadísticamente significativa la mejoría de la AV a favor de la TFD (Blinder et al., 2003).

Estudios más pequeños se han realizado en relación al tratamiento con TFD de la NVC miópica. En ellos, se observó cese de la fuga en la angiografía y mejoría o estabilización de la AV a corto y medio plazo, no manteniéndose a largo plazo esta ganancia por la mayor aparición de ACR (Sickenberg et al., 2000; Gelisken et al., 2004; Lam et al., 2004, 2005; Schnurrbusch et al., 2005; Krebs et al., 2005; Pece et al., 2006; Virgili et al., 2007; Hayashi et al., 2008; Ruiz-Moreno et al., 2008; Hayashi et al., 2011; Coutinho et al., 2011; Varano et al., 2014).

En cuanto a factores pronósticos de este tratamiento, se observó que los resultados dependían de la edad, (Montero et al., 2003; Axer-Siegel et al., 2004; Pece et al., 2006); el defecto refractivo (Pece et al., 2006); el tamaño; la aparición de fibrosis (Ruiz-Moreno et al., 2003); la necesidad de retratamiento (Chen et al., 2007); y la AV inicial (Ruiz-Moreno et al., 2008; Altan et al., 2012).

Se ha estudiado también la combinación terapéutica de la TFD con tratamientos intravítreos, tales como corticoides o antiVEGF.

El tratamiento combinado con corticoides pretendía potenciar los resultados de la TFD, fue primero estudiado en DMAE, obteniéndose buenos resultados (Spaide et al., 2003). En pacientes con NVCm, se observó generalmente mejoría de AV, pero acompañada de muchos efectos secundarios, por lo que se utilizó sobre todo en casos de peor pronóstico (Holekamp et al., 2005; Marticonera et al., 2006; Chan et al., 2007; Montero et al., 2007).

En la combinación con antiVEGF, se ha observado que la TFD podía empeorar el pronóstico de la NVCm tratada con bevacizumab intravítreo (Ruiz-Moreno et al., 2009). Esta combinación ha sido estudiada con la intención de reducir el número de inyecciones intravítreas, para lo que podría ser útil (Desco et al., 2011; Saviano et al., 2014).

3.6.2.3 Tratamiento antiangiogénico

El tratamiento antiangiogénico está basado en los estudios que demuestran un aumento de la producción del VEGF en los ojos afectados de NVCm. Existen diferentes compuestos que actúan contra esta molécula.

En 2002, comenzó el estudio preclínico del tratamiento antiangiogénico. Krzystolik et al. (2002) publicaron un estudio en el que se evaluó la seguridad y eficacia de las inyecciones intravítreas de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el VEGF en un modelo de NVC en el mono. Este estudio aportó la información necesaria para que comenzaran los ensayos de tratamiento de la DMAE con antiangiogénicos intravítreos.

Los buenos resultados observados en el tratamiento de la DMAE neovascular, junto con los estudios que muestran que en la NVCm también existe un

aumento del VEGF (Tong et al., 2006; Sawada et al., 2011; Akagi-Kurashige et al., 2012; Wakabayashi et al., 2013), condujeron a la realización de estudios con tratamiento antiangiogénico en NVC asociada a MP.

Cohen (2009) realizó una revisión del tratamiento de la NVCm según los estudios más actuales y pese a que todavía no se había realizado ningún estudio comparativo prospectivo controlado, el tratamiento intravítreo con ranibizumab o bevacizumab se podía considerar el tratamiento de primera línea para NVC sub y yuxtafoveal por razones de seguridad, decepcionantes resultados a largo plazo de otros tratamientos y los buenos resultados obtenidos en todos los estudios piloto realizados. En 2013, los resultados a largo plazo seguían apoyando el tratamiento con ranibizumab o bevacizumab como tratamiento de primera línea, dada la mejoría de AV que se observaba y se mantenía a los 4 años de seguimiento (Ruiz-Moreno et al., 2013) habiéndose observado que a partir de entonces, la mejoría ya no es significativa (Ruiz-Moreno et al., 2015). También se ha reportado que estos tratamientos suponen un aumento significativo de la calidad de vida de los pacientes afectados de NVCm (Amoaku et al., 2015).

3.6.2.3.1 Pegaptanib sódico

Pegaptanib sódico (Macugen ®) es un aptámero polietilen glicolado antiVEGF que actúa sobre la isoforma 165 del VEGF-1, la más frecuente en la patología retiniana. Su pauta consistía en 1 inyección intravítrea cada 6 semanas. Este tratamiento demostró, en el estudio V.I.S.I.O.N., beneficio en el tratamiento de la DMAE (V.I.S.I.O.N. Clinical Trial Group, 2006). Existen pocas publicaciones que estudien el tratamiento de la NVCm con este fármaco.

Bennett et al. (2007) publicaron el caso de una paciente previamente tratada con láser y TFD con triamcinolona, refractaria a dichos tratamientos, en la que, tras administración de pegaptanib intravítreo, se observó mejoría de la AV. Rinaldi et al. (2013) estudiaron este tratamiento en 20 pacientes con un seguimiento de 48 semanas y observaron que el tratamiento era efectivo con una pauta de 3 inyecciones de carga seguidas de tratamiento a demanda.

3.6.2.3.2 Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo completo monoclonal humanizado recombinante que posee dos dominios de unión al antígeno y bloquea todas las formas activas del VEGF tipo A. A parte de inhibir el crecimiento vascular, contribuye a la supervivencia de la vascularización madura mientras que permite la regresión de los microvasos recién neoformados. Se diseñó inicialmente como tratamiento intravenoso para el cáncer colorrectal y fue aprobado con este objetivo en 2004. Actualmente, aunque ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de patologías intraoculares con aumento del VEGF (DMAE, NVCM, edema macular diabético, oclusión venosa retiniana, etc), no ha sido aprobado para su uso intravítreo (Klein et al., 2016).

Farmacocinéticamente se ha observado que la semivida del fármaco a nivel intravítreo es de 3-6.7 días en ojos no vitrectomizados y de 0.66 días en ojos vitrectomizados (Beer et al., 2006; Zhu et al., 2008; Moisseiev et al., 2014), una inyección intravítrea de bevacizumab ha demostrado bloquear el VEGF durante al menos 4 semanas (Klein et al., 2016). Se ha observado sin embargo que este fármaco puede tener algunos riesgos a nivel local derivados de la técnica

de inyección; y a nivel sistémico, donde pueden producir hipertensión arterial, infarto de miocardio y accidentes tromboembólicos (Ignoffo et al., 2004).

Este tratamiento en la NVCm ha sido siempre precedido por el ejemplo proporcionado por los resultados en DMAE neovascular, el primer caso de DMAE neovascular tratado con bevacizumab fue publicado por Rosenfeld et al. (2005), quienes concluyeron que podía tratarse de un tratamiento seguro y efectivo.

La primera publicación acerca de la efectividad del bevacizumab en la NVCm tuvo lugar en 2005; Nguyen et al (2005) publicaron 2 casos de NVCm previamente tratada con TFD sin respuesta satisfactoria, que fueron tratados con bevacizumab intravenoso a dosis de 5mg/kg repetidas cada 2 semanas. Este tratamiento resultó en reducción de la fuga de fluoresceína en la angiografía, disminución del engrosamiento retiniano y del fluido subretiniano, vistos en la OCT, y en mejoría de la AV en uno de los ojos, en el otro ojo no mejoró la AV, probablemente debido a la presencia de fibrosis subretiniana prominente desde el inicio y una zona central de ACR. Este estudio sugirió que el antagonismo contra el VEGF con bevacizumab podía ser beneficioso, aunque eran necesarios más estudios (Nguyen et al., 2005).

El primer estudio con varios pacientes se llevó a cabo en 2006, en él, se incluyeron 11 ojos con NVCm, 5 de ellos previamente tratados con TFD y recibieron 1 inyección inicial y 3 de ellos una segunda inyección. La AV mejoró de media 3.5 líneas, el grosor foveal central se redujo de media 103 μm y no se

observaron complicaciones locales o sistémicas de las inyecciones. Se concluyó que bevacizumab parecía seguro y potencialmente eficaz para el tratamiento de la NVC asociada a MP (Yamamoto et al., 2007).

Chan et al realizaron el primer estudio prospectivo con seguimiento a medio plazo (6 meses); en él estudiaron 22 ojos con NVC sub y yuxtafoveal. Se administraron 3 inyecciones mensuales, con lo que en el 90.9% se observó un cierre angiográfico de la lesión, el restante 9.1% requirió otra tanda de 3 inyecciones, hasta los 6 meses de seguimiento. La AV mejoró de media de 0.6 logMAR a 0.35 logMAR a los 6 meses, con una mejoría de 2.6 líneas de media. El grosor retiniano central también se redujo de 264 μm de media a 223 μm a los 6 meses. No se observaron recurrencias durante los 6 meses de seguimiento (Chan WM et al., 2007). Estos resultados fueron muy similares a los obtenidos posteriormente por Ruiz-Moreno et al. (2009) y Arias et al., (2008) quienes realizaron un estudio prospectivo con 26 y 17 ojos respectivamente.

Otros estudios han valorado los resultados a largo plazo, observándose mejorías significativas de la AV y reducción del grosor retiniano (Chang et al., 2008). Gharbiya et al. (2009) realizaron un estudio prospectivo de 12 meses de seguimiento en el que estudiaron 20 ojos con NVCm, que recibieron 3 inyecciones de bevacizumab intravítreo (IVB) mensuales iniciales, seguidos de tratamiento a demanda en función de la actividad observada en la AGF y la OCT. La AV mejoró de forma significativa a los 12 meses; el grosor retiniano disminuyó, aunque no de forma significativa; sólo pacientes mayores de 50 años requirieron retratamientos después de la pauta de carga. En la AGF, el

95% de los pacientes tenían ausencia de fuga a los 12 meses, sólo 1 paciente tuvo persistencia de la misma. Otros autores también observaron resultados similares (Ikuno et al., 2008; Chan et al., 2009; Lai et al., 2012). Oishi et al., (2013) estudiaron los resultados de este tratamiento a largo plazo y observaron una mejoría significativa de la AV durante los primeros 3 años, que dejaba de serlo a partir del cuarto año de seguimiento. La mejoría se asoció a pacientes que no tenían atrofia coriorretiniana. Sarao et al. (2015) también observaron esta pérdida de ganancia de AV a los 30 meses de seguimiento.

Posteriormente, se realizaron varios estudios acerca de la pauta de tratamiento más correcta. Dado que las NVCm tenían menor exudación que las asociadas a DMAE, se estudió la opción de no realizar tratamiento de carga con 3 inyecciones intravítreas. Ruiz-Moreno et al. (2011) compararon 2 pautas, una con 3 inyecciones de carga seguida de tratamiento PRN y otra con una primera dosis seguida de tratamiento PRN, ambos grupos obtuvieron resultados visuales similares, aunque el grupo 2 necesitó menos inyecciones y tuvo más recidivas durante el primer año, estos resultados también fueron observados en otros estudios (Wakabayashi et al., 2011). En 2012, se consideró cuestionable el uso de 3 inyecciones de carga en lugar de 1 dada la baja actividad de las NVCm tras el estudio de 139 ojos con NVC asociada a MP. Se observaron los mismos resultados de AV, pero con menor número de inyecciones (Ruiz-Moreno et al., 2012). Esta reducción en el tratamiento se consideró interesante dado que se había observado que el bevacizumab podía producir daños en la circulación coroidea (Ikuno et al., 2009). Niwa et al. (2012) también compararon estas 2 pautas, pero concluyeron que las 3 inyecciones podrían tener mejores

resultados funcionales y requerir menores retratamientos, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.

También se ha estudiado la dosis de bevacizumab a inyectar. En la mayoría de estudios, en base a lo que se había hecho en la DMAE, se utilizaba la dosis de 1.25 mg, pero Wu et al. (2009) estudiaron la dosis de 2.5mg debido a que consideraban que los ojos con MP tienen una mayor cámara vítrea y necesitaban mayor dosis, en este estudio observaron una mejoría significativa de la AV y un descenso en el grosor retiniano.

Tras observarse estos buenos resultados, se estudió de forma comparativa este tratamiento con el hasta entonces indicado tratamiento con TFD. Hayashi et al. (2009), realizaron un estudio comparativo entre el tratamiento con bevacizumab intravítreo (IVB), el tratamiento con TFD y la ausencia de tratamiento, observando los resultados al año de seguimiento. Los pacientes tratados con IVB, algunos de ellos habían recibido previamente tratamiento con TFD, requirieron de media 1.6 inyecciones intravítreas. La AV mejoró de 0.68 logMAR a 0.45 logMAR, el grosor retiniano central disminuyó de 372 μm a 301.4 μm . En la AGF, se observó un cese de la fuga de fluoresceína en el 90.7% de los casos. También describieron patrones de regresión de la NVCm:

- P1: Desaparición de la NVC en la OCT, AGF y en el fondo de ojo
- P2: Desaparición incompleta, pero disminución de tamaño
- P3: Contracción longitudinal de la lesión
- P4: Contracción circular de la lesión

Respecto a los pacientes tratados exclusivamente con TFD, la AV mejoró de 0.61 logMAR a 0.54 logMAR. Y observaron 2 nuevos patrones angiográficos:

- P5: No contracción de la lesión, diferencia de tamaño menor del 10%, sólo desaparición de la fuga.
- P6: Aumento mayor del 10% del tamaño, con desaparición de la fuga.

Estos 2 grupos de tratamiento se compararon con controles históricos, que no habían recibido tratamiento. En esta comparación, se observó que el cierre de la NVC no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos (88.5% en pacientes tratados con IVB y 91.7% en pacientes tratados con TFD), pero sí respecto al grupo control que obtuvo un cierre de sólo el 29.7%. Respecto a los resultados de AV, éstos fueron significativamente mejores en los pacientes tratados con IVB, que en aquellos tratados con TFD. Por último, la incidencia de ACR fue significativamente mayor en el grupo tratado con TFD (50%), que en el tratado con IVB (15.4%) o el grupo control (23%). Concluyeron que el tratamiento con IVB era más efectivo que la TFD y que las diferencias en el patrón de regresión y la incidencia de ACR probablemente explicaban la mejor AV de los ojos tratados con IVB (Hayashi et al., 2009). Ikuno et al. (2010) también compararon estos dos tratamientos en 31 ojos afectados de NVCm. No hubo diferencias de edad, AV inicial, localización de la NVC, equivalente esférico ni duración de los síntomas entre los 2 grupos. La AV en el grupo tratado con IVB mejoró significativamente a los 3 y 12 meses, pero perdió significancia a los 18 y 24 meses. Los pacientes tratados con TFD no mejoraron en el primer año y comenzaron a empeorar significativamente a partir de los 18 y 24 meses. La AV es significativamente mayor en los pacientes tratados con IVB, por lo que concluyen que el tratamiento con IVB obtiene significativamente mejores resultados que el tratamiento con TFD (Ikuno et al., 2010). Otros estudios también encontraron diferencias significativas en los

resultados de AV a favor del bevacizumab (Parodi et al., 2010; El Matri et al., 2011; Matsuo et al., 2012; Ruiz-Moreno et al., 2013), observándose además que la expansión de la ACR era mayor en los tratados con TFD (Baba et al., 2010).

También ha sido estudiada la combinación del tratamiento con TFD e IVB, con el objetivo principal de reducir el número de inyecciones intravítreas, sin embargo, se observó que el tratamiento con IVB era superior al tratamiento con TFD y al tratamiento combinado (Yoon Ju et al., 2010); por el contrario, en otros estudios se observó que esta terapia combinada permitía reducir la cantidad de inyecciones (Chen et al., 2011; Saviano et al., 2014).

Con la paralela aparición del ranibizumab intravítreo (del que hablaremos más adelante), se realizaron estudios comparando ambos fármacos. Gharbiya et al. (2010) realizaron un estudio prospectivo, randomizado, interveccional y comparativo entre estos dos fármacos para el tratamiento de la NVCm. En un seguimiento de 6 meses, se observó que en ambos grupos existía una mejora significativa de la AV y del engrosamiento retiniano, sin diferencias significativas entre ambos grupos, tampoco hubo diferencias significativas en el número de inyecciones. Cha et al. (2014) obtuvieron resultados similares a los del estudio previo. En otra ocasión, se observó que no hubo diferencias en los resultados de AV, pero sí en el número total de inyecciones recibidas (Iacono P et al., 2012). Loutfi et al. (2015) realizaron un metanálisis, analizando 3 estudios, 117 ojos en total, comparando el tratamiento intravítreo con bevacizumab y con ranibizumab y observaron que la mejoría en líneas parece

mejor para el ranibizumab que el bevacizumab, pero la mejoría mayor de 3 líneas no fue diferente entre ambos tratamientos, tampoco el número de pacientes sin fuga en la AGF, ni el número de inyecciones, por lo que concluyeron que ambos tratamientos eran comparables.

Multitud de otros estudios de menor importancia han sido publicados con los resultados de este tratamiento, que se encuentran recogidos en la tabla 2 (Anexos 1).

3.6.2.3.3 Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de alta afinidad por todas las isoformas del VEGF tipo A, que fue diseñado para su uso intraocular. Ranibizumab ha sido ampliamente estudiado para el tratamiento de la DMAE neovascular, la NVCm, el edema macular diabético y la oclusión venosa de la retina. Se han realizado multitud de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar los resultados de este tratamiento (Smith et al., 2016).

Este producto neutraliza la actividad de todas las isoformas del VEGF-A incluyendo los productos proteolíticos VEGF₁₂₁ y VEGF₁₁₀ y tiene de 5-10 veces mayor potencia que bevacizumab en ensayos que midieron la mitogénesis inducida por el VEGF humano (Ferrara et al., 2006).

No se han observado altas incidencias de complicaciones oculares o sistémicas, y se considera un tratamiento seguro (Smith AG et al., 2016).

Se trata de un tratamiento que ha sido aprobado para su uso intraocular y en la indicación de NVCm tanto por la FDA (Food and Drug Administration) en 2017 como por la EMA (European Medicines Agency) en 2013.

Este tratamiento en la NVCm ha sido siempre precedido por el ejemplo proporcionado por los resultados en DMAE neovascular, particularmente en los estudios ANCHOR (Brown et al., 2006) y MARINA (Rosenfeld et al., 2006).

Los ensayos clínicos más importantes sobre los que se basa el tratamiento de la NVCm con ranibizumab son el estudio RADIANCE y el estudio REPAIR.

REPAIR: Ranibizumab for treatment of CNV secondary to Pathological myopia: An Individualized Regimen (clinicaltrials.gov: NCT01037348).

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de ranibizumab intravítreo (IVR) en pacientes con NVC secundaria a MP. Es un estudio Fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo de 12 meses de duración que incluyó pacientes mayores de 18 años de edad con NVCm subfoveal o yuxtafoveal primaria o recurrente activa, con un nivel de AV de entre 24 y 78 letras ETDRS en el ojo a estudio y un diagnóstico de alta miopía con al menos 6 dioptrías negativas. Se excluyeron aquellos pacientes sometidos a cirugía en los 2 meses previos, que hubieran recibido tratamiento láser, tratamiento con corticoides intravítreos, TFD, antiVEGF, radioterapia, vitrectomía, termoterapia transpupilar, medicación sistémica con efectos secundarios oculares, antiVEGF sistémicos, AINEs en los 7 días previos, corticoides tópicos más de 3 días en los 6 meses previos o con otras enfermedades oculares. Los pacientes recibieron 0.5mg de ranibizumab intravítreo con una pauta consistente en una inyección inicial seguido por inyecciones mensuales según necesidad en

función de la presencia de alteración de la OCT, la AV o la AGF (ver algoritmo de retratamiento, figura 10).

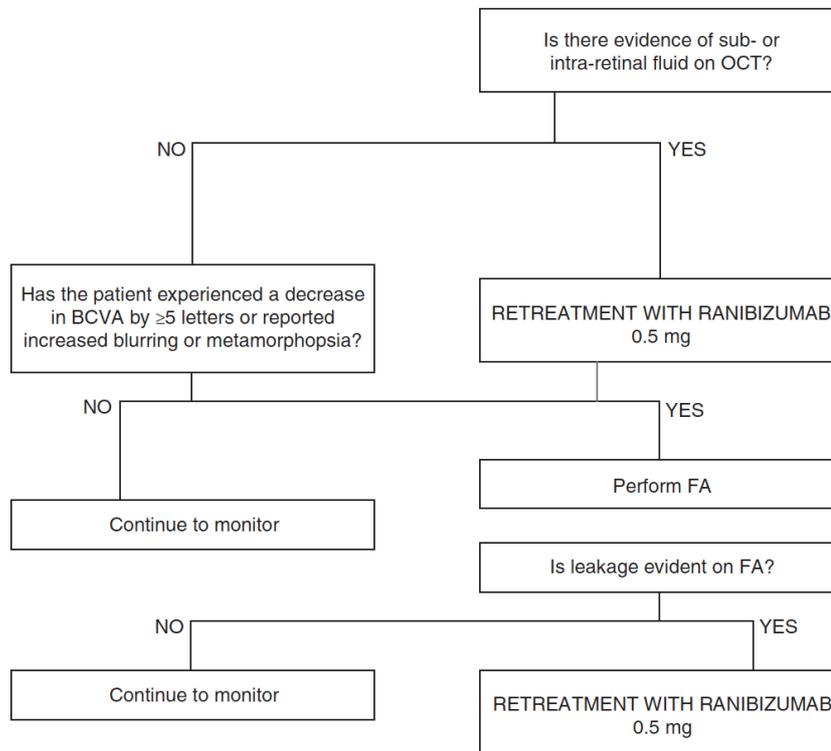


Figura 10. Algoritmo de tratamiento del estudio REPAIR. Extraída de *Tufail A, Patel PJ, Sivaprasad S et al. (2013): Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. Eye (Lond). 27(6):709-715.*

El objetivo primario era evaluar el cambio de AV a los 12 meses de seguimiento. Los objetivos secundarios fueron evaluar los resultados de AV a 6 meses, el grosor retiniano a 6 y 12 meses, el tiempo hasta el primer retratamiento, el número total de inyecciones, el cambio en tamaño y morfología de la NVC a los 6 y 12 meses y valorar la seguridad de IVR. A los 6 meses, se realizó un análisis intermedio con 48 ojos y se observó que el 91.7% eran pacientes caucásicos, el 72.9% eran mujeres, el 75% menores de 65 años, la edad media fue 56.8 +/- 14.39, el 66.7% presentaban NVC subfoveal y

de media había estado presente durante los 1.8 meses previos. La AV mejoró 12.2 +/- 14.6 letras de media y el grosor retiniano disminuyó 108 +/- 109 μm .

Se necesitaron de media 2.9 inyecciones (Tufail et al., 2013).

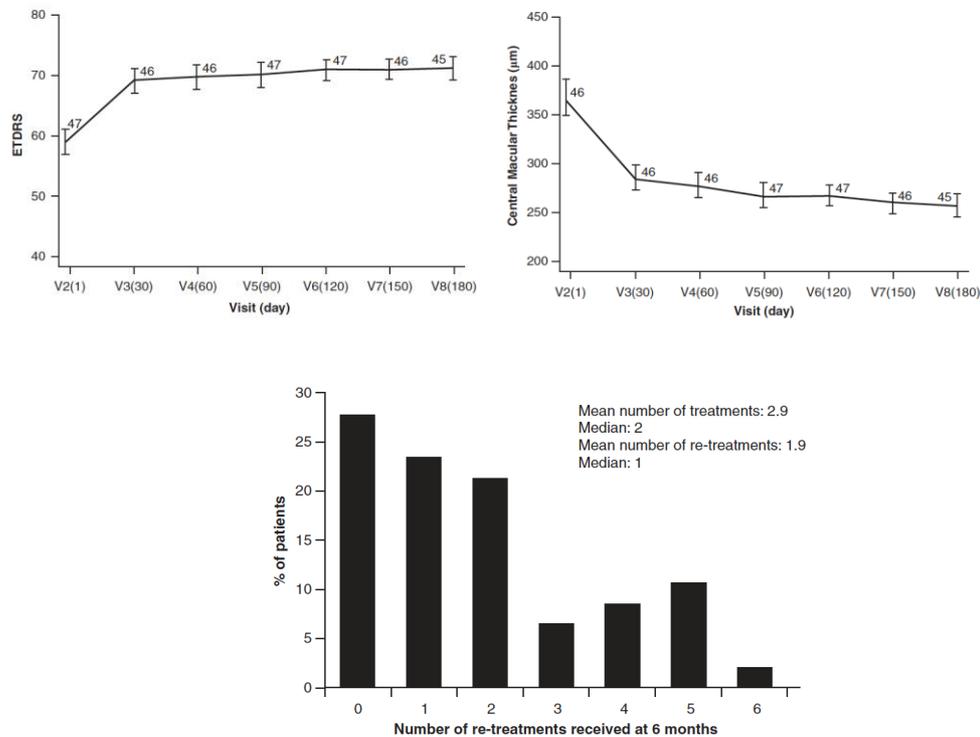


Figura 11. Resultados de agudeza visual, grosor macular central y retratamiento a los 6 meses.

Extraída de Tufail A, Patel PJ, Sivaprasad S et al. (2013): *Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. Eye (Lond). 27(6):709-715.*

A los 12 meses, se analizaron los 65 ojos y se observó que el 90.8% eran pacientes caucásicos, el 70.8% eran mujeres, la edad media fue 55.5 años, el 66.2% presentaban NVC subfoveal y de media había estado presente durante los 1.8 meses previos. La AV mejoró 13.8 +/- 14 letras de media y el grosor retiniano disminuyó 135 +/- 134 μm . Se necesitaron de media 3.6 inyecciones (Tufail et al., 2013).

RADIANCE: Ranibizumab and PDT (verteporfin) evaluation in myopic choroidal neovascularization (clinicaltrials.gov: NCT01217944).

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de ranibizumab 0.5 mg, guiado por estabilización de la AV o criterios de actividad de la enfermedad, en comparación con la TFD con verteporfina en pacientes con NVCm. Es un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado activamente, de 12 meses de duración. Se incluyeron 277 pacientes con discapacidad visual debida a NVCm, mayores de 18 años, con diagnóstico de NVCm activa, con más de 6 dioptrías negativas, más de 26 mm de longitud axial, cambios en fondo de ojo compatibles con MP, exudación activa, presencia de líquido sub o intrarretiniano o engrosamiento retiniano central. Debían presentar NVC subfoveal, juxtafoveal con afectación central, extrafoveal con afectación central o del margen papilar con afectación central, la AV debía estar entre 24 y 78 letras ETDRS y la pérdida de AV debía estar exclusivamente debida a la NVC. Se excluyeron aquellos pacientes con historia de accidente cerebrovascular, tratamiento láser macular, tratamiento con corticoides intraoculares, cirugía en los 3 meses previos, TFD, hipersensibilidad a ranibizumab a verteporfina o a drogas similares, NVC de otro origen, presencia de inflamación o infección activas intra o periorbitales, neovascularización iridiana, PIO superior a 25 mmHg, embarazos o mujeres en periodo de lactancia. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos (2:2:1):

- Grupo 1 (n=106): Tratamiento con ranibizumab 0.5 mg guiado por estabilización de la AV. Recibieron IVR en el día 1 y posteriormente mensualmente según criterio de estabilización de la AV.

- Grupo 2 (n=116): Tratamiento con ranibizumab 0.5 mg guiado por actividad de la enfermedad. Recibieron IVR en el día 1 y posteriormente mensualmente según criterio de actividad de la enfermedad.
- Grupo 3 (n=55): Tratamiento con TFD con verteporfina. Recibieron tratamiento con TFD en el día 1 y posteriormente tratamiento según actividad de la enfermedad a partir de los 3 meses con TFD o IVR a criterio del investigador.

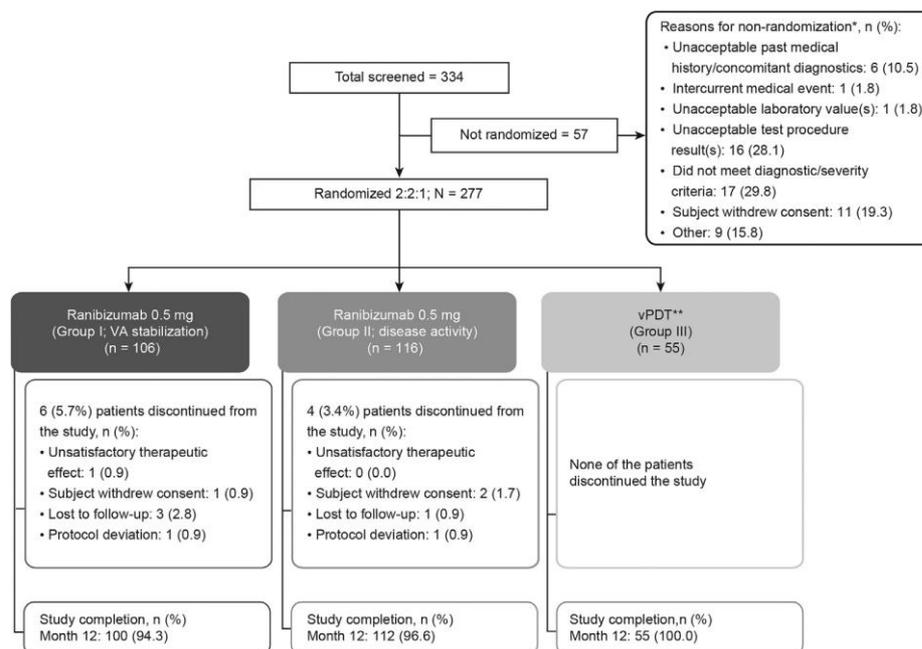


Figura 12. Disposición de los pacientes estudio RADIANCE. Extraída de *Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G et al. (2014): RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology. 121(3):682-692.e2.*

El objetivo primario del estudio fue demostrar la superioridad de ranibizumab 0.5 mg guiado por estabilización de la AV y/o criterios de actividad de la enfermedad frente a TFD a los 3 meses. Como objetivos secundarios se quiso estudiar la no inferioridad de ranibizumab 0.5 mg guiado por criterios de actividad frente a criterios de estabilización de la AV a los 6 meses. Los resultados obtenidos demostraron que el tratamiento con ranibizumab guiado tanto por estabilización de la AV como por actividad de la enfermedad fue superior al tratamiento con TFD basándose en el cambio de la AV entre el mes 1 y 3. El grupo 1 mejoró 10.5 letras ETDRS de media, el grupo 2, 10.6 y el grupo 3, 2.2 letras ($p < 0.0001$).

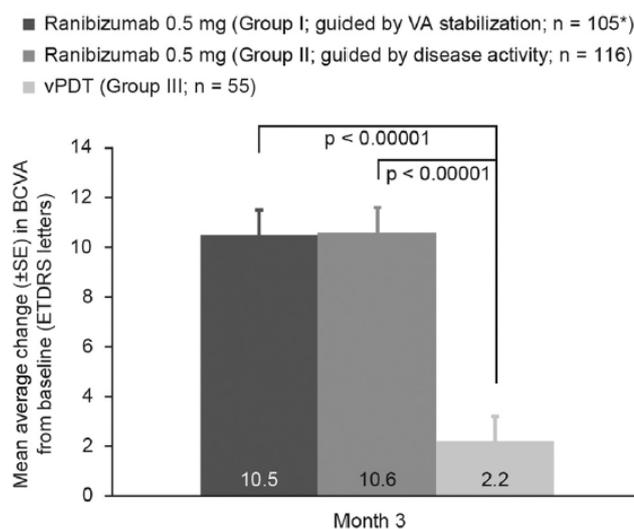


Figura 13. Mejoría de la agudeza visual en los diferentes grupos del estudio RADIANCE. Extraído de Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G et al. (2014): RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 121(3):682-692.e2.

El tratamiento con ranibizumab guiado por actividad de la enfermedad no fue inferior al guiado por la estabilización de la AV. La mejoría de AV fue

significativa en ambos grupos. El cambio medio de la AV desde el comienzo hasta el mes 12 fue mejor para los pacientes tratados con ranibizumab.

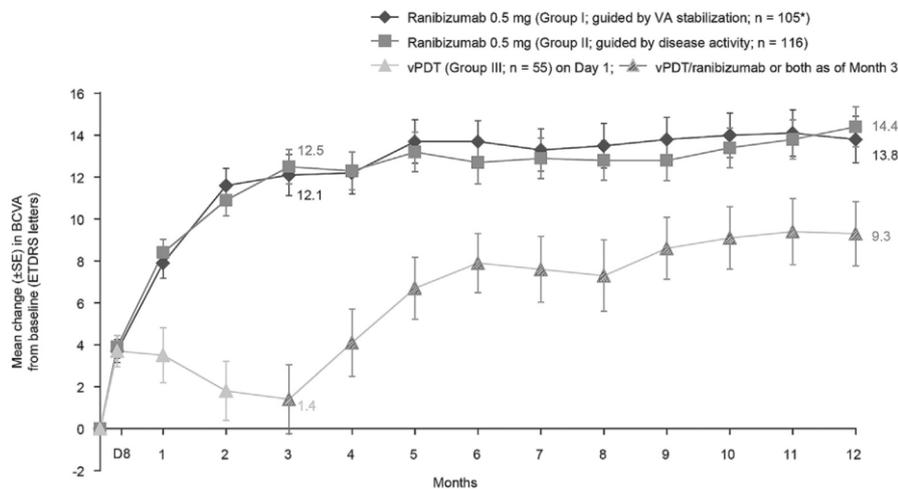


Figura 14. Mejoría de la agudeza visual a 12 meses en el estudio RADIANCE. Extraída de *Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G et al. (2014): RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Ophthalmology. 121(3):682-692.e2.*

Los pacientes recibieron una mediana de 4 inyecciones en el grupo 1 y 2 inyecciones en los grupos 2 y 3 en los 12 meses de seguimiento. En conclusión, el tratamiento con ranibizumab, con independencia de los criterios de retratamiento, es superior en ganancia de AV al tratamiento con TFD hasta el mes 3. El tratamiento con ranibizumab guiado por criterios de actividad de la enfermedad no fue inferior. A los 12 meses el tratamiento con ranibizumab fue eficaz y bien tolerado en pacientes con NVCm (Wolf et al., 2013). Recientemente se ha publicado un subanálisis del estudio RADIANCE sobre etnia, edad y características oculares en la eficacia de ranibizumab en el tratamiento de la NVCm. Se concluyó que se observaron mejorías numéricamente mayores y un menor número de inyecciones en pacientes

asiáticos frente a los caucásicos. Se observó además que los que tenían una peor AV inicial, ganaban más que los que tenían mejor AV, aunque probablemente esto se deba a un “efecto techo”, que se ha observado también en otras patologías, tales como el edema macular diabético (Holz et al., 2016).

LUMINOUS: Study to Observe the Effectiveness and Safety of Ranibizumab Through Individualized Patient Treatment and Associated Outcomes. Observe the effectiveness and safety of ranibizumab in real life setting (NCT01318941).

El objetivo de este estudio es describir la efectividad y seguridad a largo plazo, patrones de tratamiento y calidad de vida reportada por los pacientes tratados con ranibizumab en todas sus indicaciones aprobadas. Se trata de un estudio prospectivo observacional de cohortes. Este estudio ya ha sido completado, pero todavía no se han publicado sus resultados.

MYPATHWAY: Estudio descriptivo retrospectivo sobre el manejo de pacientes miopes magnos con y sin neovascularización coroidea (NVC) miópica seguidos por el retinólogo. Estudio Mypathway.

El objetivo de este estudio era describir el manejo de los pacientes miopes magnos con NVCm. Se trata de un estudio observacional, de cohortes retrospectivo de revisión de historias clínicas y transversal, multicéntrico y nacional. Este estudio concluyó que la NVCm implica mayores costes médicos que los pacientes afectados de MP. Además, los pacientes con NVCm tienen una mayor necesidad de atención y dispositivos de asistencia, y un mayor impacto

de la enfermedad en la productividad de su trabajo (Balañá et al., 2015; Ruiz-Moreno et al., 2016)

Además de estos grandes estudios, se han realizado multitud de publicaciones de menor volumen acerca del tratamiento con IVR para la NVCm, obteniendo resultados positivos, similares a los de los grandes estudios (Silva et al., 2008; Lai et al., 2009). También se discutió en varios estudios la pauta de tratamiento, sobre todo la necesidad de dosis de carga (Monés et al., 2009; Silva et al., 2010; Calvo-Gonzalez et al., 2011) y se llegó a la conclusión de que no se observaban diferencias significativas en resultados de AV entre ambos, pero sí en el número de tratamientos (Kung et al., 2014) y que la decisión debe ser individualizada (Iacono et al., 2015).

También se han realizado estudios comparativos entre el tratamiento con IVR y el hasta entonces indicado tratamiento con TFD. Un meta-análisis en el que se analizaron 5 estudios con 349 ojos demostró que los resultados de AV son significativamente mejores con antiVEGF que con TFD (Zhou et al., 2014).

En múltiples estudios, se observó que con el tratamiento con IVR, aquellos pacientes tratados con TFD previamente no mejoraban significativamente (Silva et al., 2010), generalmente secundario a la aparición de ACR (Parravano et al., 2014).

También ha sido estudiada la combinación del tratamiento con TFD e IVR, con el objetivo principal de reducir el número de inyecciones intravítreas, sin embargo, se observó que el tratamiento con IVR era superior al tratamiento con TFD y al tratamiento combinado (Yoon Ju et al., 2010).

En 2009, Cohen et al. revisaron el tratamiento de la NVCm según los estudios publicados en ese momento y, pese a que todavía no se había realizado ningún estudio comparativo prospectivo controlado, el tratamiento intravitreo con ranibizumab o bevacizumab se podía considerar como el tratamiento de primera línea para NVCm sub o yuxtafoveal.

Multitud de otros estudios de menor importancia han sido publicados con los resultados de este tratamiento, que se encuentran recogidos en la tabla 3 (Anexos 2).

3.6.2.3.4 Aflibercept

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante consistente en porciones de los dominios extracelulares de receptores de VEGF humanos tipo 1 y 2 fusionados a la Fc de una IgG humana. Esta sustancia se une al VEGF-A y puede también unirse al factor de crecimiento placentario (PIGF). Este fármaco tiene indicación aprobada por la EMA para el tratamiento de la NVCm.

MYRROR: VEGF Trap-Eye in Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia (mCNV) (NCT01249664).

Se trata de un ensayo en fase III, multicéntrico aleatorizado, doble ciego, placebo-control, internacional. Se estudiaron 122 pacientes randomizados 3:1 a tratamiento con aflibercept (n=91) o a tratamiento placebo (n=31). A la semana 24, los pacientes tratados con aflibercept habían ganado 12.1 letras ETDRS, mientras que los pacientes control habían perdido 2 letras de media. A partir de la semana 24 los pacientes del grupo sham podían recibir aflibercept, por lo que en los resultados a 48 semanas, los pacientes con aflibercept habían

ganado 13.5 letras, mientras que los controles 3.9 letras. El engrosamiento retiniano se redujo acompañando a la ganancia de AV. Aflibercept se mostró efectivo para el tratamiento de la NVCm (Ikuno et al., 2015).

Tras este ensayo, se han publicado otros estudios de menor calibre para la valoración de los resultados a largo plazo. Así se observó una mejoría significativa a los 18 meses, que fue mayor en menores de 50 años, necesitando además menor número de inyecciones. Concluyeron también que no era necesario realizar dosis de carga (Bruè et al., 2016; Pece, 2016).

4. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica diagnóstica de gran utilidad en el estudio de las diferentes estructuras del ojo. Se trata de una técnica no invasiva, que clásicamente ha sido utilizada para el estudio de la retina y del nervio óptico, aunque más recientemente ha comenzado a utilizarse para la valoración de las estructuras del polo anterior. En este texto, nos centraremos en sus características en el estudio de la retina.

4.1 Principios generales

La OCT es un método de imagen análogo a los ultrasonidos, pero que, en lugar de ondas de sonido, mide ondas de luz reflejadas sobre las diferentes estructuras. La luz que llega a un tejido puede ser transmitida, absorbida, dispersada o reflejada. Cuando la luz es transmitida, se propaga sin cambios hacia tejidos más profundos; cuando se absorbe, es eliminada por completo del rayo incidente; cuando se dispersa, sufre un cambio de dirección. La capacidad de reflexión de una estructura consiste en la proporción de luz incidente que es directamente reflejada, siendo esta la que compone la señal de la OCT.

En esta técnica, se utiliza una fuente de luz que se refleja en el tejido de interés y otra fuente de luz que se refleja en un brazo de referencia y se combina la información obtenida de ambas fuentes de luz. Así pues, la interferencia de las ondas de luz obtenidas de la reflexión sobre los tejidos, sobre las ondas del haz de referencia, cuya amplitud de onda y retraso son conocidos, permite medir las reflectividades de las diferentes estructuras retinianas (Sull et al., 2010).

La coherencia de la luz es la capacidad de dos ondas luminosas para interferir entre sí, cuando coinciden en el tiempo y en una misma región del espacio. La OCT se obtiene a través de un interferómetro de baja coherencia, que está compuesto por un emisor de luz monocromática y coherente, un divisor de haces que envía parte de la luz a un espejo de referencia y otra al tejido a estudio y un interferómetro que mide la diferencia de tiempo entre los haces de luz reflejados en el espejo de referencia o en el tejido a estudio. Una de las principales diferencias entre los diferentes tipos de dispositivos de OCT es que el espejo de referencia sea fijo o móvil. Los dispositivos de OCT han ido evolucionando para progresivamente obtener imágenes de mayor resolución.

4.2 OCT de dominio temporal (Time Domain-OCT, TD-OCT)

En los primeros sistemas de OCT, los patrones de interferencia generados variaban en una función de tiempo, empleando por un espejo móvil en el brazo de referencia, motivo por el cual se les conoce como sistemas de OCT de dominio temporal (Drexler et al., 2008). Las TD-OCT tienen una velocidad de captura de imágenes de 400 scans en modo A por segundo y una resolución axial de 8-10 μm .

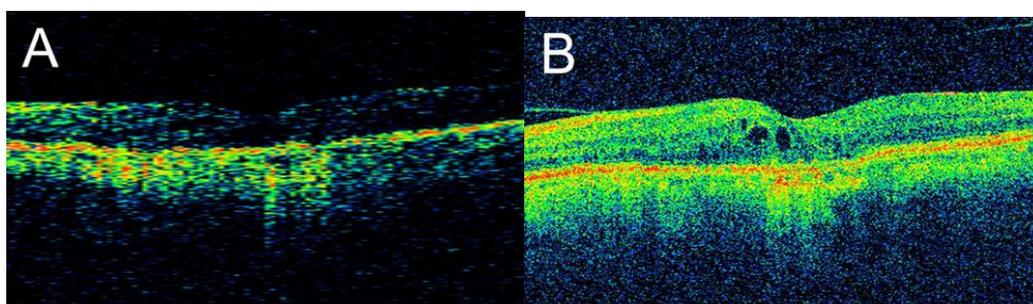


Figura 15. Diferencia de imagen de TD-OCT (A) y SD-OCT (B). Extraído de Zarranz-Ventura J, Keane PA. (2014): *Bases y sistemas de tomografía óptica de coherencia*. *Annals d'oftalmología*. Epub.

4.3 OCT de dominio espectral (Spectral Domain-OCT, SD-OCT)

Posteriormente se diseñaron otro tipo de dispositivos basados en patrones de interferencia que se miden como una función de frecuencia, empleando un espectrómetro que sigue el principio de Fourier, recibiendo por ello el nombre de “dominio espectral” (spectral domain), en ocasiones, también ha sido llamado “Fourier domain”. La principal ventaja de este mecanismo es una velocidad de captura de imágenes superior, debido a que eliminan la necesidad de mover físicamente un espejo de referencia. Las SD-OCT tienen una velocidad de captura de imágenes de 20000-52000 scans en modo A por segundo. Este aumento de velocidad permite tomar un número mayor de scans en menor tiempo, permitiendo una mejor resolución de las imágenes y el escaneo de un área mayor de la retina (6 x 6 mm). Tienen una resolución axial de 5-7 μm .

Algunos procedimientos han permitido la mejora de estas imágenes de OCT para una mejor definición de las estructuras coroideas, tales como mejora en la profundidad de la la obtención de imágenes (enhanced depth imaging, EDI), que se basa en centrar las estructutras coroideas en el punto de mayor sensibilidad del análisis (Spaide et al., 2008) y el promediado de las imágenes obtenidas, reduciendo las irregularidades de la imagen para que esta sea más definida (Manjunath et al., 2012).

4.4 OCT de longitud de onda larga (Swept Source – OCT, SS-OCT)

En este método, se utiliza un láser cuya frecuencia es ajustable como fuente de luz. En estos dispositivos, aumenta todavía más la velocidad de adquisición de imágenes, alcanzando 100.000 scans en modo A por segundo. Esta mayor

velocidad, permite también tomar áreas todavía mayores de tejido, de 12 x 9 mm por ejemplo. Se están desarrollando nuevos dispositivos de SS-OCT que permitirían alcanzar los 6700000 scans en modo A por segundo, utilizando un láser de haz dual de dominio Fourier en modo fijo (Fourier-domain mode-locked) (Reznicek et al., 2014). Los sistemas SS-OCT están capacitados para incorporar fuentes de luz de longitud de onda larga (long-wavelength OCT light sources), lo que permite una mayor penetración de la luz para la visualización de estructuras más profundas (Keane et al., 2011).

4.5 Anatomía de la retina por OCT

Conforme la calidad de las imágenes de OCT ha ido mejorando, ha sido posible discernir cada vez más líneas de distinta reflectividad que se corresponden con las diferentes capas histológicas de la retina.

Recientemente, con el objetivo de homogeneizar la terminología en las publicaciones científicas relacionadas con la OCT y la retina, se formó un grupo de expertos que publicó la actual nomenclatura internacional de las capas de la retina en OCT (International Nomenclature for Optical Coherence Tomography Panel) (Staurenghi et al., 2014).

De esta forma, la descripción actual de las capas de la retina por OCT desde la parte más interna a la más externa es:

1. Hiperreflectiva - Cortical Vitrea posterior
2. Hiporreflectivo - Espacio pre-retiniano
3. Hiperreflectiva - Capa de fibras nerviosas
4. Hiporreflectiva - Capa de células ganglionares
5. Hiperreflectiva - Capa plexiforme interna

6. Hiporreflectiva - Capa nuclear interna
7. Hiperreflectiva - Capa plexiforme externa
8. Hiporreflectiva - Capa de fibras de Henle (mitad interna)
- Capa nuclear externa (mitad externa)
9. Hiperreflectiva - Membrana limitante externa
10. Hiporreflectiva - Zona mioide de los fotorreceptores
11. Hiperreflectiva - Zona elipsoide de los fotorreceptores
12. Hiporreflectiva - Segmentos externos de los fotorreceptores
13. Hiperreflectiva - Interdigitación conos-EPR
14. Hiperreflectiva - Complejo EPR-Membrana de Bruch (puede separarse en ciertas circunstancias clínicas)
15. Capa fina de reflectividad moderada en la coroides interna – Coriocapilar
16. Capa gruesa de estructuras redondeadas u ovaladas de límites hiperreflectivos y contenido hiporreflectivo en la coroides media – Capa de Sattler
17. Capa gruesa de estructuras ovaladas de límites hiperreflectivos y contenido hiporreflectivo en la coroides externa - Capa de Haller
18. Zona en la coroides externa con marcado cambio de textura con estructuras grandes circulares u ovoideas y región homogénea de reflectividad variable – Unión Esclero-coroidea.

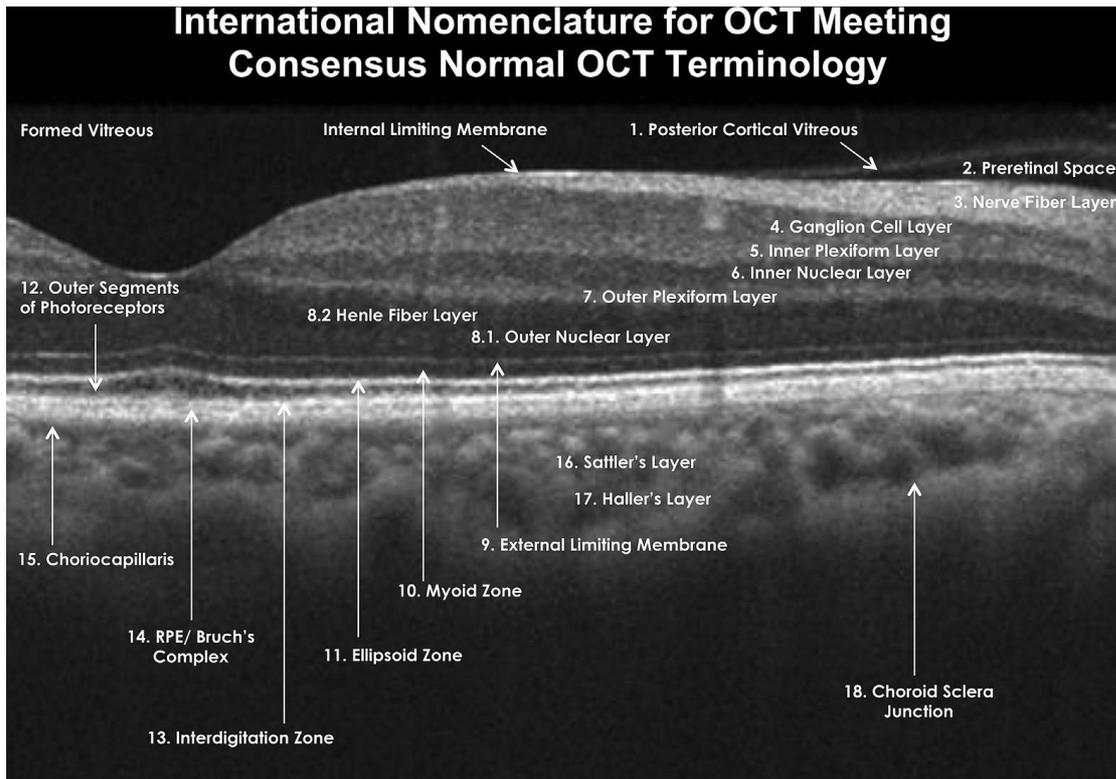


Figura 16. Nomenclatura internacional de las estructuras maculares observadas en Tomografía de Coherencia Óptica, imagen obtenida con Heidelberg Spectralis. Extraída de *Starengi G, Sadda S, Chakravarthy U et al. (2014): Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography. Ophthalmology. 21(8):1572-1578*

4.6 OCT en alta miopía

Debido a la excesiva elongación de los tejidos oculares que aparece en los ojos afectados de MP, las diferentes estructuras de la retina y coroides se ven adelgazadas y estiradas, lo que aportará diferencias características a la OCT del alto miope.

4.6.1 Estafiloma posterior y maculopatía traccional

El estafiloma posterior es una característica que se encuentra frecuentemente en los ojos con MP, y es más frecuente a mayor LA y mayor edad (Hsiang et al., 2008). Curtin et al. (1970) realizaron una clasificación de los diferentes tipos de estafilomas en función de su localización, describió 10 tipos.

La presencia de estafiloma posterior confiere un mayor riesgo de presentar lesiones maculares, tales como la NVCm, la ACR, foveosquiasis o agujeros maculares (Curtin et al., 1970), patología que podremos observar en la OCT macular de estos pacientes.

La foveosquiasis miópica aparece en un 9-34% de casos de pacientes con MP y estafiloma posterior (Benhamou et al., 2002; Panozzo et al., 2004), es debida a mecanismos de tipo traccional debido a la incongruencia entre los tejidos vasculares, retinianos y los coroides y esclerales (Ikuno et al., 2005).

Esta patología, en la OCT macular aparece como un engrosamiento retiniano debido a un estiramiento de las diferentes estructuras con separación de diferentes capas de la retina externa o interna. Estas separaciones provocan la aparición de espacios hiporreflectivos con formaciones columnares que podrían corresponder con las células de Müller junto con células nerviosas estiradas en las retinosquiasis de la retina interna y en las fibras de Henle en la afectación externa. La tracción también puede llegar a provocar una separación de los fotorreceptores del EPR y contribuir a la formación de un agujero macular lamelar (Gaucher et al., 2007) o completo (Benhamou et al., 2002).

Otra de las patologías que nos podemos encontrar es la presencia de agujero macular miópico. Esta patología puede o no desembocar en un desprendimiento de retina.

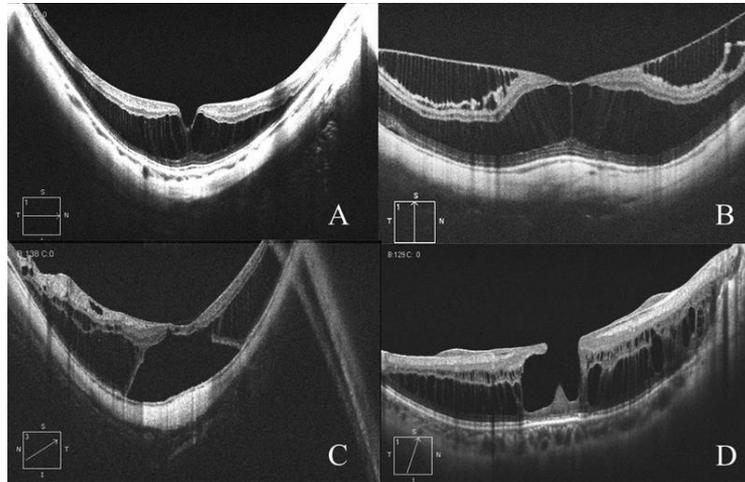


Figura 17. Retinosquisis macular. Extraído de Mateo C, Gómez-Resa M. (2014): *Tomografía de coherencia óptica en alta miopía. Annals d'oftalmologia. Epub.*

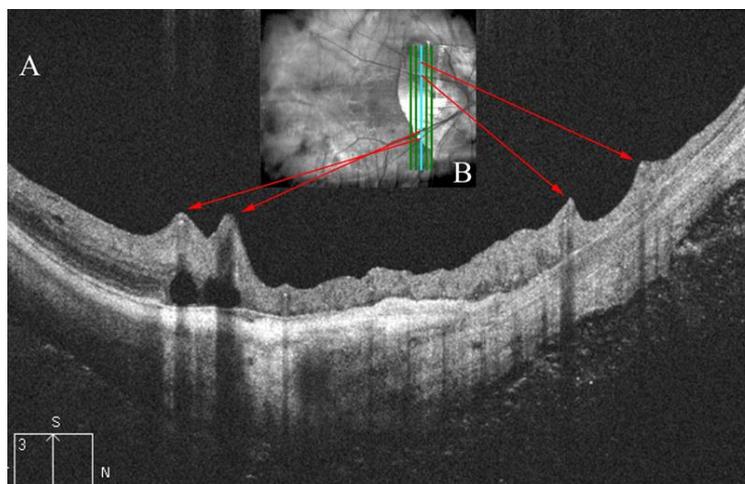


Figura 18. Tracción de la retina externa por la rigidez vascular. Extraído de Mateo C, Gómez-Resa M. (2014): *Tomografía de coherencia óptica en alta miopía. Annals d'oftalmologia. Epub.*

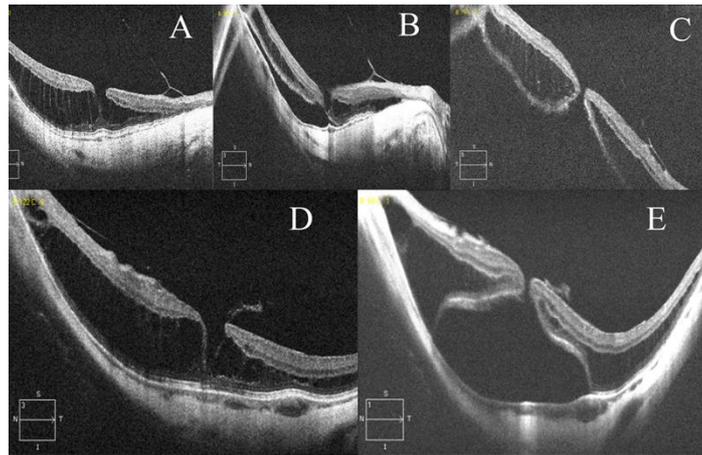


Figura 19. Agujero macular. Extraído de Mateo C, Gómez-Resa M. (2014): *Tomografía de coherencia óptica en alta miopía. Annals d'oftalmologia. Epub.*

4.6.2 Atrofia coriorretiniana (ACR)

La presencia de atrofia coriorretiniana es también frecuente en las imágenes de OCT de pacientes con MP o con NVCm. Se observa como un adelgazamiento de la retina, con ausencia de las capas externas de la misma, junto con atrofia del EPR y de la coroides subyacente, produciendo un aumento de hiperreflectividad a nivel escleral.

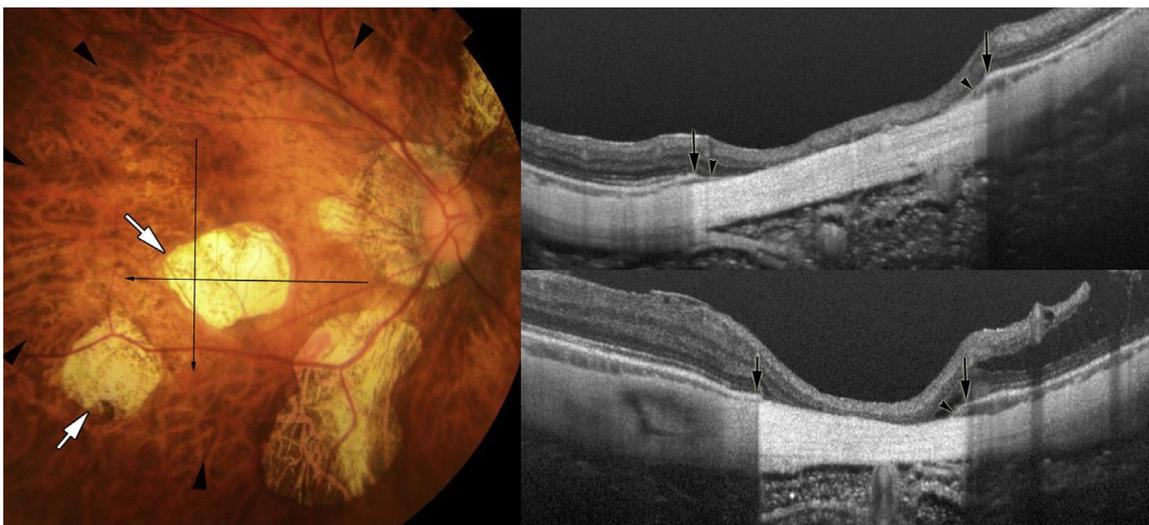


Figura 20. Atrofia coriorretiniana. Extraída de Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. (2016): *Macular Bruch membrane holes in highly myopic patchy chorioretinal atrophy. Am J Ophthalmol- 166:22-28*

4.6.3 Neovascularización coroidea

La NVCm en la OCT se observará como una elevación hiperreflectiva a nivel de la retina externa de bordes mal definidos, en ocasiones puede asociar fluido intra o subretiniano, y distorsión de las capas más externas de la retina. Franqueira la describió como hiperreflectividad subfoveal sin recubrimiento de aspecto similar a una cicatriz fibrovascular (Franqueira et al., 2012). Introini et al. (2012) describen las características de OCT que se correlacionan con actividad de la NVC valorada por AGF. Demostraron que la NVCm se relaciona raramente con fluido y que los cambios de la retina externa (tales como la lesión hiperreflectiva con bordes difusos y núcleo altamente reflectivo por encima de la EPR y la línea ISOS ausente o alterada) parecen más útiles que el grosor retiniano en la evaluación de la actividad de la NVCm. Estas alteraciones de la retina externa mostraron buena sensibilidad y especificidad comparadas con la AGF (hasta entonces el gold standard) y puede ser considerada una herramienta diagnóstica alternativa a la AGF en la monitorización de la NVCm. Observaron que la desaparición de los bordes difusos de la NVC se asoció al cese de la fuga en la AGF, dejando a veces simplemente un engrosamiento del EPR que podría corresponder a una hiperplasia reactiva del EPR. Establecen, de todos modos, que este estudio tiene limitaciones dado el pequeño número de ojos (22) y el corto periodo de seguimiento (2 meses).

Más recientemente, Milani P et al. (2014) realizaron un estudio sobre 25 ojos con NVCm naive y describieron sus características en OCT: Observaron que la NVC era hiperreflectiva en el 88% de los casos, que había ausencia de la membrana limitante externa en el 88%, que había engrosamiento retiniano en

el 83%, que se observaba una sombra sobre la coroides en el 86%. Especulan algún tipo de hiperplasia del EPR tras la formación de la NVCm, que explicaría la silueta y morfología de la NVCm que podría parecerse a la NVC oculta, en la que la mayoría del EPR está intacto y no permite el crecimiento de nuevos vasos hacia la retina neurosensorial (Liakopoulos et al., 2008), también se ha observado en modelos animales que el EPR intenta de forma natural contener el complejo neovascular mostrando una tendencia a proliferar alrededor de la NVC (Miller et al., 1986).

Battaglia Parodi et al. (2015) estudiaron también la NVCm naive con OCT y observaron que la actividad se puede ver como fluido subretiniano, intrarretiniano o como borramiento de la MLE. Según sus resultados, el 100% de las NVCm confirmadas por AGF tenían borramiento de la MLE, por lo que sería el indicador más fiable en OCT para valorar la actividad de la NVC. El fluido subretiniano apareció en el 46% de los pacientes y el intrarretiniano en el 40%. La mayoría de los pacientes, tras la primera inyección, recuperaron la integridad de la MLE. El borramiento se especula que puede ser porque la exudación cambie las propiedades ópticas de la MLE o que se produzca un cambio bioquímico por las alteraciones metabólicas secundarias a la angiogénesis

Bruyère et al. (2015) estudiaron 31 ojos con NVCm y tratamiento antiVEGF y vieron que la regresión de la exudación subretiniana hiperreflectiva resultó en una lesión bien delimitada, hiperreflectiva con bordes bien definidos como una cáscara y que, según los autores, se corresponde con fibrosis.

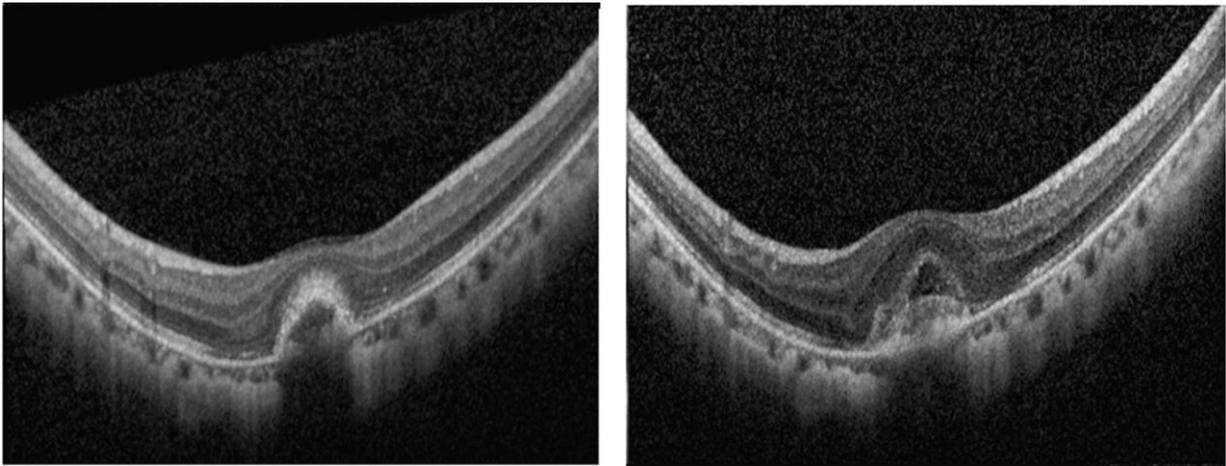


Figura 21. Neovascularización coroidea miópica. Extraída de Ng DS, Cheung CY, Luk FO et al. (2016): *Advances of optical coherence tomography in myopia and pathologic myopia*. *Eye (Lond)*. 30(7):901-916.

Se han realizado además comparaciones entre los hallazgos tomográficos de pacientes con NVCm y con DMAE neovascular. Así Keane et al. (2008) estudió, mediante estudio con TD-OCT, 21 pacientes con MP y 43 con DMAE neovascular y describió que la retina neurosensorial tenía significativamente menor volumen en MP que en DMAE; que el fluido subretiniano era menor en MP, aunque no de forma significativa, que el tejido neovascular subretiniano era menor en la MP, aunque tampoco de forma significativa y que la aparición de desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) era marcada y significativamente menor en MP, donde prácticamente no se encontraba.

Ohno-Matsui et al. (2016) han descrito recientemente en la OCT la presencia de defectos de la membrana de Bruch maculares que se asocian a la NVCm y que consituye una zona de falta de fotorreceptores, lo que supone un escotoma absoluto y tiene importancia en el pronóstico visual. La prevalencia de estas alteraciones podría ser menor en NVCm tratadas con tratamiento médico intravítreo. Posteriormente publicaron que habían observado estos defectos

también en pacientes con atrofia coriorretiniana parcheada, pero sin NVCm, por lo que concluyen que probablemente se trate de un hallazgo común en las lesiones retinianas asociadas a la MP.

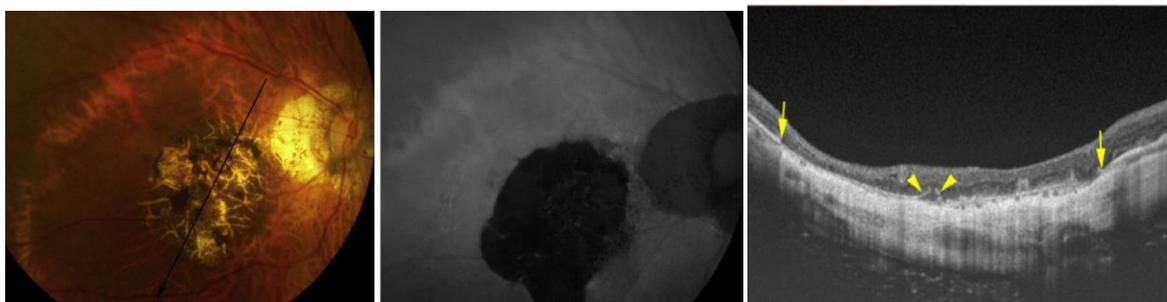


Figura 22. Agujeros de la membrana de Bruch. Extraído de *Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. (2016): Macular Bruch membrane holes in choroidal neovascularization-related myopic macular atrophy by swept-source optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 162:133-139.*

4.6.4 Coroides

La coroides de los miopes altos se encuentra adelgazada, se ha visto que la circulación coroidea también está reducida, este grosor disminuido se ha visto además que es menor en caso de NVCm (Silva, 2012; El Matri et al., 2012).

La coroides ha sido evaluada mediante la OCT, particularmente gracias a la tecnología EDI. El grosor coroideo medio en ojos sanos es de $287 \pm 76 \mu\text{m}$ (Heidelberg spectralis) (Margolis et al., 2009), $272 \pm 81 \mu\text{m}$ (Zeiss Cirrus) (Manjunath et al., 2010).

Se ha estudiado el grosor coroideo de pacientes con MP con EDI OCT y se ha descrito que el grosor subfoveal medio es de entre 93 y $200 \mu\text{m}$. Observaron además que dicho grosor se correlaciona negativamente con la edad (Margolis

et al., 2009; Fujiwara et al., 2009; Ikuno et al., 2009; Nishida et al., 2012; El Matri et al., 2012; Farinha et al., 2013; Ikuno et al., 2013), el error refractivo (Margolis et al., 2009; Fujiwara et al., 2009; El Matri et al., 2012) y la historia de NVC, siendo en estos pacientes aun menor el grosor coroideo (El Matri et al., 2012; Wang et al., 2015). Tras análisis de regresión, calcularon que el grosor disminuía $12.7 \mu\text{m}$ por cada década y $8.7 \mu\text{m}$ por cada dioptría (Fujiwara et al., 2009).

La LA también se ha relacionado con el grosor coroideo (Ikuno et al., 2009; Fujiwara et al., 2009; Ikuno et al., 2010; Li et al., 2011; Nishida et al., 2012; Shin et al., 2012; Wang et al., 2012; Wang et al., 2013; Ikuno et al., 2013; Wang et al., 2015), observándose que por cada milímetro que aumenta la LA, el grosor disminuye de media $25.9 \pm 2.1 \mu\text{m}$. Además, el patrón de grosor coroideo cambia respecto a controles normales, siendo más grueso a nivel temporal, subfoveal y nasal por este orden (Flores-Moreno et al., 2013).

El adelgazamiento extremo de la coroides ($<20\mu\text{m}$) es compatible con buena AV (20/40 o mejor) y no se observa una reducción progresiva del grosor durante el seguimiento, los autores postulan que probablemente sea debido a haber alcanzado un “techo de adelgazamiento”. Describen el término “leptochoroid” en contraposición a la paquicoroides que ya ha sido descrita. La leptocoroides aparecería en MP y en atrofia coroidea asociada a la edad (ARCA) (Pang et al., 2014). Se ha observado que la AV desciende con el descenso del grosor coroideo subfoveal, tanto en pacientes con MP como en ojos emétopes (Nishida et al., 2012; Wang et al., 2012; Ho et al., 2013).

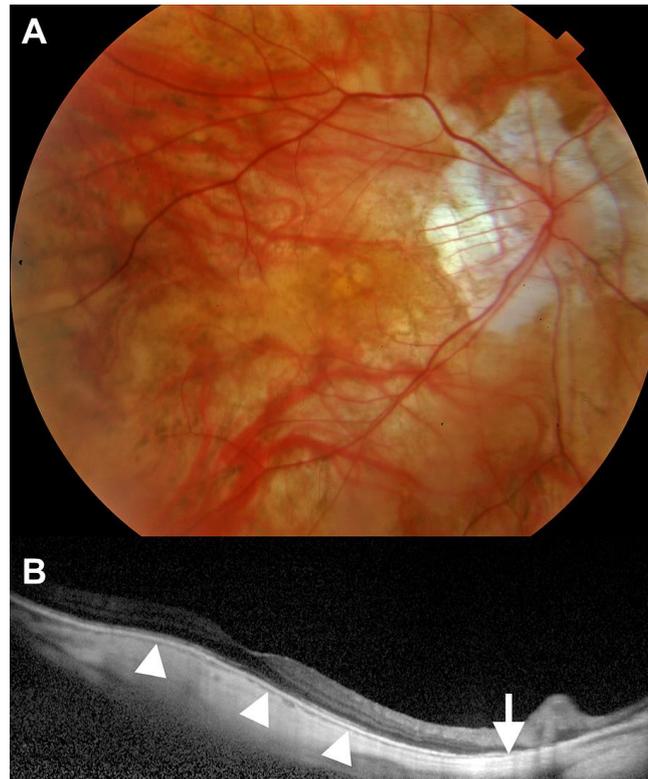


Figura 23. Grosor coroideo en miopía patológica. Extraído de Mrejen S, Sapide RF. (2013): *Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. Surv Ophthalmol. 58(5):387-429.*

Como factor pronóstico de respuesta al tratamiento, se estudiaron 52 ojos con NVC tratada con antiVEGF y se observó que la coroides era más fina en pacientes con recurrencias tras el primer tratamiento. La Odds ratio ajustada era de 9.1 para la resolución de la NVC si la coroides tenía un espesor mayor de 49 μm y de 5.6 para la recurrencia en 1 año si el espesor era menor o igual a 47.5 μm (Ahn et al., 2013).

El VEGF induce dilatación vascular y aumenta el flujo sanguíneo de los tejidos, por lo que su inhibición podría producir constricción vascular y llevar al adelgazamiento coroideo, de forma que algunos estudios han analizado si existen cambios en el grosor coroideo tras el tratamiento con antiangiogénicos.

El adelgazamiento en el grosor coroideo tras el tratamiento con inyecciones de ranibizumab ya ha sido observado en DMAE (Yamazaki et al., 2012). Así, Sayanagi et al. (2011) observaron adelgazamiento coroideo subfoveal transitorio tras inyecciones de bevacizumab en NVCm. Ellabban et al. (2012) estudiaron el grosor coroideo tras el tratamiento con ranibizumab intravítreo en 60 pacientes con NVC, 20 de los cuales tenían NVCm y no se observó un cambio significativo del grosor coroideo ni 1 mes tras el primer tratamiento ni en el seguimiento final, tanto en general, como concretamente en la NVCm (cambio de $53.6 \pm 38.2 \mu\text{m}$ a $51.9 \pm 38.2 \mu\text{m}$).

Ahn et al. (2015) también han observado cambios en el grosor coroideo subfoveal tras el tratamiento con antiVEGF, disminuyendo el mismo tras el tratamiento y presentando aumento en caso de reactivación. El grosor coroideo subfoveal podría reflejar la actividad de la enfermedad y ayudar en la decisión de retratamiento.

También se han realizado mediciones de volumen coroideo, Barteselli et al. (2014) consideraron mejor medir el volumen que el grosor coroideo, porque medir el grosor en puntos concretos puede no describir correctamente el adelgazamiento coroideo, dada la irregularidad de los límites de la coroides, sobre todo del borde corio-escleral. Además la coroides es una estructura en 3 dimensiones. El grosor coroideo es mayor en emétopes que en altos miopes; es menor en altos miopes con tracción o con NVC que en altos miopes sin patología, aunque no se observan diferencias entre ambas patologías.

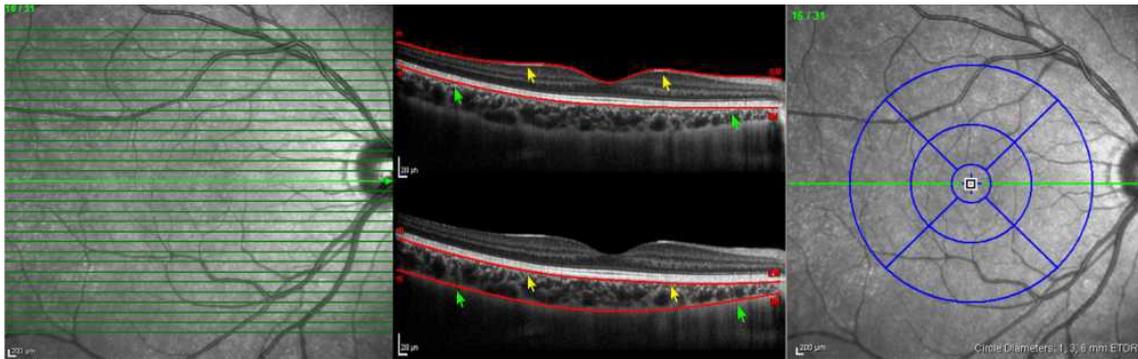


Figura 24. Medición de volumen coroideo. Extraído de *Chhablani J, Barteselli G, Wang H et al. (2012): Repeatability and reproducibility of manual choroidal volumen measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography. Invest. Ophthalmol Vis Sci. 53(4):2274-2280.*

4.6.5 Esclera

Por último en profundidad, la esclera también ha sido valorada, Hayashi et al. (2013) midieron el grosor escleral subfoveal de 75 ojos con MP. La formación de un estafiloma posterior fue un factor clave asociado al adelgazamiento escleral posterior en ojos altos miopes. No se observaron diferencias en el grosor escleral entre pacientes con patologías retinocoroideas o sin ellas.

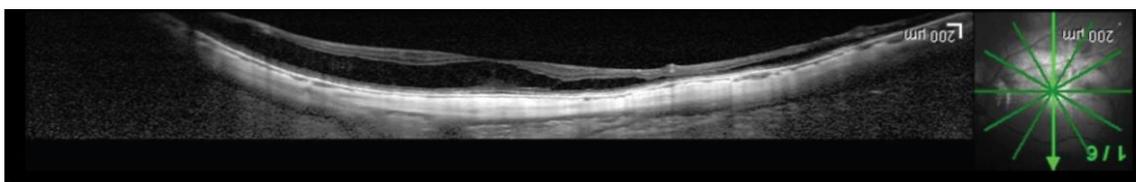


Figura 25. Medición grosor escleral. Extraído de *Hayashi M, Ito Y, Takahashi A, et al. (2013): Scleral thickness in highly myopic eyes measured by enhanced depth imaging optical coherence tomography. Eye (Lond). 27(3):410-417.*

4.7 Antecedentes de clasificaciones de la NVC por OCT

4.7.1 Clasificación tomográfica de la DMAE neovascular

Freund et al. (2010) sugirieron la necesidad de clasificar la DMAE neovascular en función de las imágenes obtenidas mediante SD-OCT, diferenciando 3 tipos de NVC asociada a DMAE:

- NVC tipo 1: aquella que se localiza por debajo del EPR sin signos de infiltración de la proliferación neovascular hacia el espacio subretiniano. Es el tipo más frecuente en la DMAE. En este grupo, también se incluye la vasculopatía polipoidea.
- NVC tipo 2: aquella que se localiza por encima del EPR, en el espacio subretiniano. El EPR se encuentra dañado y es invadido por la proliferación fibrovascular. Es frecuente que este tipo se asocie a la de tipo 1.
- NVC tipo 3: se corresponde con la proliferación angiomasosa retiniana (RAP), que se observa como una hiperreflectividad intrarretiniana típicamente extrafoveal asociada a DEP y a fluido intra o subretiniano.

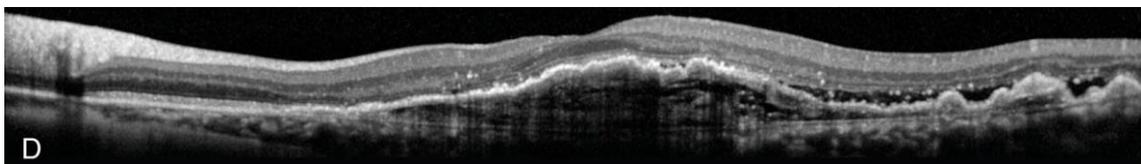


Figura 26. Neovascularización Tipo 1. Extraído de Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. (2010): *Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? Retina. 30(9):1333-1349.*

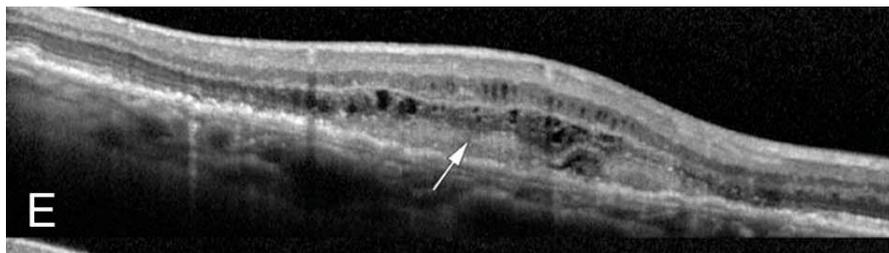


Figura 27. Neovascularización Tipo 2. Extraído de Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. (2010): *Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? Retina. 30(9):1333-1349.*

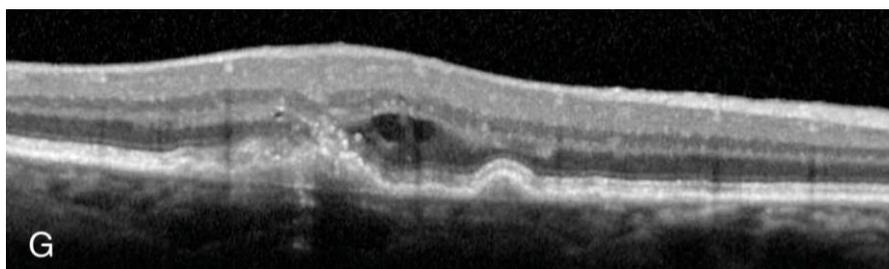


Figura 28. Neovascularización Tipo 3. Extraído de Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. (2010): *Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? Retina. 30(9):1333-1349.*

4.7.2 Clasificación tomográfica de la NVCm

De forma paralela a la clasificación clínica de Tokoro en 1998, en la que se describían 3 estadios de las membranas neovasculares miópicas (estadio activo, estadio cicatricial, estadio atrófico), Baba et al. (2002), describió estas 3 fases en la OCT:

- **Estadio activo:** se observa la membrana neovascular como una elevación redondeada hiperreflectiva por encima del EPR. No se observó fluido intra o subretiniano. La retina neurosensorial por encima de la membrana aparentó estar adelgazada. En la angiografía, se observa mínima fuga de la NVCm, lo que sugiere baja actividad y explica la ausencia de fluido intra o subretiniano.

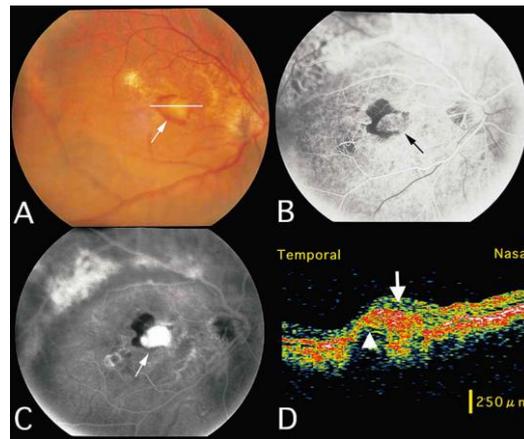


Figura 29. Estadío activo de la neovascularización. Extraído de *Baba T, Ohno-Matsui K, Yoshida T et al. (2002): Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. Acta Ophthalmol Scand. 80(1):82-87.*

- Estadío cicatricial: La alta reflectividad se observó sólo en la superficie de la NVC, debajo de la superficie la reflectividad se atenuó marcadamente.

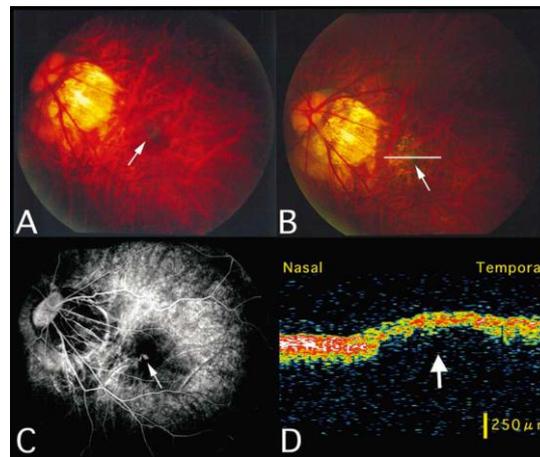


Figura 30. Estadío cicatricial de la neovascularización. Extraído de *Baba T, Ohno-Matsui K, Yoshida T et al. (2002): Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. Acta Ophthalmol Scand. 80(1):82-87*

- Estadío atrófico: La NVC se vuelve totalmente plana, observándose márgenes borrosos e hiperreflectividad correspondiente a la atrofia coriorretiniana circundante.

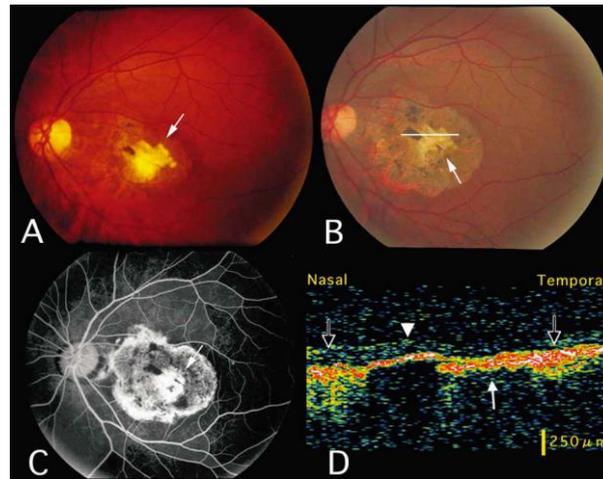


Figura 31. Estadío atrófico de la neovascularización. Extraído de *Baba T, Ohno-Matsui K, Yoshida T et al. (2002): Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. Acta Ophthalmol Scand. 80(1):82-87.*

Zolf et al. (2002) plantearon una clasificación en 2 tipos que tenía valor para predecir el resultado de la cirugía de extracción de la NVC. Se observó que aquellas en las que había un tejido hiperreflectivo de localización anterior, con una zona de separación del EPR y una zona ópticamente clara bajo el EPR, deberían ser consideradas para tratamiento de extracción de la NVC. En este mismo artículo, hacen referencia a la publicación de Gass, que ya propuso dos tipos de crecimiento histológico diferentes de NVC tras evaluación con TD-OCT, el tipo 1 localizado debajo del EPR y el tipo 2, por debajo de la retina neurosensorial y encima del EPR (Gass, 1994).

5. FACTORES PRONÓSTICOS DE LA NVCm

A lo largo de los diferentes estudios acerca de la NVCm, sus pruebas diagnósticas y sus tratamientos, se han estudiado diversos factores pronósticos.

Edad

En primer lugar, en multitud de estudios se ha reportado la edad como factor pronóstico, siendo la NVCm de mejor pronóstico en pacientes menores de 40-55 años de edad (Tabandeh et al., 1999; Yoshida et al., 2002; Montero et al., 2003; Axer-Siegel et al., 2004; Ergun et al., 2004; Kojima et al., 2004; Hayashi et al., 2005; Byeon et al., 2006; Kojima et al., 2006; Ruiz-Moreno et al., 2009; Spielberg et al., 2009; Gharbiya et al., 2012; Wang et al., 2012; Franqueira et al., 2012; Tan et al., 2013; Yang et al., 2013; Ng et al., 2015).

Tamaño de la NVC

El tamaño de la membrana como factor pronóstico ha sido estudiado, siendo éste peor a mayor tamaño (Hayashi et al., 2005; Kojima et al., 2006; Nakanishi et al., 2011; Uemoto et al., 2012; Lai et al., 2012; Wang et al., 2012; Tan et al., 2013; Yang et al., 2013; Traversi et al., 2014; Ng et al., 2015), sin embargo otros estudios no han encontrado relación (Ergun et al., 2004).

Localización de la NVC

La localización de la NVC respecto a la fóvea ha sido reportada también como factor pronóstico, siendo mejor en las extrafoveales, seguido de las

yuxtafoveales y, por último, las subfoveales (Hayashi et al., 2005; Ng et al., 2015).

Presencia de otras lesiones

La presencia de estrías lacadas y la atrofia peripapilar extensa también han sido consideradas factores pronósticos negativos (Yoon et al., 2012; Kang et al., 2013; Yang et al., 2013).

Agudeza Visual

La AV también ha sido valorada como factor pronóstico. El hallazgo más frecuente fue que a mejor AV inicial, mejores resultados (Tabandeh et al., 1999; Ergun et al., 2004; Kojima et al., 2006; Ruiz-Moreno et al., 2009; Nakanishi et al., 2011; Kuo et al., 2011; Yoon et al., 2012; Gharbiya et al., 2012; Yang et al., 2013; Ng et al., 2015; Ahn et al., 2016).

Longitud axial

La longitud axial, característicamente aumentada en los miopes, también ha sido estudiada, y se ha observado que no se relaciona con el pronóstico visual (Hayashi et al., 2005; Wang et al., 2012) o que sólo lo hace en pacientes jóvenes (Kojima et al., 2006).

Defecto refractivo

El defecto refractivo, medido a través del equivalente esférico, también ha sido estudiado y se ha visto que no se relaciona con el pronóstico visual (Ergun et al., 2004; Hayashi et al., 2005; Wang et al., 2012), otros estudios sin embargo

sí que han encontrado una correlación negativa, observándose un peor pronóstico a mayor defecto refractivo (Kuo et al., 2011; Lai et al., 2012; Lichtwitz et al, 2016).

Atrofia coriorretiniana

La presencia de ACR es también un conocido factor de peor pronóstico, obteniéndose peores resultados visuales en su presencia (Kojima et al., 2004; Hayashi et al., 2005; Uemoto et al., 2012; Wang et al, 2012; Lichtwitz et al., 2016; Ahn et al., 2016).

Tratamiento previo

El número de tratamientos con TFD ha sido estudiado como factor pronóstico, se ha observado que el tratamiento previo con TFD supone un factor de peor respuesta al tratamiento antiangiogénico (Wang et al., 2012; Kang et al., 2013), habitualmente relacionado con el aumento de la ACR (Parravano et al., 2014), en otros estudios sin embargo, no se ha observado asociación (Ergun et al., 2004).

El inicio precoz del tratamiento también ha sido valorado como factor pronóstico positivo para los resultados de AV (Tan et al., 2013; Ng et al., 2015).

Pruebas complementarias

También se han valorado factores pronósticos en las pruebas complementarias. En la ICGA, se observó que la presencia de un anillo oscuro, o borde hipofluorescente, alrededor de la membrana confería mejor pronóstico (Byeon et al., 2006; Kang et al., 2013). Hayashi et al. (2012) observaron que la

contracción de la NVC en la OCT, la AGF y en el fondo de ojo también suponía un factor de mejor pronóstico.

En OCT, se ha medido el grosor coroideo en pacientes con MP con y sin NVCm y se observó que se correlacionaba inversamente con la edad creciente del paciente y el error refractivo y fue un importante predictor de la AV (Nishida et al., 2012; Cheung et al., 2013; Lichtwitz et al., 2016) o del número de inyecciones necesario para el tratamiento (Yang et al., 2013). También se ha observado que el adelgazamiento coroideo es un factor de riesgo para la aparición de NVCm unilateral (Ikuno et al., 2010).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La neovascularización coroidea miópica es una de las principales causas de pérdida de visión en pacientes que padecen miopía patológica. Se ha estudiado ampliamente su tratamiento con ranibizumab intravítreo, pero clínicamente se ha observado que no todos los pacientes responden al tratamiento de la misma manera.

Se han estudiado múltiples factores pronósticos tales como la edad, el tamaño y localización de la membrana neovascular, la presencia de otras lesiones, la agudeza visual, la longitud axial, el defecto refractivo, la atrofia coriorretiniana, el tratamiento previo y algunos aspectos de ciertas pruebas diagnósticas.

La OCT es una técnica diagnóstica de gran utilidad en la práctica clínica habitual, que nos ofrece mucha información acerca del estado de la retina y coroides de estos pacientes, sin embargo, desconocemos el valor pronóstico de muchos de los hallazgos tomográficos observados en los pacientes afectados de esta enfermedad y que podrían ayudarnos en el seguimiento y manejo de estos pacientes.

HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en la posibilidad de pronosticar la evolución de los pacientes afectados de neovascularización coroidea miópica en función de los hallazgos encontrados en las imágenes tomográficas obtenidas en las visitas de seguimiento de su patología.

Las membranas neovasculares miópicas pueden ser clasificadas en función del patrón de cicatrización y el recubrimiento del tejido neovascular por un tejido hiperreflectivo de bordes bien definidos observado en las imágenes de OCT, al mes del primer tratamiento con ranibizumab intravítreo; o de su ausencia. Dicha clasificación podría tener un valor pronóstico visual y de estimación de la necesidad de tratamiento en los pacientes afectados de esta enfermedad.

Otros hallazgos de las imágenes tomográficas obtenidas en el seguimiento de estos pacientes también podrían tener valor pronóstico.

OBJETIVOS DE TRABAJO

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal será estudiar el valor pronóstico de la presencia de un recubrimiento hiperreflectivo de bordes bien definidos, que envuelva las membranas neovasculares miópicas de forma completa, en las imágenes de OCT, al mes del primer tratamiento intravítreo con ranibizumab; y establecer una clasificación pronóstica de la membrana neovascular miópica en función de esta característica tomográfica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar los datos demográficos y características de los pacientes de nuestra muestra en general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal.
2. Valoración de la longitud axial como factor pronóstico visual y de necesidad de tratamiento, en nuestra muestra general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal.
3. Valoración de la integridad de la membrana limitante externa en las imágenes tomográficas, tras el primer tratamiento, como factor pronóstico visual y en relación a la necesidad de tratamiento en nuestra muestra en general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal.

4. Valoración de la integridad de la capa de los elipsoides de los fotorreceptores en las imágenes tomográficas, tras el primer tratamiento, como factor pronóstico visual y en relación a la necesidad de tratamiento, en nuestra muestra en general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal.
5. Valoración de la atrofia coriorretiniana, su presencia o ausencia, así como su área, como factor pronóstico visual y de necesidad de tratamiento, en nuestra muestra general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal. Valorar sus cambios a lo largo del seguimiento y en función del número de tratamientos.
6. Valoración del grosor coroideo, obtenido de las imágenes tomográficas, como factor pronóstico visual y de necesidad de tratamiento, en nuestra muestra general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal. Valorar sus cambios a lo largo del seguimiento y en función del número de tratamientos.
7. Valoración del volumen coroideo, obtenido de las imágenes tomográficas, como factor pronóstico visual y de necesidad de tratamiento, en nuestra muestra general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal. Valorar sus cambios a lo largo del seguimiento y en función del número de tratamientos.

8. Valoración del grosor retiniano, obtenido de las imágenes tomográficas, como factor pronóstico visual y de necesidad de tratamiento, en nuestra muestra general y en función de la clasificación pronóstica propuesta en el objetivo principal. Valorar sus cambios a lo largo del seguimiento y en función del número de tratamientos.

MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO GENERAL DEL TRABAJO

1.1. Diseño del estudio

El presente estudio es un estudio analítico, observacional y retrospectivo.

Analítico, pues pretende evaluar la relación causal entre un factor (la presencia de ciertas características en las imágenes de OCT) y un resultado (resultado funcional en agudeza visual y número de tratamientos requeridos).

Observacional, pues el equipo investigador no controla el factor de estudio y nos limitaremos a observar, medir y analizar los diferentes parámetros que más adelante se indicarán.

Retrospectivo, dado que el estudio se realiza posteriormente a los hechos estudiados, los datos se obtienen de archivos o registros, como la historia clínica informatizada y las imágenes almacenadas obtenidas de la OCT.

El proyecto de este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia a fecha de 6 de julio de 2016 y cumple con los principios de la Declaración de Helsinki (ver documento en Anexos 3).

1.2. Protocolo de evaluación clínica

Los datos que se han obtenido para la realización del presente estudio proceden de la práctica clínica habitual del tratamiento y seguimiento de los pacientes afectos de neovascularización coroidea miópica, que se encuentran en seguimiento por la Unidad de Mácula del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Dicha práctica consiste en la evaluación de la agudeza visual, de las estructuras de polo anterior y posterior y la realización de la técnica diagnóstica conocida como OCT en la primera visita y en las sucesivas visitas, que se realizan mensualmente en estos pacientes. Posteriormente, si se requiere, se procede al tratamiento con inyección intravítrea de 0,5mg de ranibizumab.

La medición de la agudeza visual se realiza en escala decimal con optotipo de Snellen a 6 metros de distancia. Sin embargo, para el análisis de estos datos, se utiliza la escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución (logMAR), que se corresponde con la siguiente fórmula: $\text{logMAR} = -\log(\text{agudeza visual decimal})$.

La evaluación de las estructuras de polo anterior y posterior se realiza mediante lámpara de hendidura y lentes de exploración para funduscopia indirecta.

Por último, la tomografía de coherencia óptica se realiza con tecnología de dominio espectral (SD-OCT) utilizando el sistema Spectralis HRA-OCT de Heidelberg (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). El patrón de escaneo utilizado es el correspondiente a 19 cortes verticales de 9,0 mm de longitud, separados entre sí por 250 μm de distancia. El visor de imágenes (Versión 6.0.12.0, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) permite un posterior análisis detallado de cada corte tomográfico.

1.3. Protocolo de tratamiento

El tratamiento de estos pacientes se realiza mediante la inyección intravítrea de 0,5mg de ranibizumab (Lucentis; Novartis Pharma AG, Suiza), terapia aprobada por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la neovascularización coroidea asociada a la miopía patológica.

De acuerdo con la legislación, el siguiente estudio fue notificado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), quien resuelve clasificarlo como “Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA-OD) a fecha de 19 de febrero de 2016 (ver Anexos 4).

La pauta de tratamiento aplicada es el régimen “pro re nata”, es decir, según necesidad, valorándose en cada visita mensual la necesidad de dicho tratamiento. La decisión de administrar el tratamiento viene condicionada por la alteración de la agudeza visual o por la aparición de actividad observada en las imágenes de la OCT.

El empeoramiento de la agudeza visual es considerado positivo cuando existe una disminución de la agudeza visual de más de 1 línea o 0,1 en escala decimal o ante la aparición de metamorfopsia.

La actividad en la OCT se define por la observación de fluido intra o subretiniano, por la aparición de engrosamiento retiniano o por el borrado de las estructuras de la retina externa, tales como la línea de los elipsoides de

los fotorreceptores y la línea de la membrana limitante externa (Introini et al., 2012; Tufail et al., 2013; Wolf et al., 2014).

Decidida la indicación terapéutica, la inyección intravítrea se realiza en condiciones asépticas, obtenidas bajo el uso del arco de flujo laminar (Arc Steril ®, Arc Medcial Components, Madrid) y previa instilación de povidona yodada al 5% en el saco conjuntival. La inyección intravítrea de 0,5mg de ranibizumab se realiza mediante aguja de 30G, en el sector temporal inferior a 3,5 mm del limbo esclerocorneal si se trata de pacientes pseudofáquicos y a 4 mm si se trata de pacientes fáquicos. Tras la inyección, se realiza presión sobre el lugar de punción mediante una torunda para evitar el eventual reflujo del producto inyectado. Tras la inyección, se vuelve a instilar povidona yodada al 5% en el saco conjuntival.

1.4. Pacientes

En el presente estudio, se incluyeron los pacientes diagnosticados de neovascularización coroidea miópica que cumplieran los criterios abajo referidos, durante el periodo comprendido entre mayo de 2013 y mayo de 2015, en la Unidad de Mácula del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Los pacientes fueron debidamente informados y dieron su consentimiento para la utilización de sus datos para el análisis de este estudio (ver hoja de información al paciente y hoja de consentimiento informado en Anexos 5 y 6).

1.4.1. Criterios de inclusión

Los pacientes que se incluyeron en el estudio debían presentar las siguientes características:

- Diagnóstico de neovascularización coroidea miópica en el periodo establecido.
- Longitud axial ≥ 26 mm en el ojo afecto.
- Seguimiento mínimo de 6 meses.
- Realización de las imágenes de OCT exclusivamente mediante Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).
- Tratamiento intravítreo exclusivo con ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, Suiza).
- Afectación unilateral.

1.4.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron:

- Presencia de otra patología retiniana no relacionada con la miopía patológica. Cabe destacar entre ellas la presencia de drusas que pudieran orientar el diagnóstico de la neovascularización hacia la DMAE neovascular; la presencia de uveítis, que orientara a un origen inflamatorio de la neovascularización; otras alteraciones que supongan presencia de fluido intra o subretiniano que pudieran condicionar la evaluación de la actividad de la membrana; enfermedades heredodegenerativas de la retina o cualquier otra afectación que pudiera generar confusión en la evaluación de estos pacientes.

- Presencia de otra patología ocular no retiniana que afecte a la función visual.
- Seguimiento inferior a 6 meses.
- Haber recibido otros tratamientos intravítreos (bevacizumab, pegaptanib, aflibercept, corticoides, antibióticos)
- Haber recibido previamente o durante el seguimiento otros tratamientos oculares (láser, terapia fotodinámica con verteporfin, termoterapia transpupilar, cirugía retiniana, radioterapia externa).
- Haberse realizado cirugía intraocular durante el seguimiento, por ejemplo, cirugía de facoemulsificación.
- Haber recibido tratamientos antiangiogénicos sistémicos.
- Afectación bilateral.

2. DATOS RECOGIDOS

La recogida de datos fue realizada de forma retrospectiva a partir de la información obtenida en la historia clínica y de las medidas realizadas en las imágenes de OCT, que ahora describiremos.

La base de datos se configuró en diferentes hojas de cálculo del programa informático Microsoft Excel® (2011, versión 14.7.0) y para preservar el anonimato de los pacientes incluidos en este estudio, se les asignaron números correlativos desde 1 a 25 por orden de inclusión en el estudio.

2.1. Datos obtenidos de la historia clínica

Los datos clínicos de los pacientes atendidos en la Unidad de Mácula del Hospital Universitario y Politécnico La Fe se encuentran informatizados en el programa de gestión de historias clínicas denominado como Orion Clinic® (Everis Health, Valencia, España).

Los datos recogidos de la historia clínica de cada paciente fueron:

- Sexo
- Edad al diagnóstico
- Ojo afecto
- Mejor agudeza visual corregida mensual durante todo el seguimiento.
- Número de inyecciones intravítreas recibidas durante todo el seguimiento.
- Longitud axial
- Tiempo de seguimiento total

2.2. Recogida de datos en las imágenes de OCT

Las imágenes de OCT de estos pacientes han sido obtenidas en cada una de las visitas de seguimiento mensuales realizadas.

El protocolo de toma de imágenes estuvo formado por 19 secciones verticales separadas 250 μm entre sí, que abarcaban un área de $30^\circ \times 15^\circ$ (9.0 mm x 4.5 mm), centradas en la fovea. Cada imagen se compuso por un promedio de 15 escáneres. Las imágenes obtenidas fueron analizadas mediante las herramientas del propio visor de imágenes del tomógrafo de coherencia óptica Spectralis (versión 6.0.12.0; Heidelberg Engineering).

Estas imágenes fueron tomadas utilizando además tecnología EDI (Enhanced Depth Imaging), que permite visualizar de forma nítida estructuras más profundas (Fujiwara et al., 2009).

El análisis morfológico y morfométrico de las imágenes de OCT fue realizado por Isabel Pascual Camps, facultativa encargada de la realización de este estudio, obteniendo los diferentes datos que se especificarán más adelante.

2.2.1. Análisis morfológico o cualitativo

El análisis morfológico o cualitativo de las imágenes de OCT hace referencia a todas las valoraciones que no requirieran mediciones. Tales son la clasificación de la neovascularización coroidea miópica, la localización de la membrana neovascular, el estado de la línea de los elipsoides y el estado de la línea de la membrana limitante externa (MLE), que vamos a describir a continuación.

Clasificación de la neovascularización coroidea miópica (NVCm)

En la práctica clínica, hemos observado que no todas las membranas neovasculares miópicas se comportan de la misma manera tras el tratamiento antiangiogénico intravítreo. A nuestro parecer, existen 3 formas de respuesta al tratamiento, observables al mes del diagnóstico y primer tratamiento intravítreo.

NVC tipo 1

La primera forma de respuesta, que llamaríamos membrana tipo 1 consistiría en la formación de una capa hiperreflectiva que rodeara todo el tejido neovascular observado. Esta capa hiperreflectiva, que postulamos que será un recubrimiento del epitelio pigmentario de la retina, dejaría por debajo del EPR al tejido neovascular.

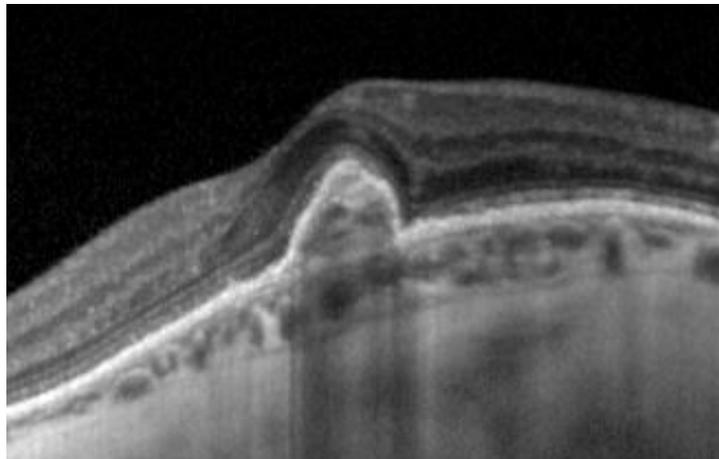


Figura 32. Membrana neovascular miópica de tipo 1. Se puede observar el recubrimiento hiperreflectivo alrededor de la lesión.

NVC tipo 2

La segunda forma de respuesta, que denominaríamos membrana de tipo 2, serían aquellas en las que al mes de seguimiento tras el primer tratamiento intravítreo, se observa la completa ausencia de esta capa hiperreflectiva por encima de la membrana neovascular.

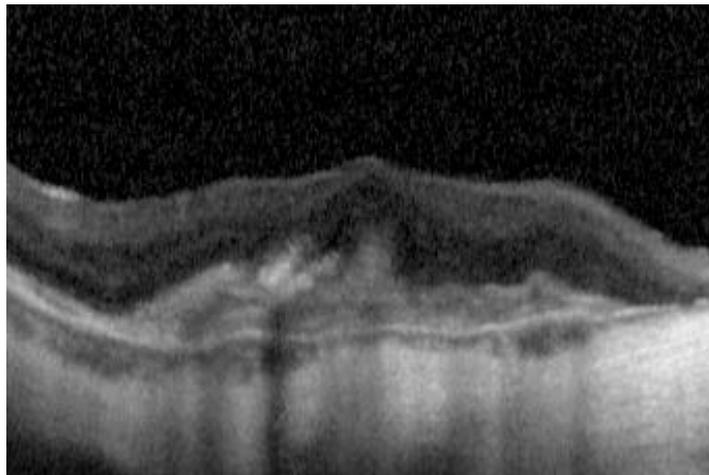


Figura 33. Membrana neovascular miópica de tipo 2. No existe recubrimiento hiperreflectivo alrededor de la lesión.

NVC tipo 3

Y por último, las membranas de tipo 3 sería aquellas de tipo mixto, con la formación sólo parcial de este recubrimiento hiperreflectivo.

De esta forma, clasificaremos las membranas de los pacientes incluidos en tipo 1, 2 o 3 en función de la presencia completa, ausencia o presencia parcial de esta capa hiperreflectiva.

Localización de la membrana neovascular

La descripción habitual de la localización de la membrana neovascular se hace en función de si se encuentra subfoveal, yuxtafoveal o extrafoveal.

El Macular Photocoagulation Study (1979) clasificó las membranas neovasculares en estos 3 grandes grupos según su localización:

1. Subfoveales: la membrana se ubica justo por debajo de la fóvea.
2. Yuxtafoveales: la membrana se encuentra entre 0-200 μ m de la fóvea.
3. Extrafoveales: la membrana se encuentra a más de 200 μ m de la fóvea.

En este estudio, hemos clasificado la localización de la membrana en función de los parámetros mencionados.

Estado de la línea de los elipsoides de los fotorreceptores

La línea de los elipsoides de los fotorreceptores es una línea hiperreflectiva que podemos encontrar en la retina externa, en las imágenes de OCT.

Su disrupción se ha asociado tanto con actividad de la lesión neovascular (Introini et al., 2012) como con un peor pronóstico visual (Moriyama et al., 2011, Asai et al., 2014). En este estudio, valoramos la presencia de disrupción de esta línea en la zona afectada por la NVC al inicio y al mes de evolución.

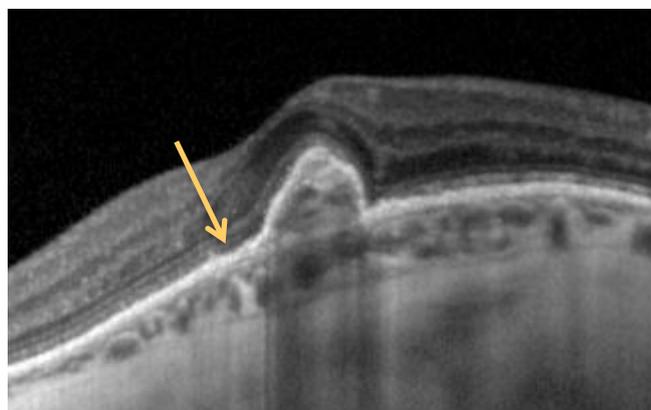


Figura 34. Integridad de la línea correspondiente con los elipsoides de los fotorreceptores.

Estado de la línea de la membrana limitante externa

La línea de la membrana limitante externa es una línea hiperreflectiva que podemos encontrar en la retina externa, en las imágenes de OCT.

Su disrupción se ha asociado tanto con actividad de la lesión neovascular (Parodi et al., 2015) como con un peor pronóstico visual (Moriyama et al., 2011, Asai et al., 2014). En este estudio, valoramos la presencia de disrupción de esta línea en la zona afectada por la NVC al inicio y al mes de evolución.

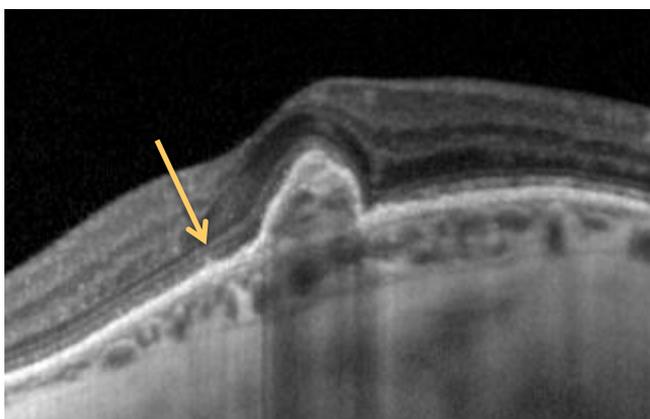


Figura 35. Integridad de la línea correspondiente con la membrana limitante externa.

2.2.2. Análisis morfométrico o cuantitativo

El análisis morfométrico o cuantitativo de las imágenes de OCT hace referencia a todas las valoraciones que requieran mediciones. Tales son la medición del área de atrofia coriorretiniana, los grosores y volúmenes en diferentes zonas de la coroides y el grosor retiniano central, que vamos a describir a continuación.

Medición del Área de Atrofia Coriorretiniana parcheada

La medición del área de atrofia se realizó de manera manual utilizando el Software de Spectralis OCT (versión 5.8.3.0; Heidelberg Engineering). Mediante este software se delimitan manualmente los límites de los parches de atrofia coriorretiniana sobre la imagen de infrarrojo que acompaña a los cortes de OCT y el software calcula el área total en mm². Milani et al. (2016) utilizaron esta técnica para medir el área de la membrana neovascular.

Se incluyeron todas las zonas de atrofia coriorretiniana parcheada en el área macular, quedando excluida el área de atrofia peripapilar o creciente miópico.

Esta medición se realizó en las imágenes pretratamiento, a los 6 meses, a los 12 meses y en la visita final.

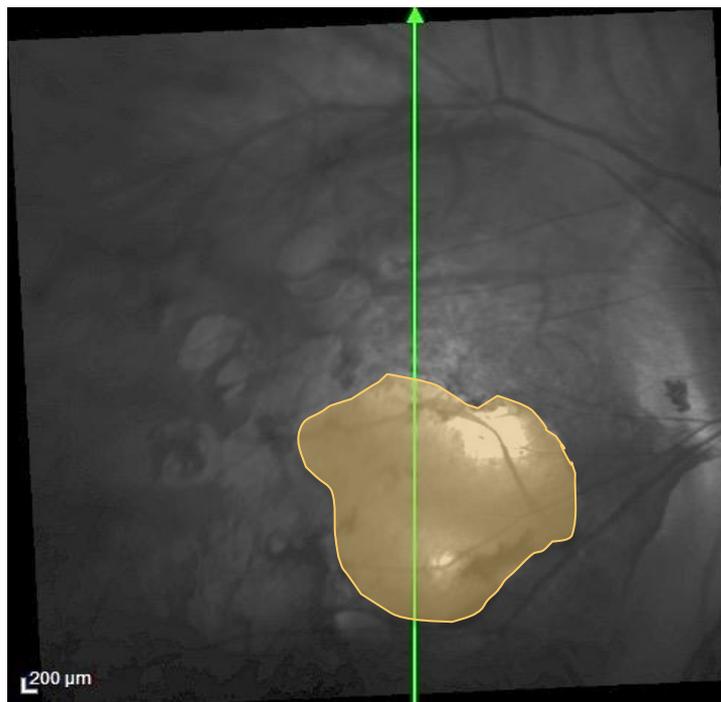


Figura 36. Medición del área de atrofia coriorretiniana.

Mediciones del Grosor y Volumen de la Coroides

Para la medición del grosor y volumen coroides se tomaron como referencia las siguientes localizaciones:

La zona subfoveal se corresponde con el punto central del corte a nivel foveal donde sólo se observan las capas desde la capa nuclear externa hacia la retina externa y ninguna de las capas más internas a esta.

La zona bajo la membrana neovascular (subMNV) se define como el lugar equidistante a los extremos superior e inferior (dado que el corte tomográfico es vertical) del tejido neovascular.

La zona central, definida por el área circular central de la rejilla utilizada para el estudio ETDRS (ETDRS group, 1985).

Y el área total macular, definida por el área circular completa de la rejilla utilizada para el estudio ETDRS (ETDRS group, 1985).

Las mediciones de la coroides asociadas a la rejilla ETDRS requieren la reubicación manual de las líneas que determinan la membrana de Bruch y la membrana limitante interna habitualmente utilizadas para la medición del grosor retiniano por el software de Spectralis OCT. La línea correspondiente con la membrana de Bruch es desplazada hasta el límite esclerocoroideo y la línea correspondiente a la membrana limitante interna es desplazada hasta la línea de la membrana de Bruch. De esta manera, el software de Spectralis calcula los grosores y volúmenes coroides como si estuviera calculando los retinianos.

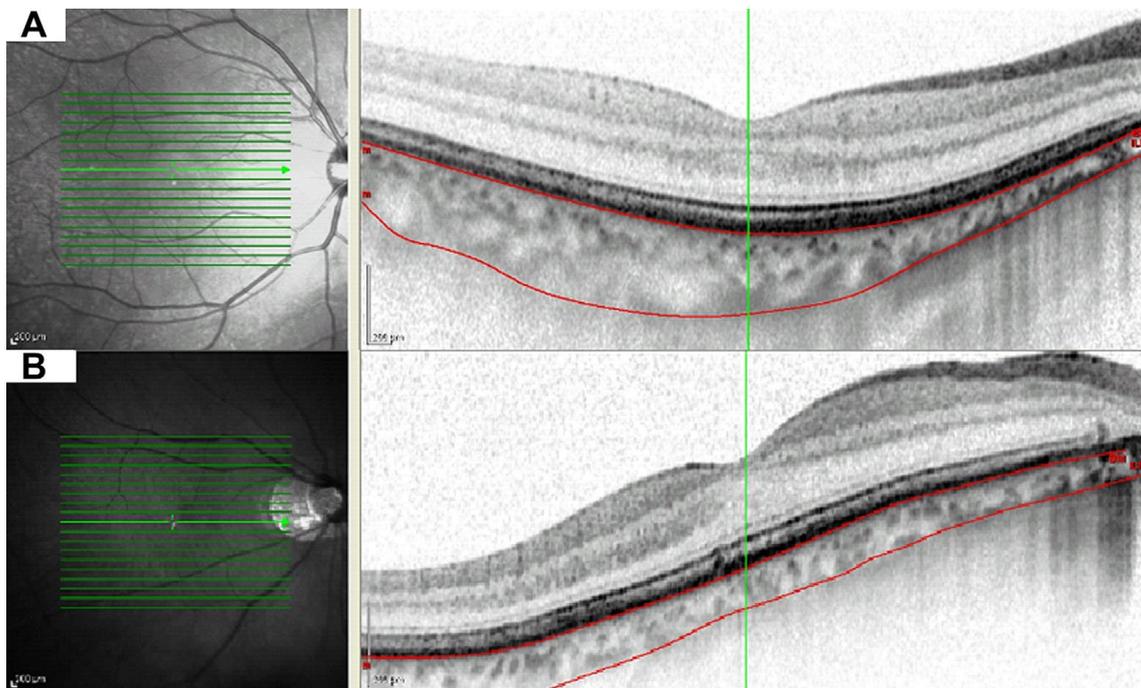


Figura 37. Reubicación de las líneas de segmentación para delimitar el grosor coroideo en lugar del retiniano. Imagen extraída de *Ho M, Liu Dt, Chan VC, Lam DS. (2013): Choroidal thickness measurement in myopic eyes by enhanced depth optical coherence tomography. Ophthalmology. 120:1909-1914.*

Grosor coroideo

El grosor coroideo fue medido en diferentes localizaciones y a diferentes periodos temporales.

1. Grosor coroideo subfoveal: se realiza una medida puntual a nivel subfoveal mediante el calibrador del software de Spectralis OCT, determinada por la distancia vertical entre la línea hiperreflectiva correspondiente con la membrana de Bruch y la línea hiperreflectiva correspondiente con la interfaz esclerocoroidea (Fujiwara et al., 2009; Wei et al, 2013; Pang et al., 2014). Esta medida se realiza en la visita inicial, al mes, a los 6 meses, a los 12 meses y en la última visita.
2. Grosor coroideo subMNV: se realiza una medida puntual a nivel subMNV mediante el calibrador del software de Spectralis OCT, determinada por la distancia vertical entre la línea hiperreflectiva correspondiente con la membrana de Bruch y la línea hiperreflectiva correspondiente con la interfaz esclerocoroidea. Esta medida se realiza en la visita inicial, al mes, a los 6 meses, a los 12 meses y en la última visita.
3. Grosor coroideo central: para esta medición, en lugar de tomar una medida puntual, se realiza la reubicación de las líneas anteriormente detalladas para una correcta medición coroidea, se toma como valor el grosor promedio calculado por el software de Spectralis OCT en la zona central de la rejilla ETDRS. Esta medida se realiza en la visita inicial, a los 6 meses, a los 12 meses y en la última visita (Ho et al., 2013).

Volumen coroideo

El volumen coroideo fue medido en diferentes localizaciones y a diferentes periodos temporales.

1. Volumen coroideo central: para esta medición, se realiza la reubicación de las líneas anteriormente detalladas para una correcta medición coroidea, se toma como valor el volumen calculado por el software de Spectralis OCT en la zona central de la rejilla ETDRS. Esta medida se realiza en la visita inicial, a los 6 meses, a los 12 meses y en la última visita (Chhablani et al., 2012; Barteselli et al., 2014).
2. Volumen coroideo total: para esta medición, se realiza la reubicación de las líneas anteriormente detalladas para una correcta medición coroidea, se toma como valor el volumen total calculado por el software de Spectralis OCT en todo el área de la rejilla ETDRS. Esta medida se realiza en la visita inicial, a los 6 meses, a los 12 meses y en la última visita (Chhablani et al., 2012; Barteselli et al., 2014).

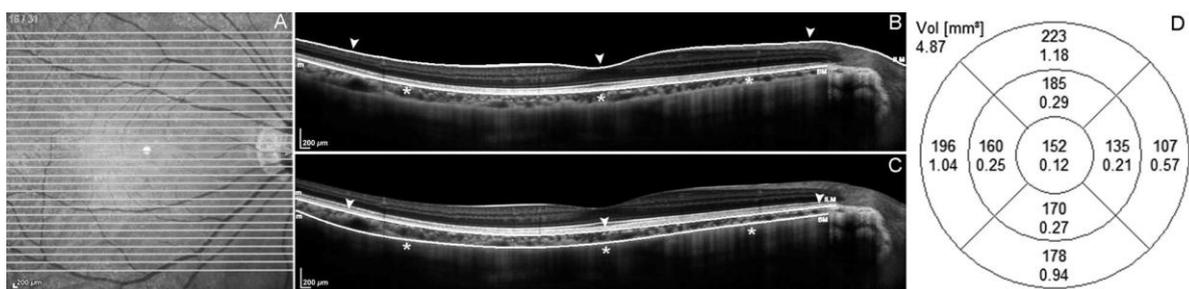


Figura 38. Medición del volumen coroideo. Rejilla ETDRS. Extraída de *Barteselli G, Lee SN, El-Emam S et al. (2014): Macular choroidal volume variations in highly myopic eyes with myopic traction maculopathy and choroidal neovascularization. Retina. 34(5):880-889.*

Medición del Grosor Retiniano

El grosor retiniano fue medido a diferentes periodos temporales.

Se mide el grosor retiniano central: esta medición se realiza automáticamente por el software de Spectralis OCT. Dicho software sitúa la línea correspondiente con la membrana limitante interna y la correspondiente con la membrana de Bruch y realiza una medición promediada del grosor retiniano a nivel central, correspondiente con el área central de la rejilla ETDRS. Las imágenes de miopes altos a menudo tienen una calidad insuficiente por lo que la segmentación automática en ocasiones falla, de manera que puede ser necesario reubicar la segmentación de forma manual. De observarse una incorrecta segmentación, se realizó una recolocación de las líneas de forma manual.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realiza en base a los datos obtenidos anteriormente referidos. Se realiza mediante programa SPSS (SPSS Statistics®, IBM®, versión 21.0.0.0) para las variables descriptivas y R-project (The R foundation®, versión 3.0.2) para el resto de análisis.

El objetivo principal de este estudio es analizar el valor pronóstico de la clasificación tomográfica anteriormente descrita tanto desde el punto de vista de cambios producidos en la agudeza visual tras el tratamiento, como de la cantidad de tratamientos requeridos.

Si bien, como objetivos secundarios, se pretende analizar los datos demográficos y el resto de características descritas en la OCT como factores pronósticos del resultado visual y de la necesidad de tratamiento.

También se pretende analizar los cambios que se producen en estos parámetros en función del tiempo de evolución y la cantidad de tratamientos recibidos.

El tamaño de la muestra fue de 25 pacientes y 25 ojos. La distribución según el tipo específico de membrana neovascular fue 15 individuos de tipo 1 (presencia completa de la capa hiperreflectiva) y 10 individuos con subtipo 2 ó 3 (presencia parcial o ausencia), que serán tratados conjuntamente en el análisis para asegurar un tamaño muestral suficiente en las comparaciones.

Se realiza un análisis descriptivo, que contiene los estadísticos más relevantes para las variables de análisis. Se trata de media, desviación estándar, rango y mediana para las variables de tipo continuo; y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Este análisis descriptivo se realiza para todas las variables arriba descritas, tanto los datos procedentes de la historia clínica, como aquellos obtenidos en el análisis morfológico y morfométrico de las imágenes de OCT.

Posteriormente, se realiza el análisis inferencial.

Dicho análisis consiste en la estimación de un modelo no paramétrico de Brunner-Langer de datos longitudinales para cada variable respuesta. Se calculará un estadístico ATS tipo-ANOVA para evaluar efectos principales.

La elección de esta metodología se justifica por el limitado tamaño muestral ($n=15$ y 10 pacientes por grupo NVC) y mayor desagregación por la variable número de inyecciones. En esencia, es la alternativa no paramétrica al ANOVA de medidas repetidas mixto, versátil y aplicable a cualquier tipo de respuesta y con la máxima potencia estadística posible. Este test se utilizará para la valoración de la homogeneidad de la evolución de un parámetro, principalmente la AV.

El test de Mann-Whitney se utilizará como prueba de comparación múltiple, es decir, para concluir si en un time-point específico hay diferencias en la distribución de valores de una variable respuesta ordinal según los diferentes grupos. Este test se utilizará para la valoración de la homogeneidad de los grupos en un momento determinado, se utilizará para valorar las diferencias de

edad, el tiempo de seguimiento y el número de inyecciones a los diferentes periodos de seguimiento.

El test exacto de Fisher permitirá saber si la proporción de un evento es igual en un tiempo concreto. Se estimará, también, el odds ratio asociado al grupo de diagnóstico. Este test se utilizará para la valoración de la homogeneidad entre grupos respecto al sexo y para valorar la incidencia de disrupción de la línea de la MLE y la línea de los elipsoides.

Estas dos pruebas estadísticas, junto al test de Kruskal-Wallis (extensión natural de Mann-Whitney a más de 2 muestras independientes) se emplean también para controlar la homogeneidad de los grupos según diferentes variables.

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido el 5% ($\alpha=0.05$).

La metodología estadística propuesta, con un nivel de confianza del 95% y considerando un tamaño del efecto a detectar $f=0,4$ (grande), alcanza una potencia 0,67 para el contraste de efectos entre-sujetos (influencia del diagnóstico del tipo de NVC) y de 0,99 para los intra-sujetos (diferencias a lo largo del tiempo).

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

La muestra está constituida por 25 pacientes con neovascularización coroidea miópica, con una edad media al diagnóstico de $68,3 \pm 11,0$ años, con un rango que oscila entre los 50,3 y 90,9 años. Diecinueve pacientes son mujeres (76,0%) y seis son varones (24,0%).

Los pacientes presentan tiempos de seguimiento variables entre 8,7 y 28,3 meses, con una media de 16,6 meses.

Todos los pacientes que participaron en este estudio son de raza caucásica y residentes en el municipio de Valencia.

2. CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS

2.1. Estudio de la agudeza visual en la muestra general

La agudeza visual (AV) evolucionó desde unos valores basales de $0,87 \pm 0,96$ logMAR a valores de $0,52 \pm 0,69$ logMAR a los 12 meses de seguimiento. Los distintos puntos de seguimiento pueden observarse en la siguiente tabla y gráfica.

PRE	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	p-valor (B-L model)
$0,87 \pm 0,96$	$0,42 \pm 0,26$	$0,39 \pm 0,28$	$0,43 \pm 0,35$	$0,52 \pm 0,69$	0,053
(0,50)	(0,40)	(0,35)	(0,35)	(0,35)	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 4. Evolución de la agudeza visual (logMAR): media \pm d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la estabilidad en la evolución.

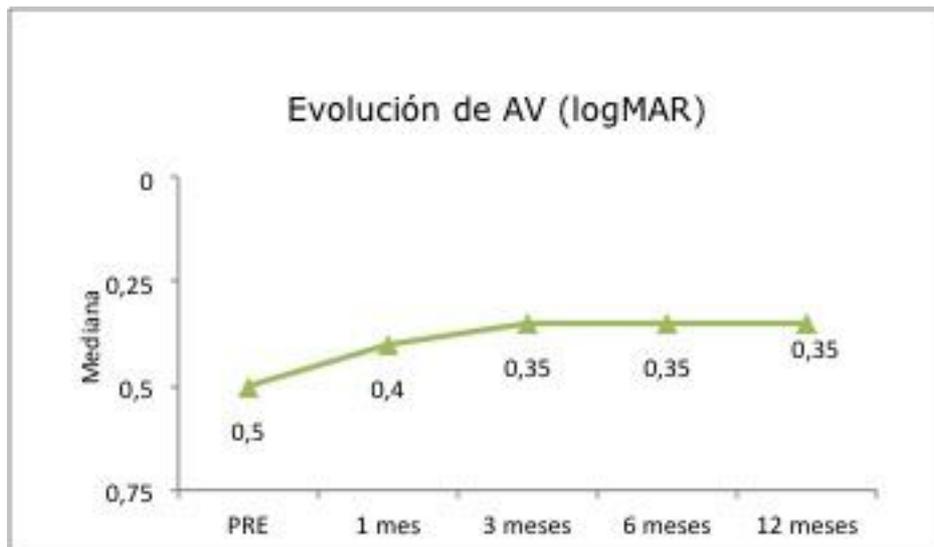


Figura 39. Gráfica de evolución de la agudeza visual (logMAR) en la muestra general.

El modelo de Brunner-Langer concluye que la AV experimenta una notable mejoría a lo largo de seguimiento al límite de la significancia estadística ($p=0,053$).

Una comparación directa entre la AV basal y la obtenida a los 12 meses de seguimiento sí detecta las diferencias estadísticas ($p=0,048$).

De hecho, entre la AV basal y la AV al mes ya se observan diferencias ($p=0,046$), pero a partir de ahí ya no es posible hablar de una mejoría significativa.

2.2. Estudio del tipo de membrana neovascular

A nivel morfológico, se han clasificado los pacientes en los 3 subtipos de neovascularización coroidea (NVC) descritos en el material y método.

La distribución de los pacientes respecto a estos 3 grupos fue de 60,0% para el tipo 1, 12,0% para el tipo 2 y 28,0% para el tipo 3.

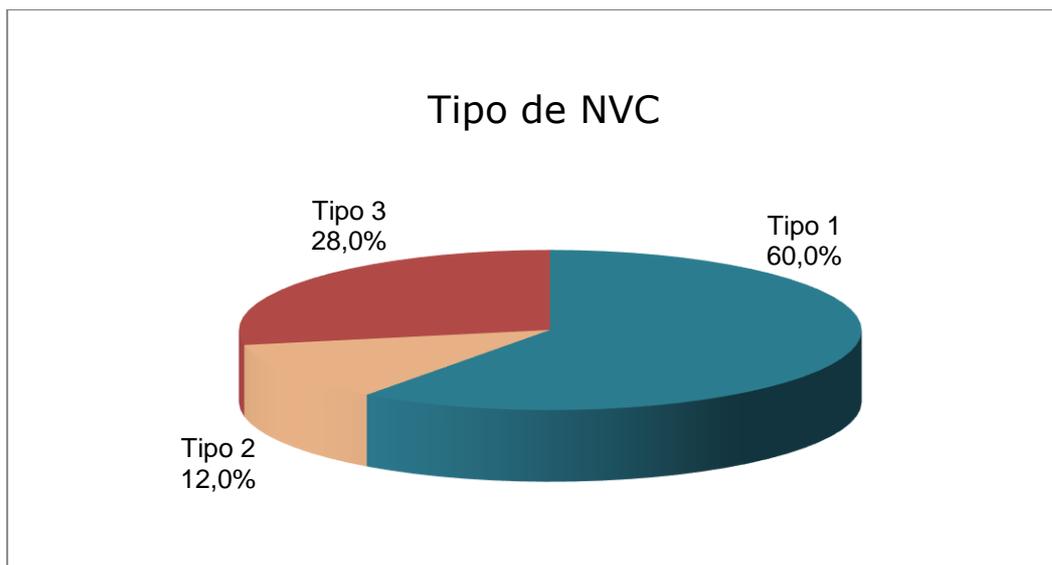


Figura 40. Gráfico de sectores que muestra la distribución en los diferentes tipos de neovascularización coroidea miópica descritos.

Por lo tanto, son 15 individuos con NVC de tipo 1 (presencia del recubrimiento completa) y 10 con subtipo 2 o 3 (presencia parcial o ausencia, es decir no presencia completa), que serán tratados conjuntamente en el análisis para asegurar un tamaño muestral suficiente en las comparaciones.

	N	%
Total	25	100,0%
Tipo 1	15	60,0%
Tipo 2/3	10	40,0%

Tabla 5. Distribución de los diferentes subtipos de neovascularización coroidea miópica.

Se ha estudiado la homogeneidad de los grupos respecto a diferentes variables de perfil del individuo, características de la enfermedad y pautas de tratamiento en los 2 grupos de NVC descritos. Muchas de ellas revelan, una gran homogeneidad, cuestión que es importante para descartar posibles variables confusoras.

Tras el análisis de las variables, se confirma que los grupos son homogéneos en cuanto a todas las variables evaluadas. Dichas variables quedan descritas en la tabla 6.

	p-valor
Edad al diagnóstico	0,531 (MW)
Sexo	0,345 (Fis)
Tiempo de seguimiento	0,567 (MW)
Localización	0,131 (KW)
Longitud axial	0,756 (MW)
Nº total de inyecciones	0,683 (MW)

Tabla 6. Homogeneidad de los grupos NVC tipo 1 y NVC tipo 2/3 según perfil del individuo, variables morfológicas y tratamiento. (Test de Mann-Whitney (MW); Kruskal-Wallis (KW); y test exacto de Fisher (Fis)).

En cuanto a la localización de las membranas, el 48% fueron subfoveales, el 36% yuxtafoveales y el 16% extrafoveales. No se observaron diferencias significativas en la localización de las mismas respecto a los 2 grupos de tipo de NVC ($p=0,131$).

Efecto sobre la agudeza visual

La agudeza visual fue valorada de forma mensual, tomándose como puntos a estudio el valor previo al tratamiento, posterior a 1 mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses de seguimiento. En la tabla 7, se puede observar de forma descriptiva la evolución de la agudeza visual en estos periodos.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
AV basal	N	21	13	8
	Media	,87	,47	1,51
	Desviación típica	,96	,33	1,29
	Mínimo	,00	,00	,10
	Máximo	3,00	1,30	3,00
	Mediana	,50	,40	1,15
AV 1m	N	24	14	10
	Media	,42	,33	,56
	Desviación típica	,26	,21	,27
	Mínimo	,00	,00	,10
	Máximo	1,00	,70	1,00
	Mediana	,40	,29	,60
AV 3m	N	25	15	10
	Media	,39	,30	,53
	Desviación típica	,28	,23	,32
	Mínimo	,00	,00	,05
	Máximo	1,00	,70	1,00
	Mediana	,35	,28	,44
AV 6m	N	25	15	10
	Media	,43	,34	,55
	Desviación típica	,35	,34	,35
	Mínimo	,00	,00	,15
	Máximo	1,28	1,28	1,00
	Mediana	,35	,30	,45

AV 12m	N	21	14	7
	Media	,52	,28	1,02
	Desviación típica	,69	,32	,96
	Mínimo	,00	,00	,10
	Máximo	3,00	1,00	3,00
	Mediana	,35	,16	,75

Tabla 7. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en los diferentes periodos de tiempo en general y por subgrupo de neovascularización coroidea.

Nuestro objetivo principal es evaluar el valor pronóstico funcional que tiene la clasificación en subgrupos de la neovascularización coroidea miópica, es decir, si un grupo u el otro tiene una mejor evolución de la agudeza visual y, por tanto, un mejor pronóstico.

Los resultados se resumen a continuación en la tabla 8 en términos de medias y medianas:

	PRE	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	p-valor (B-L model)
NVC 1	0,47 ± 0,33 (0,40)	0,33 ± 0,21 (0,29)	0,30 ± 0,23 (0,28)	0,34 ± 0,34 (0,30)	0,28 ± 0,23 (0,16)	0,065 Grupo; 0,043* Tiempo; 0,336 Interacción
NVC 2-3	1,51 ± 1,29 (1,15)	0,56 ± 0,27 (0,60)	0,53 ± 0,32 (0,44)	0,55 ± 0,35 (0,45)	1,02 ± 0,96 (0,75)	
p-valor (MW)	0,104	0,031*	0,091	0,144	0,010*	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 8. Evolución de la agudeza visual AV (logMAR) según grupo: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de la evolución de ambos grupos y Test de Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

El siguiente gráfico exhibe las medianas de la AV y permite una interpretación más sencilla de la tabla anterior:

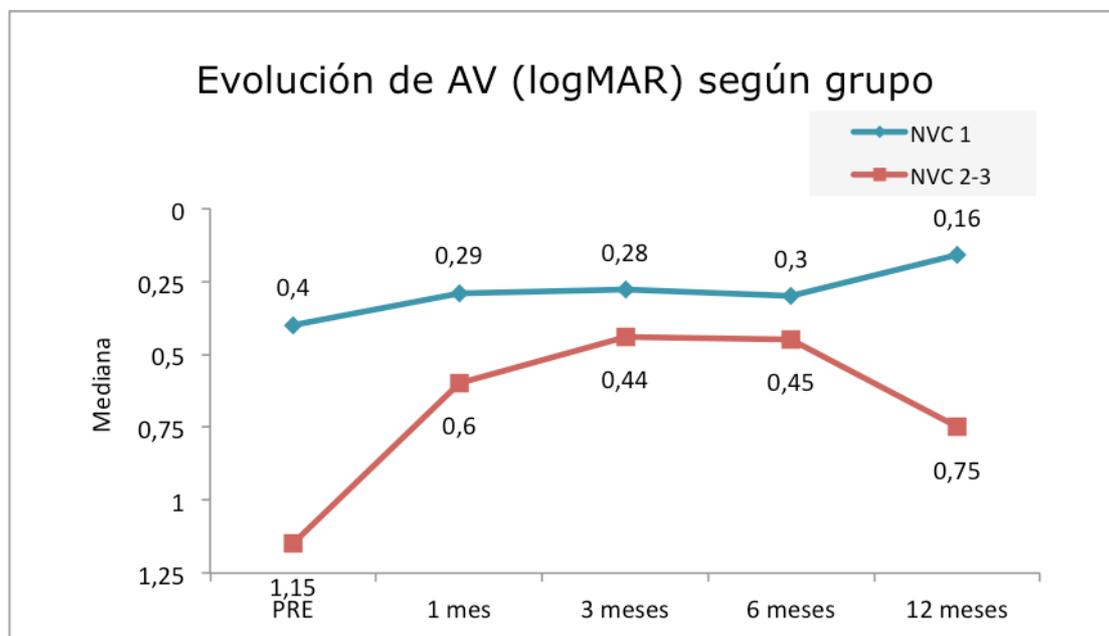


Figura 41. Gráfica de evolución de la AV (logMAR) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, la mediana de la AV (logMAR) de los pacientes con NVC de tipo 2/3 es peor que la del tipo 1: 1,15 logMAR frente a 0,4 logMAR, pero, no se alcanzan diferencias significativas ($p=0,104$, Test de Mann-Whitney (MW)). Estas diferencias estadísticamente significativas no se alcanzan probablemente porque la dispersión en el grupo 2/3 es muy grande, hay sujetos con AV en el rango de 0,10-3,00 y una desviación estándar muy grande.

Al mes tras el inicio del tratamiento, la AV del grupo 1 sigue siendo mejor, y en este caso sí que se alcanzan diferencias significativas ($p=0,031$, MW).

Entre la visita basal y la visita al mes, se advierte una fuerte tendencia a la mejora de la AV en los pacientes con NVC de tipo 1 ($p=0,086$); pero más estabilidad en el grupo de pacientes con NVC de tipo 2/3 ($p=0,201$).

En el período de 1 a 6 meses, la agudeza visual se estabiliza, pero de nuevo a los 12 meses la visión en el grupo de NVC tipo 1 es significativamente mejor ($p=0,010$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que hay una mejora significativa de la AV a lo largo del seguimiento, pero que esta puede considerarse similar en ambos grupos ($p=0,336$).

Recíprocamente, en el grupo de NVC tipo 2/3, la AV es siempre peor que en el de NVC tipo 1 ($p=0,065$) y esta diferencia se mantiene constante a lo largo del período de visitas ($p=0,336$).

Efecto sobre el número de inyecciones intravítreas

El tratamiento mediante inyecciones intravítreas en los pacientes de este estudio también ha sido analizado.

Del total de los pacientes estudiados, la media de inyecciones recibidas fue de 2,5 inyecciones a los 6 meses, 3,5 a los 12 meses y 4,5 en el seguimiento total.

Los pacientes que fueron clasificados como NVC de tipo 1 recibieron de media 2,2 inyecciones a los 6 meses, 3,1 a los 12 meses y 4,0 en el seguimiento total.

Los pacientes del subtipo 2/3 recibieron 3,0 inyecciones de media en los primeros 6 meses, 4,1 en el primer año y 5,3 en el seguimiento total.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
N_INYEC 0 A 6	N	25	15	10
	Media	2,5	2,2	3,0
	Desviación típica	,9	,8	,9
	Mínimo	1,0	1,0	2,0
	Máximo	5,0	3,0	5,0
	Mediana	3,0	2,0	3,0
N_INYEC 0 A 12	N	25	15	10
	Media	3,5	3,1	4,1
	Desviación típica	1,7	1,7	1,7
	Mínimo	1,0	1,0	2,0
	Máximo	7,0	7,0	7,0
	Mediana	3,0	2,0	3,0
N_INYEC TOTAL	N	25	15	10
	Media	4,5	4,0	5,3
	Desviación típica	2,3	2,1	2,5
	Mínimo	1,0	1,0	3,0
	Máximo	9,0	7,0	9,0
	Mediana	4,0	3,0	4,5

Tabla 9. Descripción del número de inyecciones medias recibidas según el grupo de neovascularización y el periodo de seguimiento.

Ambos grupos fueron homogéneos para las variables relativas a la frecuencia de aplicación de inyecciones.

	p-valor
Nº inyecciones 0-3 meses	0,177 (MW)
Nº inyecciones 4-6 meses	0,567 (MW)
Nº inyecciones 7-12 meses	0,495 (MW)
Nº inyecciones +12 meses	0,567 (MW)
Nº inyecciones 0-6 meses	0,216 (MW)
Nº inyecciones 0-12 meses	0,605 (MW)
Nº total de inyecciones	0,683 (MW)

Tabla 10. Homogeneidad de los grupos NVC tipo 1 y NVC tipo 2/3 según aplicación de tratamiento en diferentes periodos de tiempo (Test de Mann-Whitney (MW)).

Sin embargo, es posible constatar una ligera tendencia a un mayor número de inyecciones en el grupo de NVC de tipo 2/3.

Los siguientes gráficos representan la cantidad de inyecciones administradas en diferentes subperiodos del seguimiento.

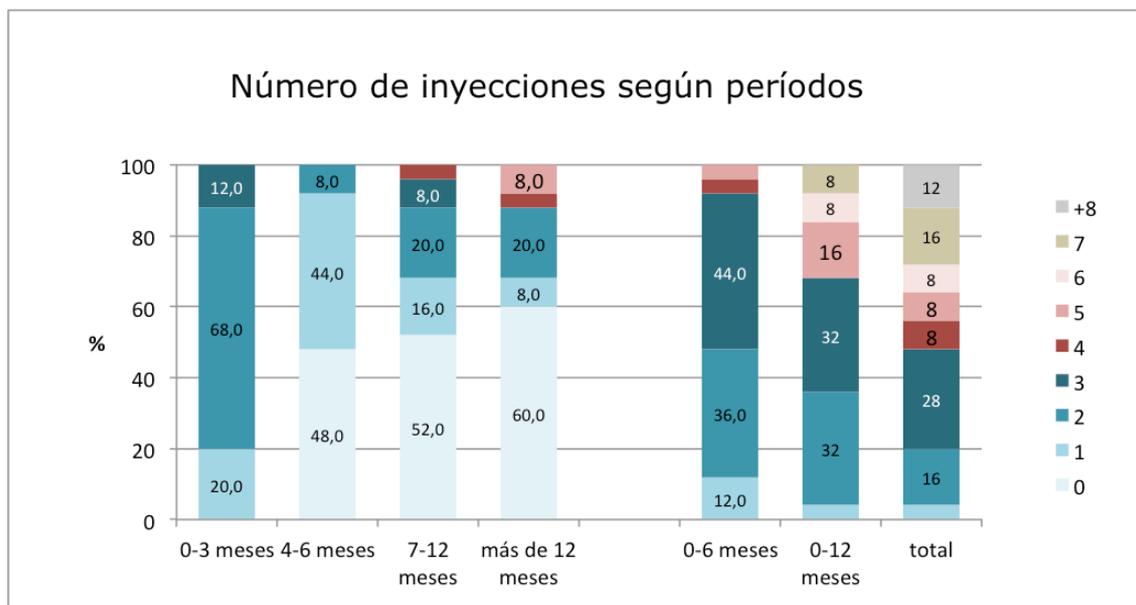


Figura 42. Gráfico que muestra la cantidad de inyecciones administradas en los diferentes subperiodos de seguimiento.

Tal y como podemos observar, en los primeros 3 meses de tratamiento, lo más habitual (en un 68%) es recibir 2 inyecciones.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (48%) no reciben ya tratamiento en el segundo trimestre y quienes lo hacen, suelen recibir una sola inyección más (44%).

Por tanto, en los primeros 6 meses, un 36% de los pacientes reciben 2 dosis de tratamiento y un 44% 3 dosis.

La pauta de tratamiento en el segundo periodo de 6 meses es similar a la de más allá de 1 año, recibiendo entre un 40-48% de los individuos nuevas dosis, habitualmente 2 dosis.

Durante el primer año, el 32% de los pacientes recibieron 2 dosis, otro 32% recibió 3 dosis, un 24% de 4 a 6 inyecciones y un 28% más de 6 inyecciones.

Efectos del número de inyecciones sobre la agudeza visual.

Se analiza el efecto del número de inyecciones en los primeros 6 meses. En la tabla 11 se describe la AV según la categorización 1-2 o 3-5 inyecciones, anidada a su vez por el tipo de diagnóstico en los diferentes periodos de seguimiento.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	1-2	3-5	Total	1-2	3-5	Total	1-2	3-5
AV 0m	N	21	11	10	13	8	5	8	3	5
	Media	,87	,38	1,40	,47	,32	,72	1,51	,57	2,08
	Desviación típica	,96	,27	1,16	,33	,22	,36	1,29	,38	1,33
	Mínimo	,00	,00	,10	,00	,00	,40	,10	,30	,10
	Máximo	3,00	1,00	3,00	1,30	,70	1,30	3,00	1,00	3,00
	Mediana	,50	,30	1,05	,40	,26	,60	1,15	,40	3,00
AV 1m	N	24	11	13	14	8	6	10	3	7
	Media	,42	,29	,54	,33	,20	,50	,56	,53	,57
	Desviación típica	,26	,20	,26	,21	,13	,17	,27	,15	,32
	Mínimo	,00	,00	,10	,00	,00	,22	,10	,40	,10
	Máximo	1,00	,70	1,00	,70	,40	,70	1,00	,70	1,00
	Mediana	,40	,22	,60	,29	,21	,54	,60	,50	,70
AV 3m	N	25	12	13	15	9	6	10	3	7
	Media	,39	,27	,51	,30	,17	,50	,53	,57	,51
	Desviación típica	,28	,27	,26	,23	,14	,18	,32	,38	,32
	Mínimo	,00	,00	,05	,00	,00	,22	,05	,35	,05
	Máximo	1,00	1,00	1,00	,70	,40	,70	1,00	1,00	1,00
	Mediana	,35	,25	,50	,28	,15	,50	,44	,35	,48

AV 6m	N	25	12	13	15	9	6	10	3	7
	Media	,43	,26	,58	,34	,17	,59	,55	,52	,56
	Desviación típica	,35	,28	,35	,34	,17	,38	,35	,42	,35
	Mínimo	,00	,00	,15	,00	,00	,20	,15	,22	,15
	Máximo	1,28	1,00	1,28	1,28	,40	1,28	1,00	1,00	1,00
	Mediana	,35	,26	,50	,30	,20	,49	,45	,35	,50
AV 12m	N	21	10	11	14	8	6	7	2	5
	Media	,52	,32	,71	,28	,17	,42	1,02	,89	1,07
	Desviación típica	,69	,42	,83	,32	,25	,38	,96	,58	1,13
	Mínimo	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,10	,48	,10
	Máximo	3,00	1,30	3,00	1,00	,70	1,00	3,00	1,30	3,00
	Mediana	,35	,14	,50	,16	,05	,35	,75	,89	,75

Tabla 11. Descripción de la agudeza visual en función del número de inyecciones y los subgrupos diagnósticos hasta los 6 meses.

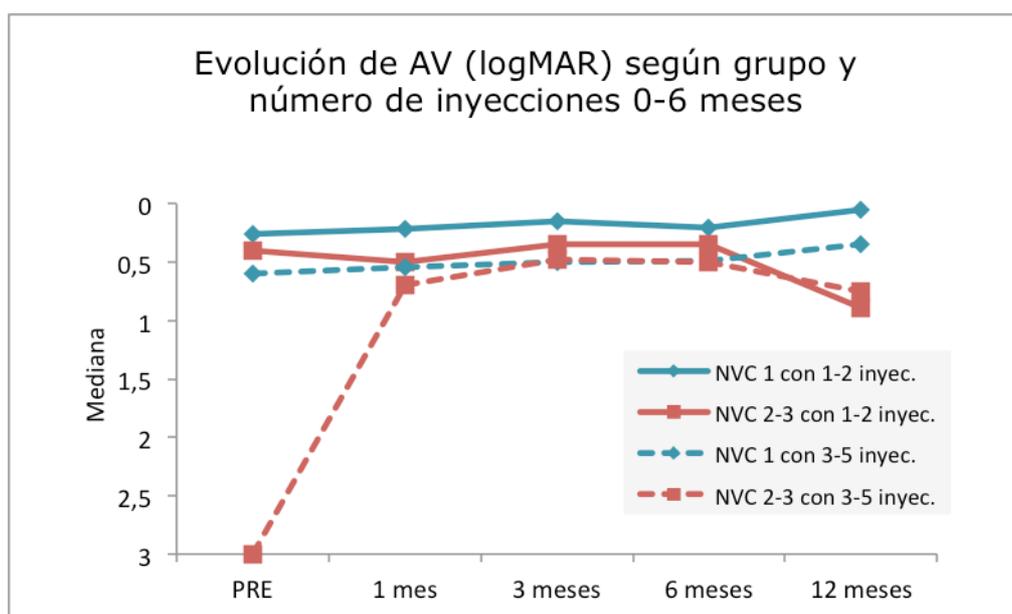


Figura 43. Gráfica que describe la evolución de la AV en función del subtipo diagnóstico y de la cantidad de inyecciones recibidas hasta los 6 meses.

El modelo de Brunner-Langer sugiere que la AV promedio a lo largo del seguimiento es algo distinta según la cantidad de inyecciones ($p=0,080$). Se observa, en efecto, que la visión suele ser peor entre los que recibieron más tratamientos, tanto dentro de los pacientes con NVC de tipo 1 como de tipo 2/3. Como esto ya es cierto desde la visita inicial, no se concluye ninguna diferencia en el patrón de evolución de la AV en función de la cantidad de inyecciones ($p=0,259$).

Se realiza el mismo análisis del efecto del número de inyecciones sobre la agudeza visual, pero esta vez a 1 año de seguimiento, considerando 2 niveles de tratamiento, 1-3 inyecciones y de 4-7 inyecciones.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	1-3	4-7	Total	1-3	4-7	Total	1-3	4-7
AV 0m	N	21	15	6	13	10	3	8	5	3
	Media	,87	,81	1,00	,47	,45	,54	1,51	1,54	1,47
	Desviación típica	,96	,94	1,07	,33	,36	,29	1,29	1,36	1,46
	Mínimo	,00	,00	,10	,00	,00	,22	,10	,30	,10
	Máximo	3,00	3,00	3,00	1,30	1,30	,80	3,00	3,00	3,00
	Mediana	,50	,40	,70	,40	,40	,60	1,15	1,00	1,30
AV 1m	N	24	16	8	14	10	4	10	6	4
	Media	,42	,39	,50	,33	,27	,48	,56	,59	,52
	Desviación típica	,26	,27	,24	,21	,20	,18	,27	,27	,31
	Mínimo	,00	,00	,10	,00	,00	,22	,10	,22	,10
	Máximo	1,00	1,00	,80	,70	,70	,60	1,00	1,00	,80
	Mediana	,40	,38	,54	,29	,22	,54	,60	,60	,59
AV 3m	N	25	17	8	15	11	4	10	6	4
	Media	,39	,33	,53	,30	,23	,50	,53	,50	,56
	Desviación típica	,28	,27	,28	,23	,21	,16	,32	,29	,40
	Mínimo	,00	,00	,05	,00	,00	,30	,05	,22	,05
	Máximo	1,00	1,00	1,00	,70	,70	,70	1,00	1,00	1,00
	Mediana	,35	,28	,50	,28	,22	,50	,44	,38	,59
AV 6m	N	25	17	8	15	11	4	10	6	4
	Media	,43	,38	,52	,34	,31	,44	,55	,52	,60
	Desviación típica	,35	,38	,29	,34	,37	,24	,35	,38	,34
	Mínimo	,00	,00	,20	,00	,00	,20	,15	,15	,20
	Máximo	1,28	1,28	1,00	1,28	1,28	,75	1,00	1,00	1,00
	Mediana	,35	,35	,50	,30	,30	,40	,45	,38	,60
AV 12m	N	21	13	8	14	10	4	7	3	4
	Media	,52	,37	,77	,28	,23	,39	1,02	,84	1,15
	Desviación típica	,69	,40	,98	,32	,28	,43	,96	,42	1,29
	Mínimo	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,10	,48	,10
	Máximo	3,00	1,30	3,00	1,00	,70	1,00	3,00	1,30	3,00
	Mediana	,35	,35	,43	,16	,08	,29	,75	,75	,75

Tabla 12. Descripción de la agudeza visual en función del número de inyecciones y los subgrupos diagnósticos hasta los 12 meses.

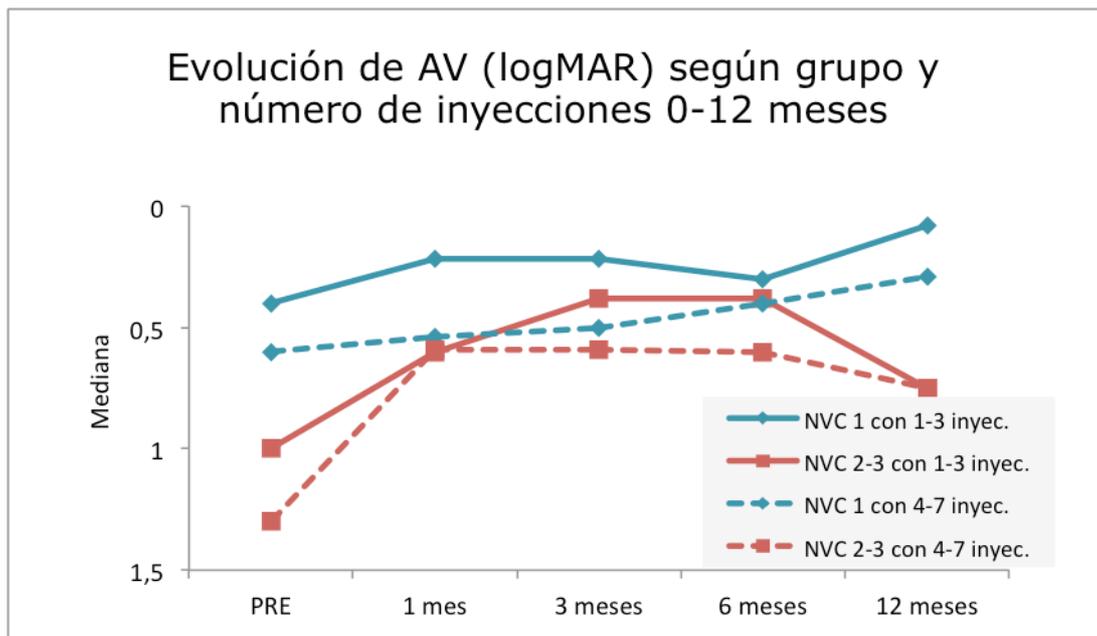


Figura 44. Gráfica que describe la evolución de la agudeza visual en función del subtipo diagnóstico y de la cantidad de inyecciones recibidas a los 12 meses.

En este periodo, el modelo no detecta significancia relativa al número de inyecciones ni a ninguna de sus interacciones, es decir, la evolución de la AV es similar independientemente de haber recibido más o menos dosis ($p=0,408$).

2.3. Estudio de la longitud axial

La longitud axial (LA) se obtuvo de la historia clínica en la visita basal. La tabla 13. describe la longitud axial para la muestra general y para los diferentes subgrupos.

	GRUPO		
	Total	Tipo 1	Tipo 2/3
N	21	11	10
Media	29,17	29,31	29,03
Desviación típica	2,35	2,58	2,21
Mínimo	26,02	26,61	26,02
Máximo	33,72	33,72	32,27
Mediana	28,86	27,97	29,51

Tabla 13. Longitud axial en mm según grupos.

Efecto de la longitud axial sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función de la longitud axial.

La siguiente tabla describe los valores de AV en función de la longitud axial tanto para la muestra total como para los distintos grupos de NVC.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<30 mm	>30 mm	Total	<30 mm	>30 mm	Total	<30 mm	>30 mm
AV 0m	N	18	10	8	10	6	4	8	4	4
	Media	,96	1,10	,79	,52	,57	,45	1,51	1,90	1,13
	Desviación típica	1,00	1,07	,95	,35	,39	,30	1,29	1,33	1,30
	Mínimo	,10	,22	,10	,20	,22	,20	,10	,30	,10
	Máximo	3,00	3,00	3,00	1,30	1,30	,80	3,00	3,00	3,00
	Mediana	,55	,60	,50	,45	,45	,40	1,15	2,15	,70
AV 1m	N	21	11	10	11	6	5	10	5	5
	Media	,46	,48	,44	,37	,35	,40	,56	,64	,48
	Desviación típica	,25	,28	,23	,20	,19	,23	,27	,30	,25
	Mínimo	,10	,22	,10	,10	,22	,10	,10	,22	,10
	Máximo	1,00	1,00	,70	,70	,70	,60	1,00	1,00	,70
	Mediana	,48	,40	,48	,35	,29	,48	,60	,70	,48
AV 3m	N	21	11	10	11	6	5	10	5	5
	Media	,43	,41	,44	,34	,31	,37	,53	,53	,52
	Desviación típica	,28	,27	,31	,23	,20	,28	,32	,31	,36
	Mínimo	,05	,15	,05	,05	,15	,05	,05	,22	,05
	Máximo	1,00	1,00	1,00	,70	,70	,70	1,00	1,00	1,00
	Mediana	,35	,30	,49	,28	,25	,50	,44	,40	,48
AV 6m	N	21	11	10	11	6	5	10	5	5
	Media	,47	,53	,41	,40	,45	,33	,55	,61	,49
	Desviación típica	,36	,41	,30	,37	,44	,29	,35	,41	,30
	Mínimo	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,15	,15	,20
	Máximo	1,28	1,28	1,00	1,28	1,28	,75	1,00	1,00	1,00
	Mediana	,35	,35	,38	,30	,33	,20	,45	,70	,40
AV 12m	N	17	7	10	10	5	5	7	2	5
	Media	,61	,82	,45	,32	,35	,28	1,02	2,00	,63
	Desviación típica	,74	1,02	,45	,36	,32	,43	,96	1,41	,44
	Mínimo	,00	,05	,00	,00	,05	,00	,10	1,00	,10
	Máximo	3,00	3,00	1,30	1,00	,70	1,00	3,00	3,00	1,30
	Mediana	,48	,70	,42	,16	,22	,05	,75	2,00	,50

Tabla 14. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grupo diagnóstico y de la longitud axial.

Se establece un punto de corte en 30 mm de longitud axial para obtener grupos de similar tamaño y se observan las diferencias en la evolución de la AV en función de la LA.

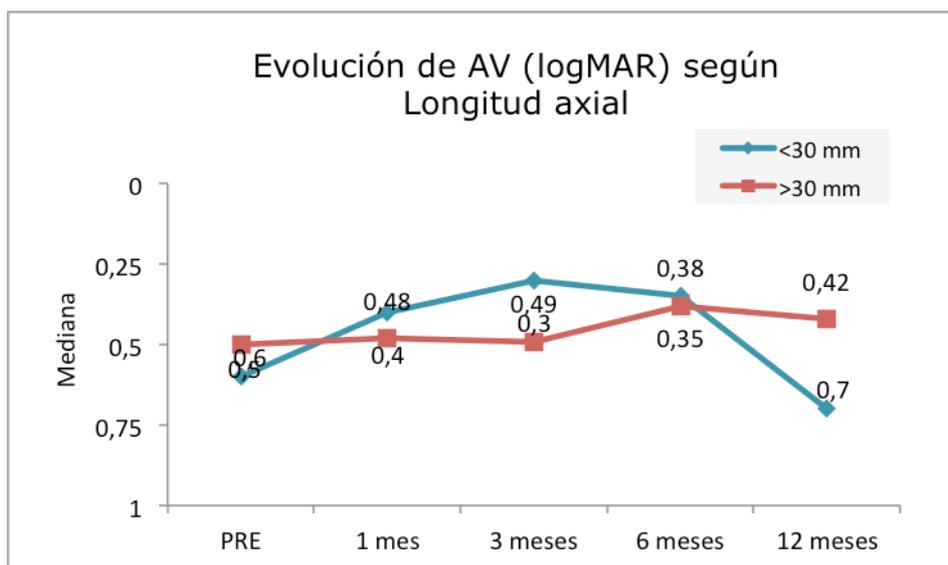


Figura 45. Gráfica de evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la longitud axial.

	PRE	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	p-valor (B-L model)
LA<30 mm	1,10 ± 1,07 (0,60)	0,48 ± 0,28 (0,40)	0,41 ± 0,27 (0,30)	0,53 ± 0,41 (0,35)	0,82 ± 1,02 (0,70)	0,876 LA; 0,159 Tiempo; 0,289 Interacción
LA>30 mm	0,79 ± 0,95 (0,50)	0,44 ± 0,23 (0,48)	0,44 ± 0,31 (0,49)	0,41 ± 0,30 (0,38)	0,45 ± 0,45 (0,42)	
p-valor (MW)	0,360	0,605	0,809	0,705	0,475	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 15. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según Nivel de Longitud Axial: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

No se observan diferencias en la AV en función de la longitud axial al inicio del seguimiento ($p=0,360$). De hecho no existe asociación en la correlación entre la longitud axial y la AV.

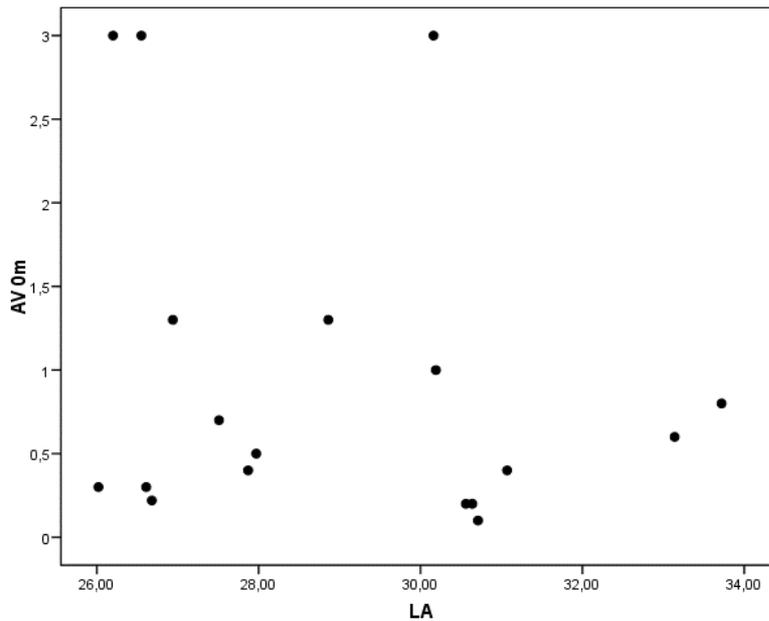


Figura 46. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la agudeza visual y la longitud axial.

En términos de evolución de la AV, ésta es similar tanto si se tiene una mayor o menor longitud axial ($p=0,289$).

Se ha estimado un modelo más complejo para valorar si estas conclusiones son extensibles a cualquier tipo de NVC:

	p-valor
Grupo	0,130
Longitud axial	0,644
Tiempo	0,091
Grupo x Longitud	0,235
Grupo x tiempo	0,175
Longitud x tiempo	0,118
Grupo x Longitud x tiempo	0,971

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 16. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según longitud axial y grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, longitud axial e interacción.

El modelo concluye que no hay efecto de la longitud axial sobre la evolución de la AV ($p=0,175$) y que este patrón se verifica en cualquiera de los tipos de NVC ($p=0,971$).

Efecto de la longitud axial sobre la necesidad de tratamiento.

Se han valorado las diferencias en la necesidad de tratamiento en función de la longitud axial.

En la siguiente tabla, se describe la cantidad de inyecciones recibidas en función de la longitud axial para la muestra general y para los diferentes grupos de NVC.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<30 mm	>30 mm	Total	<30 mm	>30 mm	Total	<30 mm	>30 mm
N_INYEC 0	N	21	11	10	11	6	5	10	5	5
	Media	2,6	2,5	2,8	2,3	2,0	2,6	3,0	3,0	3,0
	Desviación típica	,9	,9	,9	,8	,9	,5	,9	,7	1,2
A 6	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	4,0	5,0	3,0	3,0	3,0	5,0	4,0	5,0
	Mediana	3,0	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0
N_INYEC 0	N	21	11	10	11	6	5	10	5	5
	Media	3,7	3,4	4,1	3,4	2,7	4,2	4,1	4,2	4,0
	Desviación típica	1,8	1,6	2,0	1,9	1,4	2,2	1,7	1,6	2,0
A 12	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	7,0	6,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	6,0	7,0
	Mediana	3,0	3,0	4,0	3,0	2,5	5,0	3,0	3,0	3,0
N_INYEC	N	21	11	10	11	6	5	10	5	5
	Media	4,8	4,4	5,2	4,3	3,8	4,8	5,3	5,0	5,6
	Desviación típica	2,3	2,6	2,1	2,2	2,6	1,9	2,5	2,7	2,4
TOTAL	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	3,0	3,0	3,0
	Máximo	9,0	8,0	9,0	7,0	7,0	7,0	9,0	8,0	9,0
	Mediana	4,0	3,0	5,0	4,0	3,0	5,0	4,5	3,0	5,0

Tabla 17. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento y según longitud axial y grupo de tipo de neovascularización.

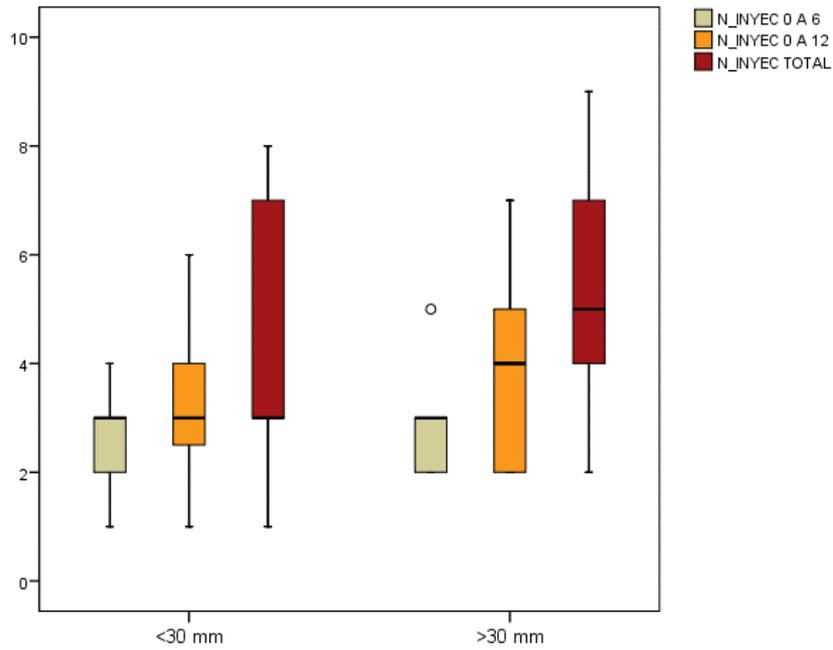


Figura 47. Diagrama de cajas comparando el número de inyecciones necesarias en los diferentes periodos de seguimiento en función de la longitud axial.

La descriptiva apunta a que se necesitan más inyecciones cuanto mayor es la longitud axial, pero en ningún periodo hay suficiente evidencia estadística para decir que una mayor longitud axial esté requiriendo un mayor número de inyecciones.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,605
0-12 meses	0,512
Total	0,387

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 18. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según Longitud axial: Test Mann-Whitney.

Tampoco se observan diferencias en función de los grupos de NVC.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,329	0,841
0-12 meses	0,329	0,841
Total	0,537	0,548

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 19. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según Longitud axial en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

2.4. Estudio de la membrana limitante externa

La disrupción de la línea correspondiente con la membrana limitante externa (MLE) se evaluó al mes de seguimiento, tras haber recibido el primer tratamiento. La incidencia de disrupción de la MLE fue del 38,1%, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$, Fisher) según se trate del grupo de NVC tipo 1 (15,4%) o de la NVC tipo 2/3 (75%). El odds ratio se cifró en $OR=16,5$, es decir, el riesgo de presentar disrupción de la MLE se multiplica por 16,5 si se tiene una NVC de tipo 2/3 respecto a una NVC de tipo 1.

Efecto de la disrupción de la MLE sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función de la presencia de disrupción de la MLE.

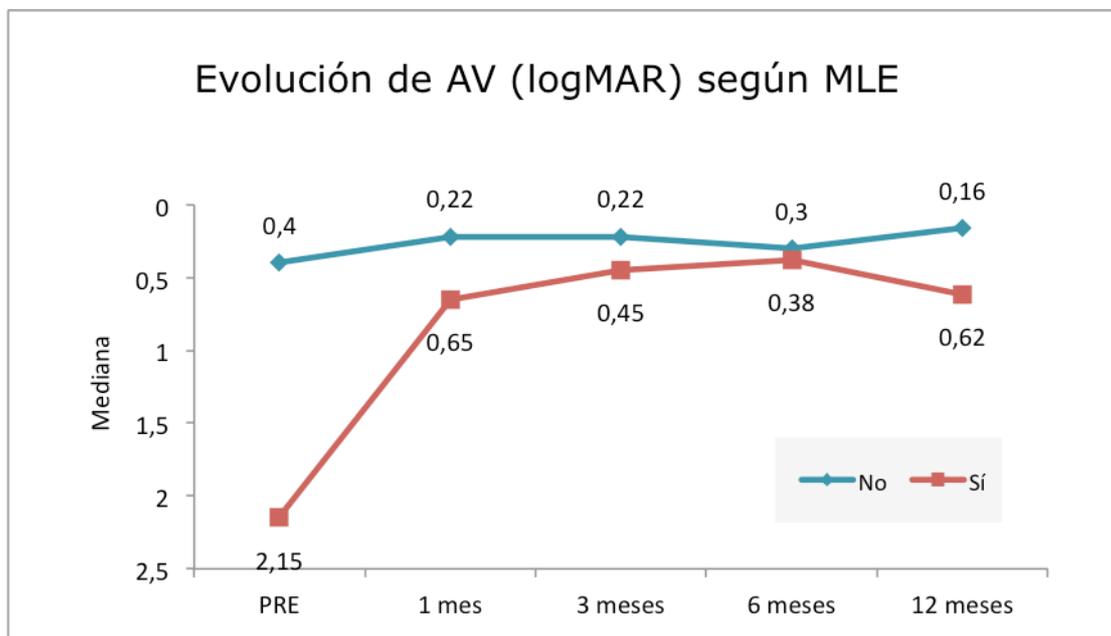


Figura 48. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la presencia de disrupción de la membrana limitante externa.

El modelo de Brunner-Langer determina que la presencia de disrupción de la MLE no altera de forma sustancial la evolución de la AV ($p=0,598$).

En ninguno de los tiempos evaluados, la diferencia de AV entre pacientes con y sin disrupción de la MLE tiene significancia estadística ($p=0,102$; $p=0,064$; $p=0,140$; $p=0,547$ y $p=0,437$, test de MW).

Interprétese con rigor el resultado para el momento de la visita basal (“pre”), la disrupción de la MLE se evalúa al mes de la primera intervención, por lo que en realidad estamos comparando si la AV basal era similar en los sujetos que luego tendrán disrupción de la MLE o no tras el primer tratamiento.

Cabe destacar, por ejemplo, que, en la visita al mes, la AV de pacientes sin disrupción de la MLE tiende a ser mejor ($p=0,064$), pero también lo era al inicio por lo que la interacción no destaca el efecto ($p=0,598$) y no podemos atribuirlo claramente a la presencia de disrupción de la MLE.

	p-valor
ELM (sí/no)	0,357
Tiempo	0,232
ELM x tiempo	0,598

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 20. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según presencia de disrupción de la membrana limitante externa: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

Efecto de la interrupción de la MLE sobre la necesidad de tratamiento.

Se ha valorado las diferencias en la necesidad de inyecciones en función de la presencia de interrupción de la MLE.

La tabla siguiente describe completamente el número de inyecciones en los primeros 6 meses, en los 12 meses y al final del seguimiento; para pacientes con y sin interrupción de la MLE, en la muestra total y en función de la clasificación de la NVC.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí
N_INYEC 0 A 6	N	21	13	8	13	11	2	8	2	6
	Media	2,6	2,5	2,9	2,2	2,2	2,5	3,3	4,0	3,0
	Desviación típica	,9	1,1	,6	,7	,8	,7	,9	1,4	,6
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	5,0	5,0	4,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0	4,0
N_INYEC 0 A 12	N	21	13	8	13	11	2	8	2	6
	Media	3,5	3,2	4,0	3,0	2,7	4,5	4,4	6,0	3,8
	Desviación típica	1,8	1,7	2,0	1,7	1,3	3,5	1,8	1,4	1,7
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	5,0	2,0
	Máximo	7,0	7,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	7,0	6,0
N_INYEC TOTAL	N	21	13	8	13	11	2	8	2	6
	Media	4,6	4,2	5,3	3,8	3,6	4,5	5,9	7,0	5,5
	Desviación típica	2,5	2,4	2,5	2,2	2,1	3,5	2,4	2,8	2,4
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	3,0	5,0	3,0
	Máximo	9,0	9,0	8,0	7,0	7,0	7,0	9,0	9,0	8,0
	Mediana	4,0	3,0	5,5	3,0	3,0	4,5	6,0	7,0	5,5

Tabla 21. Número medio de inyecciones por periodo en función de la presencia de interrupción de la MLE en la muestra total y por subgrupos de tipo de neovascularización.

En la muestra total, se observa que el número medio de inyecciones es siempre mayor para aquellos pacientes que presentan disrupción de la MLE al mes del primer tratamiento. En las medianas, también se aprecia esa tendencia, bien reflejada en el gráfico de distribuciones siguiente:

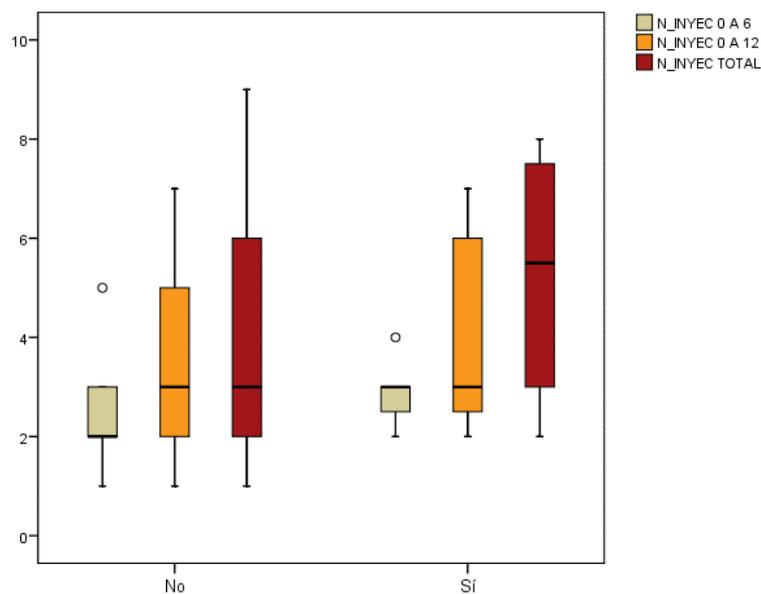


Figura 49. Diagrama de cajas comparando el número de inyecciones necesarias en los diferentes periodos de seguimiento en función de la presencia o ausencia de disrupción de la membrana limitante externa.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,238
0-12 meses	0,336
Total	0,301

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 22. Número de inyecciones en diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según presencia de disrupción de la membrana limitante externa: Test Mann-Whitney.

En ningún periodo hay suficiente evidencia estadística para decir que la presencia de disrupción de la MLE esté requiriendo un mayor número de dosis.

No es posible replicar el mismo análisis en función de cada tipo de NVC, ya que estaríamos comparando grupos demasiado pequeños, tal y como se puede observar en la tabla 21.

Efecto de la longitud axial sobre la presencia de disrupción de la MLE.

La incidencia de disrupción de MLE es del 40,0% en el grupo de menor LA y del 37,5% en el grupo de mayor LA, lo que determina homogeneidad absoluta ($p=1,000$, Fisher).

Dentro de los grupos de NVC, tampoco se observan diferencias (NVC tipo 1: $p=0,400$; NVC tipo 2/3: $p=0,429$).

2.5. Estudio de la línea de los elipsoides

La disrupción de la línea correspondiente con los elipsoides de los fotorreceptores se evaluó al mes de seguimiento, tras haber recibido el primer tratamiento. La incidencia de disrupción de la línea de los elipsoides fue del 66,7%, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$, Fisher) según se trate del grupo de NVC tipo 1 (46,2%) o de la NVC tipo 2/3 (100%). El odds ratio no puede ser estimado por presentar disrupción todos los casos del tipo NVC 2/3.

Efecto de la disrupción de la línea de elipsoides sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función de la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides.

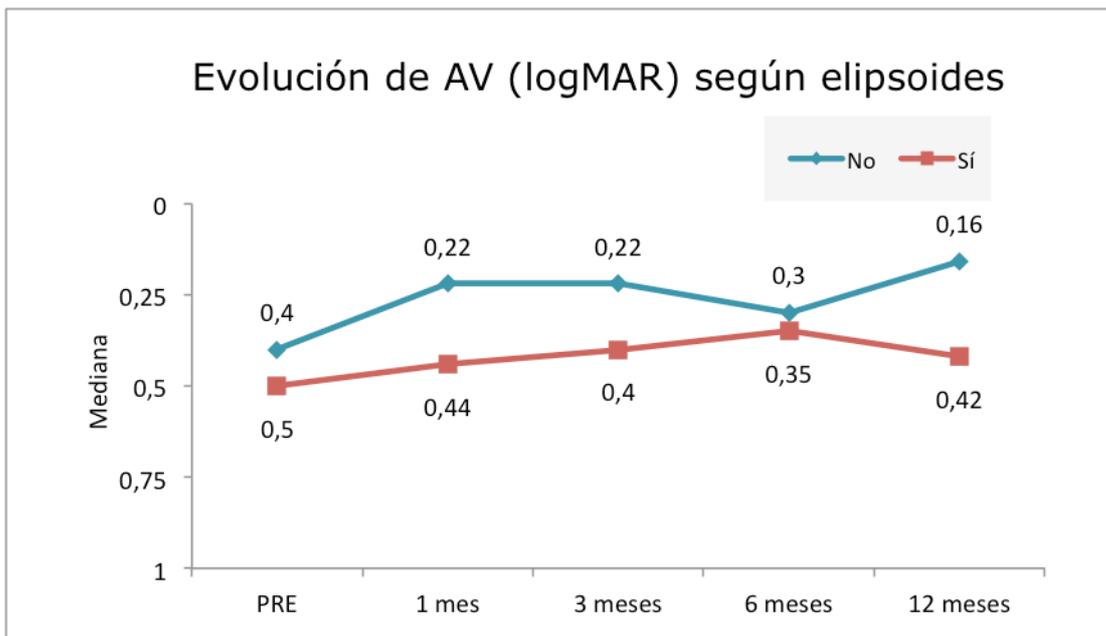


Figura 50. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides.

El modelo de Brunner-Langer concluye que la disrupción de la línea de los elipsoides al mes del seguimiento tras el primer tratamiento, no cambia los resultados de AV ($p=0,251$).

En ninguno de los tiempos evaluados, la diferencia de AV entre pacientes con y sin disrupción de la línea de los elipsoides tiene significancia estadística ($p=0,596$; $p=0,149$; $p=0,224$; $p=0,799$ y $p=0,820$, test de MW).

	p-valor
FR (sí/no)	0,537
Tiempo	0,130
FR x tiempo	0,251

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 23. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según presencia de disrupción de la línea de elipsoides: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

Efecto de la disrupción de la línea de elipsoides sobre la necesidad de tratamiento.

Se han valorado las diferencias en la necesidad de inyecciones en función de la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides.

La tabla siguiente describe completamente el número de inyecciones en los primeros 6 meses, en los 12 meses y al final del seguimiento; para pacientes con y sin disrupción de la línea de los elipsoides, en la muestra total y en función de la clasificación de la NVC.

		GRUPO							
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3	
		Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	Sí
N_INYEC 0 A 6	N	21	7	14	13	7	6	8	8
	Media	2,6	2,1	2,9	2,2	2,1	2,3	3,3	3,3
	Desviación típica	,9	,7	,9	,7	,7	,8	,9	,9
	Mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	3,0	5,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0
	Mediana	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,5	3,0	3,0
N_INYEC 0 A 12	N	21	7	14	13	7	6	8	8
	Media	3,5	2,9	3,9	3,0	2,9	3,2	4,4	4,4
	Desviación típica	1,8	1,6	1,9	1,7	1,6	1,9	1,8	1,8
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	7,0	5,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	7,0
	Mediana	3,0	2,0	3,0	2,0	2,0	2,5	4,0	4,0
TOTAL	N	21	7	14	13	7	6	8	8
	Media	4,6	3,6	5,1	3,8	3,6	4,0	5,9	5,9
	Desviación típica	2,5	2,2	2,5	2,2	2,2	2,4	2,4	2,4
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	3,0	3,0
	Máximo	9,0	7,0	9,0	7,0	7,0	7,0	9,0	9,0
	Mediana	4,0	3,0	4,5	3,0	3,0	3,0	6,0	6,0

Tabla 24. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función de la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides en la muestra general y en función de los tipos de neovascularización.

En la muestra total, se observa una tendencia a un mayor número medio de inyecciones para aquellos pacientes que presentan disrupción de la línea de elipsoides al mes del primer tratamiento. En las medianas, también se aprecia esa tendencia, bien reflejada en el gráfico de distribuciones siguiente:

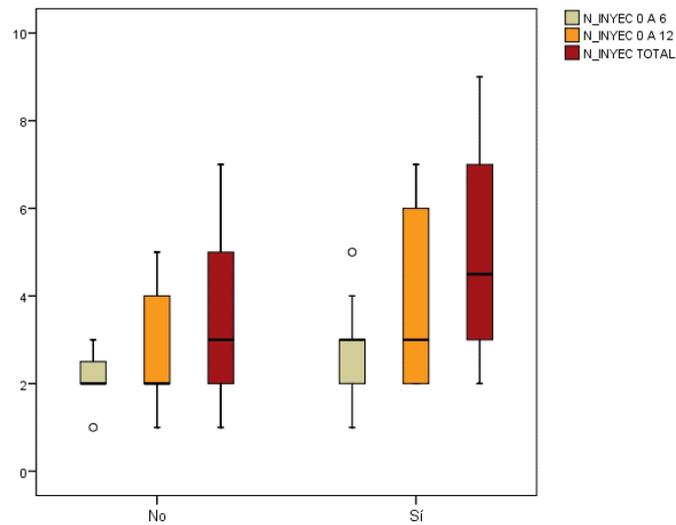


Figura 51. Diagrama de cajas comparando el número de inyecciones necesarias en los diferentes periodos de seguimiento en función de la presencia o ausencia de interrupción de la línea de los elipsoides.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,094
0-12 meses	0,197
Total	0,172

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 25. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según presencia de interrupción de la línea de elipsoides: Test Mann-Whitney.

En ningún periodo hay suficiente evidencia estadística para decir que la presencia de interrupción de la línea de elipsoides esté requiriendo un mayor número de dosis.

No es posible replicar el mismo análisis en función de cada tipo de NVC, ya que estaríamos comparando grupos demasiado pequeños, tal y como se puede observar en la tabla 24.

Efecto de la longitud axial sobre la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides.

La incidencia de disrupción de la línea de los elipsoides es del 60,0% en el grupo de menor LA y del 75,0% en el grupo de mayor LA, no observándose diferencias significativas ($p=0,638$, Fisher).

Dentro de los grupos de NVC, tampoco se observan diferencias (NVC tipo 1: $p=1,000$; NVC tipo 2/3: $p=1,000$).

2.6. Estudio de la atrofia coriorretiniana

La atrofia coriorretiniana fue medida en la visita inicial, a los 6 y a los 12 meses y en la visita final. La tabla 26 describe la superficie con atrofia desde la visita basal a la final (más allá de 12 meses en algunos pacientes).

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
Atrofia 0m	N	22	13	9
	Media	4,81	2,19	8,60
	Desviación típica	9,86	3,30	14,54
	Mínimo	,00	,00	,00
	Máximo	45,67	8,46	45,67
	Mediana	,25	,00	4,11
Atrofia 6m	N	22	13	9
	Media	4,87	1,91	9,15
	Desviación típica	10,16	3,42	14,79
	Mínimo	,00	,00	,00
	Máximo	46,46	9,46	46,46
	Mediana	,00	,00	3,71
Atrofia 12m	N	18	10	8
	Media	5,28	1,99	9,38
	Desviación típica	11,15	3,69	15,80
	Mínimo	,00	,00	,00
	Máximo	46,62	9,52	46,62
	Mediana	,15	,00	2,95
Atrofia final	N	22	12	10
	Media	5,03	2,27	8,34
	Desviación típica	10,25	4,05	14,24
	Mínimo	,00	,00	,00
	Máximo	46,44	9,92	46,44
	Mediana	,00	,00	2,56

Tabla 26. Área de atrofia coriorretiniana observada en los distintos periodos en función del grupo de neovascularización.

Se estudia la evolución de la atrofia coriorretiniana en la muestra general y se observa que no varía a lo largo del seguimiento de 12 meses ($p=0,540$).

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
	4,81 ± 9,86 (0,25)	4,87 ± 10,2 (0,00)	5,28 ± 11,1 (0,15)	5,03 ± 10,2 (0,00)	0,540

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 27. Evolución de la atrofia: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la estabilidad en la evolución.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	2,19 ± 3,30 (0,00)	1,91 ± 3,42 (0,00)	1,99 ± 3,69 (0,00)	2,27 ± 4,05 (0,00)	0,106 Grupo; 0,864 Tiempo;
NVC 2-3	8,60 ± 14,54 (4,11)	9,15 ± 14,8 (3,71)	9,38 ± 15,8 (2,95)	8,34 ± 14,2 (2,56)	0,597 Interacción
p-valor (MW)	0,186	0,096	0,237	0,203	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 28. Evolución del área de atrofia (mm^2) según grupo: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de la evolución de ambos grupos. Test de Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

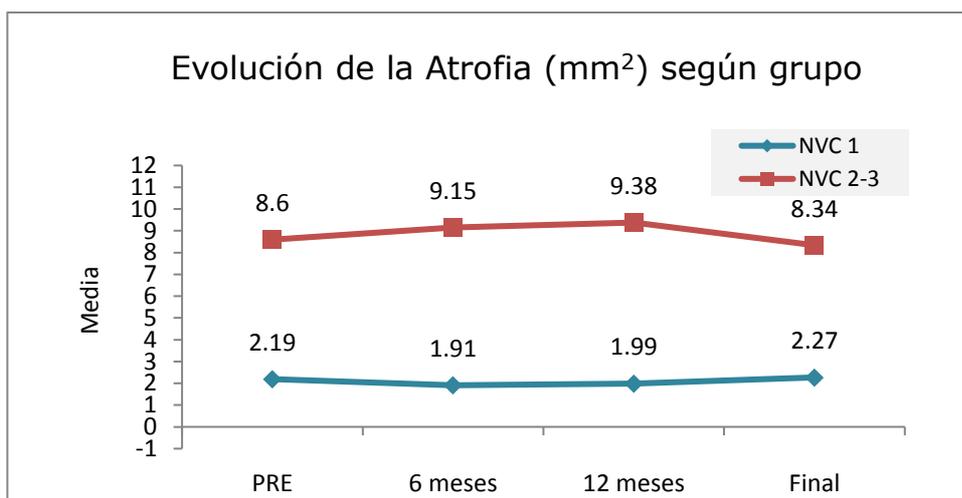


Figura 52. Evolución de la media del área de atrofia coriorretiniana en función de los diferentes grupos diagnósticos y a lo largo de diferentes periodos.

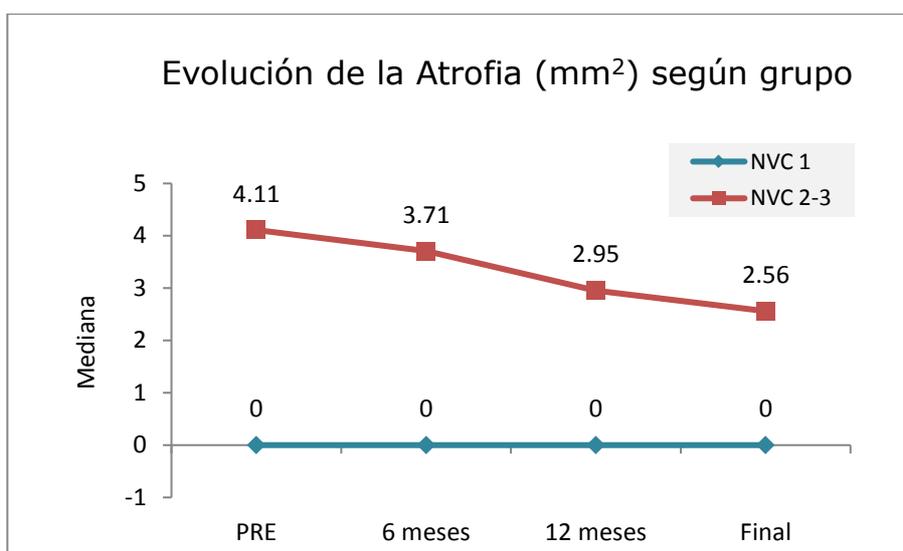


Figura 53. Evolución de la mediana del área de atrofia coriorretiniana en función de los diferentes grupos diagnósticos y a lo largo de diferentes periodos.

En el grupo de NVC tipo 1, la mediana se mantiene en el valor 0 es decir, la mitad de los pacientes no presentan atrofia. En el grupo NVC 2/3, la mediana de atrofia desciende progresivamente.

En la visita basal, la mediana de la atrofia de los pacientes con diagnóstico de NVC tipo 2/3 es superior a la del tipo 1: 4,11 mm² frente a 0,0 mm², pero no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,186$, MW).

A los 6 meses tras el inicio del tratamiento, la atrofia del grupo 1 sigue siendo menor, pero tampoco se alcanzan diferencias estadísticamente significativas ($P=0,096$, MW).

Entre la visita basal y a los 6 meses, no hay cambios dentro del grupo de NVC tipo 1 ($p=0,536$), pero sí son significativos dentro del grupo de NVC tipo 2/3 ($p=0,028$) y sugieren un aumento de la atrofia.

Esta conclusión contradice el aparente descenso de las medianas representado en el gráfico anterior. Para entender esta situación, se representa un diagrama de cajas de la distribución completa de valores (que es lo que realmente evalúan los modelos Brunner-Langer):

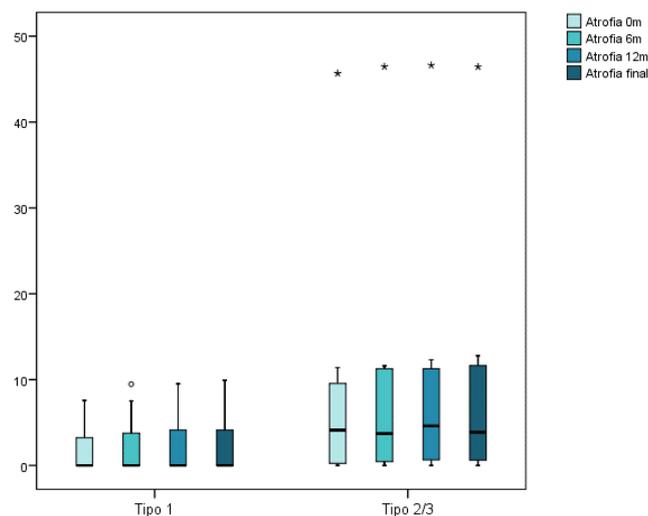


Figura 54. Diagrama de cajas de la distribución de los valores de atrofia coriorretiniana.

La caja concentra el 50% de los casos, siendo la mediana la línea horizontal que la divide. Los bordes superior e inferior de la caja se corresponden con el 1^{er} y 3^{er} cuartil, por debajo de los cuales está el 25% y el 75% respectivamente de la muestra. Los “bigotes” se extienden hasta los valores en un rango aceptable, por encima de los cuales están los atípicos (circulados) y los extremos (estrellados).

Aunque en el grupo de NVC 2/3 la mediana disminuye de basal a 6 meses, la distribución global no lo hace, más bien tiende a aumentar, tanto la caja como el valor extremo aumentaron.

Estos resultados deben interpretarse con cautela, la distribución aumenta porque los pacientes aumentan el área de atrofia, excepto uno, que es el que ocupa el valor central en la distribución y es, por tanto, la mediana. Este tipo de incertidumbre se da en muestras pequeñas.

En la última visita, continúa la homogeneidad total entre las distribuciones de ambos diagnósticos y no se observan diferencias ($p=0,203$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que la atrofia no cambia a lo largo del seguimiento ($p=0,106$) y que esta estabilidad es extrapolable a cualquiera de los grupos ($p=0,597$).

Recíprocamente, las diferencias entre atrofia de uno y otro grupo de NVC se mantienen constantes a lo largo del periodo de visitas.

Efecto de la atrofia sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función de la presencia de atrofia.

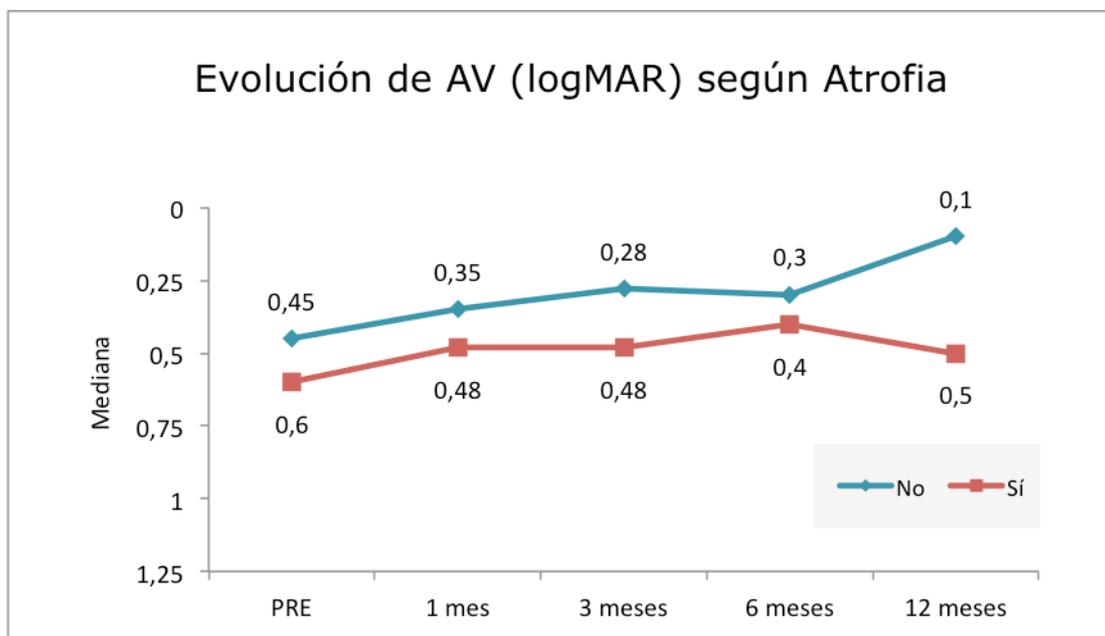


Figura 55. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función de la presencia o ausencia de atrofia.

No se observan diferencias significativas en la evolución de la AV según exista atrofia o no ($p=0,790$).

Los tests de Mann-Whitney no detectan diferencias en ninguno de los momentos del seguimiento. Aún así, a los 12 meses de seguimiento es donde mayor diferencia entre medianas existe ($p=0,190$).

	p-valor
Atrofia (sí/no)	0,629
Tiempo	0,125
Atrofia x tiempo	0,790

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 29. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según Atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

Si se relaciona la variación en atrofia con la AV en el total de seguimiento, se obtiene:

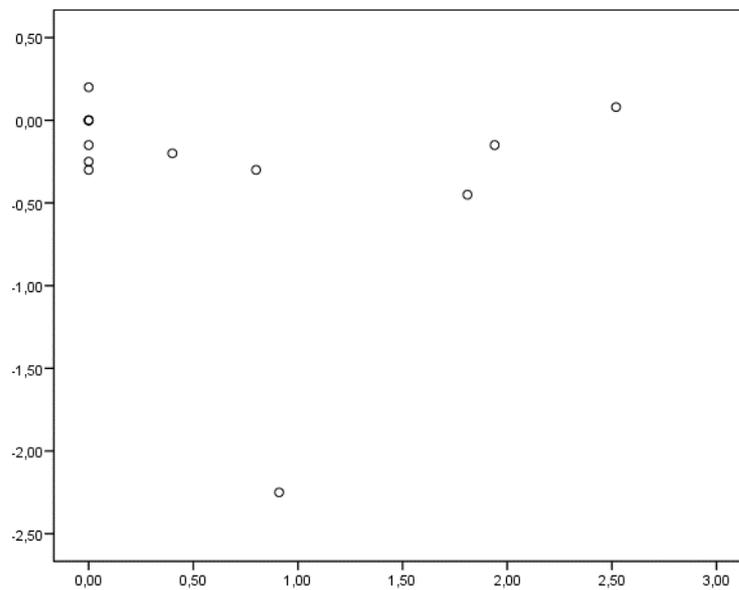


Figura 56. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la agudeza visual y la atrofia.

No se encuentra asociación relevante (r Spearman = -0,262; $p=0,387$).

Efecto de la atrofia sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de la presencia o ausencia de atrofia inicial y se valora si hay diferencias en la necesidad de tratamiento, lo que se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	No	Sí	Total	No	Sí	Total	No	Sí
N_INYEC 0	N	22	11	11	13	8	5	9	3	6
	Media	2,6	2,6	2,6	2,3	2,1	2,6	3,1	4,0	2,7
	Desviación típica	,9	1,2	,5	,8	,8	,5	,9	1,0	,5
A 6	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	5,0	5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0	3,0
	Mediana	3,0	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	3,0	4,0	3,0
N_INYEC 0	N	22	11	11	13	8	5	9	3	6
	Media	3,6	3,7	3,5	3,2	3,1	3,4	4,2	5,3	3,7
	Desviación típica	1,8	2,1	1,4	1,7	2,0	1,5	1,8	2,1	1,5
A 12	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	7,0	7,0	6,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	6,0
	Mediana	3,0	3,0	3,0	3,0	2,5	3,0	3,0	6,0	3,0
N_INYEC	N	22	11	11	13	8	5	9	3	6
	Media	4,6	4,7	4,5	4,0	4,0	4,0	5,6	6,7	5,0
	Desviación típica	2,4	2,9	1,9	2,2	2,6	1,6	2,5	3,2	2,1
TOTAL	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	3,0	3,0	3,0
	Máximo	9,0	9,0	8,0	7,0	7,0	6,0	9,0	9,0	8,0
	Mediana	4,0	3,0	4,0	3,0	3,0	4,0	5,0	8,0	4,5

Tabla 30. Número medio de inyecciones según periodo de seguimiento, la presencia de atrofia y el grupo de neovascularización.

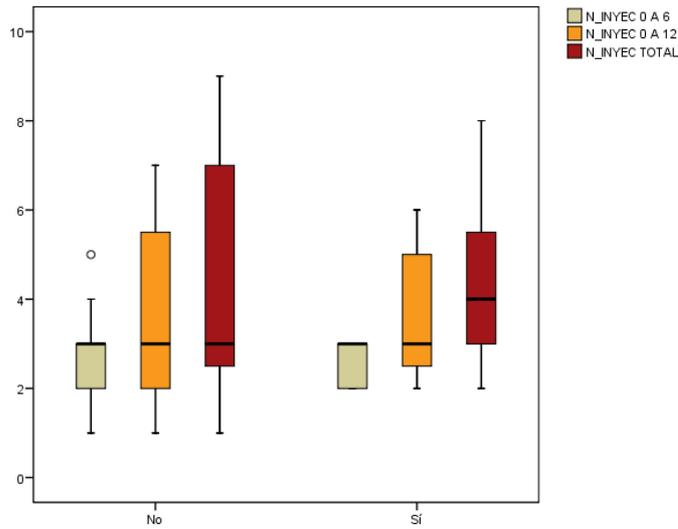


Figura 57. Diagrama de cajas de la distribución de la cantidad de inyecciones en los diferentes periodos de seguimiento en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

Sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas. La atrofia no exige un mayor número de inyecciones.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,898
0-12 meses	1,000
Total	0,898

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 31. Número de inyecciones, en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según la presencia de atrofia: Test Mann-Whitney.

Tampoco se aprecian diferencias en función de cada tipo de NVC.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,354	0,095
0-12 meses	0,724	0,262
Total	0,943	0,381

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 32. Número de inyecciones, en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según la presencia de atrofia y en cada tipo de NVC: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre la atrofia.

Se evalúa el efecto del número de inyecciones recibidos en los primeros 6 meses sobre el área de atrofia. Pero no hay suficiente evidencia estadística para determinar que el número de inyecciones tenga algún efecto sobre la respuesta estudiada.

	p-valor
Grupo	0,137
Nº inyecciones	0,643
Tiempo	0,155
Grupo x nº inyecciones	0,718
Grupo x tiempo	0,949
Nº inyecciones x tiempo	0,187
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,289

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 33. Evolución de la atrofia (mm²) según grupo de neovascularización: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de la evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Respecto a esta evaluación en el periodo de 12 meses tampoco se encuentran diferencias significativas atribuibles al número de inyecciones. Tan solo se sugiere una cierta tendencia, según la cual las diferencias de la evolución de la atrofia según cantidad de dosis no son exactamente homogéneas en ambos grupos ($p=0,092$). Es decir, que con NVC de tipo 1, la atrofia al año es bastante similar tanto si se han administrado menos o más de 3 dosis, mientras que con NVC de tipo 2/3 al año es donde se observa mayor diferencia de la atrofia según las dosis recibidas.

	p-valor
Grupo	0,121
Nº inyecciones	0,563
Tiempo	0,107
Grupo x nº inyecciones	0,470
Grupo x tiempo	0,737
Nº inyecciones x tiempo	0,345
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,092

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 34. Evolución de la atrofia (mm^2) según grupo de neovascularización: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de la evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

2.7. Estudio del grosor coroideo

2.7.1. Grosor coroideo central (GCC)

Se realizaron medidas del grosor coroideo central en la primera visita, a los 6 y 12 meses y en la visita final. La tabla 35 describe el grosor coroideo central desde la visita basal a la final.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
GC central basal	N	21	13	8
	Media	85,76	87,77	82,50
	Desviación típica	69,01	81,88	45,74
	Mínimo	24,00	24,00	31,00
	Máximo	298,00	298,00	180,00
	Mediana	67,00	67,00	68,00
GC central 6m	N	22	14	8
	Media	86,55	96,79	68,63
	Desviación típica	67,57	82,20	23,89
	Mínimo	32,00	32,00	42,00
	Máximo	309,00	309,00	114,00
	Mediana	65,50	65,50	65,50
GC central 12m	N	17	10	7
	Media	89,12	103,40	68,71
	Desviación típica	67,47	84,09	26,55
	Mínimo	33,00	33,00	36,00
	Máximo	271,00	271,00	113,00
	Mediana	70,00	76,50	66,00
GC central final	N	21	12	9
	Media	91,19	101,25	77,78
	Desviación típica	69,96	82,17	50,97
	Mínimo	28,00	28,00	32,00
	Máximo	296,00	296,00	202,00
	Mediana	70,00	69,50	70,00

Tabla 35. Evolución del grosor coroideo total (μm) según grupos.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	87,7 ± 81,8 (67,0)	96,8 ± 82,2 (65,5)	103,4 ± 84,1 (76,5)	101,3 ± 82,2 (69,5)	0,932 Grupo; 0,866 Tiempo; 0,495 Interacción
NVC 2-3	82,5 ± 45,7 (68,0)	68,8 ± 23,9 (65,5)	68,7 ± 26,6 (66,0)	77,8 ± 50,9 (70,0)	
p-valor (MW)	0,645	1,000	0,813	0,754	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 36. Evolución del grosor coroideo central (μm) según Grupo: media \pm d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

El grosor final es bastante similar al inicial. Destaca un mayor aumento del grosor entre 6 y 12 meses de seguimiento en el grupo de NVC de tipo 1.

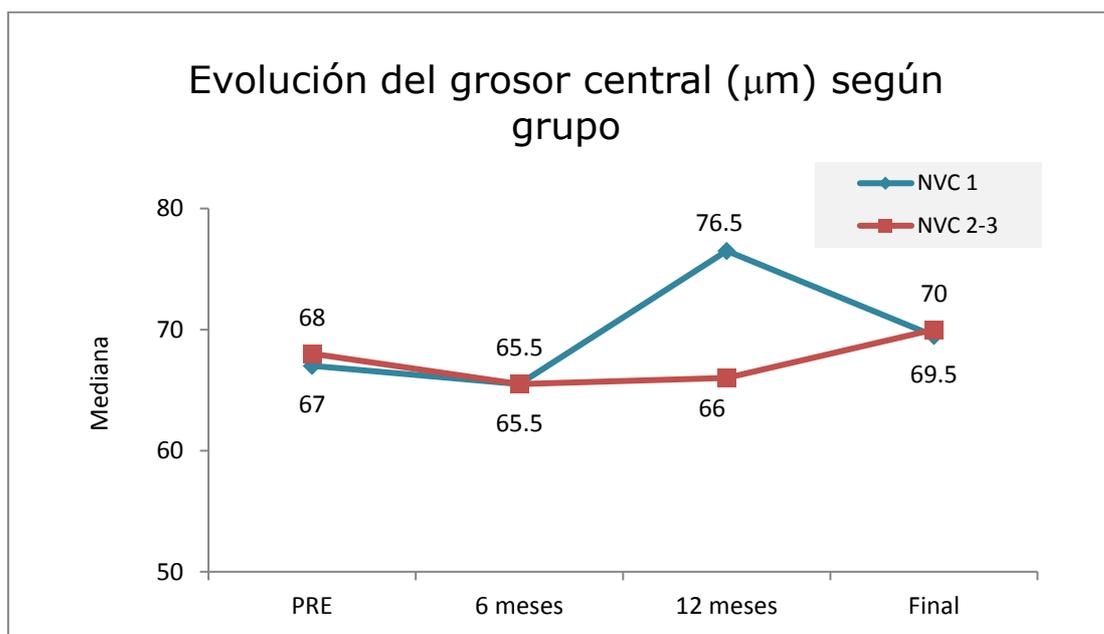


Figura 58. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, no hay diferencias en las distribuciones de valores del grosor coroideo central entre ambos diagnósticos ($p=0,645$, MW). En cualquier otro momento del seguimiento, la homogeneidad se mantiene.

Dentro del grupo de NVC tipo 1 se advierte la estabilidad entre la visita basal y la visita a los 6 meses ($p=0,108$). Dentro del grupo de NVC de tipo 2/3 también se acepta la igualdad ($p=0,542$).

La situación en la última visita es homogénea ($p=0,754$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que el grosor no cambia a lo largo del seguimiento ($p=0,866$), sin diferencias en esta conclusión por grupos de diagnóstico ($p=0,495$).

Recíprocamente, las diferencias entre el grosor coroideo central de uno y otro grupo de NVC se mantienen constantes a lo largo del periodo de visitas.

Efecto del grosor coroideo central sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función del grosor coroideo central.

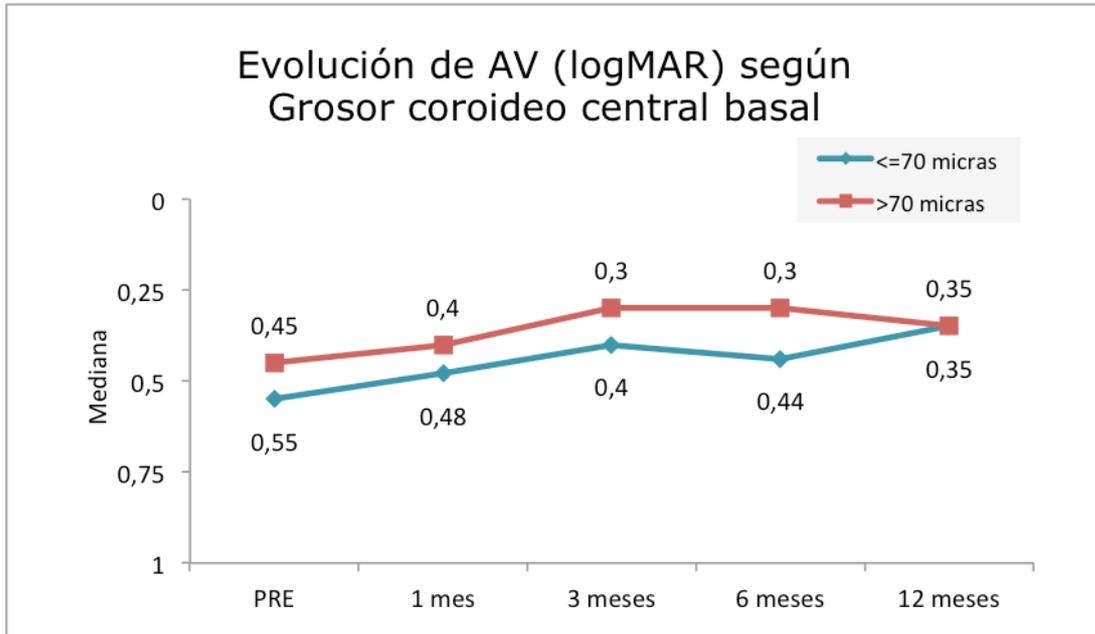


Figura 59. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grosor coroideo central.

El modelo de Brunner-Langer concluye que el nivel del grosor inicial no se asocia al resultado de la mejora de AV (p=0,525).

En ninguno de los tiempos evaluados la diferencia de AV entre pacientes con un nivel más bajo y más alto de grosor tiene significancia estadística (p=0,762; p=0,766; p=0,651; p=0,169 y p=0,778, test de MW).

	p-valor
Grosor (</>70 micras)	0,668
Tiempo	0,629
Grosor x tiempo	0,525

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 37. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor coroideo central.

Efecto del grosor coroideo central sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de un grosor coroideo central mayor o menor de 70 μm y se valora la necesidad de tratamiento en función de estos grupos en la muestra total o en función de los diferentes grupos de NVC. La información se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<=70	>70	Total	<=70	>70	Total	<=70	>70
N_INYEC 0	N	21	12	9	13	7	6	8	5	3
	Media	2,5	2,8	2,2	2,2	2,4	1,8	3,1	3,2	3,0
	Desviación típica	1,0	1,0	1,0	,8	,8	,8	1,0	1,1	1,0
A 6	Mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	5,0	4,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0	4,0
	Mediana	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	3,0
N_INYEC 0	N	21	12	9	13	7	6	8	5	3
	Media	3,5	3,4	3,7	3,0	2,9	3,2	4,4	4,2	4,7
	Desviación típica	1,8	1,5	2,3	1,7	1,1	2,3	1,8	1,8	2,3
A 12	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	7,0	7,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	7,0	6,0
	Mediana	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	4,0	3,0	6,0
N_INYEC	N	21	12	9	13	7	6	8	5	3
	Media	4,8	4,3	5,4	4,1	3,9	4,3	5,9	4,8	7,7
	Desviación típica	2,4	2,0	2,9	2,2	1,6	2,9	2,4	2,5	,6
TOTAL	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	3,0	3,0	7,0
	Máximo	9,0	9,0	8,0	7,0	6,0	7,0	9,0	9,0	8,0
	Mediana	4,0	3,5	7,0	3,0	3,0	4,5	6,0	4,0	8,0

Tabla 38. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función del grosor coroideo central y los grupos de neovascularización.

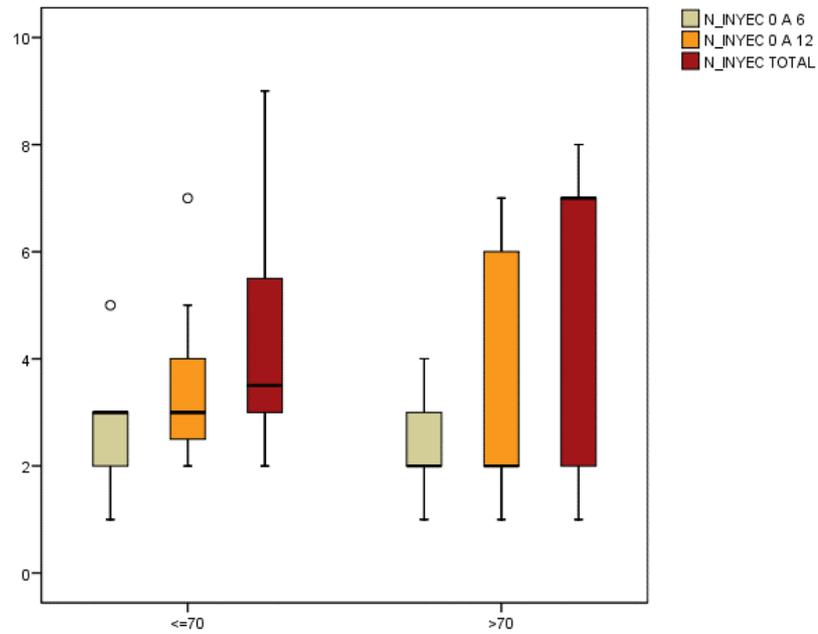


Figura 60. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor grosor coroides central.

No se alcanzan diferencias significativas.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,247
0-12 meses	0,754
Total	0,382

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 39. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroides central basal: Test Mann-Whitney.

Tampoco se aprecian diferencias en función de cada tipo de NVC.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,234	1,000
0-12 meses	0,731	1,000
Total	0,945	0,250

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 40. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo central basal en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre el grosor coroideo central.

Se estudia ahora el efecto del número de inyecciones sobre el grosor coroideo central en los 6 primeros meses:

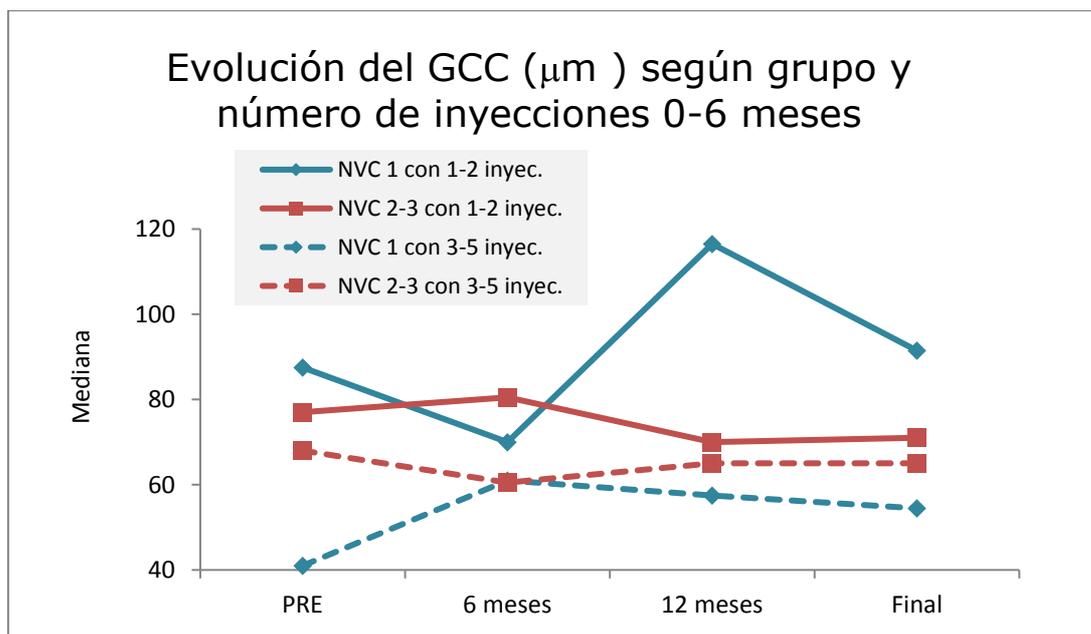


Figura 61. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,720
Nº inyecciones	0,172
Tiempo	0,779
Grupo x nº inyecciones	0,611
Grupo x tiempo	0,445
Nº inyecciones x tiempo	0,725
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,560

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 41. Evolución del grosor coroideo central (μm) según Grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Se realiza el mismo estudio en el periodo de 12 meses:

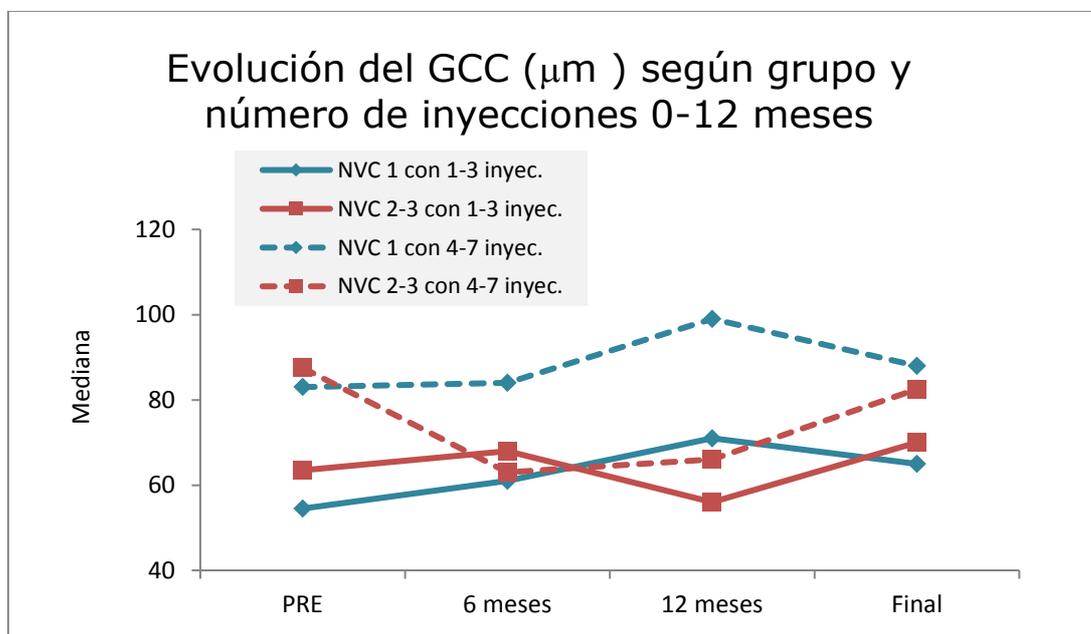


Figura 62. Evolución del grosor coroideo central (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.

Tampoco se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,861
Nº inyecciones	0,436
Tiempo	0,829
Grupo x nº inyecciones	0,863
Grupo x tiempo	0,495
Nº inyecciones x tiempo	0,570
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,509

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 42. Evolución del grosor coroideo central (μm) según Grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Efecto de la presencia de atrofia coriorretiniana sobre el grosor coroideo central.

El modelo de Brunner-Langer determina que el grosor es significativamente mayor cuando no hay atrofia ($p=0,037$); y que esa diferencia se mantiene a lo largo del seguimiento ($p=0,423$).

En efecto, las diferencias existen en la visita basal ($p=0,041$, MW), a los 6 meses ($p=0,043$), no existen a los 12 meses ($p=0,165$), y, de nuevo, existen al final del seguimiento ($p=0,065$).

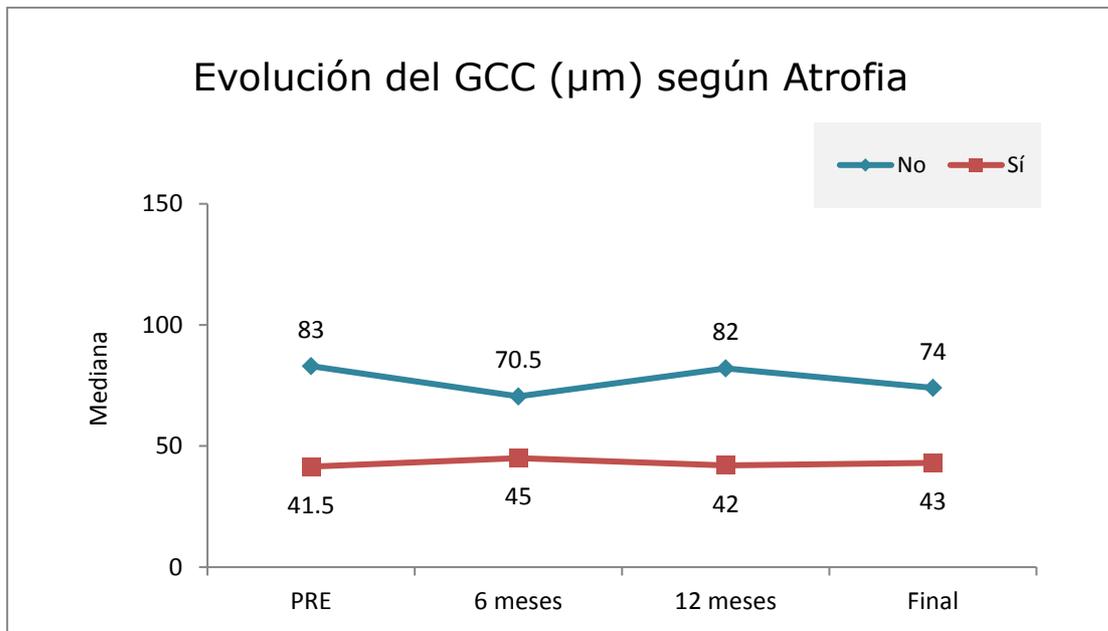


Figura 63. Evolución del grosor coroideo en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

	p-valor
Atrofia (sí/no)	0,037*
Tiempo	0,550
Atrofia x tiempo	0,423

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 43. Evolución del grosor coroideo central según la presencia de atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

La variación de la atrofia no se relaciona con la variación del grosor coroideo central ($r=-0,004$; $p=0,991$).

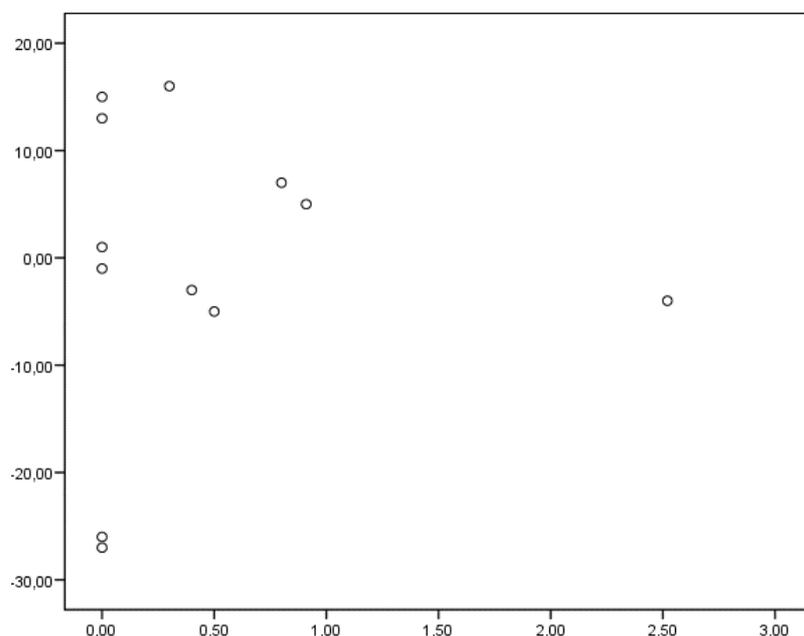


Figura 64. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el grosor coroideo central.

Efecto de la longitud axial sobre el grosor coroideo central.

Se estudia el efecto de la longitud axial sobre el grosor coroideo central.

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
<30 mm	131,7 ± 83,0 (106,0)	118,9 ± 88,6 (71,0)	131,7 ± 89,7 (97,5)	130,7 ± 85,3 (100,0)	0,004** Longitud; 0,755 Tiempo; 0,504 Interacción
>30 mm	53,6 ± 25,1 (53,0)	57,6 ± 21,2 (58,0)	62,1 ± 24,7 (65,0)	53,0 ± 21,3 (45,0)	
p-valor (MW)	0,011*	0,077	0,059	0,011*	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 44. Evolución del grosor coroideo central (μm) según Longitud axial: media \pm d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

El grosor siempre se manifiesta mayor cuando la LA es más baja, en todos los puntos del seguimiento.

El modelo de Brunner-Langer capta muy bien esa tendencia y concluye que con bajas longitudes, el grosor es significativamente mayor ($p=0,004$); aunque la evolución a lo largo de los 12 meses es similar para ambos grupos de LA ($p=0,504$).

Las conclusiones previas son además ciertas para cualquier tipo de NVC, es decir, que no hay diferencias entre los grupos según tipo de NVC (interacción triple con $p=0,696$).

2.7.2. Grosor coroideo subfoveal (GCS)

Se realizaron medidas del grosor coroideo subfoveal en la primera visita, a los 6 y 12 meses y en la visita final. La tabla 45 describe el grosor coroideo subfoveal desde la visita basal a la final.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
GC subfoveal basal	N	20	13	7
	Media	91,05	104,69	65,71
	Desviación típica	88,79	105,36	40,12
	Mínimo	21,00	21,00	28,00
	Máximo	367,00	367,00	144,00
	Mediana	51,00	55,00	47,00
GC subfoveal 1m	N	21	14	7
	Media	91,57	103,43	67,86
	Desviación típica	72,24	80,94	47,11
	Mínimo	26,00	39,00	26,00
	Máximo	241,00	241,00	159,00
	Mediana	50,00	51,50	49,00
GC subfoveal 6m	N	23	14	9
	Media	86,78	110,64	49,67
	Desviación típica	77,74	92,55	12,47
	Mínimo	21,00	21,00	30,00
	Máximo	330,00	330,00	74,00
	Mediana	53,00	61,00	48,00
GC subfoveal 12m	N	16	10	6
	Media	95,81	118,60	57,83
	Desviación típica	84,30	100,56	18,64
	Mínimo	28,00	29,00	28,00
	Máximo	321,00	321,00	78,00
	Mediana	62,50	83,00	60,50

	N	23	13	10
GC subfoveal fin	Media	105,26	131,31	71,40
	Desviación típica	108,77	135,32	47,46
	Mínimo	22,00	22,00	32,00
	Máximo	497,00	497,00	178,00
	Mediana	61,00	73,00	58,50

Tabla 45. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupos.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	1 MES	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	104,7 \pm 105,4 (55,0)	103,4 \pm 80,9 (51,5)	110,6 \pm 92,6 (61,0)	118,6 \pm 100,5 (83,0)	131,3 \pm 135,3 (73,0)	0,267 Grupo; 0,600 Tiempo; 0,632 Interacción
NVC 2-3	65,7 \pm 40,1 (47,0)	67,9 \pm 47,1 (49,0)	49,7 \pm 12,5 (48,0)	57,8 \pm 18,6 (60,5)	71,4 \pm 47,5 (58,5)	
p-valor (MW)	0,588	0,224	0,072	0,428	0,410	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 46. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según Grupo: media \pm d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

A nivel descriptivo, se observa un aumento del grosor en ambos grupos a lo largo del seguimiento:

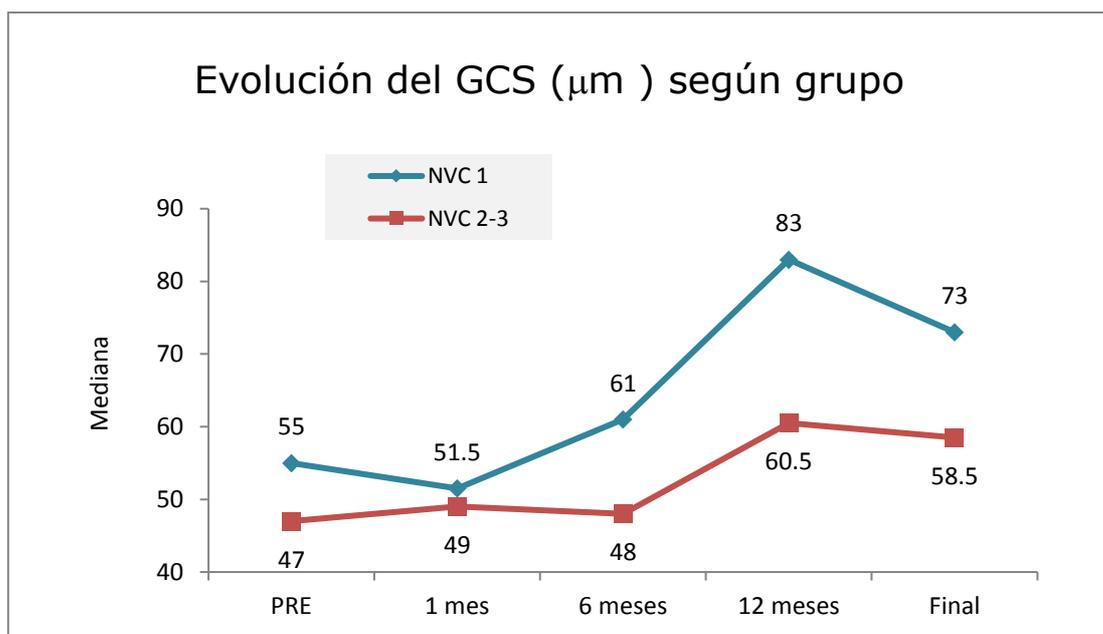


Figura 65. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, no hay diferencias en las distribuciones de valores del GCS de ambos diagnósticos ($p=0,588$, MW).

Dentro del diagnóstico de NVC de tipo 1, se concluye estabilidad entre la visita basal y la visita al mes ($p=0,370$). En el grupo de NVC de tipo 2/3, también se acepta la igualdad ($p=0,881$).

En cualquier punto del seguimiento, el GCS de ambos diagnósticos puede aceptarse como similar. A los 6 meses, sin embargo, el grosor del grupo 1 tiende a maximizarse respecto al grupo 2/3 ($p=0,072$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que el grosor no cambia a lo largo del seguimiento ($p=0,600$) y que este comportamiento es propio de ambos tipos de NVC. Recíprocamente, las diferencias entre GCS de uno y otro grupo de NVC se mantienen constantes a lo largo del período de visitas.

Efecto del grosor coroideo subfoveal sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función del grosor coroideo subfoveal.

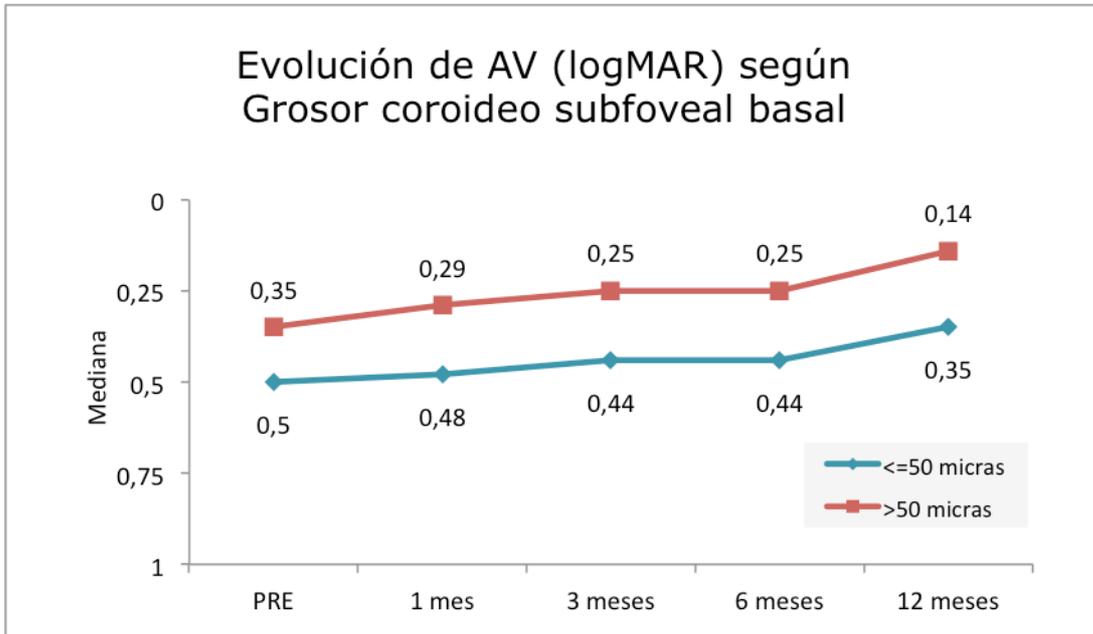


Figura 66. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grosor coroideo subfoveal basal.

El modelo de Brunner-Langer concluye que el nivel del grosor inicial no se asocia al resultado de la mejora de AV (p=0,917).

En ninguno de los tiempos evaluados la diferencia de AV entre pacientes con un nivel más bajo y más alto de grosor tiene significancia estadística (p=0,423; p=0,280; p=0,218; p=0,089 y p=0,370, test de MW).

	p-valor
Grosor (</>50 micras)	0,166
Tiempo	0,213
Grosor x tiempo	0,917

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 47. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor coroideo subfoveal.

Efecto del grosor coroideo subfoveal sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de un grosor coroideo central mayor o menor de 50 μm y se valora la necesidad de tratamiento en función de estos grupos en la muestra total o en función de los diferentes grupos de NVC. La información se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<=50	>50	Total	<=50	>50	Total	<=50	>50
N_INYEC 0	N	20	10	10	13	6	7	7	4	3
	Media	2,6	3,0	2,1	2,3	2,8	1,9	3,0	3,3	2,7
	Desviación típica	,9	,8	,7	,8	,4	,7	1,0	1,3	,6
A 6	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0	3,0
	Mediana	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	3,0
N_INYEC 0	N	20	10	10	13	6	7	7	4	3
	Media	3,6	3,9	3,2	3,2	3,5	3,0	4,1	4,5	3,7
	Desviación típica	1,8	1,5	2,0	1,7	1,2	2,2	1,9	1,9	2,1
A 12	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	7,0	7,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	7,0	6,0
	Mediana	3,0	3,0	2,0	3,0	3,0	2,0	3,0	4,0	3,0
N_INYEC	N	20	10	10	13	6	7	7	4	3
	Media	4,6	4,3	4,8	4,0	3,7	4,3	5,6	5,3	6,0
	Desviación típica	2,3	2,1	2,7	2,2	1,5	2,7	2,4	2,6	2,6
TOTAL	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	3,0	3,0	3,0
	Máximo	9,0	9,0	8,0	7,0	6,0	7,0	9,0	9,0	8,0
	Mediana	4,0	3,5	5,5	3,0	3,0	4,0	5,0	4,5	7,0

Tabla 48. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función del grosor coroideo subfoveal y el tipo de neovascularización.

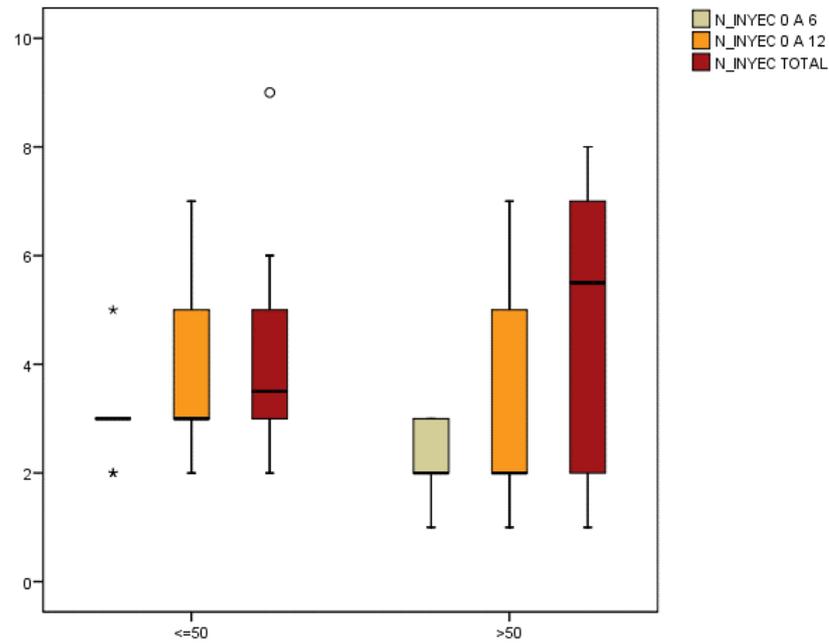


Figura 67. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor grosor coroideo subfoveal.

Se observa que tener un pequeño grosor al inicio implicará más tratamiento durante los primeros 6 meses ($p=0,029$). Esta diferencia ya no se observa a los 12 meses ($p=0,190$).

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,029*
0-12 meses	0,190
Total	0,739

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 49. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo subfoveal basal: Test Mann-Whitney.

El mismo efecto se aprecia dentro del grupo de NVC tipo 1 ($p=0,022$); pero no se observa en el grupo de NVC tipo 2/3.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,022*	0,629
0-12 meses	0,295	0,629
Total	0,836	0,857

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 50. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo subfoveal basal en cada tipo NVC: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre el grosor coroideo subfoveal.

Se estudia ahora el efecto del número de inyecciones sobre el grosor coroideo subfoveal en los 6 primeros meses:

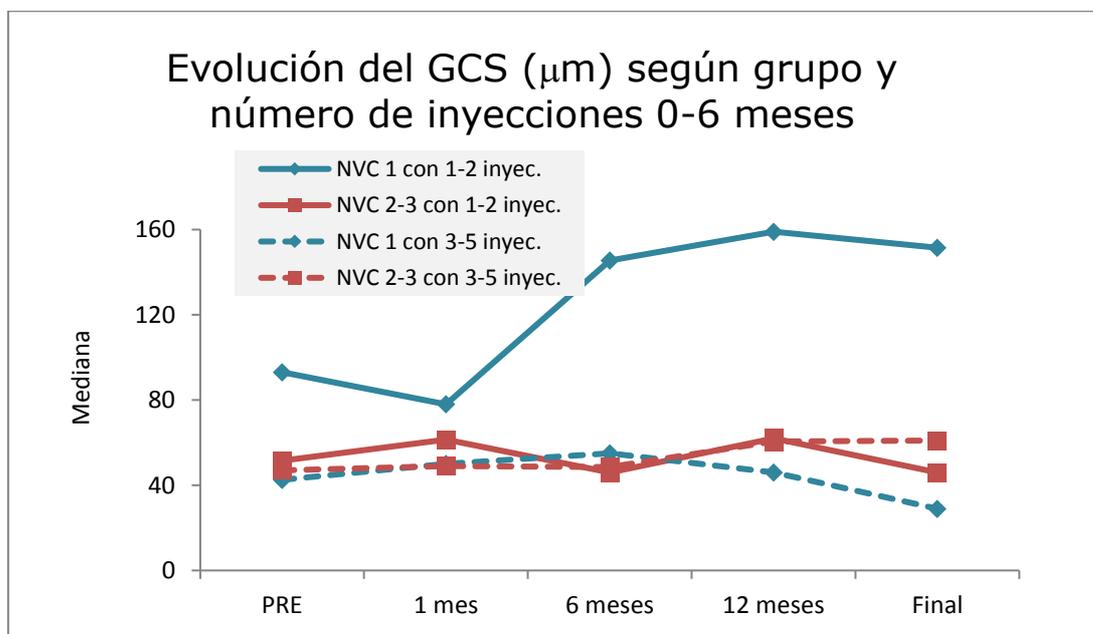


Figura 68. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

	p-valor
Grupo	0,425
Nº inyecciones	0,262
Tiempo	0,685
Grupo x nº inyecciones	0,143
Grupo x tiempo	0,620
Nº inyecciones x tiempo	0,860
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,069

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 51. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según Grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

No se detecta ningún efecto significativo, pero la triple interacción de grupo de NVC, nº de inyecciones y tiempo de seguimiento, sugiere una cierta tendencia ($p=0,069$). Aparentemente, en el grupo de NVC de tipo 1, la administración de un número bajo de inyecciones se asocia a un incremento del grosor, que no se observa en el resto de opciones.

Se realiza el mismo estudio en el periodo de 12 meses:

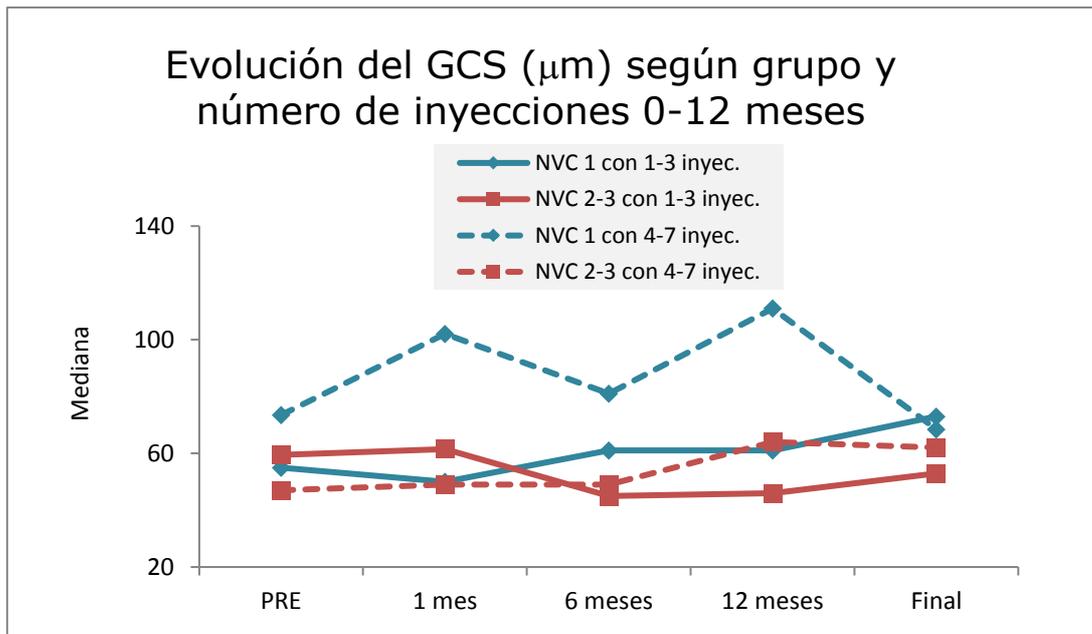


Figura 69. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,359
Nº inyecciones	0,758
Tiempo	0,638
Grupo x nº inyecciones	0,720
Grupo x tiempo	0,555
Nº inyecciones x tiempo	0,520
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,134

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 52. Evolución del grosor coroideo subfoveal (μm) según Grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Efecto de la presencia de atrofia coriorretiniana sobre el grosor coroideo subfoveal.

El modelo de Brunner-Langer determina que el grosor es significativamente mayor cuando no hay atrofia ($p=0,009$); y que esa diferencia se mantiene a lo largo del seguimiento ($p=0,558$).

Las diferencias en los 5 momentos del seguimiento en los que fue medido son: en la visita basal ($p=0,131$), al mes ($p=0,278$), a los 6 meses ($p=0,008$), a los 12 meses ($p=0,073$), y, al final del seguimiento ($p=0,051$).

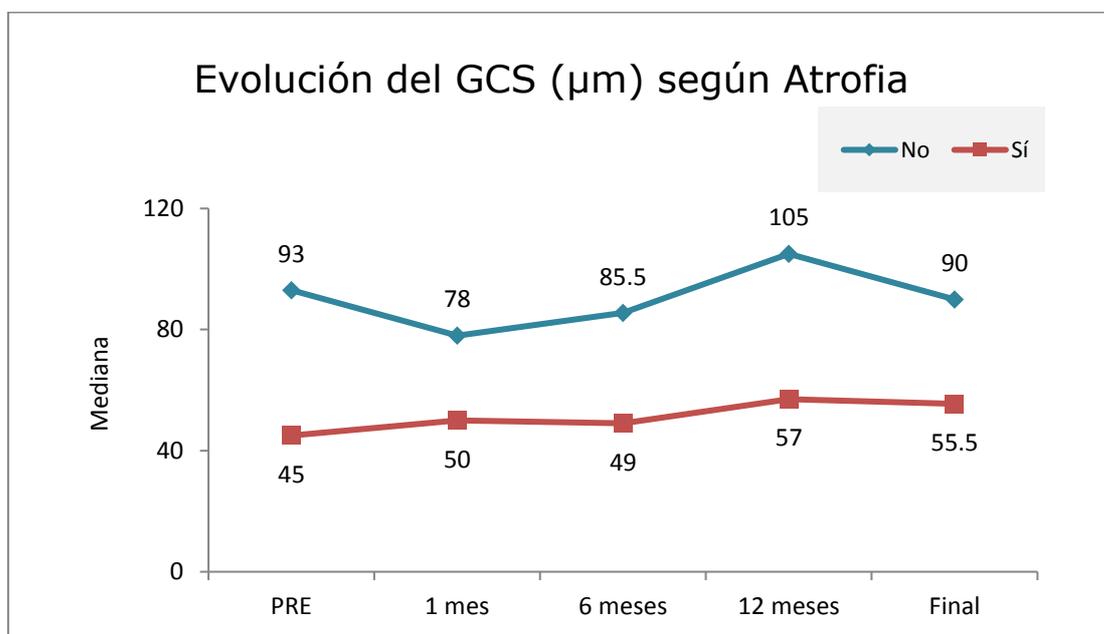


Figura 70. Evolución del grosor coroideo en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

	p-valor
Atrofia (sí/no)	0,009**
Tiempo	0,907
Atrofia x tiempo	0,558

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 53. Evolución del grosor coroideo subfoveal según Atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

Además, se observa que la variación de la atrofia no se relaciona con la variación del grosor coroideo subfoveal ($r=-0,117$; $p=0,691$).

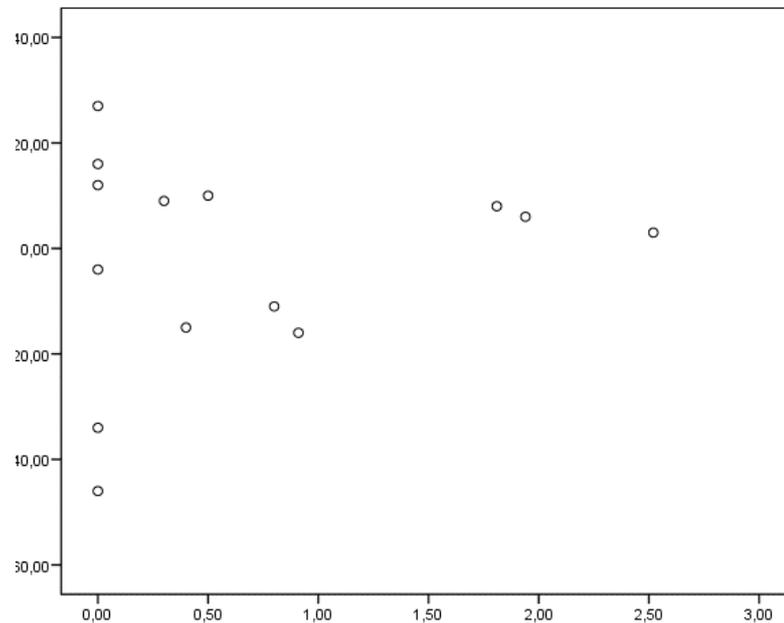


Figura 71. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el grosor coroideo subfoveal.

Efecto de la longitud axial sobre el grosor coroideo subfoveal.

Se estudia el efecto de la longitud axial sobre el grosor coroideo subfoveal.

El grosor siempre se manifiesta mayor cuando la LA es más baja. Aunque se advierte esta tendencia en todos los puntos del seguimiento, sólo se alcanzan diferencias al final del seguimiento ($p=0,023$).

El modelo de Brunner-Langer capta muy bien esa tendencia y concluye que con bajas longitudes, el grosor es significativamente mayor ($p=0,021$); aunque la evolución a lo largo de los 12 meses es similar para ambos grupos de LA ($p=0,951$).

Las conclusiones previas son además ciertas para cualquier tipo de NVC, es decir, que no hay diferencias entre los grupos según tipo de NVC (interacción triple con $p=0,875$).

	PRE	1 MES	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
<30 mm	140,0 ± 115,0 (93,0)	122,0 ± 80,9 (83,0)	113,2 ± 96,4 (61,0)	153,0 ± 116,3 (105,0)	157,9 ± 141,8 (112,5)	0,021* Longitud; 0,515 Tiempo; 0,951 Interacción
>30 mm	52,3 ± 23,5 (45,0)	55,4 ± 26,5 (49,5)	50,9 ± 25,2 (48,5)	56,0 ± 27,1 (57,0)	52,9 ± 24,7 (50,0)	
p-valor (MW)	0,113	0,114	0,075	0,083	0,023*	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 54. Evolución del grosor coroideo subfoveal (micras) según Longitud axial: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

2.7.3. Grosor coroideo submembrana neovascular (GCSM)

Se realizaron medidas del grosor coroideo bajo la membrana neovascular en la primera visita, a los 6 y 12 meses y en la visita final. La tabla 55 describe el grosor coroideo submembrana neovascular desde la visita basal a la final.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
GC subMNV 0m	N	20	12	8
	Media	91,15	114,92	55,50
	Desviación típica	83,10	99,82	25,81
	Mínimo	13,00	26,00	13,00
	Máximo	334,00	334,00	89,00
	Mediana	62,00	81,50	59,00
GC subMNV 1m	N	23	15	8
	Media	84,35	98,80	57,25
	Desviación típica	69,42	81,39	24,73
	Mínimo	12,00	12,00	13,00
	Máximo	296,00	296,00	83,00
	Mediana	64,00	64,00	64,00
GC subMNV 6m	N	21	14	7
	Media	87,52	107,93	46,71
	Desviación típica	82,16	94,21	18,79
	Mínimo	15,00	15,00	15,00
	Máximo	360,00	360,00	74,00
	Mediana	64,00	76,50	46,00
GC subMNV 12m	N	15	9	6
	Media	86,53	113,78	45,67
	Desviación típica	94,14	113,58	28,86
	Mínimo	14,00	20,00	14,00
	Máximo	343,00	343,00	78,00
	Mediana	62,00	74,00	44,00

GC subMNV fin	N	22	13	9
	Media	95,55	118,15	62,89
	Desviación típica	100,49	120,10	53,31
	Mínimo	10,00	20,00	10,00
	Máximo	461,00	461,00	192,00
	Mediana	60,00	74,00	57,00

Tabla 55. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupos.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	1 MES	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	114,9 \pm 99,8 (81,5)	98,8 \pm 81,4 (64,0)	107,9 \pm 94,2 (76,5)	113,8 \pm 113,6 (74,0)	118,1 \pm 120,1 (74,0)	0,075 Grupo; 0,623 Tiempo; 0,567 Interacción
NVC 2-3	55,5 \pm 25,8 (59,0)	57,3 \pm 24,7 (64,0)	46,7 \pm 18,8 (46,0)	45,7 \pm 28,9 (44,0)	62,9 \pm 53,3 (57,0)	
p-valor (MW)	0,098	0,392	0,046*	0,224	0,164	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 56. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según Grupo: media \pm d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

A nivel descriptivo, el patrón de evolución es antagónico entre la visita basal y los 6 primeros meses:

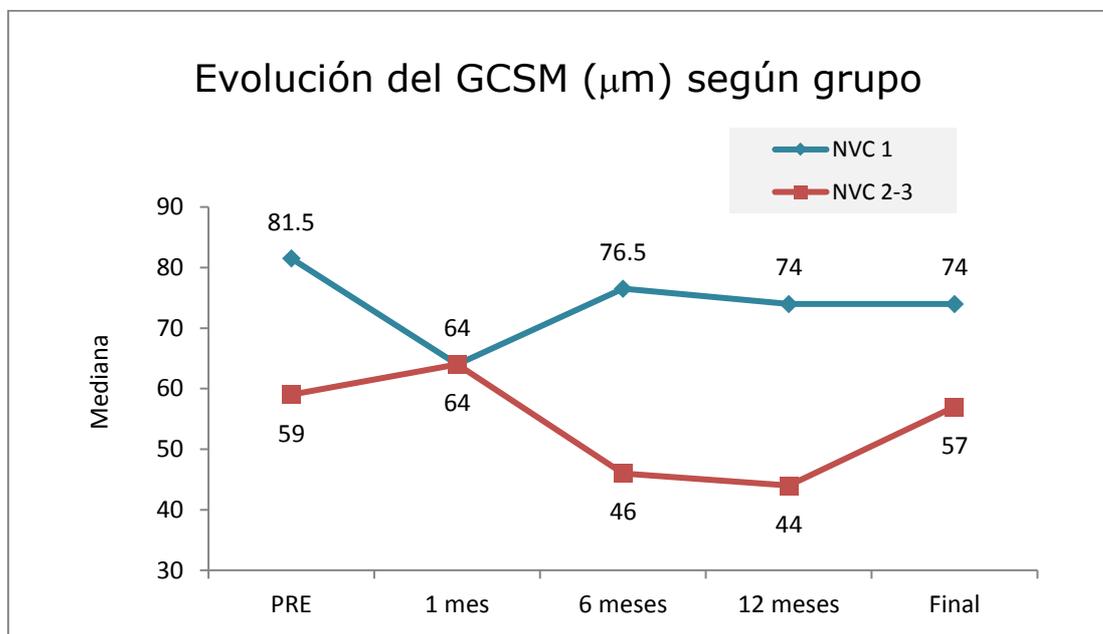


Figura 72. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, no hay diferencias en las distribuciones de valores del GCSM de ambos diagnósticos ($p=0,098$, MW), pero sí una cierta tendencia, el GCSM es mayor en las NVC de tipo 1.

Dentro del diagnóstico de NVC de tipo 1, se concluye estabilidad entre la visita basal y la visita al mes ($p=0,255$). En el grupo de NVC de tipo 2/3, también se acepta la igualdad ($p=0,881$).

A los 6 meses, el GCSM de las NVC de tipo 1 es significativamente superior al del NVC de tipo 2 ($p=0,046$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que hay una fuerte tendencia a las diferencias de GCSM por grupo ($p=0,075$), pero éstas son generalizables a cualquier momento, inclusive el de partida ($p=0,567$).

Recíprocamente, las diferencias entre GCSM de uno y otro grupo de NVC pueden aceptarse como constantes a lo largo del periodo de visitas.

Efecto del grosor coroideo submembrana neovascular sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función del grosor coroideo submembrana neovascular.

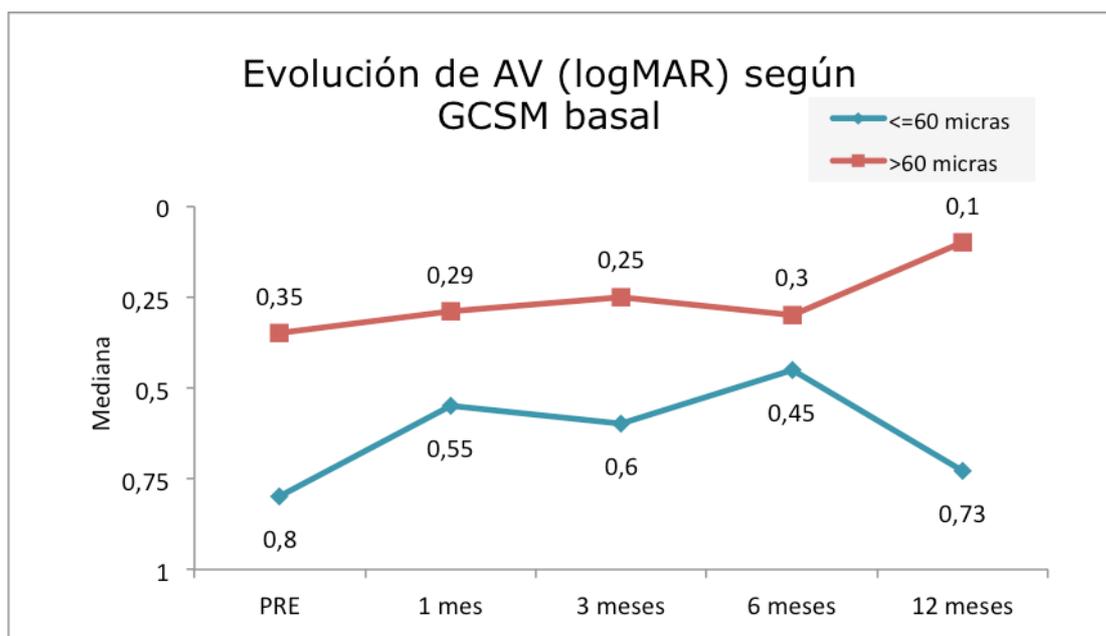


Figura 73. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del grosor coroideo submembrana neovascular.

El modelo de Brunner-Langer concluye que los niveles de AV de pacientes con mayor grosor son mejores ($p=0,028$); pero la recuperación de visión a lo largo del seguimiento es comparable en ambos grupos ($p=0,975$).

En todos los momentos, excepto a los 6 meses, donde existe una cierta tendencia, la AV es significativamente mayor en pacientes con más grosor ($p=0,043$; $p=0,031$; $p=0,031$; $p=0,098$; $p=0,015$, respectivamente con test MW).

	p-valor
Grosor (</>60 micras)	0,028*
Tiempo	0,339
Grosor x tiempo	0,975

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 57. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor coroideo submembrana neovascular.

Efecto del grosor coroideo submembrana neovascular sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de un grosor coroideo submembrana neovascular mayor o menor de 60 μm y se valora la necesidad de tratamiento en función de estos grupos en la muestra total o en función de los diferentes grupos de NVC. La información se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<=60	>60	Total	<=60	>60	Total	<=60	>60
N_INYEC 0 A 6	N	20	8	12	12	3	9	8	5	3
	Media	2,6	2,6	2,5	2,3	3,0	2,1	2,9	2,4	3,7
	Desviación típica	,9	,5	1,1	,8	,0	,8	1,0	,5	1,2
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	2,0	3,0
	Máximo	5,0	3,0	5,0	3,0	3,0	3,0	5,0	3,0	5,0
	Mediana	3,0	3,0	2,5	2,5	3,0	2,0	3,0	2,0	3,0
N_INYEC 0 A 12	N	20	8	12	12	3	9	8	5	3
	Media	3,6	3,4	3,8	3,3	4,3	3,0	4,0	2,8	6,0
	Desviación típica	1,8	1,1	2,1	1,8	1,2	1,9	1,8	,4	1,0
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	3,0	1,0	2,0	2,0	5,0
	Máximo	7,0	5,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	3,0	7,0
	Mediana	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0	2,0	3,0	3,0	6,0

	N	20	8	12	12	3	9	8	5	3
	Media	4,5	4,3	4,7	4,0	4,7	3,8	5,3	4,0	7,3
N_INYEC	Desviación típica	2,4	1,6	2,8	2,3	1,5	2,5	2,4	1,7	2,1
TOTAL	Mínimo	1,0	3,0	1,0	1,0	3,0	1,0	3,0	3,0	5,0
	Máximo	9,0	7,0	9,0	7,0	6,0	7,0	9,0	7,0	9,0
	Mediana	3,5	3,5	4,0	3,0	5,0	3,0	4,5	3,0	8,0

Tabla 58. Número medio de inyecciones por periodo en función del grosor coroideo submembrana neovascular y el tipo de neovascularización.

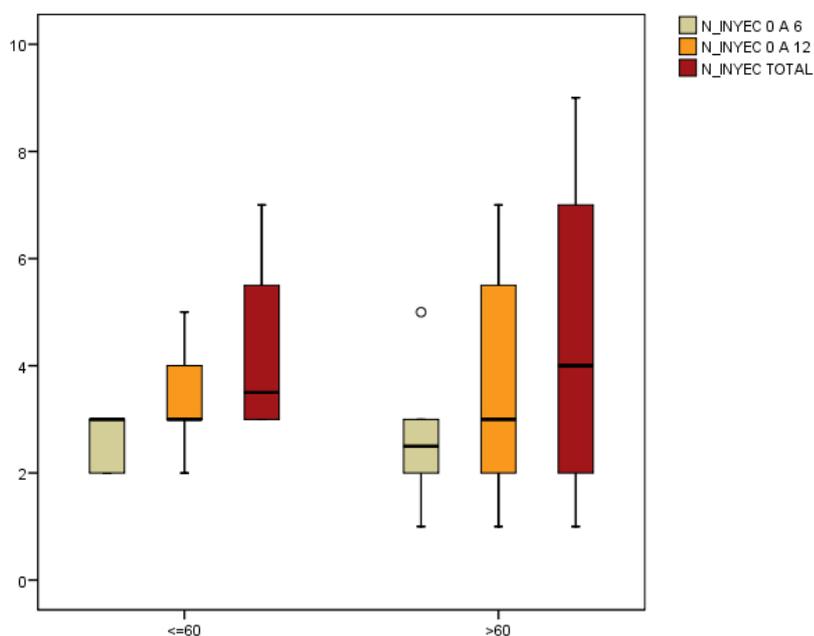


Figura 74. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor grosor coroideo submembrana neovascular.

En este caso no se observa un efecto relevante.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,624
0-12 meses	0,970
Total	0,970

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 59. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor coroideo submembrana neovascular basal: Test Mann-Whitney.

En el grupo de NVC tipo 2/3 se observa que se necesitan más inyecciones si hay un mayor grosor basal de forma significativa ($p=0,036$).

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,100	0,143
0-12 meses	0,209	0,036*
Total	0,600	0,071

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 60. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según grosor corioideo submembrana neovascular basal en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre el grosor corioideo submembrana neovascular.

Se estudia ahora el efecto del número de inyecciones sobre el grosor corioideo submembrana neovascular en los 6 primeros meses:

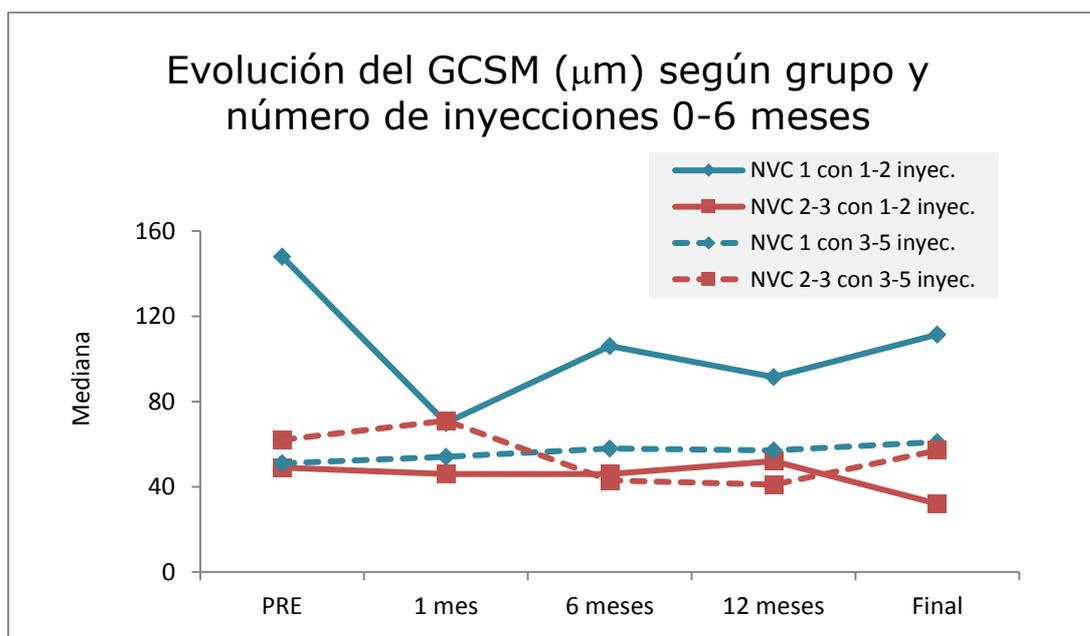


Figura 75. Evolución del grosor corioideo submembrana neovascular (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,094
Nº inyecciones	0,242
Tiempo	0,431
Grupo x nº inyecciones	0,107
Grupo x tiempo	0,455
Nº inyecciones x tiempo	0,102
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,221

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 61. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Se realiza el mismo estudio en el periodo de 12 meses:

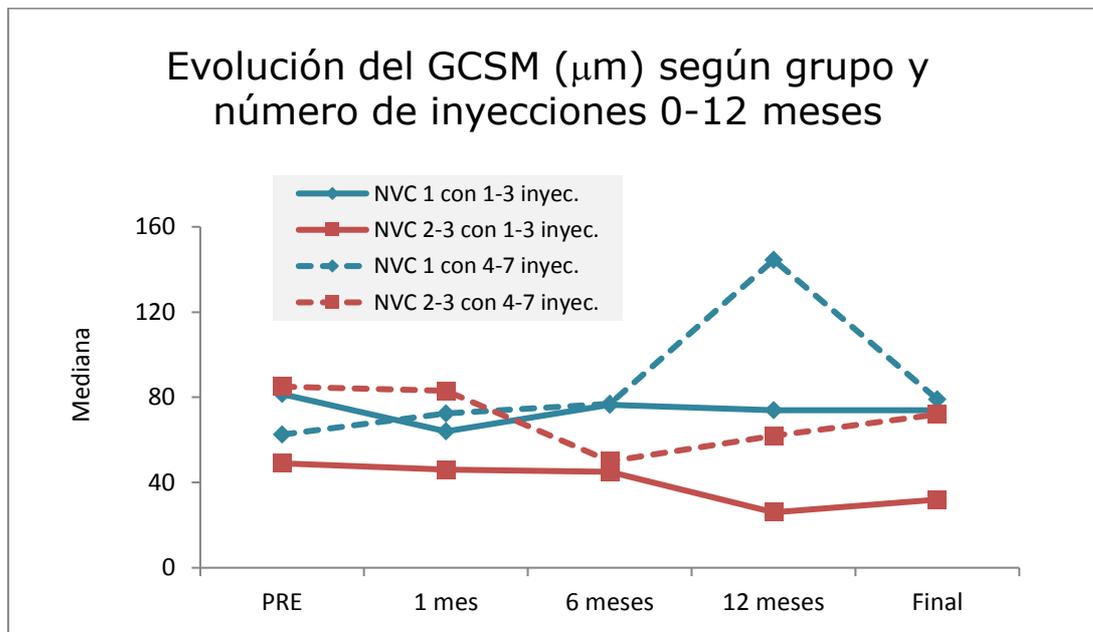


Figura 76. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular (μm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,276
Nº inyecciones	0,649
Tiempo	0,405
Grupo x nº inyecciones	0,297
Grupo x tiempo	0,420
Nº inyecciones x tiempo	0,480
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,279

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 62. Evolución del grosor corioideo submembrana neovascular (μm) según Grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Efecto de la presencia de atrofia coriorretiniana sobre el grosor corioideo submembrana neovascular.

El modelo de Brunner-Langer determina que el grosor es significativamente mayor cuando no hay atrofia ($p=0,004$); y que esa diferencia se mantiene a lo largo del seguimiento ($p=0,618$).

Las diferencias en los 5 momentos del seguimiento en los que fue medido son: en la visita basal ($p=0,006$), al mes ($p=0,025$), a los 6 meses ($p=0,010$), a los 12 meses ($p=0,295$), y, al final del seguimiento ($p=0,005$).

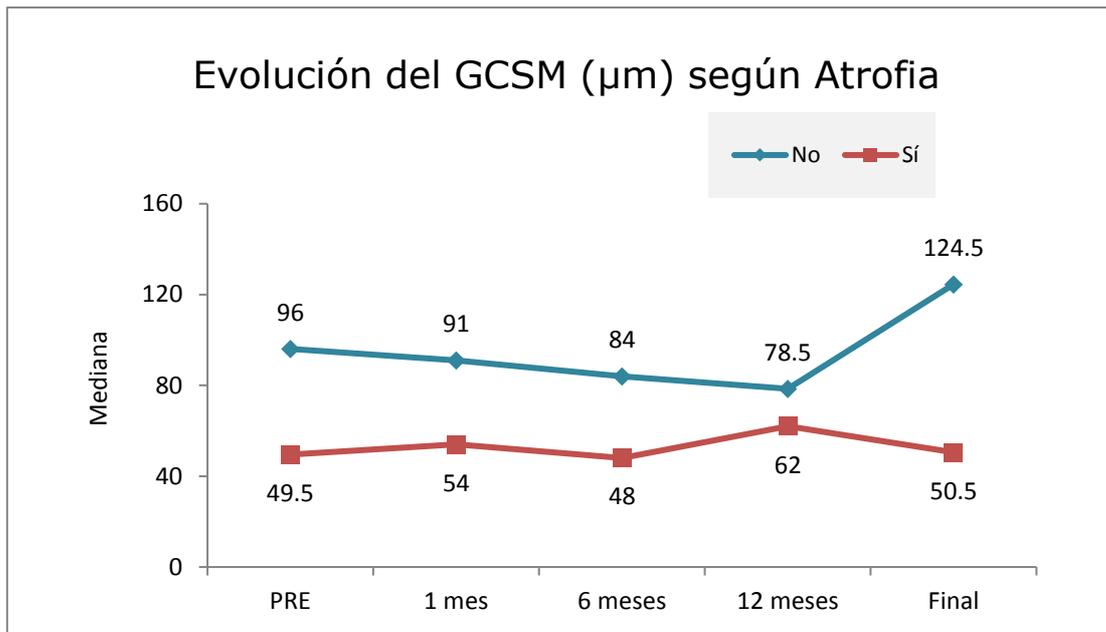


Figura 77. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

	p-valor
Atrofia (sí/no)	0,004**
Tiempo	0,585
Atrofia x tiempo	0,618

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 63. Evolución del grosor coroideo submembrana neovascular según Atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

La variación de la atrofia no se relaciona con la variación del grosor coroideo submembrana neovascular ($r=0,097$; $p=0,714$).

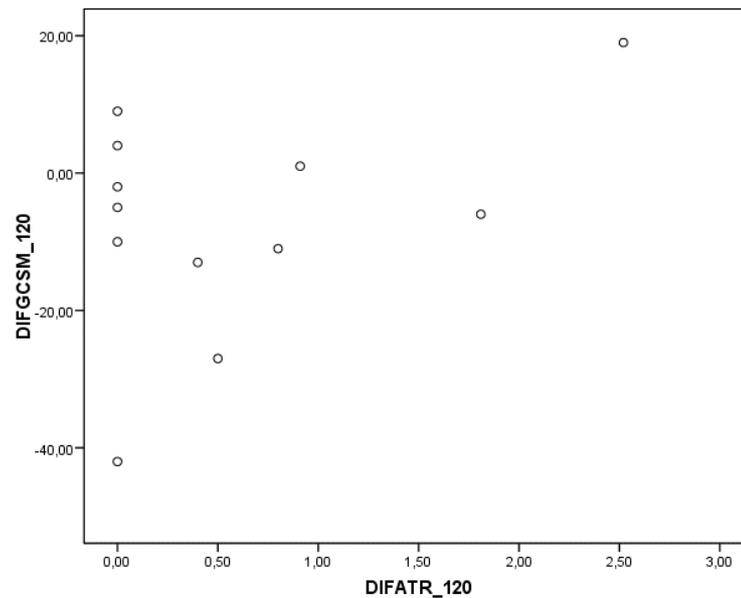


Figura 78. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el grosor coroideo submembrana neovascular.

Efecto de la longitud axial sobre el grosor coroideo submembrana neovascular.

Se estudia el efecto de la longitud axial sobre el grosor coroideo submembrana neovascular.

El grosor siempre se manifiesta mayor cuando la LA es más baja. Se alcanzan diferencias en varios puntos del seguimiento.

El modelo de Brunner-Langer confirma que el grosor depende de la longitud ($p=0,010$); pero la evolución se aceptaría como similar para ambos grupos de longitud axial ($p=0,103$).

Las conclusiones previas son además ciertas para cualquier tipo de NVC, es decir, que no hay diferencias entre los grupos según tipo de NVC (interacción triple con $p=0,762$).

	PRE	1 MES	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
<30 mm	131,1 ± 110,2 (85,0)	124,0 ± 93,7 (83,0)	135,6 ± 114,6 (76,5)	168,6 ± 129,0 (100,0)	155,7 ± 134,9 (135,0)	0,010** Longitud; 0,887 Tiempo; 0,103 Interacción
>30 mm	57,7 ± 31,6 (59,0)	52,5 ± 27,7 (56,5)	50,1 ± 30,1 (47,0)	40,5 ± 28,8 (23,5)	51,7 ± 34,7 (45,0)	
p-valor (MW)	0,161	0,043*	0,068	0,030*	0,022*	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 64. Evolución del grosor submembrana neovascular (micras) según Longitud axial: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

2.8. Estudio del volumen coroideo

2.8.1. Volumen coroideo total (VCT)

Se realizaron medidas del volumen coroideo total en la primera visita, a los 6 y 12 meses y en la visita final. La tabla 65 describe el volumen coroideo macular total desde la visita basal a la final.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
Vol cor total basal	N	19	12	7
	Media	2,06	2,27	1,70
	Desviación típica	1,50	1,78	,84
	Mínimo	,27	,27	,30
	Máximo	6,60	6,60	2,50
	Mediana	2,07	1,95	2,07
Vol cor total 6m	N	18	11	7
	Media	2,19	2,53	1,66
	Desviación típica	1,57	1,84	,90
	Mínimo	,34	,48	,34
	Máximo	6,77	6,77	2,72
	Mediana	2,10	2,14	2,06
Vol cor total 12m	N	13	7	6
	Media	2,37	3,04	1,60
	Desviación típica	1,60	1,78	,99
	Mínimo	,41	,98	,41
	Máximo	6,26	6,26	2,67
	Mediana	2,17	2,53	1,56
Vol cor total fin	N	15	10	5
	Media	2,74	2,74	2,74
	Desviación típica	1,46	1,64	1,20
	Mínimo	1,02	1,02	1,81
	Máximo	6,52	6,52	4,81
	Mediana	2,46	2,41	2,46

Tabla 65. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupos.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	2,27 ± 1,78 (1,95)	2,53 ± 1,84 (2,14)	3,04 ± 1,78 (2,53)	2,74 ± 1,64 (2,41)	0,458 Grupo; 0,448 Tiempo; 0,878 Interacción
NVC 2-3	1,70 ± 0,84 (2,07)	1,66 ± 0,90 (2,06)	1,60 ± 0,99 (1,56)	2,74 ± 1,20 (2,46)	
p-valor (MW)	0,592	0,375	0,138	0,953	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 66. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según Grupo: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

La mediana del volumen coroideo total tiende a aumentar desde la visita basal hasta el final en ambos grupos, si bien el patrón de evolución hacia los 12 meses es algo distinto:

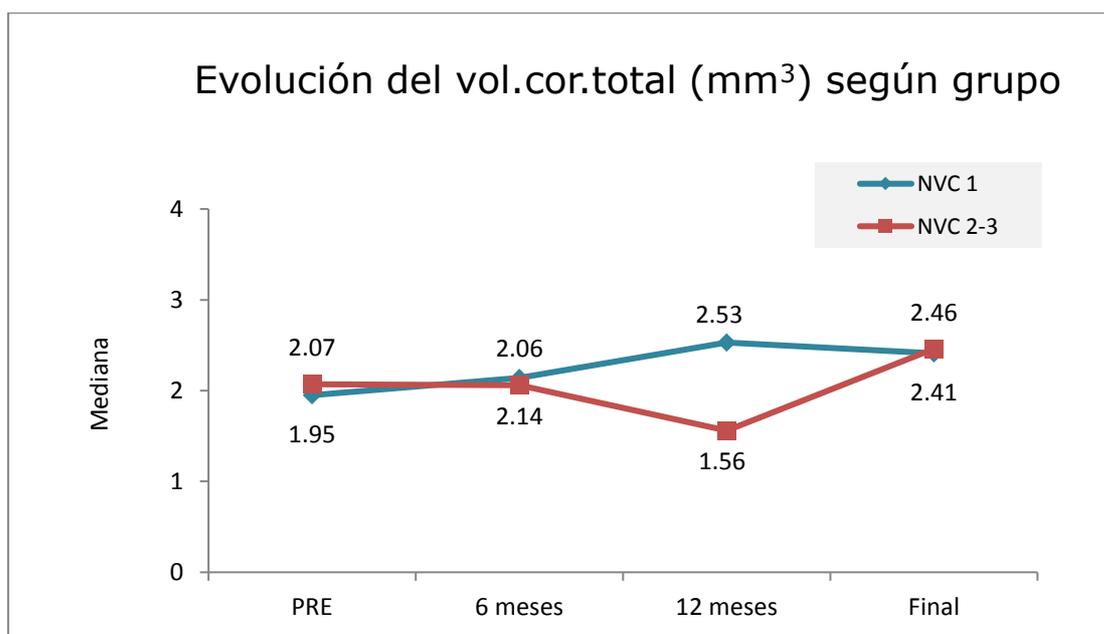


Figura 79. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, no hay diferencias en las distribuciones de valores del volumen coroideo total entre ambos diagnósticos ($p=0,592$, MW), tampoco las hay en ningún momento del seguimiento posterior, con máxima divergencia al año de seguimiento ($p=0,138$).

Ni en el grupo de NVC tipo 1 ($p=1,000$), ni en el grupo de NVC tipo 2/3 ($p=0,742$) hay diferencias desde la visita basal a los 6 meses de seguimiento. La situación en la última visita también es homogénea ($p=0,953$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que el volumen no cambia a lo largo del seguimiento ($p=0,448$), con comportamiento similar en ambos grupos ($p=0,953$).

Recíprocamente, las diferencias entre el volumen coroideo total de uno y otro grupo de NVC se mantienen constantes a lo largo del periodo de visitas.

Efecto del volumen coroideo macular total sobre la agudeza visual.

Se han valorado las diferencias en la agudeza visual en función del volumen coroideo macular total.

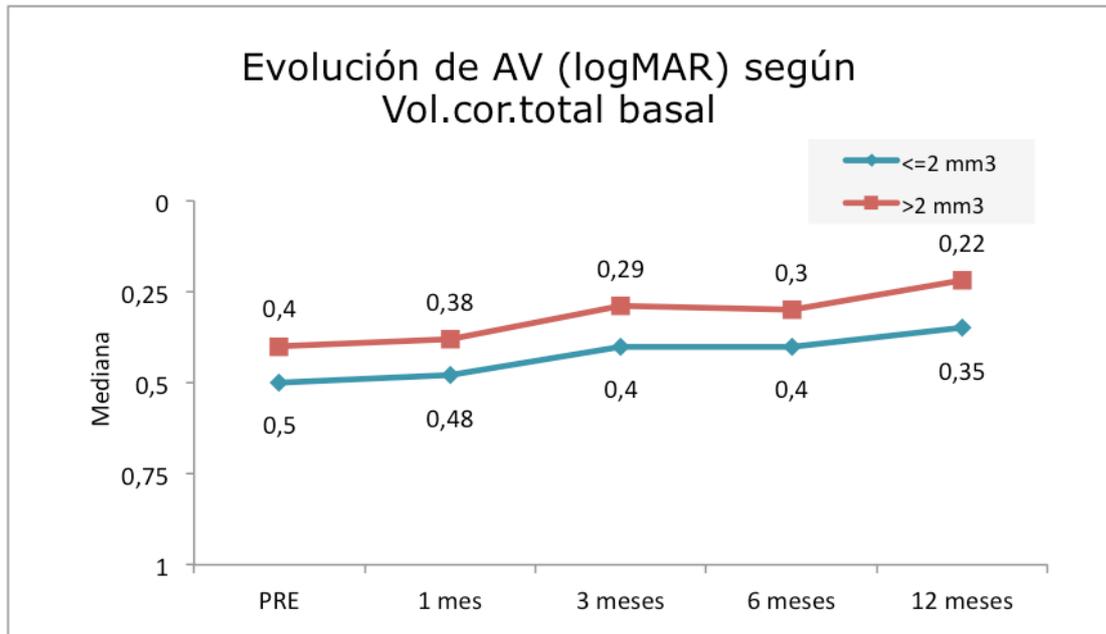


Figura 80. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del volumen coroideo total.

El modelo de Brunner-Langer concluye que el nivel del volumen inicial no condiciona la mejora de AV ($p=0,271$).

En ninguno de los tiempos evaluados la diferencia de AV entre pacientes con un nivel más bajo y más alto de volumen tiene significancia estadística ($p=0,423$; $p=0,549$; $p=0,780$; $p=0,400$ y $p=0,918$, test de MW).

	p-valor
Volumen ($\leq 2 \text{ mm}^3$)	0,507
Tiempo	0,119
Volumen x tiempo	0,271

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabla 67. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el volumen coroideo total.

Efecto del volumen coroideo total sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de un volumen coroideo total mayor o menor de 2mm³ y se valora la necesidad de tratamiento en función de estos grupos en la muestra total o en función de los diferentes grupos de NVC. La información se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<=2	>2	Total	<=2	>2	Total	<=2	>2
N_INYEC 0 A 6	N	19	9	10	12	6	6	7	3	4
	Media	2,5	2,7	2,4	2,3	2,7	1,8	3,0	2,7	3,3
	Desviación típica	,9	,5	1,2	,8	,5	,8	1,0	,6	1,3
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	3,0	5,0	3,0	3,0	3,0	5,0	3,0	5,0
	Mediana	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	3,0	3,0	3,0
N_INYEC 0 A 12	N	19	9	10	12	6	6	7	3	4
	Media	3,5	3,0	4,0	3,1	3,0	3,2	4,3	3,0	5,3
	Desviación típica	1,8	,9	2,3	1,7	1,1	2,3	1,7	,0	1,7
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	3,0	3,0	3,0
	Máximo	7,0	5,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	3,0	7,0
	Mediana	3,0	3,0	4,0	2,5	3,0	2,0	3,0	3,0	5,5
N_INYEC TOTAL	N	19	9	10	12	6	6	7	3	4
	Media	4,3	3,4	5,1	3,9	3,5	4,3	5,0	3,3	6,3
	Desviación típica	2,3	1,1	2,9	2,2	1,4	2,9	2,5	,6	2,8
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	3,0	3,0	3,0
	Máximo	9,0	6,0	9,0	7,0	6,0	7,0	9,0	4,0	9,0
	Mediana	3,0	3,0	6,0	3,0	3,0	4,5	4,0	3,0	6,5

Tabla 68. Número medio de inyecciones por periodo de seguimiento en función del volumen coroideo macular total y el tipo de neovascularización.

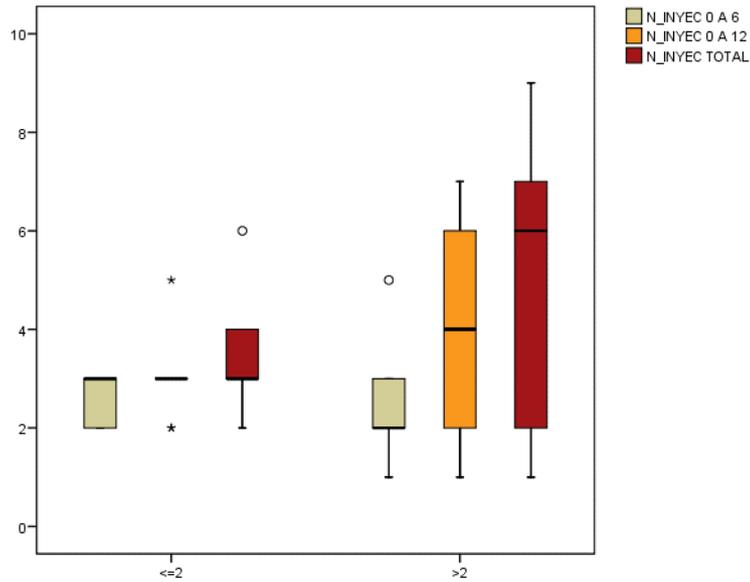


Figura 81. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor volumen coroideo macular total.

Se sugiere que a mayor volumen coroideo total basal, mayor necesidad de inyecciones, pero no se alcanzan diferencias significativas.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,356
0-12 meses	0,604
Total	0,315

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 69. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo total basal: Test Mann-Whitney.

Tampoco se aprecian diferencias en función de cada tipo de NVC.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,093	0,629
0-12 meses	0,589	0,114
Total	0,937	0,229

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 70. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo total basal en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre el volumen coroideo total.

Se estudia ahora el efecto del número de inyecciones sobre el volumen coroideo total en los 6 primeros meses:

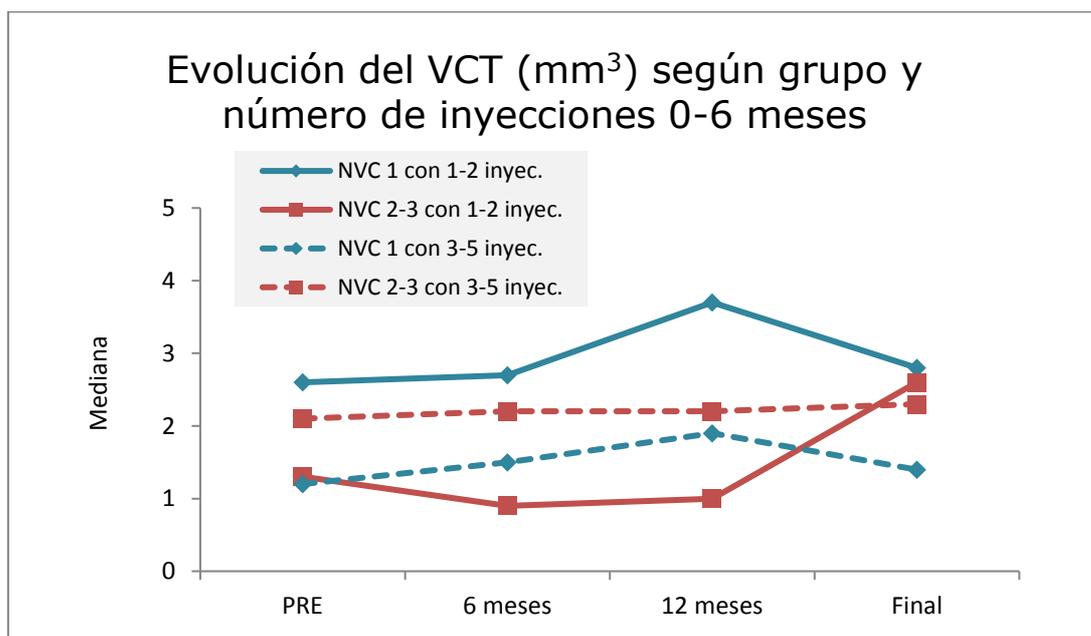


Figura 82. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,664
Nº inyecciones	0,218
Tiempo	0,684
Grupo x nº inyecciones	0,269
Grupo x tiempo	0,581
Nº inyecciones x tiempo	0,401
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,097

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 71. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Se realiza el mismo estudio en el periodo de 12 meses:

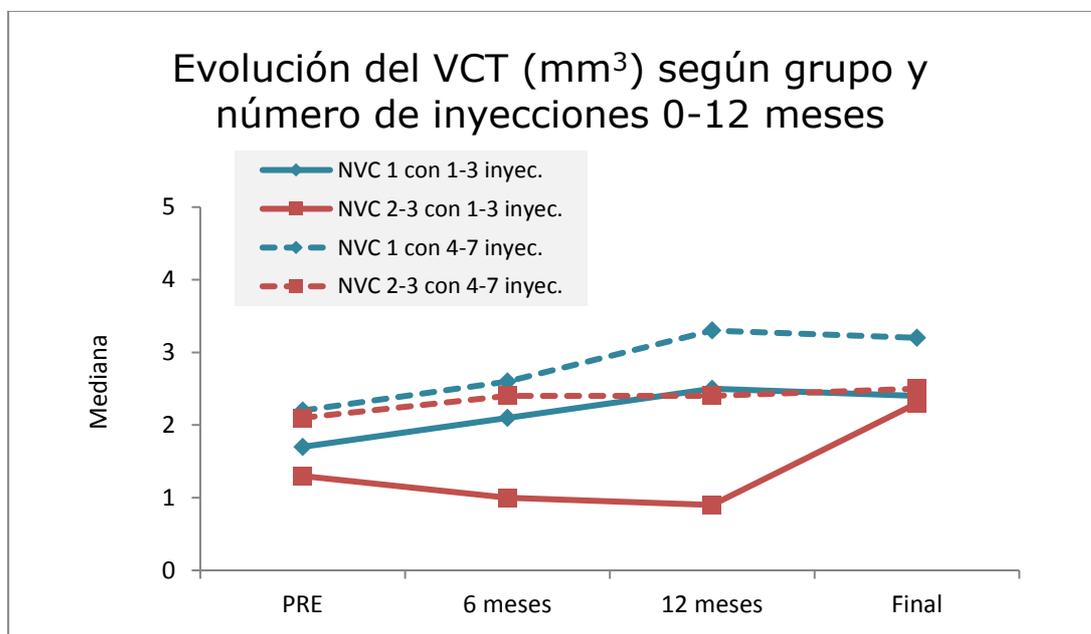


Figura 83. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,706
Nº inyecciones	0,831
Tiempo	0,643
Grupo x nº inyecciones	0,455
Grupo x tiempo	0,971
Nº inyecciones x tiempo	0,362
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,500

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 72. Evolución del volumen coroideo total (mm³) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Efecto de la presencia de atrofia coriorretiniana sobre el volumen coroideo total.

El modelo de Brunner-Langer determina que el volumen es significativamente mayor cuando no hay atrofia ($p<0,001$); aunque las diferencias dependen del tiempo en que se evalúen ($p=0,021$).

En efecto, las diferencias existen en la visita basal ($p=0,016$, MW) y a los 6 meses ($p=0,005$); pero se difuminan a los 12 meses ($p=0,109$) y al final del seguimiento ($p=0,641$).

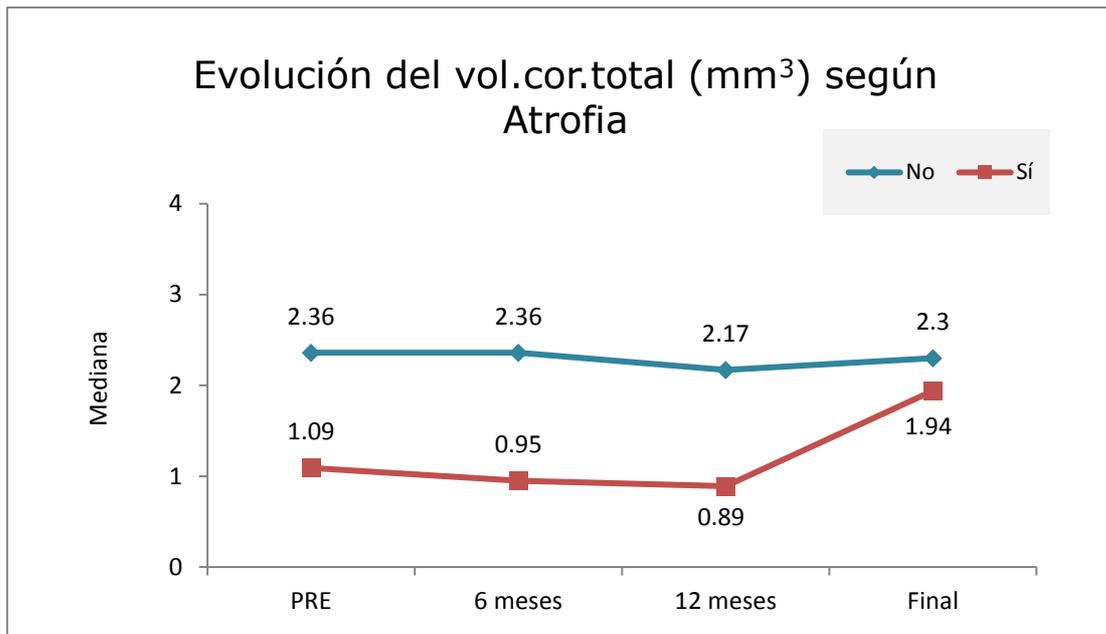


Figura 84. Evolución del volumen coroideo total en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

	p-valor
Atrofia (sí/no)	<0,001***
Tiempo	0,241
Atrofia x tiempo	0,021*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 73. Evolución del volumen coroideo macular total según atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

La cantidad de atrofia no se relaciona con la variación del volumen coroideo total ($r=0,403$; $p=0,248$).

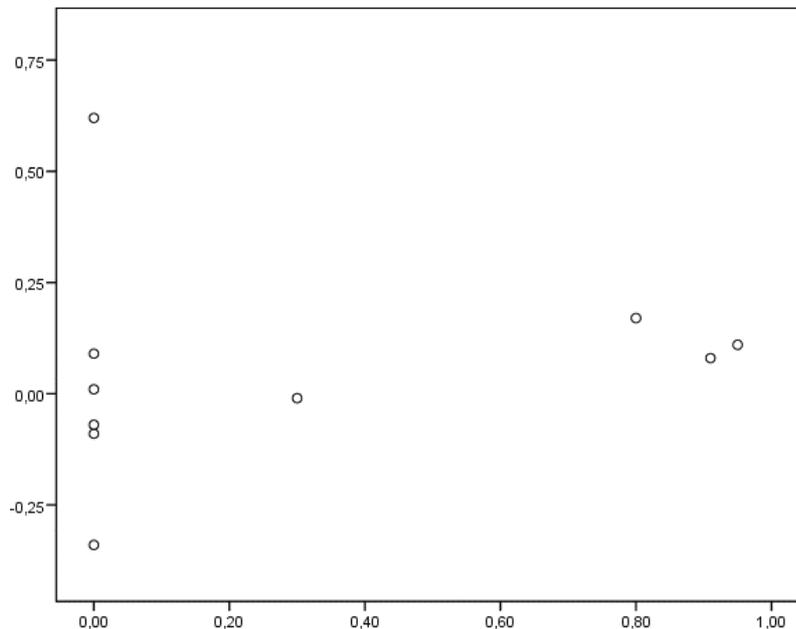


Figura 85. Gráfico de dispersión que revela que no existe ningún grado de correlación entre la atrofia coriorretiniana y el volumen coroideo total.

Efecto de la longitud axial sobre el volumen coroideo total.

Se estudia el efecto de la longitud axial sobre el volumen coroideo total.

Al inicio, no hay diferencias del volumen coroideo total en función de la longitud axial del paciente ($p=0,139$, MW), pero estas diferencias sí que se manifiestan a los 6 meses de seguimiento ($p=0,042$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que el VCT es mayor para pacientes con longitud axial más baja ($p=0,045$); pero que éstos evolucionan igual que los de mayor longitud ($p=0,583$).

No hay diferencias en estos efectos atribuibles al tipo de NVC ($p=0,773$).

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
LA<30 mm	2,66 ± 1,87 (2,50)	2,80 ± 1,89 (2,42)	3,03 ± 2,05 (2,60)	3,36 ± 1,71 (2,67)	0,045* LA; 0,067 Tiempo; 0,583 Interacción
LA>30 mm	1,46 ± 0,81 (1,75)	1,26 ± 0,68 (0,98)	1,74 ± 0,79 (2,16)	1,97 ± 0,49 (1,94)	
p-valor (MW)	0,139	0,042*	0,329	0,214	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 74. Evolución del volumen coroideo total según nivel de longitud axial: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

2.8.2. Volumen coroideo central (VCC)

Se realizaron medidas del volumen coroideo central en la primera visita, a los 6 y 12 meses y en la visita final. La tabla 75 describe el volumen coroideo macular central desde la visita basal a la final.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
Vol cor central 0m	N	22	15	7
	Media	,065	,070	,053
	Desviación típica	,054	,063	,024
	Mínimo	,020	,020	,020
	Máximo	,230	,230	,090
	Mediana	,050	,050	,050
Vol cor central 6m	N	22	15	7
	Media	,068	,073	,056
	Desviación típica	,053	,063	,020
	Mínimo	,020	,020	,030
	Máximo	,240	,240	,090
	Mediana	,055	,060	,050
Vol cor central 12m	N	20	13	7
	Media	,069	,076	,054
	Desviación típica	,050	,060	,021
	Mínimo	,020	,020	,030
	Máximo	,210	,210	,090
	Mediana	,055	,060	,050
Vol cor central fin	N	21	13	8
	Media	,064	,075	,048
	Desviación típica	,051	,062	,018
	Mínimo	,020	,020	,030
	Máximo	,230	,230	,080
	Mediana	,050	,050	,050

Tabla 75. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupos.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	0,070 ± 0,063 (0,050)	0,073 ± 0,063 (0,060)	0,076 ± 0,060 (0,060)	0,075 ± 0,062 (0,050)	0,265 Grupo; 0,577 Tiempo; 0,762 Interacción
NVC 2-3	0,053 ± 0,024 (0,050)	0,056 ± 0,020 (0,050)	0,054 ± 0,021 (0,050)	0,048 ± 0,018 (0,050)	
p-valor (MW)	1,000	0,945	0,757	0,547	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 76. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whutney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

El volumen coroideo central presenta un patrón bastante estable en el período de estudio:

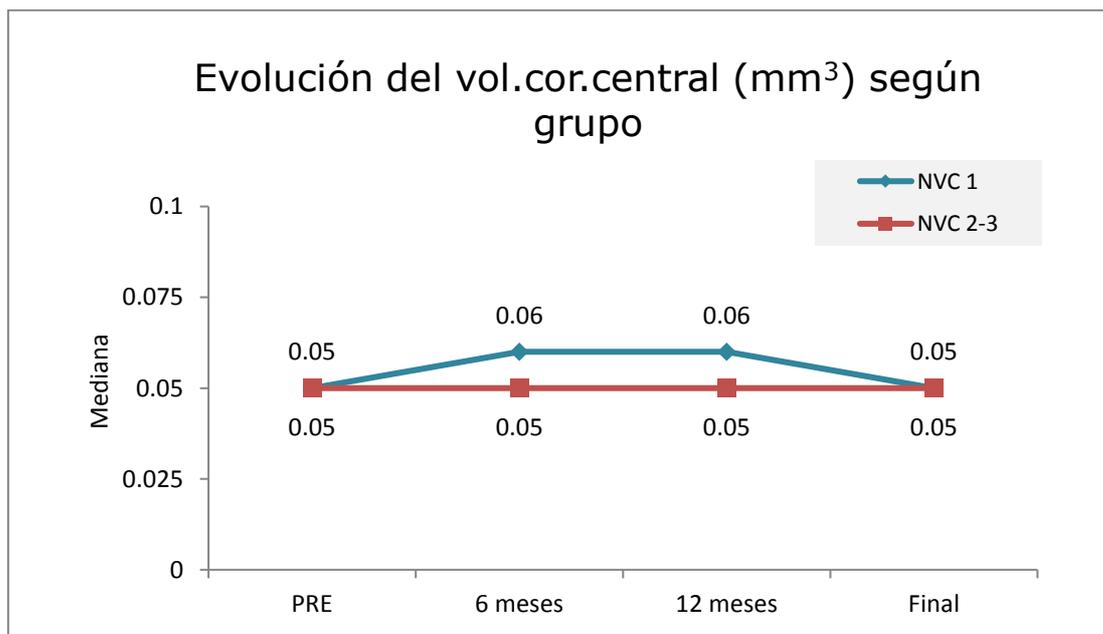


Figura 86. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, no hay diferencias en las distribuciones de valores del volumen coroideo central entre ambos diagnósticos ($p=1,000$, MW), tampoco las hay en ningún otro momento del seguimiento posterior, la homogeneidad se mantiene.

Los pacientes del grupo de NVC tipo 1 experimentaron un aumento significativo del volumen coroideo central a los 6 meses ($p=0,024$). Los del grupo 2 mostraron estabilidad absoluta ($p=0,663$).

La situación en la última visita del seguimiento es homogénea ($p=0,547$).

El modelo de Brunner-Langer concluye que el volumen no cambia a lo largo del seguimiento ($p=0,577$), con comportamiento similar en ambos tipos de NVC ($p=0,762$).

Recíprocamente, las diferencias entre el volumen coroideo central de uno y otro grupo de NVC se mantienen constantes a lo largo del periodo de visitas.

Efecto del volumen coroideo central sobre la agudeza visual.

Se ha valorado las diferencias en la agudeza visual en función del volumen coroideo central.

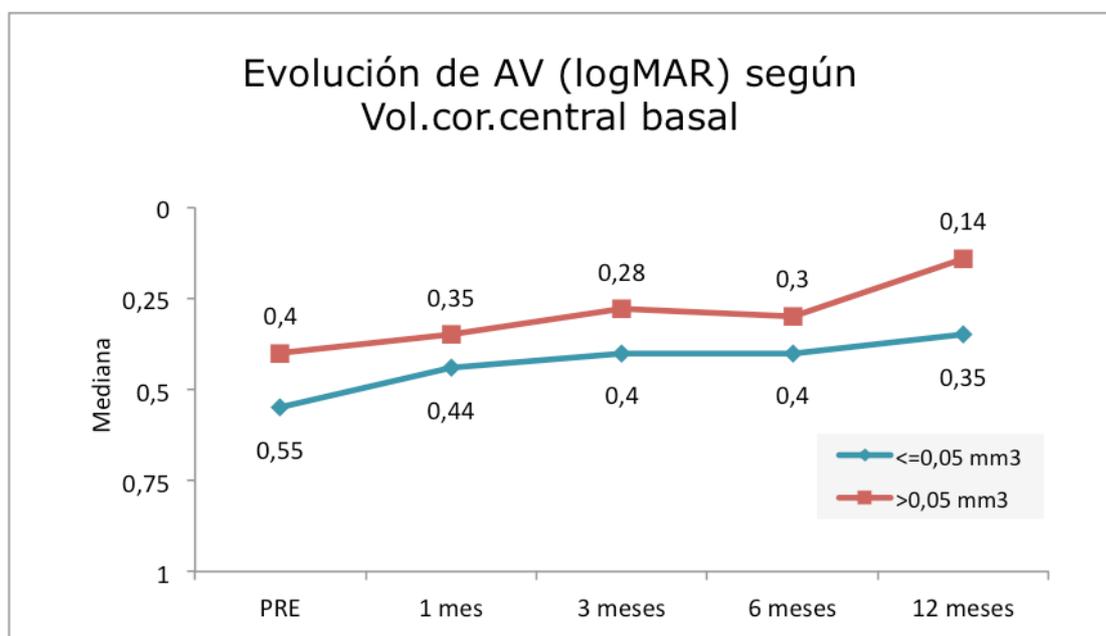


Figura 87. Evolución de la agudeza visual (logMAR) en función del volumen coroideo central.

El modelo de Brunner-Langer concluye que el nivel del volumen inicial no condiciona la mejora de AV ($p=0,315$).

En ninguno de los tiempos evaluados la diferencia de AV entre pacientes con un nivel más bajo y más alto de volumen tiene significancia estadística ($p=0,515$; $p=0,554$; $p=0,324$; $p=0,096$ y $p=0,270$, test de MW).

	p-valor
Volumen (</>0,05 mm ³)	0,375
Tiempo	0,538
Volumen x tiempo	0,315

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 77. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el volumen coroideo central.

Efecto del volumen coroideo central sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de un volumen coroideo central mayor o menor de 0,05 mm³ y se valora la necesidad de tratamiento en función de estos grupos en la muestra total o en función de los diferentes grupos de NVC. La información se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	<=0,05	>0,05	Total	<=0,05	>0,05	Total	<=0,05	>0,05
N_INYEC 0 A 6	N	22	13	9	15	8	7	7	5	2
	Media	2,5	2,8	2,0	2,2	2,5	1,9	3,0	3,2	2,5
	Desviación típica	,9	,9	,7	,8	,8	,7	1,0	1,1	,7
	Mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0	3,0
N_INYEC 0 A 12	N	22	13	9	15	8	7	7	5	2
	Media	3,4	3,5	3,2	3,1	3,1	3,0	4,1	4,2	4,0
	Desviación típica	1,8	1,5	2,2	1,7	1,2	2,2	1,9	1,8	2,8
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	7,0	7,0	7,0	7,0	5,0	7,0	7,0	7,0	6,0
N_INYEC TOTAL	N	22	13	9	15	8	7	7	5	2
	Media	4,5	4,3	4,8	4,0	4,0	4,0	5,6	4,8	7,5
	Desviación típica	2,3	1,9	2,9	2,1	1,5	2,8	2,4	2,5	,7
	Mínimo	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	3,0	3,0	7,0
	Máximo	9,0	9,0	8,0	7,0	6,0	7,0	9,0	9,0	8,0
	Mediana	4,0	4,0	7,0	3,0	3,5	2,0	5,0	4,0	7,5

Tabla 78. Número medio de inyecciones por periodo en función del volumen coroideo central y el tipo de neovascularización.

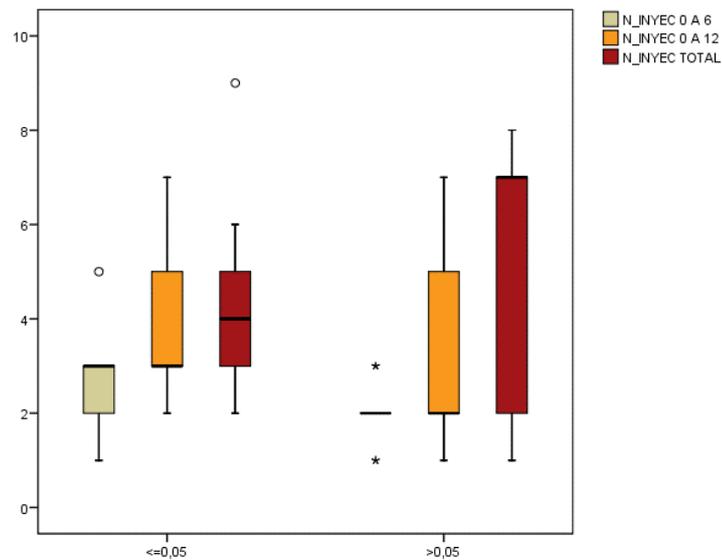


Figura 88. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de un mayor o menor volumen coroideo central.

En este caso, tampoco se alcanzan diferencias significativas.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,151
0-12 meses	0,292
Total	0,845

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 79. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo central basal: Test Mann-Whitney.

Tampoco se aprecian diferencias en función de cada tipo de NVC.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,121	0,571
0-12 meses	0,463	0,857
Total	0,779	0,381

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 80. Número de inyecciones en los diferentes periodos (0-6 meses, 0-12 meses y total) según volumen coroideo central basal en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre el volumen coroideo central.

Se estudia ahora el efecto del número de inyecciones sobre el volumen coroideo central en los 6 primeros meses:

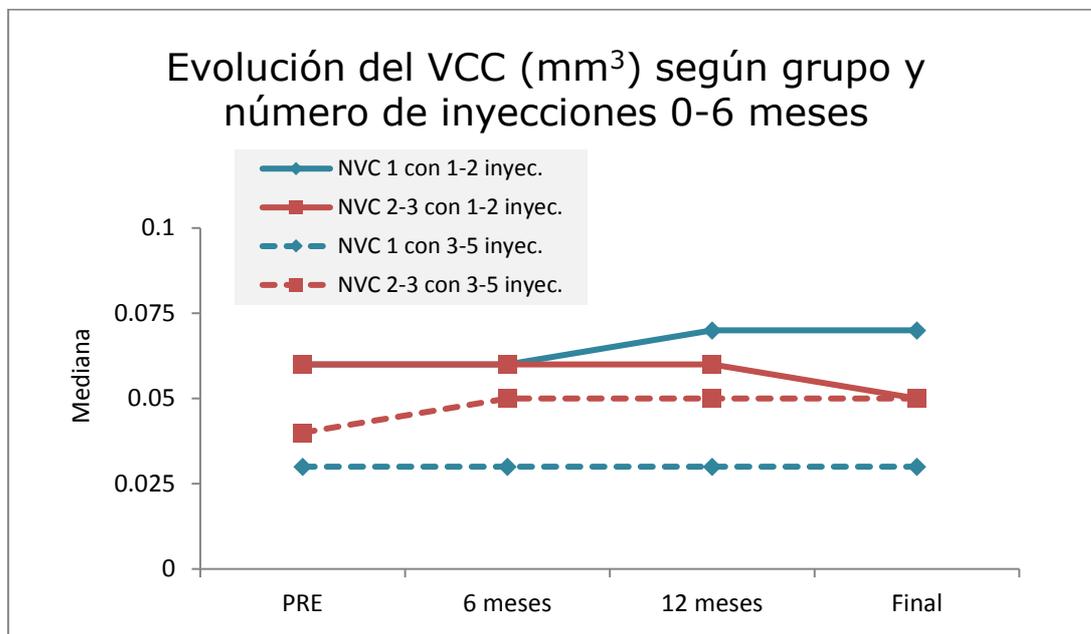


Figura 89. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

No se detecta ningún efecto significativo.

	p-valor
Grupo	0,533
Nº inyecciones	0,118
Tiempo	0,670
Grupo x nº inyecciones	0,694
Grupo x tiempo	0,599
Nº inyecciones x tiempo	0,669
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,567

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 81. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Se realiza el mismo estudio en el periodo de 12 meses:

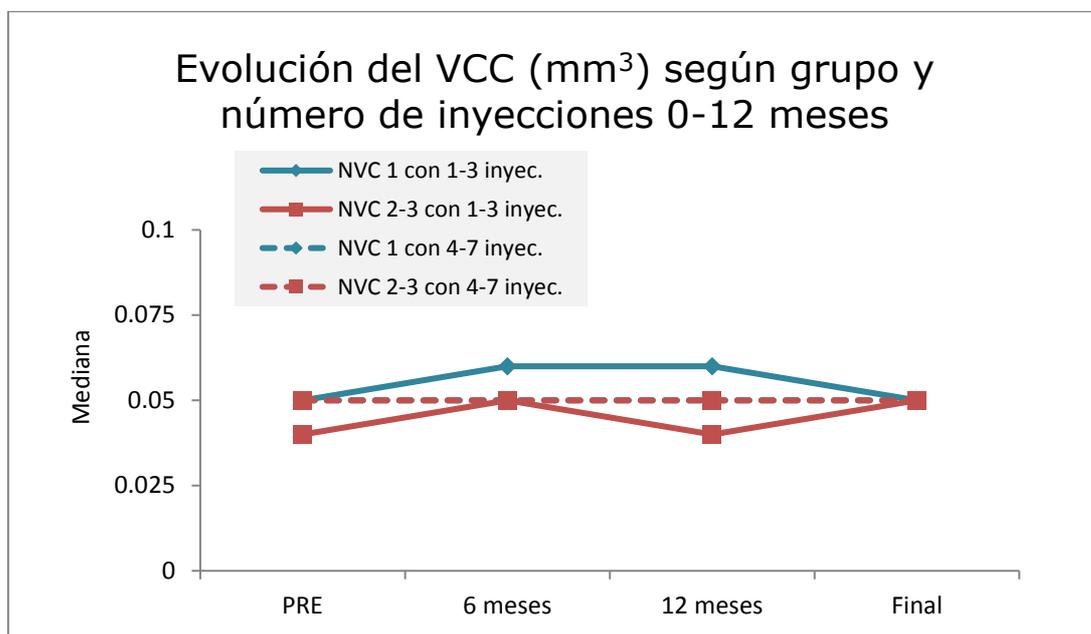


Figura 90. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.

No se detecta ninguna diferencia significativa atribuible al número de inyecciones administradas.

	p-valor
Grupo	0,383
Nº inyecciones	0,717
Tiempo	0,666
Grupo x nº inyecciones	0,779
Grupo x tiempo	0,891
Nº inyecciones x tiempo	0,526
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,552

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 82. Evolución del volumen coroideo central (mm³) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Efecto de la presencia de atrofia coriorretiniana sobre el volumen coroideo central.

El modelo de Brunner-Langer determina que el volumen es significativamente mayor cuando no hay atrofia ($p=0,023$); y que esa diferencia se mantiene a lo largo del seguimiento ($p=0,519$).

En efecto, las diferencias existen en la visita basal ($p=0,028$, MW), a los 6 meses ($p=0,022$), a los 12 meses ($p=0,046$) y al final del seguimiento ($p=0,035$).

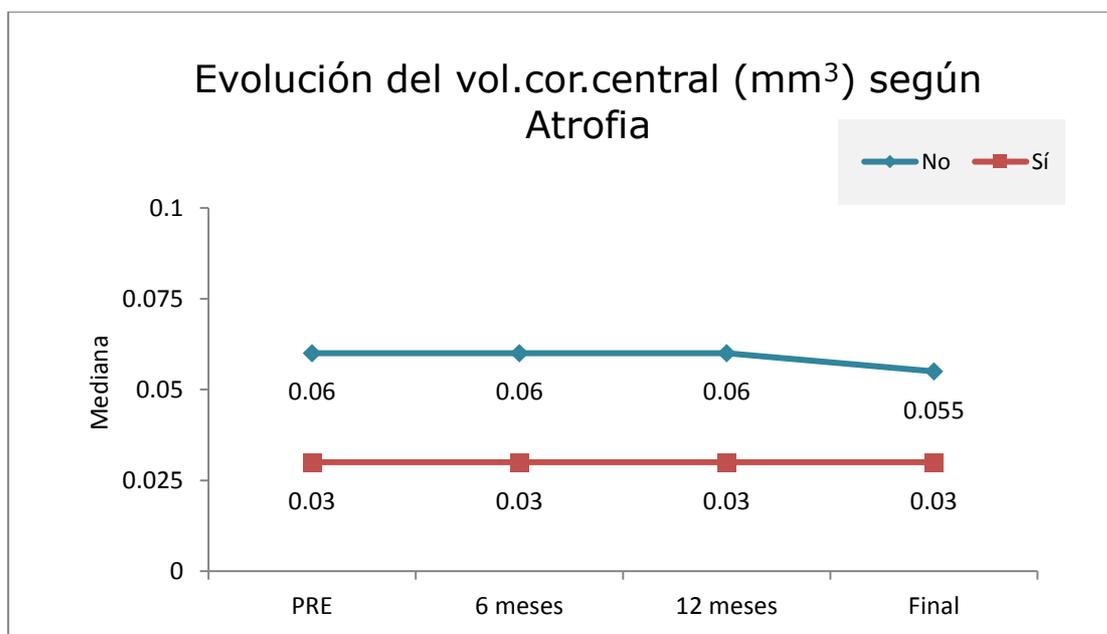


Figura 91. Evolución del volumen coroideo central en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

	p-valor
Atrofia (sí/no)	0,023*
Tiempo	0,449
Atrofia x tiempo	0,519

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 83. Evolución del volumen coroideo central según atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

La cantidad de atrofia no se relaciona con la variación del volumen coroideo central ($r=0,143$; $p=0,641$).

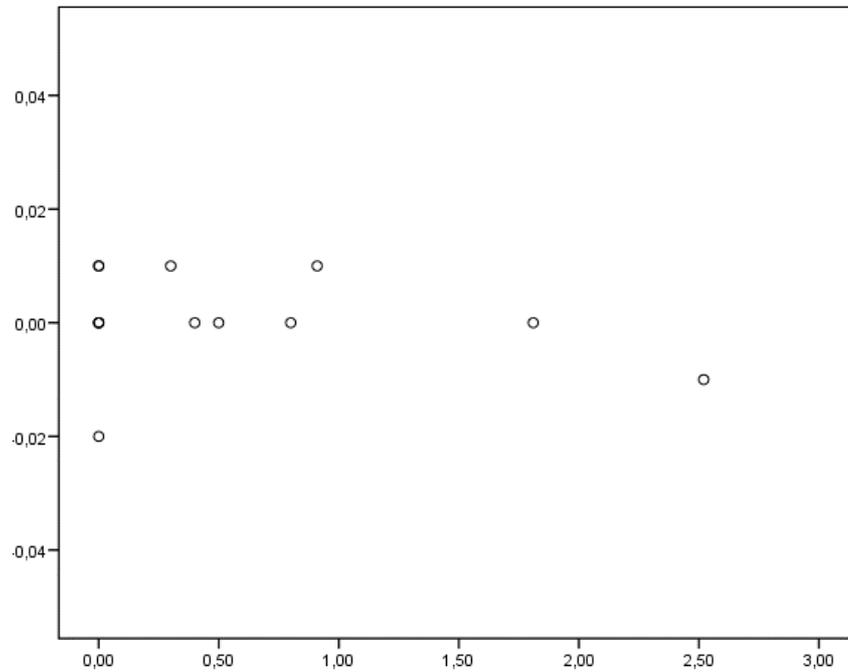


Figura 92. Gráfico de dispersión que revela que la atrofia no se correlaciona con el volumen coroideo central.

Efecto de la longitud axial.

Se estudia el efecto de la longitud axial sobre el volumen coroideo central.

En cualquier punto del seguimiento el volumen es significativamente mayor en longitudes axiales más cortas.

El modelo de Brunner-Langer concluye, en efecto, que tener mayor o menor LA produce diferencias en el volumen coroideo central ($p=0,005$).

Las conclusiones previas son además ciertas para cualquier tipo de NVC, es decir, que no hay diferencias entre los grupos según tipo de NVC (interacción triple con $p=0,369$).

	PRE	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L modelo)
LA<30 mm	0,095 ± 0,07 (0,075)	0,100 ± 0,071 (0,075)	0,101 ± 0,165 (0,090)	0,093 ± 0,066 (0,070)	0,005** LA; 0,335 Tiempo; 0,967 Interacción
LA>30 mm	0,041 ± 0,021 (0,035)	0,044 ± 0,018 (0,040)	0,047 ± 0,021 (0,050)	0,040 ± 0,017 (0,035)	
p-valor (MW)	0,027*	0,034*	0,031*	0,021*	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 84. Evolución del volumen coroideo central según nivel de longitud axial: media ± d.e. (mediana). Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

2.9. Estudio del grosor retiniano central.

Se realizaron medidas del grosor retiniano central (CST) en la primera visita, al mes, a los 6 y 12 meses y en la visita final. La tabla 85 describe el grosor retiniano central desde la visita basal a la final.

		GRUPO		
		Total	Tipo 1	Tipo 2/3
CST 0m	N	23	13	10
	Media	339,78	341,08	338,10
	Desviación típica	79,04	56,63	104,83
	Mínimo	185,00	268,00	185,00
	Máximo	537,00	429,00	537,00
	Mediana	315,00	330,00	308,00
CST 1m	N	24	14	10
	Media	302,71	301,57	304,30
	Desviación típica	50,05	38,42	65,30
	Mínimo	183,00	253,00	183,00
	Máximo	414,00	368,00	414,00
	Mediana	305,50	310,00	302,00
CST 6m	N	25	15	10
	Media	286,96	288,60	284,50
	Desviación típica	51,35	40,04	67,28
	Mínimo	183,00	199,00	183,00
	Máximo	430,00	360,00	430,00
	Mediana	291,00	301,00	274,00
CST 12m	N	21	13	8
	Media	286,19	290,85	278,63
	Desviación típica	47,79	30,98	69,10
	Mínimo	191,00	247,00	191,00
	Máximo	400,00	338,00	400,00
	Mediana	280,00	301,00	257,00

CST fin	N	25	15	10
	Media	284,40	287,53	279,70
	Desviación típica	39,77	32,00	50,84
	Mínimo	192,00	236,00	192,00
	Máximo	355,00	335,00	355,00
	Mediana	288,00	301,00	274,00

Tabla 85. Evolución del grosor retiniano (μm) según grupos.

Los resultados se resumen a continuación en términos de medias y medianas:

	PRE	1 MES	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
NVC 1	341,1 \pm 56,6 (330,0)	301,6 \pm 38,4 (310,0)	288,6 \pm 40,0 (301,0)	290,8 \pm 31,0 (301,0)	287,5 \pm 32,0 (301,0)	0,561 Grupo; <0,001*** Tiempo; 0,731 Interacción
NVC 2-3	338,1 \pm 104,8 (308,0)	304,3 \pm 65,3 (302,0)	284,5 \pm 67,3 (274,0)	278,6 \pm 69,1 (257,0)	279,7 \pm 50,8 (274,0)	
p-valor (MW)	0,832	0,841	0,723	0,374	0,605	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 86. Evolución del grosor retiniano (μm) según grupo: media \pm d.e. (mediana). Test ATS de modelo de Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos. Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

A nivel descriptivo, el patrón de evolución es antagónico entre la visita basal y los 6 primeros meses:

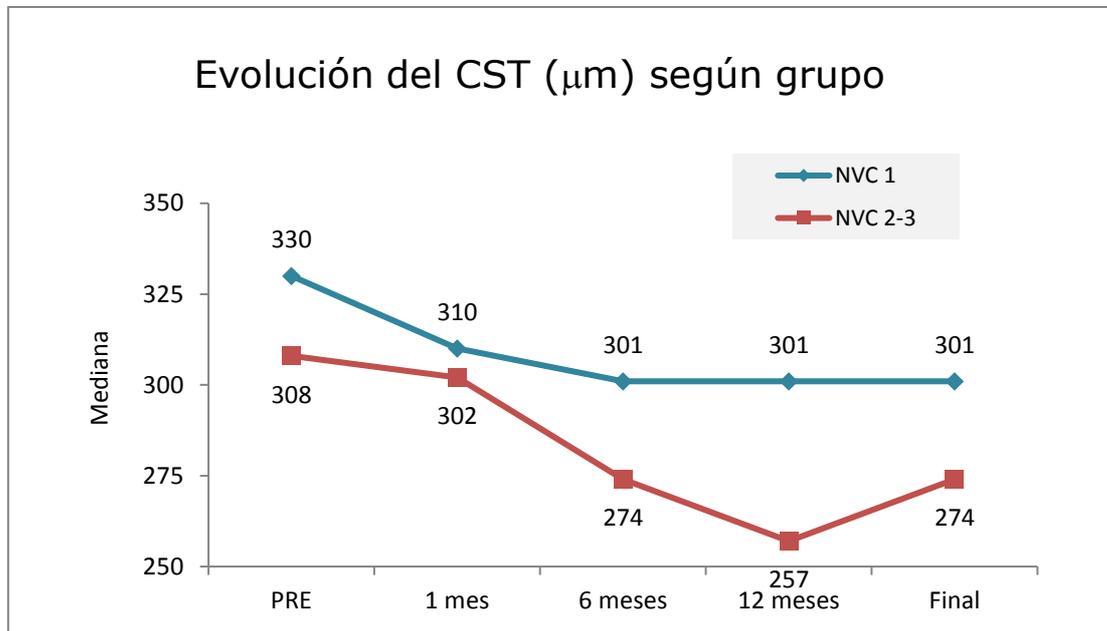


Figura 93. Evolución del grosor retiniano (μm) según grupo diagnóstico.

En la visita basal, no hay diferencias en las distribuciones de valores del CST de ambos diagnósticos ($p=0,832$, MW).

Dentro del diagnóstico de NVC de tipo 1, se concluye una disminución entre la visita basal y la visita al mes ($p=0,004$). En el grupo de NVC de tipo 2/3 no hay suficiente evidencia estadística que demuestre este cambio ($p=0,333$).

En todos los tiempos, hay homogeneidad entre los valores de ambos grupos.

El modelo de Brunner-Langer concluye que hay una reducción en el tiempo ($p<0,001$), de igual magnitud en ambos diagnósticos ($p=0,731$).

Recíprocamente, las diferencias entre CST de uno y otro grupo de NVC pueden aceptarse como constantes a lo largo del periodo de visitas.

Efecto del grosor retiniano sobre la agudeza visual.

Se ha valorado las diferencias en la agudeza visual en función del grosor retiniano central. Se realizan 2 grupos en función de una disminución del grosor retiniano mayor o menor de 50 μm .

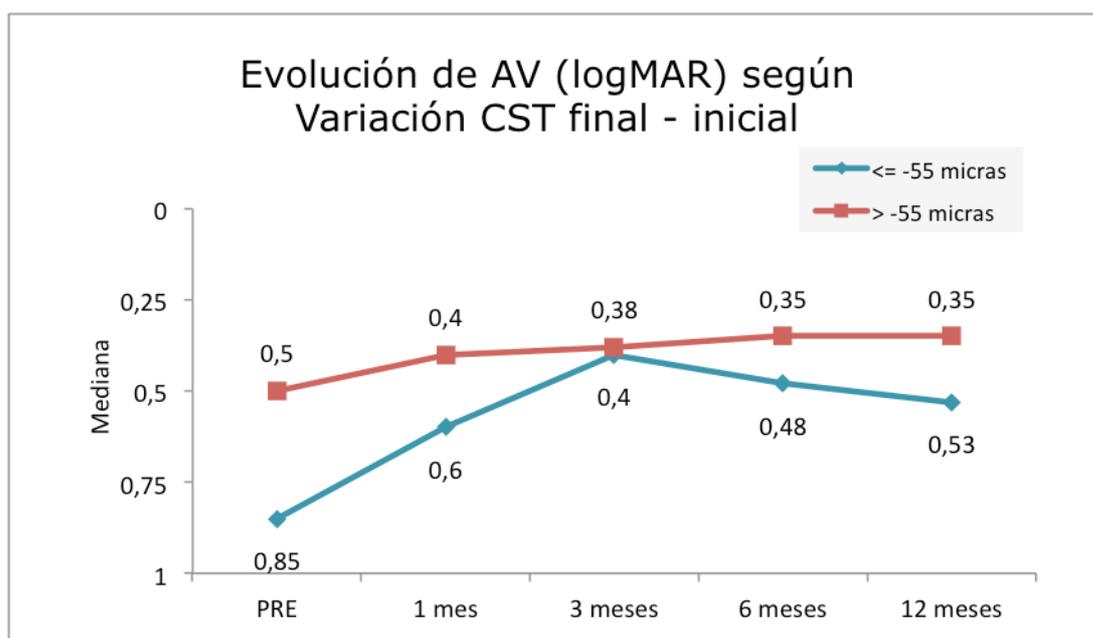


Figura 94. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según variación del grosor retiniano.

El modelo de Brunner-Langer concluye que el grado de cambio de CST no se asocia al resultado de la mejora de AV ($p=0,317$).

En ninguno de los tiempos evaluados, la diferencia de AV entre pacientes con un grado más y menos importante de variación de CST tiene significancia

estadística ($p=0,315$; $p=0,180$; $p=0,608$; $p=0,190$; $p=0,492$, respectivamente con test MW).

	p-valor
Grosor (</>60 micras)	0,028*
Tiempo	0,339
Grosor x tiempo	0,975

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 87. Evolución de la agudeza visual (logMAR) según el grosor retiniano central.

Efecto del grosor retiniano sobre la necesidad de tratamiento.

Se dividen los pacientes en función de una disminución de grosor retiniano mayor o menor de $50 \mu\text{m}$ y se valora la necesidad de tratamiento en función de estos grupos en la muestra total o en función de los diferentes grupos de NVC.

La información se describe en la siguiente tabla y gráfica.

		GRUPO								
		Total			Tipo 1			Tipo 2/3		
		Total	≤ -50	> -50	Total	≤ -50	> -50	Total	≤ -50	> -50
N_INYEC 0 A 6	N	23	11	12	13	6	7	10	5	5
	Media	2,6	2,3	2,8	2,2	1,8	2,6	3,0	2,8	3,2
	Desviación típica	,9	1,0	,8	,8	1,0	,5	,9	,8	1,1
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Máximo	5,0	4,0	5,0	3,0	3,0	3,0	5,0	4,0	5,0
N_INYEC 0 A 12	N	23	11	12	13	6	7	10	5	5
	Media	3,5	3,1	3,8	3,0	2,2	3,7	4,1	4,2	4,0
	Desviación típica	1,8	1,6	1,9	1,7	,8	2,0	1,7	1,6	2,0
	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	2,0
	Máximo	7,0	6,0	7,0	7,0	3,0	7,0	7,0	6,0	7,0
	Mediana	3,0	3,0	3,0	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0

	N	23	11	12	13	6	7	10	5	5
	Media	4,5	4,3	4,8	3,9	3,7	4,1	5,3	5,0	5,6
N_INYEC	Desviación típica	2,3	2,5	2,2	2,1	2,3	2,0	2,5	2,7	2,4
TOTAL	Mínimo	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	2,0	3,0	3,0	3,0
	Máximo	9,0	8,0	9,0	7,0	7,0	7,0	9,0	8,0	9,0
	Mediana	4,0	3,0	4,5	3,0	3,0	4,0	4,5	3,0	5,0

Tabla 88. Número medio de inyecciones por período según la diferencia de grosor retiniano en la muestra general y en los diferentes grupos.

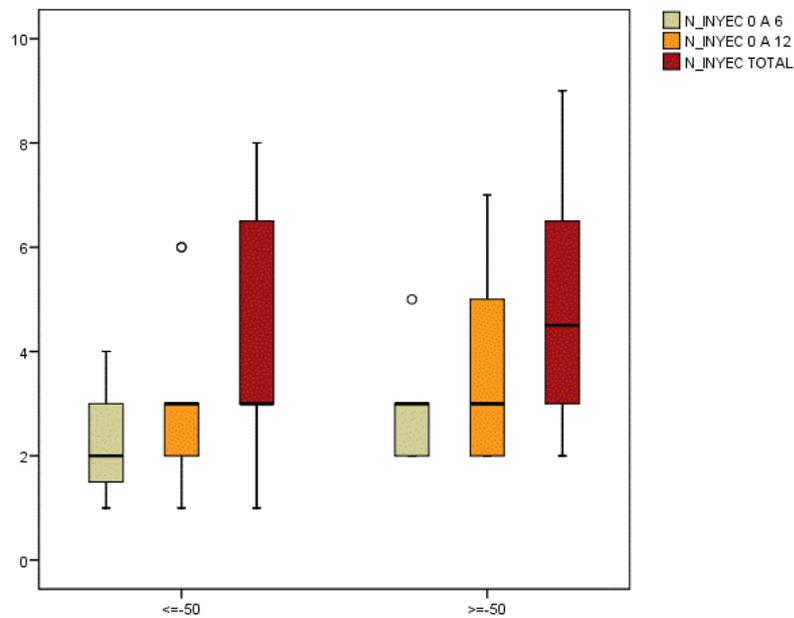


Figura 95. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la cantidad de inyecciones recibidas en los diferentes periodos de seguimiento en función de una mayor o menor reducción de grosor retiniano central.

En este caso no se observa un efecto relevante.

	p-valor (MW)
0-6 meses	0,260
0-12 meses	0,449
Total	0,697

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 89. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según diferencia de grosor retiniano central: Test Mann-Whitney.

No hay diferencias tampoco entre los diferentes grupos.

	NVC 1	NVC 2-3
0-6 meses	0,181	0,690
0-12 meses	0,181	0,548
Total	0,731	0,691

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 90. Número de inyecciones (0-6 meses, 0-12 meses y total) según disminución de grosor retiniano central en cada tipo de neovascularización: Test Mann-Whitney.

Efecto del número de inyecciones sobre el grosor retiniano central.

Se estudia ahora el efecto del número de inyecciones sobre el grosor retiniano en los 6 primeros meses:

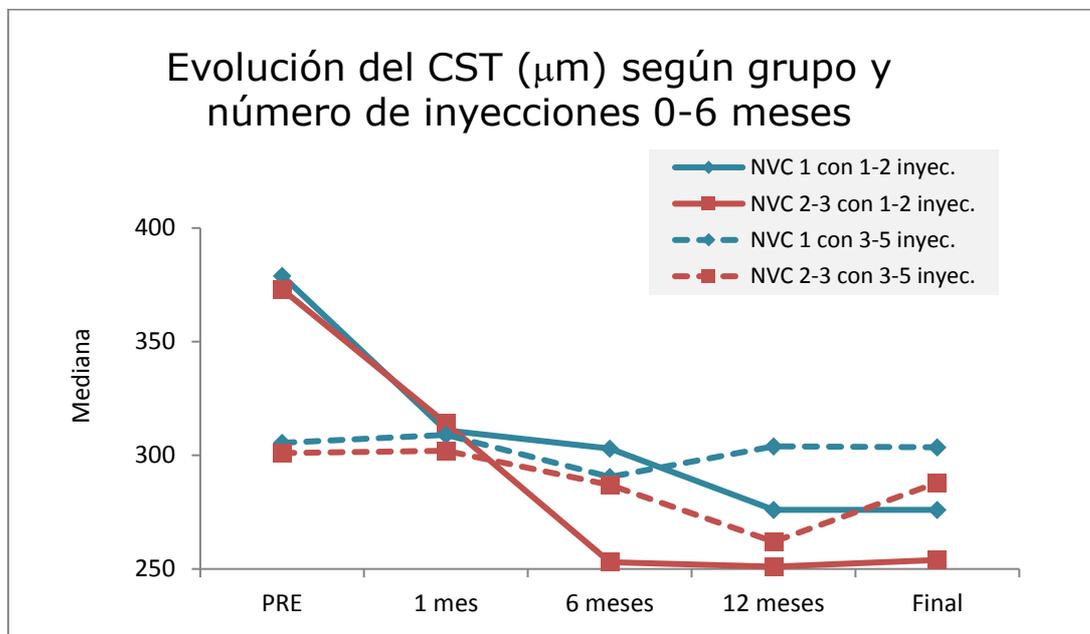


Figura 96. Evolución del grosor retiniano central (µm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-6 meses.

No se detecta ningún efecto significativo en relación al número de inyecciones.

Se sigue demostrando la reducción significativa en el seguimiento.

	p-valor
Grupo	0,611
Nº inyecciones	0,815
Tiempo	0,001**
Grupo x nº inyecciones	0,991
Grupo x tiempo	0,728
Nº inyecciones x tiempo	0,367
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,440

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 91. Evolución de grosor retiniano (µm) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, nº de inyecciones entre 0-6 meses e interacción.

Se realiza el mismo estudio en el periodo de 12 meses:

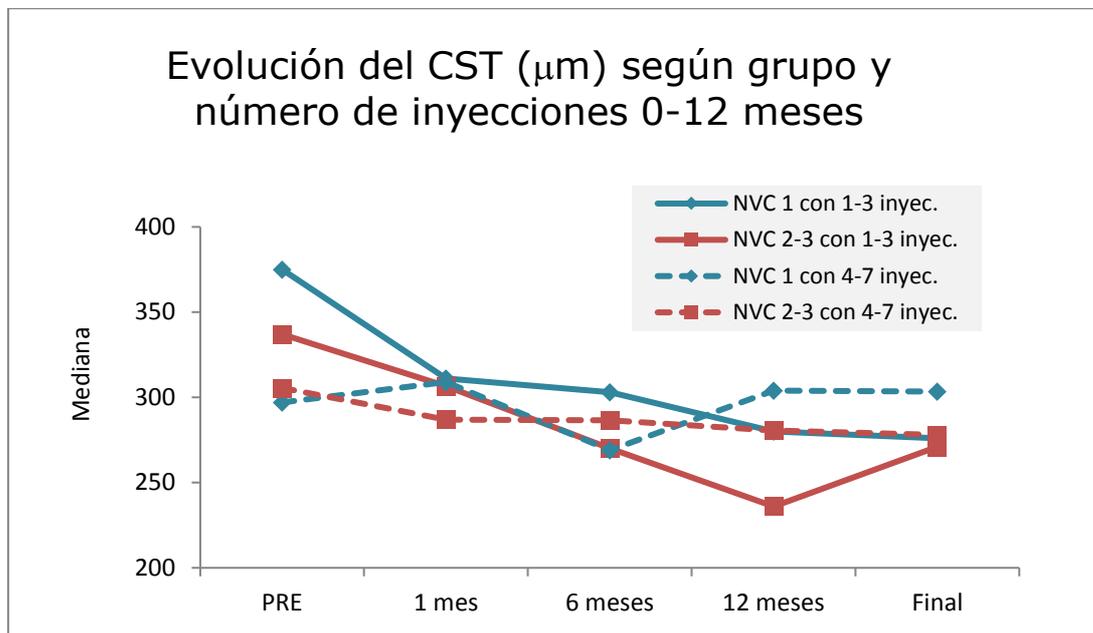


Figura 97. Evolución del grosor retiniano central (µm) según grupo y número de inyecciones en el periodo de 0-12 meses.

La disminución de CST es aplicable a cualquier diagnóstico y número de dosis.

	p-valor
Grupo	0,725
Nº inyecciones	0,992
Tiempo	0,001**
Grupo x nº inyecciones	0,565
Grupo x tiempo	0,576
Nº inyecciones x tiempo	0,148
Grupo x nº inyecciones x tiempo	0,212

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 92. Evolución del grosor retiniano central (µm) según grupo: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos, número de inyecciones entre 0-12 meses e interacción.

Efecto de la presencia de atrofia coriorretiniana sobre el grosor retiniano central.

El modelo de Brunner-Langer determina que el grosor retiniano disminuye significativamente con el tiempo ($p < 0,001$). El parámetro es más alto en ausencia de atrofia ($p = 0,064$); y así se mantiene a lo largo del seguimiento.

Las diferencias en los 5 momentos del seguimiento en los que fue medido son: en la visita basal ($p = 0,006$), al mes ($p = 0,152$), a los 6 meses ($p = 0,076$), a los 12 meses ($p = 0,122$), y, al final del seguimiento ($p = 0,217$).

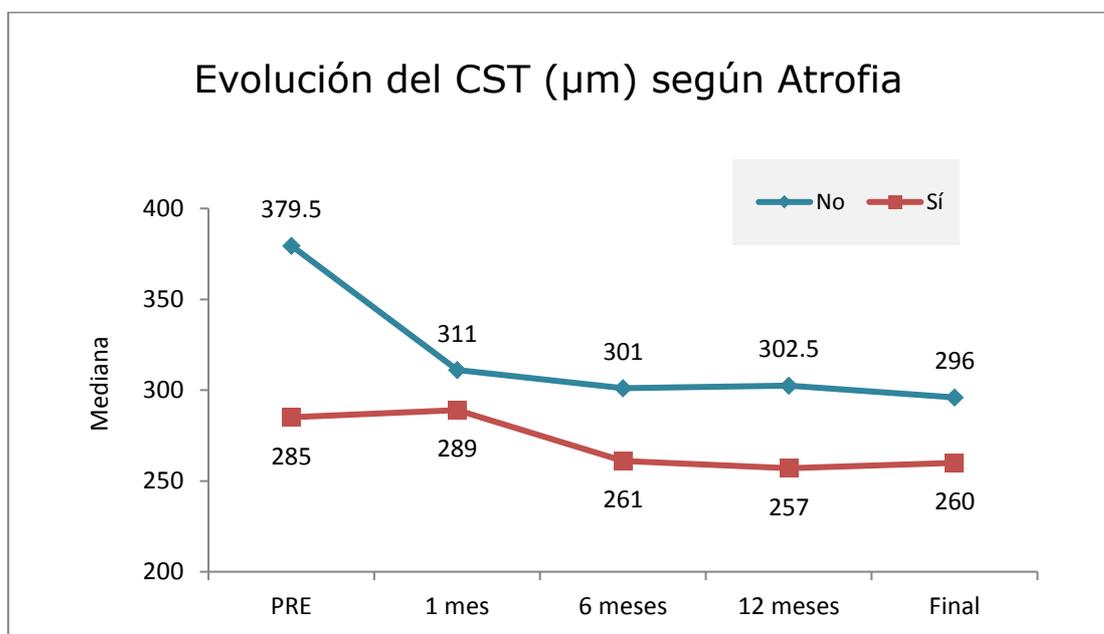


Figura 98. Evolución del grosor retiniano central en función de la presencia de atrofia coriorretiniana.

	p-valor
Atrofia (sí/no)	0,064
Tiempo	<0,001***
Atrofia x tiempo	0,101

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabla 93. Evolución del grosor retiniano según atrofia: Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

La variación de la atrofia no se relaciona con la variación del grosor retiniano ($r=0,032$; $p=0,923$).

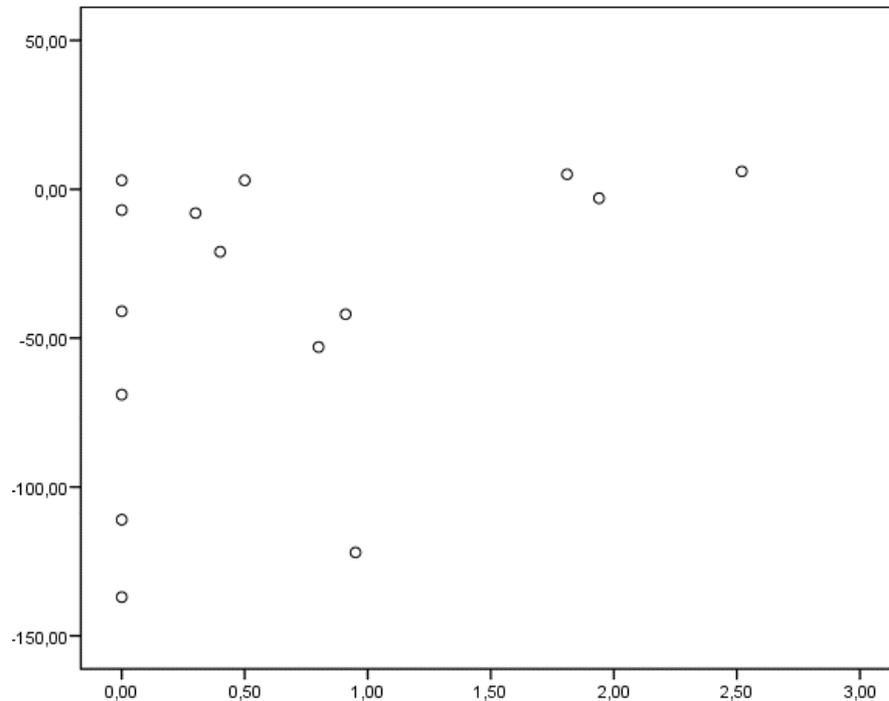


Figura 99. Gráfico de dispersión que revela que la atrofia no se correlaciona con el grosor retiniano central.

Efecto de la longitud axial.

Se estudia el efecto de la longitud axial sobre el grosor retiniano.

El grosor retiniano es más alto en la visita basal en longitudes menores ($p=0,002$).

El modelo de Brunner-Langer destaca como significativa la interacción, puesto que la reducción del grosor retiniano es mucho mayor en el grupo de bajas longitudes ($p=0,003$).

Las conclusiones previas son además ciertas para cualquier tipo de NVC, es decir, que no hay diferencias entre los grupos según tipo de NVC (interacción triple con $p=0,762$).

	PRE	1 MES	6 MESES	12 MESES	FINAL	p-valor (B-L model)
<30 mm	389,3 ± 64,7 (379,5)	312,3 ± 43,0 (311,0)	303,7 ± 57,1 (309,0)	300,0 ± 54,5 (286,5)	294,6 ± 38,5 (301,0)	0,093 Longitud;
>30 mm	287,6 ± 64,3 (282,0)	291,8 ± 62,7 (302,0)	265,4 ± 49,8 (268,5)	276,7 ± 49,03 (287,5)	277,8 ± 46,1 (281,0)	<0,001*** Tiempo; 0,003** Interacción
p-valor (MW)	0,002**	0,370	0,223	0,408	0,426	

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Tabla 94. Evolución del grosor retiniano (micras) según Longitud axial: media ± d.e. (mediana).

Test ATS de modelo Brunner-Langer sobre la homogeneidad de evolución de ambos grupos.

Test Mann-Whitney (MW) sobre la homogeneidad entre grupos en un tiempo determinado.

3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

1. El tratamiento induce una mejora significativa de la agudeza visual a lo largo del seguimiento en la muestra general. La mejoría puede considerarse similar en ambos grupos de tipo de NVC.

Los pacientes con NVC 2/3 exhiben siempre una mayor afectación de la agudeza, diferenciándose especialmente al mes de tratamiento y a los 12 meses de seguimiento. Es notable que estos pacientes experimentan una pérdida de agudeza a partir de los 6 meses, mientras el grupo de NVC de tipo 1 exhibe una recuperación siempre progresiva.

El número de inyecciones, ya sea en los primeros 6 meses o el total del año, no determina diferencias significativas en la evolución de la agudeza visual. Si bien se constata una tendencia a un mayor número de inyecciones en el grupo de NVC de tipo 2/3.

2. La longitud axial no determina diferencias significativas en la evolución de la agudeza visual.

No se observan diferencias en el número de inyecciones en función de la longitud axial, pero sí una tendencia a una mayor cantidad en pacientes con mayor longitud axial.

3. La presencia de disrupción de la MLE es significativamente mayor al mes de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de NVC de tipo 2/3, pero esto no modifica de forma sustancial la evolución de la AV. Si bien se

observa una tendencia a que la AV sea mejor en aquellos que no presentan disrupción.

La presencia de disrupción de la MLE tampoco muestra suficiente evidencia estadística para decir que requiera un mayor número de tratamientos, si bien sí que se observa una tendencia a una mayor cantidad de tratamientos en presencia de disrupción en los datos descriptivos.

No se observan diferencias en la presencia de disrupción de la MLE en función de la longitud axial.

4. La incidencia de disrupción de la línea de los elipsoides es significativamente mayor al mes de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de NVC de tipo 2/3, pero esto no modifica de forma sustancial la evolución de la AV. Si bien se observa una tendencia a que la AV sea mejor en aquellos que no presentan disrupción.

La presencia de disrupción de la línea de los elipsoides tampoco muestra suficiente evidencia estadística para decir que requiera un mayor número de tratamientos, si bien sí que se observa una tendencia a una mayor cantidad de tratamientos en presencia de disrupción en los datos descriptivos.

No se observan diferencias en la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides en función de la longitud axial.

5. El nivel de atrofia permanece estable a lo largo del seguimiento. Tan sólo en los 6 primeros meses se ha detectado cierta diferencia que sugiere que los sujetos con NVC de tipo 2/3 tienen mayor área de atrofia.

La evolución de la AV es similar tanto en presencia como ausencia de atrofia, si bien se observa una tendencia a mejores agudezas visuales en ausencia de atrofia.

No hay influencia del número de inyecciones administradas en los diferentes períodos sobre la atrofia y tampoco ésta implica una mayor cantidad de tratamiento.

6. El grosor coroideo central se muestra estable a lo largo del estudio. El nivel de grosor coroideo central basal no influye sobre el resultado de AV ni tampoco sobre la necesidad de tratamiento. No se relacionan cambios en el grosor coroideo central con la cantidad de inyecciones recibidas.

El grosor coroideo central es significativamente mayor cuando no hay atrofia y cuando la longitud axial es menor.

7. El grosor coroideo subfoveal se muestra estable a lo largo del seguimiento. El nivel de grosor coroideo subfoveal basal no influye sobre el resultado de AV, sin embargo se observan ciertas diferencias respecto a la necesidad de tratamiento, necesitando más tratamiento a menor grosor durante los primeros 6 meses. No se observa relación entre cambios en el grosor coroideo subfoveal con la cantidad de inyecciones recibidas.

El grosor coroideo subfoveal es significativamente mayor en ausencia de atrofia y cuando la longitud axial es menor.

8. Respecto al grosor coroideo submembrana neovascular, se observa una fuerte tendencia a un mayor grosor en las NVC de tipo 1, si bien, no se

observan modificaciones a lo largo del seguimiento en ningún grupo. Se observa además, que los pacientes con mayor grosor tienen mejor AV, pero la recuperación de visión a lo largo del seguimiento es comparable en ambos grupos. Se observa una mayor necesidad de inyecciones en las NVC de tipo 2/3 con mayor grosor submembrana neovascular. No se observa relación entre cambios en el grosor coroideo submembrana neovascular con la cantidad de inyecciones recibidas.

El grosor coroideo submembrana neovascular es significativamente mayor en ausencia de atrofia y cuando la longitud axial es menor.

9. El volumen coroideo total no experimenta cambios significativos durante el seguimiento. El volumen coroideo total basal no condiciona los resultados de agudeza visual. Se sugiere que a mayor volumen coroideo total basal, mayor necesidad de inyecciones, pero no se alcanzan diferencias significativas. No se detecta efecto del número de inyecciones sobre el volumen coroideo total.

El volumen coroideo total es significativamente mayor en ausencia de atrofia y cuando la longitud axial es menor.

10. El volumen coroideo central no experimenta cambios significativos a lo largo del seguimiento. El volumen coroideo central basal no condiciona los resultados de agudeza visual, si bien se observa cierta tendencia a que esta es mejor a mayor volumen. No se detecta efecto del volumen coroideo central sobre la cantidad de tratamiento, ni del tratamiento sobre los cambios en el volumen coroideo.

El volumen coroideo central es significativamente mayor en ausencia de atrofia y cuando la longitud axial es menor.

11. Por último, el grosor retiniano central disminuye significativamente a lo largo de seguimiento; siendo el patrón de cambio parecido en ambos tipos de NVC, si bien, sólo en la NVC de tipo 1 se observa una reducción significativa al mes de tratamiento. El grado de reducción del grosor retiniano central no se asocia al resultado de la mejora de la AV. No se observan diferencias en la cantidad de inyecciones necesarias en función de las diferencias de grosor retiniano central. No se detectó influencia alguna del número de inyecciones sobre el grosor retiniano central.

El grosor retiniano es mayor en ausencia de atrofia y en longitudes axiales menores.

DISCUSIÓN

A continuación vamos a comentar los diferentes datos obtenidos a lo largo del presente estudio sobre factores pronósticos en OCT de la neovascularización coroidea miópica y realizaremos una comparación con los resultados de otros autores sobre este mismo tema. Se establece un orden de apartados según el orden de aparición de los mismos en las secciones previas de este texto.

1. DISEÑO GENERAL DEL TRABAJO

El presente proyecto de tesis doctoral ha analizado, en un contexto oftalmológico y desde una perspectiva dinámica, la evolución funcional y la necesidad de tratamiento en enfermos afectados de neovascularización coroidea miópica. Nuestro objetivo es establecer la validez pronóstica de diferentes características de las imágenes diagnósticas de dicha enfermedad, basado en la evaluación morfológica y morfométrica de estas imágenes, además de otros factores que pueden influenciar la evolución de estos parámetros. El método propuesto permite llegar a tal información mediante evaluaciones que pueden realizarse con facilidad y rapidez en la práctica clínica y no suponen un mayor riesgo o una mayor incomodidad para los pacientes.

Se han seleccionado 25 pacientes diagnosticados de neovascularización coroidea miópica, formando los mismos nuestra muestra general. Uno de los puntos importantes ha sido homogeneizar estos pacientes, evitando medidas con diferentes máquinas, tratamientos con diferentes antiangiogénicos, presencia de enfermedades que pudieran confundir las diferentes valoraciones

y la presencia de tratamientos en el ojo contralateral que pudieran influir sobre el ojo a estudio.

Otros estudios similares no han contemplado la homogeneidad de los grupos analizados en un afán de obtener un tamaño muestral mayor, dado que se trata de una patología poco frecuente. En gran cantidad de ocasiones, no se ha tenido en cuenta esta homogeneidad en el tratamiento antiangiogénico recibido, incluyéndose pacientes tratados con diferentes productos (Pece et al., 2014; Ruiz-Moreno et al., 2015), o la utilización de tratamientos previos (Ikuno et al., 2009; Franqueira et al., 2012).

Respecto a los criterios de inclusión, estos coinciden en su mayoría con los estipulados en el estudio RADIANCE. En este estudio, los criterios compartidos con el nuestro fueron el diagnóstico de una membrana neovascular activa, pérdida de visión sólo debida a la membrana, longitud axial ≥ 26 mm y tratamiento exclusivo con ranibizumab (en este caso, se trataba de un estudio prospectivo para valorar los resultados de este fármaco). En cuanto a los criterios de exclusión, también son similares a los de dicho estudio, coincidiendo en tales como la presencia de otros tratamientos intraoculares previos, el tratamiento con otros antiangiogénicos o presencia de neovascularización secundaria a otra enfermedad (Wolf et al., 2014).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes fue del sexo femenino, un 76%, similar a lo observado en otros estudios de neovascularización coroidea miópica como el estudio REPAIR (72,9%) (Tufail et al., 2013) o el estudio RADIANCE (75,5%) (Wolf et al., 2014).

La media de edad de nuestros pacientes fue de $68,3 \pm 11,0$ años al diagnóstico, con un rango que oscila entre 50,3 y 90,9 años. Estos datos son ligeramente diferentes a los habituales en estos estudios, donde los pacientes tienden a ser de media más jóvenes. Así, en el estudio REPAIR, la media de edad fue de $56,8 \pm 14,39$ años (Tufail et al., 2013) y en el estudio RADIANCE de 55,6 años (Wolf et al., 2014).

En cuanto a la pauta de tratamiento llevada a cabo en nuestro centro, esta consiste en un tratamiento intravítreo inicial seguido de visitas mensuales y retratamientos en función de la actividad de la enfermedad o de la valoración funcional mediante la agudeza visual. Dicha pauta es la especificada en la ficha técnica del fármaco, pero además se ha mostrado igual de eficaz en términos funcionales que la pauta de 3 dosis mensuales de carga seguidas por tratamiento según necesidad (PRN) (Kung et al., 2014).

Respecto a los momentos del seguimiento a estudiar, estos fueron la situación basal (con observaciones realizadas en la visita previa al primer tratamiento o aquellos cambios observados inmediatamente tras el primer tratamiento), con seguimiento a 6 y 12 meses, momentos donde se evaluaron los cambios de dichas variables. Estos periodos de evaluación a 6 y 12 meses se encuentran también en los grandes estudios de neovascularización coroidea miópica en tratamiento con ranibizumab, tales como el estudio REPAIR (Tufail et al., 2013) y el estudio RADIANCE (Wolf et al., 2014).

2. ESTUDIO DEL TIPO DE MEMBRANA NEOVASCULAR

Respecto al tipo de membrana neovascular, realizamos la clasificación de nuestros pacientes en función de los diferentes tipos descritos y analizamos sus resultados. Dicha clasificación se ha hecho de forma similar en la degeneración macular asociada a la edad (Freund et al., 2010), si bien, en nuestro caso, la clasificación se realiza al mes del primer tratamiento, valorando por tanto la forma de respuesta de la membrana.

En cuanto a la correlación anatómica de esta capa hiperreflectiva alrededor de la membrana neovascular, nuestra hipótesis es que se trata de un recubrimiento del epitelio pigmentario sobre los neovasos protegiendo la retina neurosensorial del contacto directo con este tejido anómalo. Si bien no se han hecho estudios anatomopatológicos con membranas neovasculares miópicas tratadas con antiangiogénicos y en las que se haya observado esta característica en la OCT, sí que se han analizado membranas en otras ocasiones similares, en las que se concluyó que era el epitelio pigmentario.

Así, Miller et al. (1986) estudiaron histológicamente el papel del EPR en la involución de la neovascularización subretiniana, observando que las células del EPR comenzaban a proliferar alrededor de los neovasos recién formados y acababa recubriéndolos, asociándose a la desaparición de la exudación. Al final del proceso de involución, cuando la membrana dejaba de exudar, los neovasos se observaban estrechamente recubiertos por células del EPR y no había fluido.

Posteriormente, Grossniklaus y Green (1992) estudiaron anatomopatológicamente ojos con NVC miópica y observaron que la mancha

de Fuchs se correspondía con un nódulo o cicatriz fibrovascular subretiniano, con un defecto en la membrana de Bruch a través del que pasan vasos procedentes de la coroides, con migración intrarretiniana del EPR, que acompaña a esta NVC.

Otras publicaciones en las que se reportó la histología, fueron secundarias a su extracción quirúrgica, y se observó una membrana fibrovascular recubierta por restos de EPR (Scupola et al., 2004).

Por último, más recientemente, Liakopoulos et al. (2008) e Introini et al. (2012) especularon algún tipo de hiperplasia del EPR tras la formación de la NVC miópica, que explicaría la silueta y morfología de la NVCm.

El objetivo del tratamiento con antiangiogénicos sería, por tanto, reducir la exudación para evitar el daño del fluido sobre la retina y facilitar la cicatrización del EPR sobre la membrana neovascular y evitar el contacto prolongado sobre la retina neurosensorial. Nuestra hipótesis principal, como hemos mencionado, sería que las membranas que tienen este patrón de cicatrización, tendrían un factor protector, que sería el EPR y esto influiría en los resultados funcionales y de necesidad de tratamiento que analizaremos a continuación.

En primer lugar, hemos querido descartar que la aparición de este recubrimiento estuviera relacionada con la edad al diagnóstico, el sexo, la localización o la longitud axial, que han sido estudiados como factores pronósticos (Leveziel et al., 2016) y hemos observado que nuestros grupos de la clasificación eran homogéneos para estos valores. Esta homogeneidad no

descarta su valor pronóstico, pero sí que este patrón de cicatrización se relacione con esas variables.

Respecto a los resultados de agudeza visual en la muestra completa, previo al estudio separado por los grupos de la clasificación pronóstica, el cambio de AV fue de 0,87 logMAR a 0,52 logMAR a los 12 meses. En los grandes estudios como el estudio RADIANCE, la mejoría fue desde 55,6 letras en la valoración basal, (aproximadamente equivalente a 0,88 logMAR) hasta 70 letras a los 12 meses (aproximadamente equivalente a 0,6 logMAR) (Wolf et al., 2014), por lo que los resultados fueron muy similares a los nuestros.

Al estudiar los resultados visuales en función de los grupos establecidos, sí que se observan diferencias significativas en la AV en algunos momentos del seguimiento y, en los que no llega a ser significativo, sí que se encuentra una fuerte tendencia; siendo los valores de AV del grupo de NVC de tipo 1 mejores. Tal y como rezaba nuestra hipótesis, los pacientes que responden formando ese recubrimiento hiperreflectivo, que probablemente sea el EPR, tienen mejores resultados de AV. Aún así, se observa una mejoría significativa de la AV en ambos grupos.

Respecto a las necesidades de tratamiento, a los 12 meses de seguimiento se necesitaron de media en el total de la muestra 3,5 inyecciones. Estos datos son similares a los obtenidos en los grandes estudios como RADIANCE, donde se administraron de media 3,5 y 4,6 inyecciones en los grupos de tratamiento según estabilización de la AV y según actividad de la enfermedad respectivamente (Wolf et al., 2014).

Al estudiar las necesidades respecto a los grupos diagnósticos, las membranas de tipo 1 necesitaron de media 3,1 inyecciones, y las de tipo 2/3, 4,1 inyecciones. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la frecuencia de aplicación de inyecciones, sí que se constató una ligera tendencia a un mayor número de inyecciones en las membranas de tipo 2/3, es decir, aquellas que no tienen un recubrimiento hiperreflectivo completo.

Respecto a la relación entre el número de inyecciones recibidas respecto a los resultados de AV, a los 6 meses se observó que la visión tendía a ser peor entre los que recibieron más tratamientos, pero estas diferencias no se observaron al año de seguimiento, por lo que se concluye que la cantidad de tratamiento que se necesita no tiene un valor pronóstico funcional.

3. ESTUDIO DE LA LONGITUD AXIAL

La medición de la longitud axial no es una característica de la OCT, pero es una medida habitualmente valorada en los estudios de neovascularización coroidea miópica como factor pronóstico, motivo por el cual hemos querido estudiar si en nuestra muestra tiene algún tipo de efecto.

La media de longitud axial en nuestra muestra fue de $29,17 \pm 2,35$ mm. Esta media es similar a las observadas en los grandes estudios de neovascularización coroidea miópica, como el estudio REPAIR, donde la LA media de los grupos de tratamiento se encontraba en un rango de 28,8 y 29,4 mm (Wolf et al., 2014).

En nuestro estudio, la LA no mostró valor pronóstico, dado que no se observaron diferencias significativas en la evolución de la AV ni en la necesidad de tratamiento, si bien, se constató una tendencia a una mayor necesidad de inyecciones a mayor longitud axial.

Esto coincide con los estudios de Hayashi et al. (2005) y Wang et al. (2012), donde tampoco se observó una relación con el pronóstico visual.

En otros estudios, sin embargo, sí que se ha observado un valor pronóstico, siendo peor el resultado visual a mayor LA (Kojima et al., 2006).

4. ESTUDIO DE LA MEMBRANA LIMITANTE EXTERNA

En el presente estudio, se ha valorado la presencia de disrupción de la membrana limitante externa en imágenes de OCT, al mes tras el primer tratamiento intravítreo, como factor pronóstico de los resultados de AV o de necesidad de tratamiento.

Hemos observado que la presencia de disrupción de la MLE es significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico de NVC de tipo 2/3, que a su vez, según hemos comentado anteriormente, se asociaban a una peor AV. Si bien, en el análisis directo de este factor, se ha observado que no modifica de forma sustancial la evolución de la AV, se observa una tendencia a una mejor AV en aquellos que no presentan disrupción.

La disrupción de la MLE ha sido considerada un signo de actividad de la enfermedad (Milani et al., 2014; Parodi et al., 2015); si bien no se ha estudiado como factor pronóstico en NVC.

Moriyama et al. (2011) y Asai et al. (2014) observaron que la AV final se asociaba significativamente con la integridad de la membrana limitante externa en hemorragias espontáneas maculares en miopía patológica, información que podría considerarse similar en los casos de NVC miópica.

En nuestro estudio, esta característica tampoco se ha relacionado de forma significativa con la necesidad de tratamiento, aunque sí que se ha observado una tendencia a una mayor necesidad de tratamiento en presencia de disrupción. Esto se correlaciona con la premisa de que la disrupción de la MLE

es en realidad un signo de actividad exudativa (Milani et al., 2014; Parodi et al., 2015).

Por último, en nuestro análisis no se ha encontrado relación de la presencia de disrupción con una mayor o menor longitud axial. Esta asociación tampoco ha sido reportada en anteriores publicaciones.

5. ESTUDIO DE LA LÍNEA DE LOS ELIPSOIDES

En el presente estudio, se ha valorado la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides en imágenes de OCT, al mes tras el primer tratamiento intravítreo, como factor pronóstico de los resultados de AV o de necesidad de tratamiento.

Hemos observado que la presencia de disrupción de la línea de los elipsoides es significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico de NVC de tipo 2/3, que a su vez, según hemos comentado anteriormente, se asociaban a una peor AV. Si bien, en el análisis directo de este factor, se ha observado que no modifica de forma sustancial la evolución de la AV, aunque se observa una tendencia a una mejor AV en aquellos que no presentan disrupción.

La disrupción de la línea de los elipsoides ha sido considerada un signo de actividad de la enfermedad (Introini et al., 2012); si bien no se ha estudiado como factor pronóstico en NVCm.

Igual que en el estudio de la MLE, Moriyama et al. (2011) y Asai et al. (2014) observaron que la AV final se asociaba significativamente con la integridad de la línea de los elipsoides en hemorragias espontáneas maculares en miopía patológica, información que podría considerarse similar en los casos de NVC miópica.

En nuestro estudio, esta característica tampoco se ha relacionado de forma significativa con la necesidad de tratamiento, aunque sí que se ha observado una tendencia a una mayor necesidad de tratamiento en presencia de disrupción. De forma similar a la MLE, esto se correlaciona con la premisa de

que la disrupción de la línea de los elipsoides es en realidad un signo de actividad exudativa (Introini et al., 2012).

Por último, en nuestro análisis no se ha encontrado relación de la presencia de disrupción con una mayor o menor longitud axial. Esta asociación tampoco ha sido reportada en anteriores publicaciones.

6. ESTUDIO DE LA ATROFIA CORIORRETINIANA

La medición del área de atrofia coriorretiniana se realizó utilizando la herramienta de medición de áreas del software de Spectralis-OCT. Esta herramienta ha sido utilizada para medir diferentes estructuras en las imágenes, tales como el área de la membrana neovascular (Milani et al., 2016). Si bien, otra técnica más frecuentemente utilizada para medir la atrofia hubiese sido la autofluorescencia (Sawa et al., 2008), pero al tratarse de un estudio retrospectivo y no obtenerse estas imágenes en la práctica clínica habitual, no se realizó mediante dicha técnica.

En nuestra muestra, la presencia de atrofia fue del 44% de la muestra total, en las NVC de tipo 1 fue del 33,3% y en las de tipo 2/3 del 60%. El área de atrofia coriorretiniana media en nuestra muestra fue de $4,81 \pm 9,86 \text{ mm}^2$. Estos valores de atrofia son similares a los observados en otros estudios (Kasahara et al., 2016).

En uno de los puntos del seguimiento, se encontró significativo que los pacientes afectados de NVC de tipo 2/3 tenían mayores áreas de atrofia. Al estar estos relacionados con una peor AV, podría existir una relación con la presencia de atrofia, si bien, en el estudio directo de la atrofia como factor pronóstico, no se ha hallado este efecto. En nuestro estudio, no se observaron diferencias en la evolución de la AV en presencia o ausencia de atrofia, si bien se observó una razonable tendencia a mejores agudezas visuales en ausencia de atrofia. Esto probablemente sea debido al pequeño tamaño muestral, por lo que se necesitan estudios más numerosos para el estudio de estos factores.

Sin embargo, en muchos estudios, la presencia de atrofia coriorretiniana sí que ha sido reportada como un factor de mal pronóstico visual en pacientes con NVCm (Kojima et al., 2004; Hayashi et al., 2005; Uemoto et al., 2012; Wang et al., 2012; Lichtwitz et al., 2016; Ahn et al., 2016; Kasahara et al., 2016).

En nuestro estudio, tampoco observamos crecimiento del área de atrofia a lo largo del seguimiento. Sin embargo, ha sido ampliamente reportado que el tamaño del área de atrofia coriorretiniana aumenta (Ohno-Matsui et al., 2003; Oishi et al., 2013; Lee et al., 2016). Esta diferencia respecto a nuestro estudio puede ser debida al seguimiento de 12 meses, dado que en otros estudios ha sido estudiado su crecimiento a un mayor largo plazo.

Respecto al efecto de la presencia de atrofia sobre las necesidades terapéuticas, no se ha observado que su presencia implique una mayor necesidad de tratamiento. Esto tampoco ha sido reportado como factor pronóstico de necesidad de tratamiento en otros estudios.

Por último, tampoco se ha hallado relación entre la cantidad de inyecciones y el tamaño o crecimiento del área de atrofia; no confirmándose la hipótesis de que el uso de tratamiento antiangiogénico podría contribuir a la producción de mayores áreas de atrofia. Dicha hipótesis ya ha sido estudiada para la DMAE, donde se han obtenido resultados variables, pero predominantemente no se observó relación de la atrofia con la cantidad de tratamiento recibido, tanto en número como en duración (Munk et al., 2016).

En otros tratamientos previos de la NVCm, tales como la terapia fotodinámica, sí que se ha observado que existe una mayor aparición de atrofia (Sickenberg et al., 2000; Gelisken et al., 2004; Lam et al, 2004, 2005; Schnurrbusch et al., 2005; Krebs et al., 2005; Pece et al., 2006; Virgili et al., 2007; Hayashi et al., 2008; Ruiz-Moreno et al., 2008; Hayashi et al., 2011; Coutinho et al., 2011; Varano et al., 2014). Y de forma comparativa, sí que se observó una menor proporción de crecimiento de la atrofia coriorretiniana en el tratamiento con ranibizumab frente a la terapia fotodinámica (Parravano et al., 2014).

7. ESTUDIO DEL GROSOR COROIDEO

Hemos realizado diferentes medidas del grosor coroideo. El motivo de realizar diferentes medidas del mismo es que no se ha establecido cuál es la más apropiada para analizar el valor pronóstico del grosor coroideo.

Así, el grosor coroideo a nivel central o subfoveal, puede medirse en un punto concreto o como media de las diferentes mediciones de la región central.

El grosor coroideo central es una medida generada informáticamente como la media de los grosores coroides en la región subfoveal central, es decir, la perteneciente al milímetro central correspondiente con el círculo central de la rejilla ETDRS, este valor podría ser mejor dado que la irregularidad de los límites de la coroides podría dar resultados poco representativos de mediciones puntuales (Barteselli et al., 2014).

Sin embargo, lo más frecuentemente utilizado en los estudios ha sido la medición del grosor coroideo subfoveal, que se trata de una medida puntual del grosor coroideo a nivel de la depresión foveal (Pang et al., 2014; Wang et al., 2015; Ahn et al., 2015; Ng et al., 2016; Lee et al., 2016).

En nuestro caso, para ambos tipos de medidas, hemos obtenido resultados similares, que comentaremos a continuación.

En pacientes con DMAE neovascular tratados con antiangiogénicos, se ha observado un adelgazamiento progresivo de la coroides (Ting et al., 2016), motivo por el cual existe preocupación de que esto también ocurra en

pacientes afectos de NVC miópica, dado que en estos casos la coroides ya se encuentra con un grosor reducido (Wang et al., 2015).

El grosor coroideo central y el grosor coroideo subfoveal se han mostrado estables a lo largo del seguimiento. Algunos estudios han obtenido resultados similares, no observándose cambios significativos en el grosor coroideo a lo largo del seguimiento tras el tratamiento con ranibizumab (Ellabban et al., 2012).

Sin embargo, en varios estudios se ha observado una reducción del grosor coroideo tras la administración de tratamiento antiangiogénico, por lo que se ha observado una diferencia del grosor basal respecto del resto de mediciones del seguimiento (Ng et al., 2016), observándose un nuevo engrosamiento en relación a la aparición de recidivas de la actividad exudativa, pudiendo considerarse el aumento del grosor coroideo un nuevo signo de actividad de la NVC (Ahn et al., 2015). Sayanagi et al (2011) observaron también un adelgazamiento coroideo subfoveal transitorio tras inyecciones de bevacizumab.

En nuestro estudio, tampoco se han observado cambios en el grosor que se relacionen con la cantidad de inyecciones recibidas, resultados también observados en otros estudios (Ng et al., 2016).

Mediante ninguna de los 2 tipos de medidas, se ha observado que el valor basal del grosor coroideo influya sobre los resultados de agudeza visual. Estos resultados también fueron observados en otros estudios (Ahn et al., 2015; Ng

et al., 2016). Sin embargo, sí que se ha estipulado como factor pronóstico en otros estudios (Nishida et al., 2012; Cheung et al., 2013; Lichtwitz et al., 2016).

En cuanto a la necesidad de tratamiento, en nuestro estudio, no se ha observado que el valor basal del grosor coroideo (subfoveal o central) influya sobre la necesidad de tratamiento, con la excepción la medición del grosor coroideo subfoveal, que se asoció a una mayor necesidad de tratamiento durante los primeros 6 meses a menor grosor, dicha asociación ya no se encontró al año de seguimiento. En otros estudios, también se ha observado la influencia del grosor coroideo respecto al número de inyecciones necesario para el tratamiento (Yang et al., 2013).

Por último, respecto a ambas medidas, se ha observado que el grosor coroideo central o subfoveal es significativamente mayor cuando no hay atrofia coriorretiniana y cuando la longitud axial es menor. En otros estudios también se ha observado esta relación con la longitud axial (Ikuno et al., 2009; Fujiwara et al., 2009; Ikuno et al., 2010; Li et al., 2011; Nishida et al., 2012; Shin et al., 2012; Wang et al., 2012; Wang et al., 2013; Ikuno et al., 2013; Wang et al., 2015) y se ha sugerido también en relación a la atrofia coriorretiniana (Parravano et al., 2014; Lee et al., 2016).

En cuanto al grosor coroideo submembrana neovascular, no se han reportado previamente sus características y valor pronóstico. Hemos observado que es un valor estable a lo largo del estudio y que no se observa relación entre cambios en el grosor coroideo submembrana neovascular con la cantidad de

inyecciones recibidas. Además, se ha observado que el grosor coroideo submembrana neovascular es significativamente mayor cuando no hay atrofia coriorretiniana y cuando la longitud axial es menor, igual que el resto de grosores coroideos valorados.

Sin embargo cabe destacar que se ha observado una fuerte tendencia a un mayor grosor coroideo bajo la membrana neovascular en las NVC de tipo 1.

Además, se ha constatado que los pacientes con mayor grosor tienen mejor AV, pero la recuperación de visión a lo largo del seguimiento es comparable en ambos grupos.

El hecho de que el grosor sea mayor en las NVC de tipo 1, que hemos visto que tienen mejores visiones; y que un mayor grosor resulte en mejores AV, sugiere que ambas características tienen un valor pronóstico positivo y que podrían estar relacionadas.

Por contra, se ha observado una mayor necesidad de inyecciones en las NVC de tipo 2/3 con mayor grosor submembrana neovascular.

8. ESTUDIO DEL VOLUMEN COROIDEO

Se han realizado 2 mediciones diferentes del volumen coroideo, el volumen coroideo macular total, que engloba toda el área que incluye la rejilla ETDRS y el volumen coroideo central, que está constituido por el círculo central de la rejilla ETDRS, con 1 mm de diámetro. La metodología explicada en el apartado correspondiente se ha utilizado porque ha demostrado un coeficiente de correlación de la concordancia interobservador muy alto (Chhablani et al., 2012).

Barteselli et al. (2014) consideraron mejor medir el volumen que el grosor coroideo, porque medir el grosor en puntos concretos puede no describir correctamente el adelgazamiento coroideo, dada la irregularidad de los límites de la coroides, sobre todo del borde corio-escleral; y, además, la coroides es una estructura en 3 dimensiones. Éste es mayor en emétopes que en altos miopes; y es menor en altos miopes con tracción o con NVC que en altos miopes sin patología, aunque no se observan diferencias entre ambas patologías.

En este estudio, el valor medio del volumen coroideo total fue de $3,10 \pm 1,28$ mm³, siendo similar al obtenido en nuestro estudio ($2,06 \pm 1,50$ mm³) y el valor del volumen coroideo central subfoveal fue de $0,08 \pm 0,04$ mm³, también similar a los obtenidos en nuestro estudio ($0,06 \pm 0,05$ mm³). Si bien nuestros valores fueron similares, se observa que son ligeramente menores a los de este estudio (Barteselli et al., 2014).

No se ha reportado hasta el momento el valor pronóstico del volumen coroideo ya sea el total o el central subfoveal.

En nuestro estudio, el volumen coroideo total no mostró un valor pronóstico, dado que no condicionó los resultados de AV. Sin embargo, en la medición del volumen coroideo central subfoveal, se observa cierta tendencia a que la AV sea mejor a mayor volumen. Probablemente esta medida sea más precisa para la valoración de la AV, dado que se trata de una medida más concreta de la fovea, zona de máxima visión y responsable principal de la AV.

Se sugiere que a mayor volumen coroideo total basal, mayor necesidad de inyecciones, pero no se alcanzan diferencias significativas, tampoco a nivel del volumen coroideo central subfoveal.

En cuanto a los cambios a lo largo del seguimiento, ni el volumen coroideo total, ni el central subfoveal, han experimentado cambios significativos a lo largo del estudio.

Tampoco se han observado cambios en relación a la cantidad de inyecciones recibidas en ninguna de las 2 medidas de volumen coroideo.

Por último, en la línea de lo observado para el grosor coroideo, se ha observado que el volumen coroideo, tanto total como central, es significativamente mayor cuando no hay atrofia coriorretiniana y cuando la longitud axial es menor.

9. ESTUDIO DEL GROSOR RETINIANO

Las diferencias de grosor retiniano son un gran indicador de actividad observado para las membranas neovasculares secundarias a la DMAE y otras patologías, sin embargo, en las NVC miópicas se observó que la actividad se relacionaba raramente con fluido y que los cambios en la retina externa parecen más útiles para valorar la actividad (Introini et al., 2012). El grosor retiniano parece por tanto menos importante en la evaluación de la actividad de la NVCm, aún así, ha sido estudiado en muchos de los estudios de tratamiento de la NVCm, donde cabe destacar los estudios REPAIR y RADIANCE, que evalúan los resultados de ranibizumab en el tratamiento de la NVCm y que son con los que comparamos nuestros resultados.

En nuestro estudio, el grosor retiniano central disminuye significativamente a lo largo del seguimiento. En el análisis de los subgrupos, esta disminución sólo es significativa en el grupo de NVC de tipo 1.

Esta disminución del grosor retiniano ya ha sido objetivada en otros estudios. Así, en el estudio REPAIR y el RADIANCE, también se observó una disminución significativa del grosor retiniano similar a la observada en nuestro estudio (Tufail et al., 2013; Wolf et al., 2014).

Habitualmente este parámetro ha sido utilizado como signo de actividad, pero no se ha evaluado en gran medida su valor pronóstico; aún así, Iacono et al. (2016) observaron que el grosor retiniano central inicial podría tener un efecto sobre la agudeza visual. En nuestro caso, el grado de reducción del grosor retiniano central no se ha asociado al resultado de la mejora de la AV y no se detecta una relación entre la necesidad de inyecciones y la disminución del

grosor retiniano. Tampoco se han observado cambios en el mismo que se relacionen con la cantidad de inyecciones recibidas.

Se ha observado que el grosor retiniano central es significativamente mayor cuando no hay atrofia coriorretiniana y cuando la longitud axial es menor. En varios estudios se ha observado el adelgazamiento de la retina en función del grado de miopía, sin embargo en algunos se ha observado un aumento a nivel central asociado con un descenso en el resto de tejidos maculares (Patel et al., 2016).

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En cuanto a limitaciones del actual estudio, cabe destacar el tamaño muestral. Se trata de un tamaño muestral pequeño dado que es una patología infrecuente y se han utilizado criterios de homogeneización estrictos. Sería interesante ampliar la muestra a largo plazo para poder establecer conclusiones más significativas.

En segundo lugar, dado que ciertos parámetros sólo manifiestan sus efectos a más largo plazo, sería conveniente continuar el análisis tomográfico para la valoración de los pacientes a más largo plazo. De hecho, estudios recientes muestran que, los resultados de AV no se mantienen más allá de los 3 o 4 años (Ruiz-Moreno et al., 2015; Kasahara et al., 2016).

Por último, dado que no todas las mediciones realizadas se encuentran validadas, sería interesante realizar las medidas por un segundo observador y establecer si la concordancia entre observadores es suficientemente válida.

CONCLUSIONES

1. De acuerdo con la clasificación sugerida, aquellos pacientes con recubrimiento hiperreflectivo (tipo 1) frente a los que no lo poseen (tipo 2/3) tendrían un relativo mejor pronóstico en términos de agudeza visual y necesidad de tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab.
2. Los datos demográficos y características de los pacientes de nuestra muestra, tanto en general como en los diferentes tipos de neovascularización son equivalentes a lo observado en otros estudios de neovascularización coroidea miópica.
3. La longitud axial no ha demostrado ser un factor pronóstico en los resultados de agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea miópica en tratamiento con ranibizumab intravítreo, sin embargo, se ha observado una tendencia hacia una mayor necesidad de inyecciones en longitudes axiales mayores.
4. La disrupción de la membrana limitante externa, observada en imágenes de OCT no ha demostrado ser un factor pronóstico en términos de agudeza visual y necesidad de tratamiento. Sin embargo, ha sido más frecuente en aquellos pacientes clasificados como tipo 2/3 y se ha observado una tendencia a una mejor agudeza visual y una menor necesidad de tratamientos en aquellos que no la presentan.
5. La disrupción de la capa de los elipsoides de los fotorreceptores en imágenes de OCT no ha demostrado ser un factor pronóstico en

términos de agudeza visual y necesidad de tratamiento. Sin embargo, ha sido más frecuente en aquellos pacientes clasificados como tipo 2/3 y se ha observado una tendencia a una mejor agudeza visual y una menor necesidad de tratamientos en aquellos que no la presentan.

6. La presencia de atrofia coriorretiniana, así como su área, no han demostrado ser un factor pronóstico en términos de agudeza visual y necesidad de tratamiento. Sin embargo, ha sido mayor el tamaño en aquellos pacientes clasificados como tipo 2/3 y se ha observado una tendencia a mejores agudezas visuales en ausencia de atrofia. Sería necesario ampliar el tiempo de seguimiento para valorar el efecto de este factor.

7. El grosor coroideo central y el grosor coroideo subfoveal no han demostrado ser un factor pronóstico en términos de agudeza visual, sin embargo el de grosor coroideo subfoveal sí se ha asociado con una mayor necesidad de tratamiento en grosores menores durante los primeros 6 meses. No se han observado cambios del grosor a lo largo del seguimiento ni en relación al número de tratamientos recibidos.

Por otra parte, el grosor coroideo bajo la membrana neovascular ha demostrado tener valor pronóstico, siendo mejor la agudeza visual a mayor grosor, observándose una tendencia a ser mayor este grosor en las membranas de tipo 1 de la clasificación establecida y una mayor necesidad de inyecciones en las membranas de tipo 2/3. Sin embargo

no ha mostrado cambios a lo largo del seguimiento, ni en función del tratamiento recibido.

8. El volumen coroideo, en las diferentes medidas realizadas, no ha demostrado ser un factor pronóstico en términos de agudeza visual o necesidad de tratamiento. Sin embargo, el volumen coroideo central muestra una tendencia a una mejor agudeza visual a mayor volumen. No se han demostrado cambios a lo largo del seguimiento, ni en función del tratamiento recibido.

9. El grosor retiniano central no ha demostrado ser un factor pronóstico en términos de agudeza visual ni de necesidad de tratamiento. Si bien, se ha observado que la disminución de grosor retiniano sólo es significativa para los pacientes de tipo 1 de la clasificación establecida. No se ha encontrado relación entre la disminución del grosor y la cantidad de inyecciones recibidas.

CONCLUSIONS

1. According to the suggested classification, those patients with a hyperreflective envelopment (type 1) versus those who do not have it (type 2/3) would have a relative better prognosis in terms of visual acuity and need for treatment with intravitreal injections of ranibizumab
2. The demographics and characteristics of the patients in our sample, both in general and in the different types of neovascularization, are equivalent to that observed in other myopic choroidal neovascularization studies.
3. Axial length has not been shown to be a prognostic factor in visual acuity results in patients with myopic choroidal neovascularization undergoing intravitreal ranibizumab therapy. However, there has been a trend towards greater need for injections with larger axial lengths.
4. Disruption of the external limiting membrane observed in OCT images has not been shown to be a prognostic factor in terms of visual acuity and need for treatment. However, it has been more frequent in patients classified as type 2/3 and a trend towards better visual acuity and lower need for treatments has been observed in those patients with preserved external limiting membrane.
5. Disruption of the photoreceptor ellipsoid zone layer in OCT images has not been shown to be a prognostic factor in terms of visual acuity and need for treatment. However, it has been more frequent in patients

classified as type 2/3 and a trend towards better visual acuity and a lower need for treatments has been observed in those patients with preserved ellipsoid zone.

6. The presence of chorioretinal atrophy, as well as its area, have not been shown to be a prognostic factor in terms of visual acuity and need for treatment. However, the size was greater in patients classified as type 2/3 and a trend towards better visual acuity was observed in the absence of atrophy. It would be necessary to extend the follow-up time to better assess the effect of this factor.
7. Central choroidal thickness and subfoveal choroidal thickness have not been shown to be a prognostic factor in terms of visual acuity, however, the subfoveal choroidal thickness has been associated with a greater need for treatment at lower thicknesses during the first 6 months. No changes in thickness were observed during follow-up or in relation to the number of treatments received.

On the other hand, choroidal thickness underneath the neovascular membrane has been shown to have a prognostic value, showing better visual acuity with greater thickness. Also a tendency to be greater in the type 1 membranes of the established classification and a greater need for injections in type 2/3 membranes were observed. However, it has not shown changes throughout the follow-up, neither according to the treatment received.

8. The choroidal volume, in the different measurements performed, has not been shown to be a prognostic factor in terms of visual acuity or need for treatment. However, central choroidal volume shows a tendency to better visual acuity at greater volume. No changes have been demonstrated throughout the follow-up, neither depending on the treatment received.

9. Central retinal thickness has not been shown to be a prognostic factor in terms of visual acuity or need for treatment. Although, it has been observed that the decrease in retinal thickness is only significant for type 1 patients of the established classification. No relationship was found between the decrease in thickness and the number of injections received.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. (2015): Subfoveal choroidal thickness changes following anti-vascular endothelial growth factor therapy in myopic choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56(10):5794-5800.
- Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. (2016): Subretinal fibrosis after antivascular endothelial growth factor therapy in eyes with myopic choroidal neovascularization. *Retina.* Epub
- Ahn SJ, Woo SJ, Kim KE, Park KH. (2013): Association between choroidal morphology and anti-vascular endothelial growth factor treatment outcome in myopic choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54(3):2115-2122.
- Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, MOchizuki M, Yamada R, MAtsuda F, Yoshimura N. (2012): Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53(4):2349-2353.
- Altan T, Acar N, Kapran Z, Unver YB, Ozdogan S. (2012): Outcome of photodynamic therapy in choroidal neovascularization due to pathologic myopia and related factors. *Int Ophthalmol.* 32(2):119-125.
- Amoaku WM, Gale RP, Lotery AJ, Menon G, Sivaprasad S, Petrillo J, Quinn J. (2015): Treatment satisfaction and well-being in patients with myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab in the REPAIR study. *PLoS One.* 10(6): e0128403.
- Arias L, Planas N, Prades S, Caminal JM, Rubio M, Pujol O, Roca G. (2008): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal

- neovascularisation secondary to pathological myopia: 6-month results. *Br J Ophthalmol* 92(8):1035-1039.
- Asai T, Ikuno Y, Nishida K. (2014): Macular microstructures and prognostic factors in myopic subretinal hemorrhages. *55(1):226-232.*
 - Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. (1984): Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*. 91(12):1573-1581.
 - Axer-Siegel R, Cotlear D, Priel E, Rosenblatt I, Snir M, Weinberger D. (2004): Indocyanine green angiography in high myopia. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 35(2):139-145.
 - Axer-Siegel R, Ehrlich R, Weinberger D, Rosenblatt I, Shani L, Yassur Y, Priel E, Kramer M. (2004): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in high myopia in a clinical setting: visual outcome in relation to age at treatment. *Am J Ophthalmol*. 138(4):602-607.
 - Baba T, Kubota-Taniai M, Kitahashi M, Okada K, Mitamura Y, Yamamoto S. (2010): Two-year comparison of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 94(7):864-870.
 - Baba T, Ohno-Matsui K, Futagami S et al. (2003): Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol* 135:338-342.
 - Baba T, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. (2002): Optical coherence tomography of choroidal neovascularization in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand*. 80(1):82-87.

- Balañá M, Ruiz-Moreno JM, Roura M; Study Group of Mypathway. (2015): National study to assess the costs of patients with high myopia with and without choroidal neovascularisation. *Value Health*. 18(7):A419.
- Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, Lukas J, Olsen K, Potter M, Reaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Strong HA, Wenkster A; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. (2003): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment – TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol*. 121(9):1253-1268.
- Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I, Cheng L, Bartsch DU, Freeman WR. (2012): Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 119(12):2572-2578.
- Barteselli G, Lee SN, El-Emam S, Hou H, Ma F, Chhablani J, Conner L, Cheng L, Bartsch DU, Freeman WR. (2014): Macular choroidal volumen variations in highly myopic eyes with myopic traction maculopathy and choroidal neovascularization. *Retina* 34(5):880-889.
- Battaglia Parodi M, Iacono P, Bandello F. (2015): Correspondence of leakage on fluorescein angiography and optical coherence tomography parameters in diagnosis and monitoring of myopic choroidal neovascularization treated with bevacizumab. *Retina*. 36(1):104-109.

- Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khn S. (2006): Vitreous levels of unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina*. 26:871-876.
- Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Erginay A, Gaudric A. (2002): Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 133(6):794-800.
- Bennet MD, Yee W. (2007): Pegaptanib for myopic choroidal neovascularization in a young patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 245(6):903-905.
- Benson MT, Callear A, Tsaloumas M, Chhina J, Beatty S. (1998): Surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Eye(Lond)*. 12(5):768-774.
- Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, Lim JI, Menchini U, Miller JW, Mones JM, Potter MJ, Pournaras C, REaves A, Rosenfeld P, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Singerman LJ, Slakter JS, Strong HA, Virgili G, Williams GA. (2003): Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial—VIP report no. 3. *Ophthalmology*. 110(4):667-673.
- Bottoni F, Perego E, Airaghi P, Cigada M, Ortolina S, Carlevaro G, De Molfetta V. (1999): Surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 237(7):573-582.

- Brancato R, Trabucchi G, Introini U, Avanza P, Pece A. (1996): Indocyanine green angiography (ICGA) in pathological myopia. *Eur J Ophthalmol* 6(1):39-43.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. (2006): Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 355:1432-1444.
- Bruè C, Pazzaglia A, Mariotti C, Reibaldi M, Giovanni A. (2016): Aflibercept as primary treatment for myopic choroidal neovascularisation: a retrospective study. *Eye (Lond)*. 30(1):139-145.
- Bruyère E, Caillaux V, Cohen SY, Martiano D, Ores R, Puche N, Souied EH. (2015): Spectral-Domain Optical coherence tomography of subretinal hyperreflective exudation in myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 160(4):749-758.
- Byeon SH, Kwon OW, Lee SC, Kim SS, Koh HJ. (2006): Indocyanine green angiographic features of myopic subfoveal choroidal neovascularization as a prognostic factor after photodynamic therapy. *Korean J Ophthalmol* 20(1):18-25.
- Calvo-González C, Reche-Frutos J, Donate J, Fernandez-Perez C, García-Feijoo J. (2011): Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predictive of visual outcome and need for retreatment. *Am J Ophthalmol*. 151(3):529-534.
- Cha DM, Kim TW, Heo JW, Woo SJ, Park KH, Yu HG, Chung H. (2014): Comparison of 1-year therapeutic effect of ranibizumab and bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: a retrospective, multicenter, comparative study. *BMC Ophthalmol*. 14:69.

- Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization: six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology* 114(12):2190-2196.
- Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. (2009): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol.* 93(2):150-154.
- Chan WM, Lai TY, Wong AL, Liu DT, Lam DS. (2007): Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 91(2):174-179.
- Chan WM, Ohji M, Lai TY, Liu DT, Tano Y, Lam DS. (2005): Choroidal neovascularisation in pathological myopia: an update in management. *Br J Ophthalmol* 89(11):1522-1528.
- Chang LK, Spaide RF, Brue C, Freund KB, Klancnik JM Jr, Slakter JS. (2008): Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 126(7):941-945.
- Chen L, Miller JW, Vavvas D, Kim IK. (2011): Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy versus combination treatment with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to causes other than age-related macular degeneration. *Retina.* 31(10):2078-2083.
- Chen SJ, Cheng CY, Li AF, Peng KL, Chou P, Chiou SH, Hsu WM. (2012): Prevalence and associated risk factors of myopic maculopathy in

- elderly Chinese: the Shihpai eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53(8):4868-4873.
- Chen YS, Lin JY, Tseng SY, Yow SG, Hsu WJ, Tsai SC. (2007): Photodynamic therapy for Taiwanese patients with pathologic myopia: a 2-year follow-up. *Retina*. 27(7):839-845.
 - Cheung SM, Loh BK, Li X, Mathur R, Wong E, Lee SY, Wong D, Wong TY. (2013): Choroidal thickness and risk characteristics of eyes with myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 91(7):e580-581.
 - Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede AL, Bartsch DU, Cheng L, Freeman WR. (2012): Repeatability and reproducibility of manual choroidal volumen measurements using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 53(4):2274-2280.
 - Chhablani J, Deepa MJ, Tyagi M, Narayanan R, Kozak I. (2015): Fluorescein angiography and optical coherence tomography in myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 29(4):519-524.
 - Cohen SY. (2009): Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*. 29(8):1062-1066.
 - Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. (1996): Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 103(8):1241-1244
 - Coutinho AM, Silva RM, Nunes SG, Cachulo ML, Figueira JP, Murta JN. (2011): Photodynamic therapy in highly myopic eyes with choroidal neovascularization: 5 years of follow-up. *Retina*. 31(6):1089-1094.

- Curtin BJ, Karlin DB. (1970): Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 68:312-334.
- Curtin BJ, Teng CC. (1958): Scleral changes in pathological myopia. *Transactions – American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 62:777-788.
- Curtin BJ, Iwamoto T, Renaldo DP. (1979): Normal and staphylomatous sclera of high myopia – electron microscopy study. *Arch Ophthalmol.* 97:912-915.
- Curtin BJ, ed. (1985): *The Myopias: basic science and clinical management.* Philadelphia: Harper & Row.
- Desco MC, Mataix J, Garcia-Pous M, Palacios-Pozo E, Navea A. (2011): Combined therapy: photodynamic therapy and bevacizumab to treat myopic neovascular membranes. One-year follow-up. *Retina.* 31(3):475-481.
- Dithmar S, Schaal KB, Höh AE, Schmidt S, Schütt F. (2009): [Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization due to pathological myopia]. *Ophthalmologe.* 106(6):527-530.
- Drexler W, Fujimoto JG. (2008): State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 27(1):45-88.
- Durán de la Colina JA. (2001): Defectos de refracción. In: Kansky KK, editor. *Oftalmología Clínica.* Madrid: Harcourt, 588-600.
- Eckstein M, Wells JA, Aylward B, Gregor Z. (1998): Surgical removal of non-age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. *Eye(Lond).* 12(5):775-780.

- Ehlers JP, Maldonado R, Sarin N, Toth CA. (2011): Treatment of non-age-related macular degeneration submacular diseases with macular translocation surgery. *Retina* 31(7):1337-1346.
- El Matri L, Bouladi M, Chebil A, Kort F, Bouraoui R, Lagueche L, Mghaieth F. (2012): Choroidal thickness measurement in highly myopic eyes using SD-OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 43:s38-43.
- El Matri L, Kort F, Chebil A, Bouraoui R, Merdassi A, Bouladi M. (2011): Intravitreal bevacizumab versus photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization in a North-African population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 249(9):1287-1293.
- Ellabban AA, Tsujikawa A, Ogino K, Ooto S, Yamashiro K, Oishi A, Yoshimura N (2012): Choroidal thickness after intravitreal ranibizumab injections for choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*. 6:837-844.
- Ergun E, Heinzl H, Stur M. (2004): Prognostic factors influencing visual outcome of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 138(3):434-438.
- Essex RW, Tufail A, Bunce C, Aylward GW. (2007): Two-year results of surgical removal of choroidal neovascular membranes related to non-age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 91(5):649-654.
- ETDRS Group. (1985): Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 103(12):1796-806.

- Farinha CL, Baltar AS, Nunes SG, Figueira JP, Pires IA, Cachulo ML, Silva RM. (2014): Progression of myopic maculopathy after treatment of choroidal neovascularization. *Ophthalmologica*. 231(4):211-220.
- Farinha CL, Baltar AS, Nunes SG, Franqueira NF, Figueira JP, Pires IA, Cachulo ML, Silva RM. (2013): Choroidal thickness after treatment for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*. 23(6):887-898.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. (2006): Development of ranibizumab, an antivascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 26:859-870.
- Figungska M, Stankiewicz A. (2008): [Anty-VEGF therapy in the treatment of myopic macular choroidal neovascularization—cases report]. *Klin Oczna*. 110(10-12):387-391.
- Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. (2013): The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 155(2):314-319.
- Franqueira N, Cachulo ML, Pires I, Fonseca P, Marques I, Figueira J, Silva R. (2012): Long-term follow-up of myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab. *Ophthalmologica*. 227(1):39-44.
- Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. (2010): Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 30(9):1333-1349.

- Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. (2009): Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 148(3):445-450.
- Fundación Retina+ (2012). Informe sobre la ceguera en España. Madrid, España. Recuperado de: <http://www.fundacionretinaplus.es>.
- Gass JD (1994): Biomicroscopic and histologic consideration regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.* 118:285-289.
- Gaucher D, Haouchine B, Tadayoni R, et al. (2007): Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol.* 143:455-462.
- Gelissen F, Inhoffen W, Hermann A, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. (2004): Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 242(11):926-930.
- Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB. (2009): Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol.* 147(1):84-93.
- Gharbiya M, Cruciani F, Parisi F, Cuzzo G, Altimari S, Abdolrahimzadeh S. (2012): Long-term results of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 96(8):1068-1072.
- Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F, Fantozzi N, Mazzeo L, Scavella V, Gabrieli CB. (2010): Choroidal neovascularization in pathologic myopia:

- intravitreal ranibizumab versus bevacizumab—a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 149(3):458-464.
- Giansanti F, Virgili G, Donati MC, Giuntoli M, Pieretti G, Abbruzzese G, Menchini U. (2012): Long-term results of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization with pathologic myopia. *Retina.* 32(8):1547-1552.
 - Goto S, Sayanagi K, Ikuno Y, Jo Y, Gomi F, Nishida K. (2014): Comparison of visual prognoses between natural course of simple hemorrhage and choroidal neovascularization treated with intravitreal bevacizumab in highly myopic eyes: a 1-year follow-up. *Retina* 35(3):429-434.
 - Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. (2004): Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351(27):2805-2816.
 - Greene PR. (1980): Mechanical considerations in myopia: relative effects of accommodation, convergence, intraocular pressure and the extraocular muscles. *Am J Optom Physiol Opt.* 57(12):902-914.
 - Grossniklaus HE, Green WR. (1992): Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina.* 12:127-133.
 - Harding S. (2001): Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation. *Eye (Lond).* 15(3):407-412.
 - Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N et al. (2010): Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 117:1595-1611.

- Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Hayashi W, Wang J, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. (2011): Long-term results of photodynamic therapy for choroidal neovascularization in Japanese patients with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol.* 151(1):137-147.
- Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Shimada N, Moriyama M, Hara W, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. (2008): Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization of pathologic myopia in Japanese patients: comparison with nontreated controls. *Am J Ophthalmol.* 145(3):518-526.
- Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Shimada N, Moriyama M, Hayashi W, Yoshida T, Tokoro T, Mochisuki M. (2009): Comparison of visual outcome and regression pattern of myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab or after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol.* 148(3):396-408.
- Hayashi K, Ohno Matsui K, Yoshida T, Kobayashi K, Kojima A, Shimada N, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. (2005): Characteristics of patients with a favorable natural course of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243(1):13-19.
- Hayashi K, Shimada N, Moriyama M, Hayashi W, Tokoro T, Ohno-Matsui K. (2012): Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in Japanese patients with pathologic myopia. *Retina.* 32(4):687-695.

- Hayashi M, Ito Y, Takahashi A, Kawano K, Terasaki H. (2013): Scleral thickness in highly myopic eyes measured by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 27(3):410-417.
- Hera R, Chiquet C, Romanet JP. (2013): Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a 12-year follow-up study. *Int Ophthalmol*. 33(6):671-676.
- Ho M, Liu Dt, Chan VC, Lam DS. (2013): Choroidal thickness measurement in myopic eyes by enhanced depth optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 120:1909-1914.
- Holekamp NM, Thomas MA, Pearson A. (2005): The safety profile of long-term, high-dose intraocular corticosteroid delivery. *Am J Ophthalmol* 139(3):421-428.
- Holz FG, Tufail A, Leveziel N, Lai TY, Lanzetta P, Wong TY, Yu HG, Chen YX, Heinrichs N, Pilz S, Ohno-Matsui K; RADIANCE Study Group. (2016): Ranibizumab in Myopic Choroidal Neovascularization: A Subgroup Analysis by Ethnicity, Age, and Ocular Characteristics in RADIANCE. *Ophthalmologica*. 236(1):19-28.
- Hornbeak DM, Young TL. (2009): Myopia genetics: A review of current research and emerging trends. *Curr Opin Ophthalmol* 20(5):356-362.
- Hsiang HW, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. (2008): Clinical characteristics of posterior staphyloma in eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 146:102-110.
- Iacono P, Battaglia Parodi M, Papayannis A, Kontadakis S, Da Pozzo S, Cascavilla ML, La Spina C, Varano M, Bandello F. (2014): Fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography for

- monitoring anti-VEGF therapy in myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Res.* 52(1):25-31.
- Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, Kontadakis S, Sheth S, Cascavilla ML, Bandello F. (2012): Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina.* 32(8):1539-1546.
 - Iacono P, Parodi MB, Papayannis A, La Spina C, Varano M, Bandello F. (2015): A new treatment algorithm for the management of myopic choroidal neovascularization using intravitreal ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 93(6):e519-520.
 - Iacono P, Battaglia Parodi M, Selvi F, Parravano MC, Chiaravalloti A, Varano M, Bandello F. (2016): Factors Influencing Visual Acuity In Patients Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor For Myopic Choroidal Neovascularization. *Retina.* Dec 28.
 - Ignoffo RJ. (2004): Overview of bevacizumab: a new cancer therapeutic strategy targeting vascular endothelial growth factor. *Am J Health Syst Pharm* 61:S21-26
 - Ikuno Y, Fujimoto S, Jo Y, Asai T, Nishida K. (2013): Choroidal thinning in high myopia measured by optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 7:889-893.
 - Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. (2005): Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol.* 139(3):462-467.
 - Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. (2010): Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51(7):3721-3725.

- Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. (2010): Choroidal thickness in healthy japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:2173-2176.
- Ikuno Y, Nagai Y, Matsuda S, Arisawa A, Sho K, Oshita T, Takahashi K, Uchihori Y, Gomi F. (2010): Two-year visual results for older Asian women treated with photodynamic therapy or bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 149(1):140-146.
- Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik JF, Vitti R, Li T, Stemper B, ASmus F, Zeitz O, Ishibashi T; MYRROR Investigators. (2015): Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology* 122(6):1220-1227.
- Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Tano Y. (2009): Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol* 147(1):94-100.
- Ikuno Y, Soga K, Wakabayashi T, FG F. (2009): Angiographic changes after bevacizumab. *Ophthalmology* 116:2263-2264.
- Ikuno Y, Tano Y. (2009): Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:3876-3880.
- Introini U, Casalino G, Querques G, Gimeno AT, Scotti F, Bandello F. (2012): Spectral-domain OCT in anti-VEGF treatment of myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 26(7):976-82.

- Itakura H, Kishi S, Li D et al. (2014): Vitreous changes in high myopia observed by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55:1447-1452.
- Jacobsen N, Jensen H, Goldschmidt E. (2008): Does the level of physical activity in university students influence development and progression of myopia? – a 2-year prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49(4):1322-1327.
- Jonas JB, Ohno-Matsui K, Spaide RF, Holbach L, Panda-Jonas S. (2013): Macular Bruch's membrane defects and axial length: association with gamma zone and delta zone in peripapillary region. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54:1295-1302.
- Kang HM, Koh HJ. (2013): Ocular risk factors for recurrence of myopic choroidal neovascularization: long-term follow-up study. *Retina.* 33(8):1613-1622.
- Kasahara K, Moriyama M, Morohoshi K, Yoshida T, Simada N, Nagaoka N, Yokoi T, Shinohara K, Kaneko Y, Suga M, Ohno-Matsui K. (2016): Six-Year Outcomes Of Intravitreal Bevacizumab For Choroidal Neovascularization In Patients With Pathologic Myopia. *Retina.* Oct 10.
- Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT, Heussen FM, Ongchin SC, Walsh AC, Sadda SR. (2008): Comparison of the optical coherence tomographic features of choroidal neovascular membranes in pathological myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol.* 92(8):1081-1085.

- Keane PA, Ruiz-García H, Sadda SR. (2011): Clinical applications of long-wavelength (1,000-nm) optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 42(4):s67-74.
- Kim YM, Yoon JU, Koh HJ. (2011): The analysis of lacquer crack in the assessment of myopic choroidal neovascularization. *Eye(London)*. 25(7):937-946.
- Klein A, Loewenstein A. (2016): Therapeutic monoclonal antibodies and fragments: Bevacizumab. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): *Retinal Pharmacotherapeutics*. *Dev Ophthalmol*. 55:232-245.
- Kobayashi K, Ohno-Matsui K, Kojima A, Shimada N, Yasuzumi K, Yoshida T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. (2005): Fundus characteristics of high myopia in children. *Jpn J Ophthalmol*. 49(4):306-311.
- Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Ishihara Y, Shimada N, Yoshida T, Sugamoto Y, Tokoro T, Mochizuki M. (2006): Estimation of visual outcome without treatment in patients with subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 244(11):1474-1479.
- Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Yoshida T, Ishihara Y, Kobayashi K, Shimada N, Yasuzumi K, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. (2004): Factors associated with the development of chorioretinal atrophy around choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242(2):114-119.

- Krebs I, Binder S, Stolba U, Gittenberg C, Brannath W, Goll A. (2005): Choroidal neovascularization in pathologic myopia: three-year results after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 140(3):416-425.
- Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW. (2002): Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 120(3):338-346.
- Kung YH, Wu TT, Huang YH. (2014): One-year outcome of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 92(8):e615-20.
- Kuo JZ, Ong FS, Yeung L, Wu WC, Chen YP, Wang NK, LAi CC. (2011): Predictive factors for visual outcome to intravitreal bevacizumab in young Chinese patients with myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 31(9):1835-1840.
- Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. (2009): Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina*. 29(6):750-756.
- Lai TY, Luk FO, Lee GK, Lam DS. (2012): Long-term outcome of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with bevecizumab or ranibizumab as primary treatment for subfoveal myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*: 26(7):1004-1011.
- Lam DS, Chan WM, Liu DT, Fan DS, Lai WW, Chong KK. (2004): Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal

- neovascularisation of pathologic myopia in Chinese eyes: a prospective series of 1 and 2 year follow up. *Br J Ophthalmol* 88(10):1315-1319.
- Lam DS, Liu DT, Fan DS, Lai WW, So SF, Chan WM. (2005): Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia-1-year results of a prospective series. *Eye (Lond)*. 19(8):834-838.
 - Lee JH, Lee SC, Kim SH, Koh HJ, Kim SS, Byeon SH, Lee CS. (2016): Choroidal Thickness And Chorioretinal Atrophy In Myopic Choroidal Neovascularization With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Retina*. Oct 27.
 - Leveziel N, Caillaux V, Bastuji-Garin S, Zmuda M, Souied EH. (2013): Angiographic and optical coherence tomography characteristics of recent myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 155(5):913-919.
 - Leveziel N, Gaucher D, Baillif S, Benouaich X, Chartier C, Grenet T, Gualino V, Krivosic V, Delyfer MN. (2016): Understanding the determinants of myopic choroidal neovascularization and response to treatment. *Eur J Ophthalmol* 26(6):511-516.
 - Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, Tai A, Meng W, Caillaux V, Calvas P, Rosner B, Malecaze F, Souied EH, Seddon JM. (2012): Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 53(8):5004-5009.
 - Levy JH, Pollock HM, Curtin BJ. (1977): The Fuchs' spot: an ophthalmoscopic and fluorescein angiographic study. *Ann Ophthalmol*. 9:1433-1443.

- Li XQ, Larsen M, Munch IC. (2011): Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:8438-8441
- Liakopoulos S, Ongchin S, Bansal A, Msutta S, Walsh AC, Updike PG, Sadda SR. (2008): Quantitative optical coherence tomography findings in various subtypes of neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49(11):5048-54.
- Lichtwitz O, Boissonnot M, Mrcié M, Ingrand P, Leveziel N. (2016): Prevalence of macular complications associated with high myopia by multimodal imaging. *J Fr Ophthalmol.* 39(4):355-363.
- Lin LL, Chen CJ, Hung PT, Ko LS. (1988): Nation-wide survey of myopia among schoolchildren in Taiwan, 1986. *Acta Ophthalmol Suppl.* 185:29-33.
- Lloyd RI. (1953): Clinical studies of the myopic macula. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 51:273-284.
- Loutfi M, Siddiqui MR, Dhedhi A, Kamal A. (2015): A systematic review and meta-analysis comparing intravitreal ranibizumab with bevacizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularisation. *Saudi J Ophthalmol.* 29(2):147-155.
- Mandal S, Venkatesh P, Sampangi R, Garg S. (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary treatment for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol.* 17(4):620-626.
- Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. (2010): Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 150:325-329.

- Margolis R, Spaide RF. (2009): A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 147:811-815.
- Marticonera J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, Pazos B, Rodríguez-Cid MJ, Sánchez-Salorio M. (2006): Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 142(2):335-337.
- Mateo C, Gómez-Resca M. (2014): Tomografía de coherencia óptica en alta miopía. *Annals d'oftalmologia.* Epub.
- Mateo C, Moreno J, Rosales G, Lechuga M, Castillo R, Vaz F, Corcóstegui B. (2004): Two-year results of macular translocation with scleral infolding in myopic choroidal neovascularisation. *Semin Ophthalmol.* 19(1-2):29-42.
- Matsuo M, Honda S, Matsumiya W, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A. (2012): Comparison between anti-vascular endothelial growth factor therapy and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol.* 22(2):210-215.
- McCarty CA. (2006): Uncorrected refractive error. *Br J Ophthalmol* 90(5):521-522.
- Metge P. (1994): Definitions. In: Mondon H, Metge P, eds. *La myopie forte.* Paris: Masson.
- Miao H, Tao Y, Li XX. (2012): Inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization. *Mol Vis.* 18:574-580.

- Milani P, Pece A, Pierro L, Bergamini F. (2014): Imaging of naive myopic choroidal neovascularization by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 232(1):28-36.
- Milani P, Massacesi A, Moschini S, Setaccioli M, Bulone E, Tremolada G, Ciaccia S, Mantovani E, Morale D, Bergamini F. (2016) Multimodal imaging and diagnosis of myopic choroidal neovascularization in Caucasians. *Clin Ophthalmol.* 12;10:1749-57.
- Milani P, Massacesi A, Setaccioli M, Moschini S, Mantovani E, Ciaccia S, Bergamini F. (2013): Sensitivity of fluorescein angiography alone or with SD-OCT for the diagnosis of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 251(8):1891-1900.
- Miller H, Miller B, Ryan SJ. (1986): The role of retinal pigment epithelium in the involution of subretinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27(11):1644-1652.
- Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, Oishi A, Tsujikawa A, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N. (2014): Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia. *Ophthalmology.* 121(1):225-233.
- Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Oishi M, Tsujikawa A, Moriyama M, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Yoshimura N. (2013): Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54(6):4208-4212.

- Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E, Levinger E, Barak A, Daniels T, Csaky K, Loewenstein A, Barequet IS. (2014): Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 252:331-337.
- Mondon H. (1994): Complications de la myopie forte. In: Mondon H, Metge P, eds. *LA myopie forte*. Paris: Masson.
- Mondon H. (1994): Epidemiologie. In: Mondon H, Metge P, eds. *LA myopie forte*. Paris: Masson.
- Monés JM, Amselem L, Serrano A, García M, Hijano M. (2009): Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye (Lond).* 23(6):1275-1280.
- Montero JA, Ruiz-Moreno JM. (2007): Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 91(2):131-133.
- Montero JA, Ruiz-Moreno JM. (2010): Treatment of choroidal neovascularization in high myopia. *11(5):630-644.*
- Montero JA, Ruiz-Moreno JM. (2003): Verteporfin photodynamic therapy in highly myopic subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 87(2):173-176.
- Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. (2012): Myopia. *Lancet.* 379:1739-1748.
- Moriyama M, Ohno-Matsui K, Shimada N, Hayashi K, Kojima A, Yoshida A, Yoshida T, Tokoro T, Mochizuki M. (2011): Correlation between visual prognosis and fundus autofluorescence and optical coherence

- tomographic findings in highly myopic eyes with submacular hemorrhage and without choroidal neovascularization. 31(1):74-80.
- Mrejen S, Sapide RF. (2013): Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol.* 58(5):387-429.
 - Munk MR, Ceklic L, Ebnetter A, Huf W, Wolf S, Zinkernagel MS. (2016): Macular atrophy in patients with long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 94(8):e757-e764.
 - Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, Ojima Y, Otani A, Tamura H, Yamashiro K, Ooto S, Yoshimura N. (2011): Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond).* 25(3):375-381.
 - Ng DS, Cheung CY, Luk FO, Mohamed S, Brelen ME, Yam JC, Tsang CW, Lai TY. (2016): Advances of optical coherence tomography in myopia and pathologic myopia. *Eye (Lond).* 30(7):901-916.
 - Ng DS, Kwok AK, Tong JM, Chan CW, Li WW. (2015): Factors influencing need for retreatment and long-term visual outcome after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina.* 35(12):2457-2468.
 - Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, Do DV, Anden EV, Campochiaro PA. (2005): Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 89(10):1368-1370.
 - Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. (2012): Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina* 32(7):1229-1236.

- Niwa Y, Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. (2012): Comparison between one injection and three monthly injections of intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Res.* 47(3):135-140.
- Novartis Pharma. (2016): Ficha técnica o resumen de las características del producto. Ranibizumab.
- Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. (2016): Macular Bruch membrane holes in choroidal neovascularization-related myopic macular atrophy by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 162:133-139.
- Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. (2016): Macular Bruch membrane holes in highly myopic patchy chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol.* 166:22-28.
- Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CM, Saw SM, Verhoeven VJ, Klaver CC, Moriyama M, Shinohara K, Kawasaki Y, Yamazaki M, Meuer S, Ishibashi T, Yasuda M, Yamashita H, Sugano A, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY; META-analysis for Pathologic Myopia (META-PM) Study Group. (2015): International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 159(5):877-883.
- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. (2003): Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 87:570-573.
- Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N (2013): Long-term effect of intravitreal injection of anti-

- VEGF agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 251(1):1-7.
- Pan CW, Wong TY, Lavanya R, Wu RY, Zheng YF, Lin XY, et al. (2011): Prevalence and risk factors for refractive errors in Indians: the Singapore Indian eye study (SINDI). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52(6):3166-3173.
 - Pang CE, Sarraf D, Freund KB. (2014): Extreme choroidal thinning in high myopia. *Retina*. 35(3):407-415.
 - Panozzo G, Mercanti A. (2004): Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol* 122:1455-1460.
 - Parodi MB, Iacono P, Bandello F. (2015): Correspondence of leakage on fluorescein angiography and optical coherence tomography parameters in diagnosis and monitoring of myopic choroidal neovascularization treated with bevacizumab. *Retina* 36(1):104-109.
 - Parodi MB, Iacono P, Papayannis A, Sheth S, Bandello F. (2010): Laser photocoagulation, photodynamic therapy, and intravitreal bevacizumab for the treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Arch Ophthalmol*. 128(4):437-442.
 - Parodi MB, Iacono P, Ravalico G. (2009): Fundus autofluorescence in subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 93(6):771-774.
 - Parodi MB, Iacono P, Sacconi R, Iuliano L, Bandello F. (2015): Fundus autofluorescence changes after ranibizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 160(2):322-327.

- Parravano M, Ricci F, Oddone F, Missiroli F, De Felici C, Varano M. (2014): Long-term functional and morphologic retinal changes after ranibizumab and photodynamic therapy in myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 34(10):2053-2062.
- Patel PJ, Foster PJ, Grossi CM, Keane PA, Ko F, Lotery A, Peto T, Reisman CA, Strouthidis NG, Yang Q; UK Biobank Eyes and Vision Consortium. (2016): Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging in 67 321 Adults: Associations with Macular Thickness in the UK Biobank Study. *Ophthalmology*. 123(4):829-840.
- Pece A, Isola V, Vadalà M, Matranga D. (2006): Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: long-term study. *Retina*. 26(7):746-751.
- Pece A., Milani P (2016): Intravitreal aflibercept for myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Epub.
- Pece A, Vadalà M, Isola V, Matranga D. (2007): Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol*. 143(3):449-454.
- Pruett RC. (1988): Progressive myopia and intraocular pressure: what is the linkage? A literatura review. *Acta Ophthalmol Suppl* 185:117-127.
- Pruett RC. (1994): Pathologic Myopia. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders Company. v. 2.
- Quaranta M, Arnold J, Coscas G, Français C, Quentel G, Kuhn D, Soubrane G. (1996): Indocyanine Green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 122(5):663-671.

- Rensch F, Spandau UH, Schlichtenbrede F, von Baltz S, Libondi T, Jonas JB, Vossmerbaeumer U. (2008): Intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 39(3):182-185.
- Reznicek L, Klein T, Wieser W, et al. (2014): Megahertz ultra-wide-field swept-source retina optical coherence tomography compared to current existing imaging devices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 252(6):1009-1016.
- Rhéaume MA, Sebag M. (2008): Intravitreal bevacizumab for the treatment of choroidal neovascularization associated with pathological myopia. *Can J Ophthalmol*. 43(5):576-80.
- Rinaldi M, Chiosi F, Dell Omo R, Romano MR, Parmeggiani F, Semeraro F, Menzione M, Costagliola C. (2013): Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen) for treatment of myopic choroidal neovascularization: a morphologic and functional study. *Retina*. 33(2):397-402.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. (2006): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 355:1419-1431.
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. (2005): Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 36(4):331-335.
- Ruiz-Moreno JM, Amat P, Montero JA, Lugo F. (2008): Photodynamic therapy to treat choroidal neovascularisation in highly myopic patients: 4 years outcome. *Br J Ophthalmol*. 92(6):792-794.

- Ruiz-Moreno JM, Arias L, Montero JA, Carneiro A, Silva E. (2013): Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: 4-year outcome. *Br J Ophthalmol.* 97(11):1447-1450.
- Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Gómez-Ulla F. (2015): Patología retiniana en alta miopía. *Sociedad Española de Oftalmología.* 24
- Ruiz-Moreno JM, De la Vega C. (2001): Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol.* 85(9):1041-1043.
- Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, Montero JA, Ares S, Lopez-Lopez F, Rodriguez M, Fernández M. (2009): Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes: short-term results. *Eye (Lond).* 23(2):334-338.
- Ruiz-Moreno JM, López-Gálvez MI, Montero JA, Pastor Jimeno JC. (2013): Intravitreal bevacizumab in myopic neovascular membranes: 24-month results. *Ophthalmology.* 120(7):1510-1511.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA. (2002): Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol.* 12(2):117-122.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA. (2003): Subretinal fibrosis after photodynamic therapy in subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol.* 87(7):856-859.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Amat-Peral P. (2011): Myopic choroidal neovascularization treated by intravitreal bevacizumab: comparison of two

- different initial doses. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 249(4):595-599.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Araiz J, Arias L, García-Layana A, Carneiro A, Figueroa MS, Silva R. (2015): Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Six Years Outcome. *Retina.* 35(12):2450-2456.
 - Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Arias L, Araiz J, Gomez-Ulla F, Silva R, Piñero DP. (2012): Three versus one intravitreal bevacizumab injections as initial protocol to treat myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 90(1):e82-83.
 - Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F. (2009): Photodynamic therapy may worsen the prognosis of highly myopic choroidal neovascularisation treated by intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 93(12):1693-1694.
 - Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F, Ares S. (2009): Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes: 1-year outcome. *Br J Ophthalmol.* 93(4):448-451.
 - Ruiz-Moreno JM, Roura M, en representación del grupo del estudio de Mypathway. (2016): Cost of myopic patients with and without myopic choroidal neovascularisation. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 91(6):265-272.
 - Russo A, Semeraro F, Romano MR, Mastropasqua R, Dell'Omo R, Costagliola C. (2014): Myopia onset and progression: can it be prevented? *Int Ophthalmol* 34(3):693-705.

- Sakimoto S, Sakaguchi H, Ohji M, Gomi F, Ikuno Y, Fujikado T, Kamei M, Nishida K. (2014): Consecutive case series with long-term follow-up of full macular translocation for myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 98(9):1221-1225.
- Sarao V, Veritti D, Macor S, Lanzetta P. (2015): Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization due to pathologic myopia: long-term outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 254(3):445-454.
- Saviano S, Piermerocchi R, Leon PE, Mangogna A, Zanei A, Cavarzeran ScF, Tognetto D. (2014): Combined therapy with bevacizumab and photodynamic therapy for myopic choroidal neovascularization: A one-year follow-up controlled study. *Int J Ophthalmol.* 7(2):335-339.
- Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. (2005): Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmol Physiol Opt.* 25:381-391.
- Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, Ikuno Y, Sakaguchi H, Sayanagi K, Tano Y. (2008): Abnormal fundus autofluorescence patterns in myopic choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 92(9):1236-1240.
- Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada T, Ohji M. (2011): Vascular endothelial growth factor in the aqueous humor in eyes with myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol.* 89(5):459-462.
- Sayanagi K, Jo Y, Ikuno Y. (2011): Transient choroidal thinning after intravitreal bevacizumab injection for myopic choroidal neovascularization. *J Clin Experiment Ophthalmol.* 2:6.
- Schnurrbusch UE, Jochmann C, Wiedermann P, Wolf S. (2005): Quantitative assessment of the long-term effect of photodynamic therapy

- in patients with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243(8):829-833.
- Scupola A, Ventura L, Tiberti AC, D'Andrea D, Balestrazzi E. (2004): Histological findings of a surgically excised myopic choroidal neovascular membrane after photodynamic therapy. A base report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 242(7):605-610.
 - Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. (1997): Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol*. 7(4):307-316.
 - Shih YF, Ho TC, Hsiao CK, Lin LLK. (2006): Visual outcomes for high myopic patients with or without myopic maculopathy: a 10 year follow up study. *Br J Ophthalmol* 90:546-550.
 - Shin JW, Shin YU, Cho HY, Lee BR. (2012) Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 26:255-259.
 - Shin YJ, Nam WH, Park SE, Kim JH LH, Kim HK. (2012): Aqueous humor concentrations of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium derived factor in high myopic patients. *Mol Vis* 18:2265-2270.
 - Sickenberg M, Schmidt-Ehrfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B, Donati G, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, Lane AM, Birngruber R, van den Bergh H, Strong HA, Manjuris U, Gray T, Fsadni M, Bressler NM. (2000): A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis síndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol* 118(3):327-336.

- Silva RM. (2012): Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica*. 228(4):197-213.
- Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, Carneiro A, Rosa P, Barbosa A, Carvalheira F, Abreu JR, Cunha-Vaz JG. (2008): Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 28(8):1117-1123.
- Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, Carneiro A, Nascimento J, Rito LF, Cachulo ML, Carvalheira F, Murta JN. (2010): Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina*. 30(3): 407-412.
- Smith AG, Kaiser PK. (2016): Therapeutic monoclonal antibodies and fragments: Ranibizumab. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): *Retinal Pharmacotherapeutics*. *Dev Ophthalmol*. 55:246-251.
- Soubrane G. (2008): Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 53(2):121-138.
- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. (2008): Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 146:496-500.
- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. (2003): Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 110(8):1517-1525.

- Spielberg L, Leys A. (2009): Intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: short-term and 1-year results. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 312:17-27.
- Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for optical coherence tomography (IN-OCT) panel. (2014): Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 21(8):1572-1578
- Sull AV, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. (2010): Comparison of spectral/fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina.* 30:235-245.
- Tabandeh H, Flynn HW Jr, Scott IU, Lewis ML, Rosenfeld PJ, Rodriguez F, Rodriguez A, Singerman LJ, Shiffman J. (1999): Visual acuity outcomes of patients 50 years of age and older with high myopia and untreated choroidal neovascularization. *106(11):2063-2067.*
- Takano M, Kishi S. (1999): Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 12:472-476.
- Takeuchi K, Kachi S, Iwata E, Ishikawa K, Terasaki H. (2012): Visual function 5 years or more after macular translocation surgery for myopic choroidal neovascularisation and age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 26(1):51-60.

- Tan CS, Chew MC, Lim KH, Lim TH. (2013): Factors affecting visual outcome of myopic choroidal neovascularization treated with verteporfin photodynamic therapy. *Int J Ophthalmol.* 6(3):327-330.
- Tano Y. (2002): Pathologic myopia: where are we now? *Am J Ophthalmol* 134(5):645-660.
- Ting DS, Ng WY, Ng SR, Tan SP, Yeo IY, Mathur R, Chan CM, Tan AC, Tan GS, Wong TY, Cheung CM. (2016): Choroidal Thickness Changes in Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A 12-Month Prospective Study. *Am J Ophthalmol.* 164:128-136.
- Tokoro T. (1988): On the definition of pathologic myopia in group studies. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 185:107-108.
- Tokoro T, editor. (1998): Atlas of posterior fundus changes in pathologic myopia. Tokio:Springer p.5-22.
- Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, Lam DS. (2006): Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 141(3):456-462.
- Traversi C, Nuti E, Marigliani D, Cevenini G, Balestrazzi A, Martone G, Caporossi T, Tos GM. (2014): Forty-two-month outcome of intravitreal bevacizumab in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 253(4):511-517
- Tufail A, Narendran N, Patel PJ, Sivaprasad S, Amoaku W, Browning AC, Osoba O, Gale R, George S, Lotery AJ, Majid M, McKibbin M, Menon G, Andrews C, Brittain C, Osborne A, Yang Y. (2013):

- Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology* 120(9):1944-1945.
- Tufail A, Patel PJ, Sivaprasad S, Amoaku W, Browning AC, Cole M, Gale R, George S, Lotery AJ, Majid M, McKibbin M, Menon G, Yang Y, Andrews C, Brittain C, Osborne A. (2013): Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. *Eye (Lond)*. 27(6):709-715.
 - Uemoto R, Nakasato-Sonn H, Kawagoe T, Akira M, Okada E, Mizuki N. (2012): Factors associated with enlargement of chorioretinal atrophy after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 250(7):989-997.
 - Van Newkirk MR. (1997): The Hong Kong vision study: a pilot assessment of visual impairment in adults. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 95:715-749.
 - Varano M, Iacono P, Giorno P, Chiaravalloti A, Parravano M. (2014): Photodynamic therapy in subfoveal and juxtafoveal myopic choroidal neovascularization: a 10-year retrospective analysis. *Ophthalmologica*. 231(4):204-210.
 - VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. (2006): Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 113(9):1508.e1-25.
 - Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. (2001): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in

- pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial – VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 108(5):841-852.
- Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants; Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group principal investigators; Verteporfin in photodynamic therapy (VIP) study group principal investigators. (2002): Guidelines for using verteporfin (visudyne) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina*. 22(1):6-18.
 - Virgili G, Varano M, Giacomelli G, Arena MC, Tedeschi M, Pascarella A, Catalano S, Menchini U. (2007): Photodynamic therapy for nonsubfoveal choroidal neovascularization in 100 eyes with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 143(1):77-82.
 - Vongphanit R, Mitchell P, Wang JJ. (2002): Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology* 109:704-711.
 - Wakabayashi T, Ikuno Y, Gomi F. (2011): Different dosing of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization because of pathologic myopia. *Retina*. 31(5):880-886.
 - Wakabayashi T, Ikuno Y, Oshima Y, Hamasaki T, Nishida K. (2013): Aqueous concentrations of vascular endothelial growth factor in eyes with high myopia with and without choroidal neovascularization. *J Ophthalmol*. 2013:257381
 - Wang J, Kang Z. (2012): Summary of prognostic factors for choroidal neovascularization due to pathological myopia treated by intravitreal

- bevacizumab injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 250(12):1717-1723.
- Wang NK, Lai CC, Chou CL, Chen YP, Chuang LH, Chao AN, Tseng HJ, Chang CJ, Wu WC, Chen KJ, Tsang SH. (2013): Choroidal thickness and biometric markers for the screening of lacquer cracks in patients with high myopia. *PLoS One.* 8(1):e53660.
 - Wang NK, Lai CC, Chu HY, Chen YP, Chen KJ, Wu WC, Yeh LK, Chuang LH, Chen TL. (2012): Classification of early dry-type myopic maculopathy with macular choroidal thickness. *Am J Ophthalmol.* 153(4):669-677.
 - Wang S, Wang Y, Gao X, Qian N, Zhuo Y. (2015): Choroidal thickness and high myopia: a cross-sectional study and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 15:70.
 - Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, Chen CX, Xu J, Wang YX, Zhou JQ, You QS. (2013): Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 120(1):175-180.
 - Willis JR, Vitale S, Morse L, Parke DW 2nd, Rich WL, Lu F, Cantrell RA. (2016): The prevalence of myopic choroidal neovascularization in the United States: Analysis of the IRIS(®) Data Registry and NHANES. *Ophthalmology.* 123(8):1771-1782.
 - Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Wong TY, Silva R, Pilz S, Gekkieva M; RADIANCE Study Group. (2014): RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology.* 121(3):682-692.e2.

- Wong TY, Foster PJ, Hee J, Ng TP, Tielsch JM, Chew SJ, Johnson GJ, Seah SK. (2000): Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 41(9):2486-2494.
- Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, Lanzetta P, Chen Y, Tufail A. (2015): Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol.* 99(3):289-296.
- Wu PC, Chen YJ. (2009): Intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up. *Eye (Lond).* 23(11):1042-1045.
- Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, Jonas JB. (2006): Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 113(7):1134.e1-11.
- Yamada Y, Miyamura N, Suzuma K, Kitaoka T. (2010): Long-term follow-up of full macular translocation for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 149(3):453-457.
- Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, Yates PA, Duker JS. (2007): Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 91(2):157-160.
- Yamashiro K, Yoshimura N. (2014): Genes involved in the development of myopia. In: Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yanuzzi LA, eds. *Pathologic Myopia.* New York:Springer. p. 13-23.
- Yamazaki T, Koizumi H, Yamagishi T, Kinoshita S. (2012): Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-

- related macular degeneration: 12-month results. *Ophthalmology*. 119(8):1621-7
- Yang HS, Kim JG, Kim JT, Joe SG. (2013): Prognostic factors of eyes with naïve subfoveal myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 156(6):1201-1210.
 - Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. (2010): Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 30(3):418-424.
 - Yoon JU, Kim YM, Lee SJ, Byun YJ, Koh JH. (2012): Prognostic factors for visual outcome after intravitreal anti-VEGF injection for naïve myopic choroidal neovascularization. *Retina* 32(5):949-955.
 - Yoshida T, Ojino-Matsui K, Ohtake Y, Takashima T, Futagami S, Baba T, Yasuzumi K, Tokoro T, Mochizuki M. (2002): Long-term prognosis of choroidal neovascularization in high myopia: a comparison between age groups. *Ophthalmology*. 109(4):712-719.
 - Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. (2003): Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology* 110(7):1297-1305.
 - Zarranz-Ventura J, Keane PA. (2014): Bases y sistemas de tomografía óptica de coherencia. *Annals d'oftalmología*. Epub.
 - Zhou L, Xing YQ, Li T, Li Y, Song XS, Li JZ. (2014): Meta-analysis of best corrected visual acuity after treatment for myopic choroidal neovascularisation. *Int J Ophthalmol*. 7(4):720-725.
 - Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S, Scheniderhan-Marra N, Xu X; Tübingen Bevacizumab Study Group,

- Grisanti S. (2008): Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 115:1750-1755.
- Zolf R, Glacet-Bernard A, Benhamou N, Mimoub G, Coscas G, Soubrane G. (2002): Imaging analysis with optical coherence tomography: relevance for submacular surgery in high myopia and in multifocal choroiditis. *Retina*. 22(2):192-201.

APÉNDICE DOCUMENTAL

ANEXO 1. Tabla 2. Estudios de neovascularización coroidea miópica en tratamiento con bevacizumab intravítreo.

Autor	Año	n	Dosis y pauta	Cambio AV	Cambio CST	nº inyec.	Seg
Nguyen et al.	2005	3	5mg/kg iv	20/40→20/20	-266µm	4	9 m
				20/20→20/20	-58µm	4	2 m
Yamamoto et al.	2007	9	1,25mg IVB	+3,5 líneas	-103µm	2	153 d
Sakaguchi et al.	2007	8	1,00mg IVB	0,26→0,51	-43µm	1	10,6 m
Laud et al.	2006	4	1,25mg IVB	+1,5 líneas		2,25	7,3 m
Tewari et al.	2006	1	1,25mg IVB				
Chan et al.	2007	22	1,25mg IVB, 3+PRN	0,60→0,35 logMAR	-41µm	3	6 m
Hernández-Rojas et al.	2007	14	2,5mg IVB	20/200→20/60	-191µm	1	3 m
Nguyen et al.	2007	4	5mg/kg iv	25,5(20/80)→48,5(20/32)	-98µm	3,2	24 sem
Ruiz-Moreno et al.	2007	26	1,25mg IVB, 3 dosis	20/62→20/38	-58µm	3	6 m
Sayanagi et al.	2008	3	1mg IVB	20/300→20/40	-1628µm	1,7	7,6 m
				20/300→20/300	-1020µm		
				20/100→20/50	-240µm		
Chang et al.	2008	10	1,25mg IVB	0,48(20/60)→0,3(20/40) logMAR	-45µm	3,4	58,8 sem
Arias et al.	2008	17	1,25mg IVB	+ 8,4 letters	-80µm	1	6 m
Gharbiya et al.	2008	20	1,25mg IVB, 3+PRN	20/80→20/35	-17µm	3	12 m
Ikuno et al.	2008	63	1,00mg IVB	0,57→0,33 logMAR	-248µm	2,4	12 m
Chan et al.	2008	29	1,25mg IVB, 3 +/- 3	20/83→20/48	-43µm	3,6	12 m
Ruiz-Moreno et al.	2008	29	1,25mg IVB, 3+PRN	0,55→0,38 logMAR	-58µm	3	12 m
Hayashi et al.	2008	16	1,25mg IVB	0,77→0,58 logMAR	-98µm	1,8	15,1 m
Wu et al.	2008	8	2,5mg IVB	20/82→20/25	-60µm	1,4	14,9 m
Yodoi et al.	2008	22	1,25mg IVB, 1+PRN	0,67→0,34 logMAR	-36,2µm	1	6 m
Hayashi et al.	2009	26	1,25mg IVB	0,68→0,45 logMAR	-61µm	1,6	12 m
Wakabayashi et al.	2009	34	1mg IVB	+1,9 líneas		2,1	12m
Rensch et al.	2008	13	1,5mg IVB (0-6-12 sem)	0,63→0,52 logMAR		3	6,2 m
Dithmar et al.	2009	23	1,25mg IVB, 1+PRN	0,58→0,25 logMAR		1,4	16,6 sem.
Ikuno et al.	2009	31	1mg IVB, PRN	0,68→0,56 logMAR		2,9	24 m
Ruiz-Moreno et al.	2009	29	1,25mg 3+PRN	0,47→0,29 logMAR	-39µm	3	12m
Baba et al.	2009	24	1.25 mg IVB	0,75 → 0,50 logMAR	174+/-36 µm	1,6	24m
Scupola	2010	15	1,25mg IVB, PRN	0,51→0,28 logMAR	+2µm	1,53	1a
Salehipour	2010	7	1.25 mg	20/240→20/50	-79µm	2	36sem
Yoon et al.	2010	142	1,25 mg IVB	0,57→0,33 logMAR		2,2	>12 m

Voykov	2009	21	1.25 mg IVB	0,64→0,55 logMAR	-168µm	2,2	2 a
Parodi	2010	54	IVB PRN	0,61→0,42 logMAR	-13µm	3,8	24m
Mandal et al	2007	12	1,25mg IVB	20/235 → 20/71	-174µm		6m
Gharbiya et al	2009	31	1,25 mg IVB	29,50 → 45,37 let	-52µm	2,44	6m
Rensch et al	2008	13		0,63 → 0,52		1,5	6m
Rhèaume et al.	2008	10	2,5mg IVB 1+PRN	0,62→0,34 logMAR		2,6	9,7m
Spielberg et al.	2009	23	Verteporfin + IVB	20/120 → 20/60	-74µm	2,75	1 a
Ruiz-Moreno et al.	2010	19	1,25mg	0,54 → 0,47 logMAR	-60µm	3	2a
Gharbiya et al.	2010	20	1,25mg IVB, 3 dosis	20/80 → 20/33	-33µm	3,57	24m
Ruiz-Moreno et al.	2010	107	1,25mg IVB	0,72-0,53	-56µm	1,8	1 a
Desco et al.	2011	36	1,25mg IVB	44 let → 59,5		1,5	1 a
Ruiz-Moreno	2011	39	1,25mg IVB 3+PRN	0,54-0,4	-27µm	3,2	1 a
			1,25mg IVB 1+PRN	0,68-0,54	-5µm	1,7	1 a
Wakabayashi et al	2011	31	Compara 1+ (19)	0,42-0,15	-99µm	2,2	1 a
			3+	0,47-0,22	-68µm	3,3	1 a
Nakanishi	2011	23	PRN	0,74-0,46		1,35	24 m
Ruiz-Moreno	2012	107	1,25mg IVB 1+PRN	49,9 let → 58,4	-56µm	1,8	12m
		32	1,25mg IVB 3+PRN	55,4 →64	-39µm	3,2	12m
El Matri	2011	80	1,25mg IVB	0,9-0,6	-116µm	1,8	1 a
Matsuo	2012	22	1,25mg IVB / 0,5mg IVR	0,78-0,68		1,9	15,9 m
Chen	2011	7	1,25mg IVB	+1,7 líneas		4,8	12m
Chen	2011	26	2,5mg IVB	0,75-0,42	-61µm	1,69	24 m
Iacono et al.	2011	30	1 mg/0.04 mL	54,8 → 59,25 let	-11µm	5,9	24 m
Kuo et al.	2011	56	1,25mg IVB	1,09-0,77	-43µm	2,2	12 m
Niwa	2011	13	1,25mg IVB 1+PRN	0,59-0,49	-81µm	1,9	12 m
		19	1,25mg IVB 3+PRN	0,65-0,29	-123µm	3,3	12 m
Ruiz-Moreno et al.	2011	55	1,25mg IVB 3+PRN	+11,2let	271→218 µm	3,5	12m
Hayashi et al.	2012	75	1,25mg IVB 1+PRN	0,53-0,29	-58µm	1,8	2 a
Uemoto et al	2012	27	1mg/0,04mL	0,89-0,30	-108,9µm	2,27	18,1m
Peiretti et al	2012	21	1,25mg IVB, PRN	20/100 → 20/60			4 a
Oishi et al	2013	22	1,25mg IVB, PRN	0,76 →0,54		2,1	3 a
Yoon et al	2012	40	1,25mg IVB, 1+PRN	0,51 →0,23		2,8	12m
Introini et al	2012	22	1,25mg IVB	0,46 → 0,29	-21µm	1.18	2m
Lai et al	2012	37	1,25mg IVB, 3+PRN	0,73 →0,45		3,8	2 a
Gharbiya et al	2012	32	1,25mg IVB, 3+PRN	+15,3 letters		4,1	3 a
Iacono et al	2012	48	1,25mg IVB + PRN	0,61 → 0,44		4,71	18m

Sabry et al	2013	16	1,25mg IVB	1,43 → 0,7	-48µm	3	6m
Parodi et al	2013	15	1,25mg IVB	0,47 → 0,22	-59µm	3,4	24m
Milani et al	2012	19	1,25mg IVB	0,58 → 0,39		3,32	24m
Ruiz-Moreno et al	2013	55	1,25mg IVB, 3+PRN	0,64 → 0,51	-51µm	4,1	24m
Ruiz-Moreno et al	2013	92	1,25mg IVB, 3/1+PRN	+7letras		4,9	4 a
Yang et al	2013	103	1,25mg IVB, 1+PRN	0,57 → 0,41		3,7	44,1m
Freitas-Da-Costa et al	2014	67	1,25mg IVB, 1+PRN	+8,6 let	-100,4µm	5,1	1 a
Dong et al	2014	43	1,25mg IVB, 1+PRN	0,67 → 0,46	-44,55µm	2,72	12m
Traversi et al	2014	29	1,25mg IVB, 2+PRN	0,57 → 0,37		2,4	42m
Goto et al	2014	28	1mg IVB	0,35 → 0,24		2,3	1 a
Pece et al	2014	23	1,25mg IVB, 1+PRN	0,52 → 0,52		2,75	12-24m
Ng et al	2015	93	1,25mg IVB, 3/1+PRN	0,72 → 0,44		3,53	25,12 m
Ruiz-Moreno et al	2015	78	1,25mg IVB, 1+PRN	+2,3 let			6 a
Sarao et al	2015	101	1,25mg IVB, 1+PRN	20/130 → 20/100			60m

ANEXO 2. Tabla 3. Estudios de neovascularización coroidea miópica en tratamiento con ranibizumab intravitreo.

Autor	Año	n	Dosis y pauta	Cambio AV	Cambio CST	nº inyec.	Seg
Figurska et al	2008	2					
Silva et al	2008	26	0.5 mg IVR, PRN	20/100→20/50	-67µm	2,5	6m
Konstantinidis et al	2008	14	0.5 mg IVR	0,71→0,32	-170µm	2,36	8,4m
Lai et al	2009	16	0.5 mg IVR, 3+PRN	0,58→0,28	-59µm	3,8	1 a
Monés et al	2009	23	0.5 mg IVR, 1+PRN	+9,53 let		1,52	12 m
Torrón et al	2009	18	0.5 mg IVR, 1+PRN	0,25→0,46	-132,3µm	2,61	6m
Kumaran et al	2009	1	0,5mg IVR	6/24→6/9		1	16m
Varano et al	2010	11	0,5mg IVR	+6,91let	-53,64µm	1	36sem
Lalloum et al	2010	32	0.5 mg IVR, 1+PRN	10/100→20/50	-103µm	3	17m
Silva et al	2010	34	0,5mg	+7,8 let	-44,2µm	3,6	12m
Yoon et al.	2010	142	1,25mg IVB, 0.05mg IVR	+0,24 logMAR		2,2	12m
Gharbiya et al	2009	32	1,25mg IVB, 0.05mg IVR, 1+PRN	+17,31 let	-45µm	2,81	6m
Heier et al.	2011	14	0.5 mg IVR, 3+PRN	+19,2 let	-166,6µm	11,17	12m
Vadalà et al	2011	40	0.5 mg IVR, 1+PRN	20/131→20/42	-43µm	2,8	13,3m
Calvo-González et al	2011	67	0.5 mg IVR, 3+PRN	+12 let	-65,3µm	4,2	12m
Qureshi et al.	2011	7	0.5 mg IVR, 3+PRN	0,38→0,14	-78µm	3,9	6,6m
Lorenzo et al	2011	29	0.5mg IVR	+8,9let	-35,2µm	1,38	12m
Nor-Masniwati et al	2011	1	0.5mg IVR	6/30→6/6	No datos	1	12m
Franzco et a	2012	15	0.5mg IVR	1,0→0,8 logMAR	-76µm	3,5	12m
Franqueira	2012	40		+8,0 let	-80µm	7,6	3 a
Wu et al	2012	25	0.5 mg IVR, 3+PRN	0,73→0,34 logMAR	-47,6µm	3,44	12m
Iacono et al	2012	23	0.5 mg IVR, 1+PRN	0,59→0,4 logMAR	-65µm	2,56	18m
Freitas-Da-Costa et al	2014	67	0.5 mg IVR, 1+PRN	+8,6 let	-100,4µm	5,1 (1º a)	5 a
Dong et al	2014	23	0.5 mg IVR, 1+PRN	0,63→0,39	-66,88µm	2,43	12m
Kung et al	2014	69	0.5 mg IVR, 1+PRN	0,58→0,23		2,32	12m
			0.5 mg IVR, 3+PRN	0,55→0,22		3,57	12m
Parravano et al	2014	42	0.5 mg IVR, 1+PRN	0,66→0,51	-76,7µm	3,3	24m
Xu et al	2014	54	0.5 mg IVR, 1+PRN	+17let	-17µm	2,17	12-36m
Wu et al	2014	28	1,25mg IVB, 0.05mg IVR,	0,53→0,28	No data	3,32	24m

			1+PRN				
Cohen Sy et al	2015	51	0.5 mg IVR, 1+PRN	+7,6 let		3,5	29,3m
Pece et al	2014	31		0,62→0,5		2,29	12-24
Pasychnikova et al	2014	65		0,2→0,4	-69,5µm	2,3	12m
Iacono et al	2015	27	0.5 mg IVR, 1+PRN	0,7→0,4		1,3	12m
			0.5 mg IVR, 3+PRN	0,7→0,7		4,4	12m
Ladaique et al	2015	24	0.5 mg IVR, 1+PRN	+10,0 let		2,2(1° a)	49m
Ruiz-Moreno et al	2015	19		+1,7 let			6 a
Ji et al	2015			0,02→0,3	-155,1µm	1,97	6m
Tan et al	2016	20	0.5 mg IVR, 3+PRN +/-dex.	0,52→0,39	-70µm	4,7	47m

ANEXO 3. Documento Dictamen Comité Ética.

FPNT-07-14-EO (D)

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 6 de julio de 2016, con acta nº 381, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código de protocolo del promotor: **IPC-RAN-2016-01**

Código de protocolo AEMPS: **IPC-RAN-2016-01**

Versión/fecha del protocolo: **01 de junio de 2016**

Versión/fecha de la Hoja de Información y consentimiento informado para el paciente: **1/ 01 de junio de 2016**

Título: **“EVALUACIÓN MORFOLÓGICA Y MORFOMÉTRICA DE LAS IMÁGENES TOMOGRÁFICAS RETINIANAS COMO FACTOR PRONÓSTICO DEL RESULTADO VISUAL EN PACIENTES CON NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA MIÓPICA TRATADOS CON RANIBIZUMAB.”**

Promotor: **DÑA. ISABEL PASCUAL CAMPS. SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE.**

Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en este centro, en el servicio de **OFTALMOLOGÍA**, por el/la **Dr./Dra. ROBERTO GALLEGO PINAZO** como investigador principal.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

Miembros:

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dr. MARINO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatología Experimental)



FPNT-07-14-EO (D)

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)
Dra. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN (Neonatología)
Dr. LUIS MARTINEZ DOLZ (Cardiología)
Dra. PAULA RAMIREZ GALLEYMORE (UCI general)
Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)
Dr. MAXIMO VENTO TORRES (Neonatología)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnóstico)
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Rehabilitación)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. CESAR DIAZ GARCIA (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)
Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Jefe Clínico-Oncología Ginecológica)
Dr. JOAQUIN ERNESTO HINOJOSA DE VAL (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)
Dra. M^º ANGELES CANOS VERDECHO (Unidad del Dolor)
Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Diplomada en Enfermería)
Dña. MARIA VICTORIA PARICIO GOMEZ (Área de Enfermería)
Dr. OSCAR JOSÉ JUAN VIDAL (Oncología Médica)
Dr. JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR (Farmacéutico de Atención Primaria)
Dña. AMPARO FUERTES VIDAL (Subdirectora Económica)
Dr. JOSE IVORRA CORTES (Reumatología)
Dr. MATTEO FRASSON (Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS (Atención Primaria)
Dña. PILAR ROBLES VILLALBA (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)
Dr. JAVIER LLUNA GONZÁLEZ (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)
Dra. MONICA ALMIÑANA RIQUE (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)
D. MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

Lo que firmo en Valencia, a 6 de julio de 2016



Fdo.: Serafin Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO 4. Documento Resolución AEMPS

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ISABEL PASCUAL CAMPS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **8 de enero de 2016**, por **D^a ISABEL PASCUAL CAMPS**, para la clasificación del estudio titulado **"Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes tomográficas retinianas como factor pronóstico del resultado visual en pacientes con neovascularización coroidea miópica tratados con ranibizumab."**, con código **IPC-RAN-2016-01** y cuyo promotor es **D^a ISABEL PASCUAL CAMPS**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **14 de enero de 2016**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento 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).

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:

- 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.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

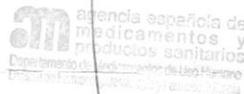


DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 19 de febrero de 2016

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO 5. Hoja de información al paciente



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 1	Fecha de la versión: 01.junio.2016
Investigador Principal: ROBERTO GALLEGÓ PINAZO Servicio de Oftalmología robertogallegopinazo@gmail.com	
CENTRO: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA. UNIDAD DE MÁCULA.	
Título del proyecto de investigación: "Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes tomográficas retinianas como factor pronóstico del resultado visual en pacientes con neovascularización coroidea miópica tratados con ranibizumab."	

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 Clínica 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:

Este estudio evalúa diferentes aspectos de su enfermedad de la retina. Consiste en el análisis de los datos obtenidos de las visitas ya realizadas en nuestras consultas.

Recogeremos datos de la historia clínica como la edad del paciente o los datos de función visual y la cantidad de inyecciones de tratamiento que ha recibido; y, de las pruebas que se le realizan habitualmente en cada una de sus visitas a este centro, extraeremos diferentes datos y medidas.

Nuestra intención es buscar en estas imágenes datos que nos permitan anticipar el pronóstico de su enfermedad, es decir, poder avanzar información en relación a los resultados de visión y la cantidad de inyecciones de tratamiento que podrían requerirse en un paciente con su enfermedad de la retina.



Para usted, este estudio no supone ninguna modificación en la pauta de seguimiento o tratamiento que va a recibir, no le va a suponer más visitas, más pruebas complementarias o diferente pauta de tratamiento.

Por su parte, tampoco requiere ningún tipo de responsabilidad añadida, ni es necesario modificar los cuidados habituales de sus ojos.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Dado que este estudio consiste en la recogida de datos ya existentes en su historia clínica, y de las pruebas complementarias que ya se le han realizado en las sucesivas visitas a las que ha asistido en nuestro servicio; no cabe esperar ningún riesgo para su salud. La seguridad de los tratamientos y pautas de seguimiento de su enfermedad son claramente conocidas y están estandarizadas. Estas pautas no van a ser modificadas en ningún caso.

Los potenciales beneficios de este estudio consistirán en tener información más detallada acerca de su enfermedad y del pronóstico de la misma, si este fuera su deseo; pudiendo ocurrir que su participación en el estudio no le aporte ningún beneficio.

De cara a la sociedad, conocer estos datos podría ser de gran ayuda para poder informar a otros pacientes que padezcan su misma enfermedad de forma más precisa y personalizada. Por otra parte, también se trata de información útil para la gestión sanitaria administrativa y económica por parte de la administración del hospital.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Dado que se trata de un estudio en el que evaluamos la evolución de su enfermedad con los datos de las visitas y los tratamientos que ya se han realizado, no procede la aplicación de tratamientos alternativos.

6. Nº 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 Dra. Pascual en el número de teléfono 961244065.

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. El responsable del Registro de los datos en la Agencia Española de Protección de Datos es la Conselleria de Sanitat.

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 6. Hoja de Consentimiento Informado.



MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: "Evaluación morfológica y morfométrica de las imágenes tomográficas retinianas como factor pronóstico del resultado visual en pacientes con neovascularización coroidea miópica tratados con ranibizumab."

Yo, _____ (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Isabel Pascual Camps (nombre del Investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

ISS LaFe 020 04 51 04