

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina



**Caracterización clínica, biométrica y molecular de
la miopía patológica en relación a los miopes
bajos y emétopes**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Rafael de Araújo Miranda Villaverde Lopes

Dirigida por:

Dra. Amparo Navea Tejerina

Dr. Francisco Bosch Morell

Dra. M^a Carmen Desco Esteban

Valencia, junio de 2021

AGRADECIMIENTOS

A mis directores y tutor, por la rigurosidad, dedicación, paciencia y tiempo invertidos en este proyecto.

A mi familia cuyo apoyo, cariño y admiración me motivan a perseverar. Por enseñarme el valor del mérito a través del esfuerzo, y de la educación como bien más valioso.

Y especialmente a mi esposa, por regalarme algo que jamás le podré devolver y sin lo cual este proyecto no hubiese sido posible, el tiempo.

A la nueva luz que iluminará perpetuamente los senderos de mi vida,

Sofía.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	16
1.1. Miopía: concepto y definición.....	16
1.2. Clasificación	17
1.3. Alteraciones corioretinianas propias de la miopía magna.....	21
1.4. Epidemiología e impacto en la salud.....	34
1.5. Teorías Etiopatogénicas.....	35
1.6. Anatomía y vascularización retiniana y su papel en la miopía magna.....	37
1.7. Factores inflamatorios y miopía.....	39
1.8. Pruebas complementarias en el estudio de la alta miopía.....	42
2. Hipótesis.....	45
3. Objetivos.....	47
4. Sujetos, material y método.....	49
4.1. Diseño del estudio.....	50
4.2. Selección de sujetos.....	51
4.3. Variables de estudio.....	51
4.4. Metodología estadística.....	58
5. Resultados.....	60
5.1. Características demográficas.....	61
5.2. Características biométricas.....	64
5.3. Características clínicas.....	69
5.4. Características bioquímicas.....	74
5.5. Análisis inferencial.....	78
6. Discusión.....	108
7. Conclusiones.....	123
8. Anexos.....	125
8.1. Documento de aprobación del Comité Ético de Investigación.....	126
8.2. Justificante de financiación del Proyecto.....	128
8.3. Consentimiento informado para inclusión al estudio.....	129
8.4. Certificado de presentación en el XXII Congreso de la SERV.....	132
9. Bibliografía.....	133

ÍNDICE DE TABLAS:

- **Tabla 1:** clasificación ATN de la miopía patológica.....20
- **Tabla 2:** prevalencia de los hallazgos patológicos en la miopía patológica.....21
- **Tabla 3:** concentraciones mínimas detectables de los analitos estudiados.....57
- **Tabla 4:** distribución de pacientes por grupos.....61
- **Tabla 5:** estadísticos de distribución de la variable edad.....61
- **Tabla 6 :** tabla de distribución de géneros..... 62
- **Tabla 7:** estadísticos de distribución de la agudeza visual preoperatoria.....62
- **Tabla 8:** estadísticos de distribución de la agudeza visual postoperatoria.....63
- **Tabla 9:** estadísticos de distribución de equivalente esférico.....63
- **Tabla 10:** estadísticos de distribución de los valores de K1.....64
- **Tabla 11:** estadísticos de distribución de los valores de K2.....64
- **Tabla 12:** estadísticos de distribución de los valores de longitud axial.....65
- **Tabla 13:** estadísticos de distribución de los valores de profundidad de cámara anterior.....65
- **Tabla 14:** estadísticos de distribución de los valores de espesor macular.....66
- **Tabla 15:** estadísticos de distribución de los valores de espesor coroideo.....66
- **Tabla 16:** estadísticos de distribución de los valores de espesor retiniano total.67
- **Tabla 17:** estadísticos de distribución de los valores de espesor retiniano interno.....67
- **Tabla 18:** estadísticos de distribución de los valores de espesor retiniano externo..... 68
- **Tabla 19:** estadísticos de distribución de los valores del índice retiniano.....68
- **Tabla 20:** distribución de los estafilomas en la muestra.....69
- **Tabla 21:** estadísticos de distribución del área del estafiloma.....69
- **Tabla 22:** distribución de los individuos de la muestra según clasificación de Ávila.....70
- **Tabla 23:** distribución de la atrofia geográfica en los individuos de la muestra..70
- **Tabla 24:** estadísticos de distribución de los valores de área de atrofia geográfica.....71

- **Tabla 25:** distribución de la variable mancha de Fuchs entre los pacientes de la muestra.....71
- **Tabla 26:** distribución de la variable estría de laca entre los pacientes de la muestra.....71
- **Tabla 27:** distribución de la variable esquisis entre los pacientes de la muestra.72
- **Tabla 28:** distribución de la variable atrofia peripapilar entre los pacientes de la muestra.....72
- **Tabla 29:** distribución de los tipos de atrofia peripapilar entre los grupos de la muestra.....72
- **Tabla 30:** distribución de la variable atrofia difusa entre los pacientes de la muestra.....73
- **Tabla 31:** distribución de la variable atrofia difusa entre los pacientes de la muestra según su localización.....73
- **Tabla 32:** proporción de valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito IL-6.....74
- **Tabla 33:** proporción de valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito IL-8.....74
- **Tabla 34:** proporción de los valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito SCF.....75
- **Tabla 35:** proporción de valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito PCR.....75
- **Tabla 36:** estadísticos de dispersión de los valores del analito IL-6.....76
- **Tabla 37:** estadísticos de dispersión de los valores del analito IL8.....76
- **Tabla 38:** estadísticos de dispersión para los valores del analito SCF.....76
- **Tabla 39:** estadísticos de dispersión para los valores del analito PCR.....77
- **Tabla 40:** p-valores del análisis de homogeneidad de la muestra para las variables clínicas y biométricas de la prueba.....78
- **Tabla 41:** estadísticos de dispersión para los valores de la variable equivalente esférico.....81
- **Tabla 42:** estadísticos de dispersión para los valores de la variable índice retiniano.....84

- **Tabla 43:** distribución de la atrofia peripapilar entre el total de la muestra y por grupos.....86
- **Tabla 44:** p-valor del contraste de homogeneidad para valores indetectables de los analitos estudiados.....86
- **Tabla 45:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre el total de las variables estudiadas comparando altos y bajos miopes.....89
- **Tabla 46:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante de todas las variables entre altos y bajos miopes vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....90
- **Tabla 47:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre las variables bioquímicas comparando altos y bajos miopes.....91
- **Tabla 48:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante de las variables bioquímicas entre altos y bajos miopes vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....92
- **Tabla 49:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre todas las variables comparando altos y controles.....92
- **Tabla 50:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre todas las variables, excluyendo el equivalente esférico, comparando altos y controles.....93
- **Tabla 51:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante del total de las variables entre altos miopes y controles vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....94
- **Tabla 52:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre todas las variables, comparando altos y bajos miopes + controles.....95
- **Tabla 53:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante del total de las variables entre altos + bajos miopes y controles vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....96

- **Tabla 54:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre las variables bioquímicas, comparando altos y bajos miopes + controles.....96
- **Tabla 55:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante de las variables bioquímicas entre altos + bajos miopes y controles vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....97
- **Tabla 56:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre todas las variables, comparando bajos miopes y controles.....97
- **Tabla 57:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante del total de las variables entre bajos miopes y controles vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....98
- **Tabla 58:** resultado del análisis multivariante para identificación de parámetros discriminatorios entre variables bioquímicas, comparando bajos miopes y controles.....99
- **Tabla 59:** tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el análisis multivariante de las variables bioquímicas entre bajos miopes y controles vs. la clasificación a partir de la longitud axial.....99
- **Tabla 60:** resultado del análisis de correlación entre las variables clínicas y biométricas y las bioquímicas.....100
- **Tabla 61:** resultado del análisis de correlación entre patología miópica y los factores bioquímicos.....106

ÍNDICE DE IMÁGENES:

- **Imagen 1:** clasificación fundoscópica de los estafilomas posteriores según Curtin.....24
- **Imagen 2:** clasificación por reconstrucción 3D de Resonancia Magnética de Alta resolución según Ohno-Matsui.....25
- **Imagen 3:** clasificación ecográfica de los estafilomas posteriores según Macarro.....26
- **Imagen 4:** retinografías de campo amplio de Atrofia corioretinianas relacionadas con la alta miopía.....31
- **Imagen 5:** retinografía y Autofluorescencia de pacientes altos miopes demostrando una Mancha de Fuchs (Imágenes A y B) y una Estría de Laca (Imágenes C y D).....32
- **Imagen 6:** tomografía de Coherencia Óptica, de pacientes altos miopes, demostrando esquisis retiniana interna y externa (imagen A), estafiloma posterior (imagen B), y membrana neovascular miópica (Imagen C).....33
- **Imagen 7:** tomografía de Coherencia Óptica indicando las capas anatómicas de la retina sana en la zona macular.....38
- **Imagen 8:** tomografía de coherencia óptica ilustrando los límites definidos para la medición de los valores usados en el cálculo del índice retiniano.....55

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

- **Gráfico 1:** diagrama de cajas representando la distribución de la variable edad en los tres grupos de la muestra.....79
- **Gráfico 2:** diagrama de cajas representando la distribución de las variables BCVApre y BCVApost en los tres grupos de la muestra.....80
- **Gráfico 3:** diagrama de cajas representando la distribución de las variables K1 y K2 en los 3 grupos de la muestra.....82
- **Gráfico 4:** diagrama de cajas representando la distribución de las variables espesor coroideo, espesor retiniano interno y espesor retiniano externo en los tres grupos de la muestra.....83
- **Gráfico 5:** diagrama de barras representando la incidencia de cambios patológicos en el fondo de ojo para los 3 grupos de la muestra.....85
- **Gráfico 6:** diagrama de cajas representando la distribución de la variable IL-6 en los tres grupos de la muestra.....87
- **Gráfico 7:** diagrama de cajas representando la distribución de la variable PCR en los tres grupos de la muestra.....88
- **Gráfico 8:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables IL8 y BCVApre.....101
- **Gráfico 9:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables IL8 y espesor macular.....102
- **Gráfico 10:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables SCF y células endoteliales.....102
- **Gráfico 11:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables SCF y espesor macular.....103
- **Gráfico 12:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables proteína C reactiva y longitud axial..103
- **Gráfico 13:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables proteína C reactiva y espesor coroideo.....104

- **Gráfico 14:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables proteína C reactiva y equivalente esférico.....104
- **Gráfico 15:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables proteína C reactiva y espesor retiniano interno.....105
- **Gráfico 16:** diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la relación entre las variables proteína C reactiva y espesor retiniano total.....105
- **Gráfico 17:** diagrama de cajas ilustrando la distribución de la variable IL-6 en los diferentes tipos de atrofia peripapilar.....106

ABREVIATURAS:

- **AC:** Profundidad de Cámara Anterior
- **AM:** Altos Miopes
- **BCVA:** mejor agudeza visual corregida
- **BCVA pre:** Mejor Agudeza Visual Corregida Preoperatoria
- **BCVA post:** Mejor Agudeza Visual Corregida Postoperatoria
- **BM:** Bajos Miopes
- **CRP:** Proteína C reactiva
- **DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad
- **Dp:** Dioptrías
- **DP:** Diámetros Papilares
- **EDI:** Imagen Profunda Mejorada
- **EE:** Equivalente Esférico
- **EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina
- **HDMR:** Resonancia Magnética de Alta Resolución
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **IS:** Segmento Interno de los Fotorreceptores
- **KW:** test de Kruskal Wallis
- **LA:** Longitud Axial
- **MF:** miopía fisiológica
- **MNV:** Membrana Neovascular
- **MP:** miopía patológica
- **MW:** test de Mann Whitney
- **OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica
- **OR:** Cociente de Probabilidades (Odds-Ratio)
- **OS:** Segmentos Externos de los Fotorreceptores
- **SCF:** Factor derivado de Células Madres
- **SD:** Desviación Estándar
- **SS:** Escaneo por Barrido
- **VEGF:** Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Miopía: concepto y definición:

La palabra *ametropía*, derivada del griego, y cuya traducción etimológica sería “vista irregular”, hace referencia al estado refractivo en el que los rayos de luz que entran en el ojo no confluyen precisamente sobre la retina, dando origen a imágenes poco nítidas, que incluso pueden llegar a ser imposibles de reconocer. Las dos principales formas de ametropía son la hipermetropía, que puede entenderse como la falta relativa de potencia dióptrica del ojo para una dada longitud axial (distancia entre la cara anterior de la córnea y la retina), de modo que las imágenes se forman por detrás de la retina, y la miopía, donde ocurre la situación inversa, es decir, existe un aumento relativo de la potencia dióptrica del ojo para una determinada longitud axial, de modo que la imagen se forma por delante de la retina. El astigmatismo a su vez consiste en una variación del estado refractivo del ojo en diferentes meridianos, lo que da origen a más de un punto de convergencia de los rayos de luz, siendo a su vez clasificado como hipermetrópico si todos los puntos de convergencia están por detrás de la retina, miópico si están por delante y mixto si están a ambos lados.

El término “miopía”, fue acuñado por primera vez por Galeno entre 138-201 a.C., su traducción etimológica sería “ojos cerrados” u “ojos guiñados”, haciendo alusión al aspecto típico que adquieren los pacientes miopes, sin corrección, al intentar mejorar su agudeza visual cerrando los párpados para generar un efecto estenopeico¹. El principal síntoma visual de la miopía es por lo tanto la dificultad para ver con nitidez a distancias lejanas, y podríamos definirla como aquella situación en la que el poder dióptrico ocular en reposo es superior al necesario para una dada longitud axial, ya sea por un aumento intrínseco de la potencia de las lentes oculares o por una elongación anormal del ojo. Sin embargo, y como se expondrá más adelante, la patología miópica engloba una serie de alteraciones anatómicas y funcionales complejas, capaces de mermar la agudeza visual por muchos otros mecanismos aparte del refractivo. La principal forma de cuantificar la miopía es a través de la potencia de la lente divergente necesaria para llevar la imagen a la

retina, expresada en dioptrías (Dp), que se obtienen del cálculo del equivalente esférico (ES), que consiste en la suma aritmética de la esfera más la mitad del cilindro². La mayoría de los estudios epidemiológicos consideran miopes, a ojos cuyos valores son inferiores a -0,50 o -1. Si bien este sistema es el más extendido, en la práctica clínica habitual, se ha demostrado insuficiente en el momento de categorizar a un grupo de pacientes cuyo espectro fenotípico varía enormemente a medida que aumenta el grado de miopía. De esta manera, pacientes con errores refractivos similares pueden o no presentar alteraciones anatómicas que alejan la morfología del ojo de su estado fisiológico, sin que este sistema taxonómico pueda necesariamente discriminar entre ambos. Esta condición ha dado lugar a numerosos sistemas de clasificación de la miopía que, si bien pueden ser complementarios entre sí, no son suficientes de forma aislada³.

1.2. Clasificación:

En la mayoría de los textos, la miopía se divide en fisiológica (o escolar) y patológica (o degenerativa), atendiendo a criterios anatómicos, funcionales, biométricos y evolutivos.

- **Miopía Fisiológica (MF):** la miopía fisiológica, también conocida como escolar o simple, ocurre cuando hay un desarrollo normal de las estructuras refractivas del globo ocular, pero con un poder refractivo inapropiado para la longitud axial. Este error refractivo es habitualmente bajo (menor que -6Dp, por convención), y suele desarrollarse a partir de la infancia o adolescencia temprana⁴. Este tipo de miopía tiene su progresión principalmente a lo largo de la adolescencia, alcanzando una estabilización lenta durante la segunda década de vida. Menos frecuentemente, puede haber un segundo pico de progresión a finales de la segunda década de vida, inicio de la tercera⁵. Pero quizás la principal característica distintiva entre la miopía fisiológica respecto a la patológica, a parte de su historia natural, sea la ausencia del desarrollo de alteraciones anatómicas en la retina y coroides, características de la miopía patológica.

- **Miopía Patológica (MP):** hace referencia a un grupo de pacientes donde el desarrollo de la patología empieza desde la infancia temprana, cursando con una progresión acentuada hasta alcanzar errores refractivos muy elevados⁶. Sin embargo, la definición y graduación de la MP no es uniforme, así, Duke-Elder la define como aquella miopía que presenta cambios degenerativos especialmente en polo posterior⁴, mientras Tokoro la define como aquella miopía causada por la elongación patológica en la longitud axial del ojo⁷. Una definición más específica sería la de retinopatía miópica, que incluyen todas las alteraciones coriorretinianas derivadas de la elongación axial exacerbada del ojo. En el Blue Mountain Eye Study, se incluyeron en este grupo de alteraciones, las estrías de laca, estafilomas, manchas de Fuchs, atrofia coriorretiniana, atrofia peripapilar Beta, inclinación de la papila óptica y el signo de la “T”, que corresponde a la bifurcación de los vasos retinianos centrales asociado con la eversión del disco óptico en la retinopatía miópica⁸. Si bien parece claro que existe una relación entre la elongación axial, o el aumento del defecto refractivo y la aparición de dichas lesiones, la naturaleza exacta de estas relaciones aun no es del todo conocida, en este sentido, también en el Blue Mountain Eye Study, la prevalencia de alteraciones compatibles con retinopatía miópica en 3.654 pacientes mayores de 49 años fue del 0,3% en pacientes con ES > -1.00Dp, 0.7% para ES entre -1.00 y -2.99 Dp, 3% para ES entre -3.00 y -4.99 Dp, 11.4% para ES entre -5 y -6.99Dp, 28.6% para ES entre -7.00 y -8.99, y de 52% para ES iguales o mayores que -9Dp, insinuando una relación de carácter exponencial entre el error refractivo y la aparición de lesiones corioretinianas⁹. Muchos estudios previos han usado como umbral refractivo para alta miopía valores entre -5.00 y -10.00 Dp, siendo más ampliamente aceptado el valor de -6.00 Dp. Se trata, no obstante, de un valor arbitrario, no existiendo un consenso respecto a la definición clínica más útil¹⁰. Hay que tomar en consideración que, aunque la longitud axial sea el principal determinante del grado de ametropía, las variaciones de ésta, relacionadas con cambios en la córnea y el cristalino, pueden hacer difícil trazar un paralelismo entre el grado de error refractivo y los hallazgos patológicos típicos del ojo con MP. En este sentido, ya en 1970, Curtin y Karlin publican un trabajo en el que estudian la relación entre la elongación

axial del ojo y el hallazgo de alteraciones propias de la MP, encontrando una clara relación para el crecente miópico, con una prevalencia de 0% para LA entre 20-21.4mm, que pasa a 100% para LA iguales o mayores que 28.5mm, la atrofia corioretiniana, con una prevalencia de 1% en LA de hasta 25mm, y 90% en LA superiores, y los estafilomas, con una incidencia de 1.4% para LA de hasta 27mm, y de 71% para LA superiores a 33.5mm¹¹. Es, probablemente, a partir de este trabajo, cuando la mayoría de los textos posteriores establecen valores de LA entre 25-27mm como los puntos de corte para la identificación de la MP. El fundamento de este umbral clasificatorio es el aumento significativo de los cambios anteriormente comentados a partir de dichas LA, siendo estos valores también arbitrarios¹².

- **Clasificación de Ávila:** publicada en 1984, se basa en los hallazgos fundoscópicos del polo posterior para categorizar la miopía magna en 6 estadios progresivos de gravedad¹³:

-M0: exploración compatible con la normalidad

-M1: palidez coroidea y aumento de la teselación (entendida como la transparencia de la vascularización coroidea a través de la retina secundaria una atrofia difusa del EPR)

-M2: hallazgos del estadio M1 asociados a estafiloma

-M3: hallazgos del estadio M2 asociados a presencia de estría de laca

-M4: hallazgos del estadio M3 asociados a presencia de atrofia geográfica

-M5: hallazgos del estadio M4 asociado a la presencia de atrofia geográfica difusa con zonas de exposición escleral.

Algunos autores rechazan dicha escala con el argumento de que no se base en criterios de progresión propiamente dicho, si no en hallazgos patológicos específicos, aun así, se sigue utilizando en la clínica habitual y estudios a la hora clasificar la miopía.

- **Clasificación ATN:** aunque clasificaciones más modernas atiendan al carácter progresivo de los diferentes grados de atrofia en la maculopatía miópica¹⁴, no son suficientes en sí mismas, dado que obvian otros aspectos fundamentales como son la patología traccional o neovascular. En este sentido, en 2018 Ruiz-Medrano et al., propusieron la clasificación ATN que añade a la clasificación la atrofia dichos componentes¹⁵. De esta forma, “A” atendería al grado de atrofia, “T” al componente traccional, y “N” al neovascular, con 4, 5 y 4 grados respectivamente (tabla 1).

Componente Atrófico	Componente Traccional	Componente Neovascular
A0: ausencia de lesiones retinianas	T0: ausencia de esquisis macular	N0: ausencia de neovascularización miópica
A1: fondo atigrado	T1: foveosquisis externa o interna	N1: estrías de laca
A2: atrofia corioretiniana difusa	T2: foveosquisis externa e interna	N2: membrana neovascular activa
A3: atrofia corioretiniana geográfica	T3: desprendimiento foveal	N2s: mancha de Fuchs
A4: atrofia macular completa	T4: agujero macular de espesor completo	
	T5: agujero macular de espesor completo + desprendimiento retiniano	

Tabla 1: Grados de la clasificación ATN traducida del inglés a partir del artículo de Ruiz Medrano¹⁵

1.3. Alteraciones coriorretinianas propias de la MP:

Como ya se ha comentado anteriormente, las alteraciones patológicas en la retina del ojo miope magno son, para muchos autores, hallazgos definitorios de dicha entidad. El alargamiento progresivo del ojo genera un estiramiento de sus diferentes capas que culminan en diferentes alteraciones con variables grados de compromiso visual (tabla 2).

<i>Hallazgos patológicos</i>	<i>Porcentaje del total (%)</i>
Estafiloma posterior	35.4
Estrías de laca	0.6
Manchas de Fuchs	3.2
Neovascularización Coroidea	5.2
Alteraciones del nervio óptico	37.7
Degeneración tipo Lattice	4.9
Degeneración en empedrado	14.3

Tabla 2: prevalencia de los hallazgos patológicos en 308 pacientes con alta miopía sacado de la publicación de Grossniklaus HE et al¹⁶.

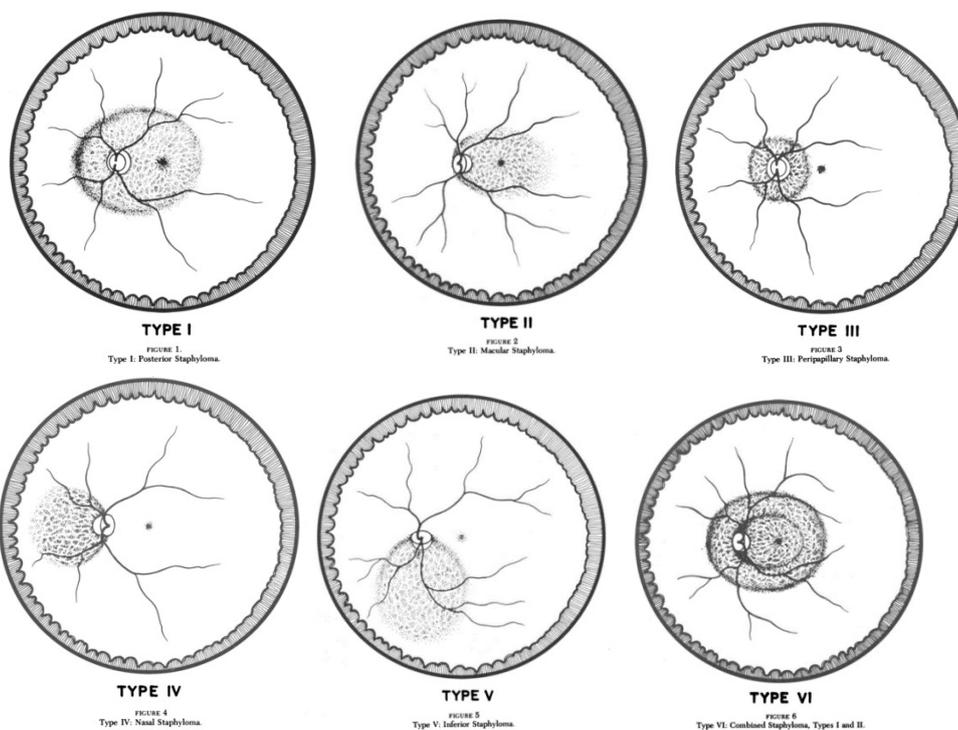
- **Cambios del nervio óptico:** la elongación del ojo en la MP tiene lugar principalmente en el polo posterior, dirección en la que se desplazan los tejidos, de modo que el nervio óptico pasa a estar a una distancia relativa aumentada respecto a las estructuras del polo posterior. Este cambio de las posiciones fisiológicas no sucede de igual manera en todos los tejidos, dando lugar a las típicas zonas de atrofia peripapilar (imagen 4C)¹⁷. Oftalmoscópicamente se visualiza como el crecente miópico, es más frecuente en la zona temporal (hasta 71% de los casos), con prevalencias que llegan a 100% en presencia de otros cambios miópicos como atrofia coriorretiniana, estafilomas, manchas de Fuchs o estrías de laca¹⁰. Estas zonas se han relacionado histopatológicamente, con la

ausencia de epitelio pigmentario de la retina (EPR), denominada “atrofia beta”, y con la ausencia de la membrana de Bruch, llamada de “atrofia gamma”, ambas con prevalencia y extensión directamente proporcionales al aumento de la longitud axial, edad y prevalencia de glaucoma en el caso de la atrofia beta^{18,19,20}. De manera similar, el tamaño de la cabeza del nervio óptico también tiene una relación directa con la longitud axial y error refractivo, especialmente a partir de 26,5mm y -8.00Dp respectivamente^{8,12, 21}, esta alteración se llama macrodisco secundario (o adquirido), en contraste con el macrodisco primario en el que no hay una relación entre el tamaño de la papila y la longitud axial o edad, sino con una disminución del número de células del EPR, células ganglionares, fotorreceptores, y tamaño y número de poros en la lámina cribosa^{22,23}.

- **Estafilomas posteriores:** se definen como una protrusión anormal (ectasia) de la pared del globo ocular con un radio de curvatura inferior al del resto de los tejidos circundantes¹. Fue descrito inicialmente por el anatomista Antonio Scarpa en 2 ojos de cadáver en 1801²⁴, pero no fue hasta finales del siglo XIX cuando Arlt vincula estos hallazgos con la presencia de miopía²⁵. En estas zonas de distensión de la pared posterior del ojo, hay un estiramiento mecánico de la retina neurosensorial, EPR, coroides y nervio óptico, que altera dichas estructuras²⁶, exacerbando los daños observados en el polo posterior de un ojo con MP. De este modo, se observa con mayor frecuencia una disminución de la pigmentación en los límites del estafiloma o la presencia de líquido subretiniano, entre otras anomalías^{27,28}.

En 1977 Curtin publica una serie de 250 pacientes con estafilomas, elaborando una clasificación en función de la localización del estafiloma en el polo posterior, haciendo uso de la visualización estereoscópica del fondo de ojo como técnica más sensible y novedosa que las que se había utilizado hasta entonces; en este trabajo, divide los estafilomas en dos grandes grupos, los estafilomas simples, formados por cinco tipos enumerados de 1 a 5, y los estafilomas compuestos, formados por 5 tipos enumerados de 6 a 10, de los cuales la mayoría correspondían a estafilomas tipo I en combinación con otros estafilomas (imagen 1).

Así, los simples serían: el estafiloma tipo I, que comprendería desde la cara nasal del disco óptico hasta la cara temporal de la mácula, siendo el tipo más frecuente (prevalencia de 76% en su cohorte de estudio), el tipo II desde la papila a macula (sin incluir dichas estructuras), el tipo III circunscrito a la zona peripapilar, siendo el tipo más raro, el tipo IV con disposición nasal a la papila óptica y el tipo V, inferior a esta. Por otro lado, los compuestos serían combinaciones del tipo I con otros tipos de estafiloma, dando lugar a ectasias posteriores muy irregulares: el tipo VI es una combinación del estafiloma tipo I con el II, el tipo VII sería la combinación del tipo I y el tipo III, el tipo VIII caracterizado por un estafiloma tipo I con septaciones nasales, el tipo IX caracterizado por un estafiloma tipo I septado verticalmente, y el tipo X con septaciones abigarradas. En este mismo estudio, Curtin asocia la edad como el principal factor de riesgo para la prevalencia y severidad de los estafilomas, siendo los compuestos más frecuentes a edades más avanzadas, por otro lado, observa que dicha prevalencia no obedece a la misma tendencia en cuanto a LA o cantidad de error refractivo, resaltando lo inapropiado de estos parámetros para la caracterización de la MP²⁹.



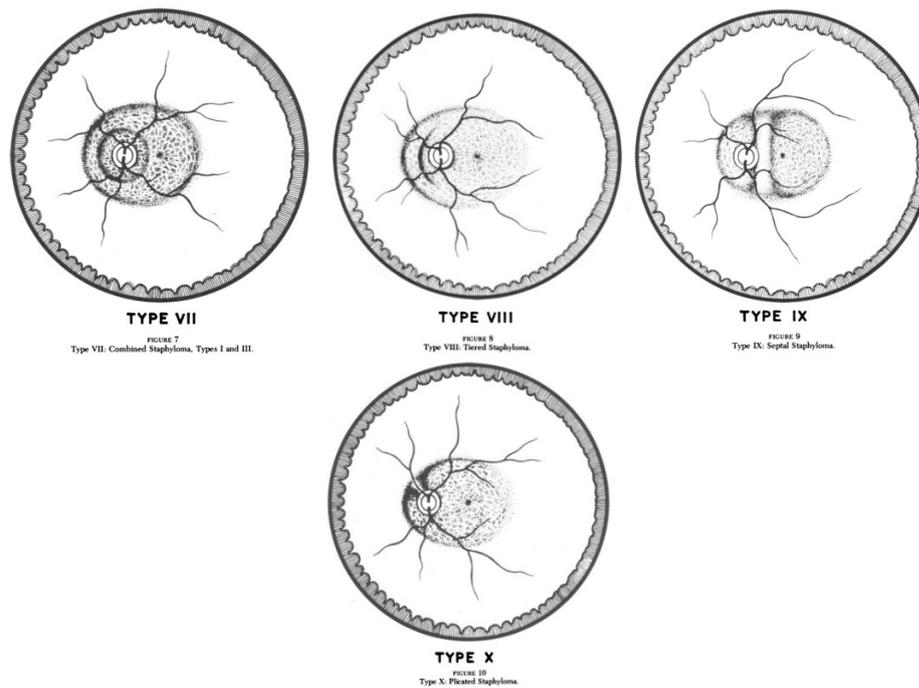


Imagen 1: Esquema de la clasificación de los estafilomas posteriores en la miopía magna propuesta por Curtin en 1977²⁹. Según esta clasificación, los estafilomas I a V son formas simples o aisladas, mientras que los tipos VI a X son combinaciones del estafiloma tipo I con otro estafiloma simple.

Recientemente, se han propuesto otras clasificaciones para los estafilomas, como la de Moriyama et al. basada en la reconstrucción tridimensional a partir de imágenes de ojos obtenidas por resonancia nuclear magnética de alta resolución (3D-HDMR), que simplifica en 4 tipos las ectasias posteriores relacionadas con la miopía, basándose en el aspecto macroscópico de todo el ojo, dichos grupos serían la distorsión nasal, distorsión temporal, forma cilíndrica y forma de tonel³⁰. Por otro lado, Ohno-Matsui y su grupo proponen una clasificación simplificada atendiendo a la extensión de la ectasia en 6 tipos: macular amplio, macular restringido, peripapilar, nasal, inferior y otros (imagen 2); usando para la clasificación, la 3D-HDMR en conjunto con la retinografía de campo amplio³¹.

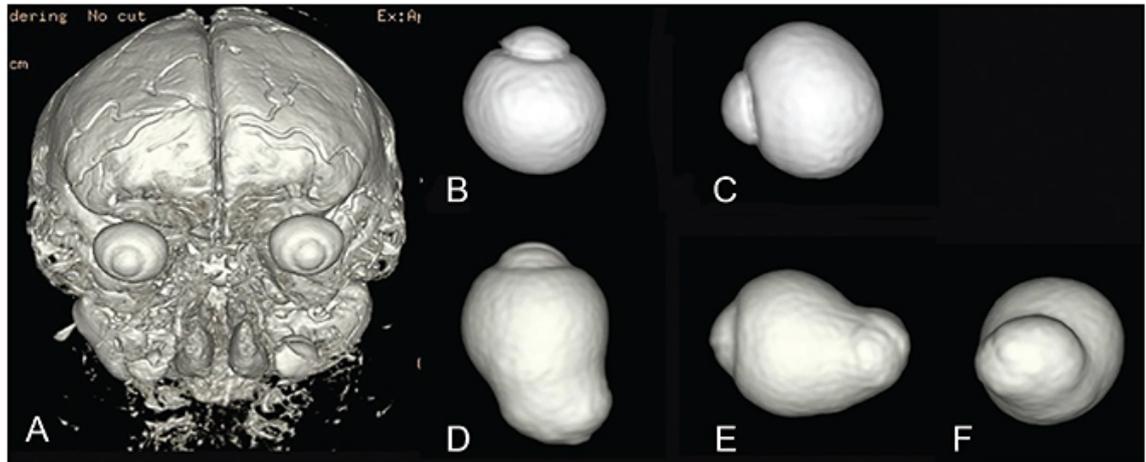


Imagen 2: Imagen sacada del artículo de Ohno-Matsui³¹: A. se obtuvieron imágenes mediante reconstrucción 3D usando 3D-HDMR ponderada en T2; B-C. muestran imágenes reconstruidas de un ojo emélope, visto desde abajo (B) y desde nasal (C). El ojo emélope es esférico y simétrico; D-F. reconstrucción 3D de ojos con miopía magna y estafilomas, vistos desde inferior (D), nasal (E) y posterior (F).

Finalmente, Steild y Pruett³² utilizaron la ecografía, midiendo los estafilomas desde la porción inferior del nervio óptico a la parte más profunda de la ectasia, para clasificarlos en:

- Grado 0: curva ectásica suave, imposible de cuantificar
- Grado 1: profundidad de 2mm o menos
- Grado 2: profundidad mayor que 2mm y menor que 4m
- Grado 3: profundidad mayor que 4mm y menor que 6mm
- Grado 4: profundidad mayor que 6m

Utilizando el mismo método diagnóstico, Macarro A. et al.³³ estudiaron 29 pacientes con estafilomas posteriores clasificándolos en 4 grupos según las estructuras posteriores afectadas (imagen 3):

- Tipo 1 (34.48% de la muestra): afectación aislada del polo posterior
- Tipo 2 (48.28% de la muestra): afecta al polo posterior y cabeza del nervio óptico
- Tipo 3 (13.79% de la muestra): estafiloma circunscrito a la zona peripapilar
- Tipo 4 (3.45% de la muestra): similar al anterior, pero con una afectación que se extiende más allá de las arcadas vasculares.

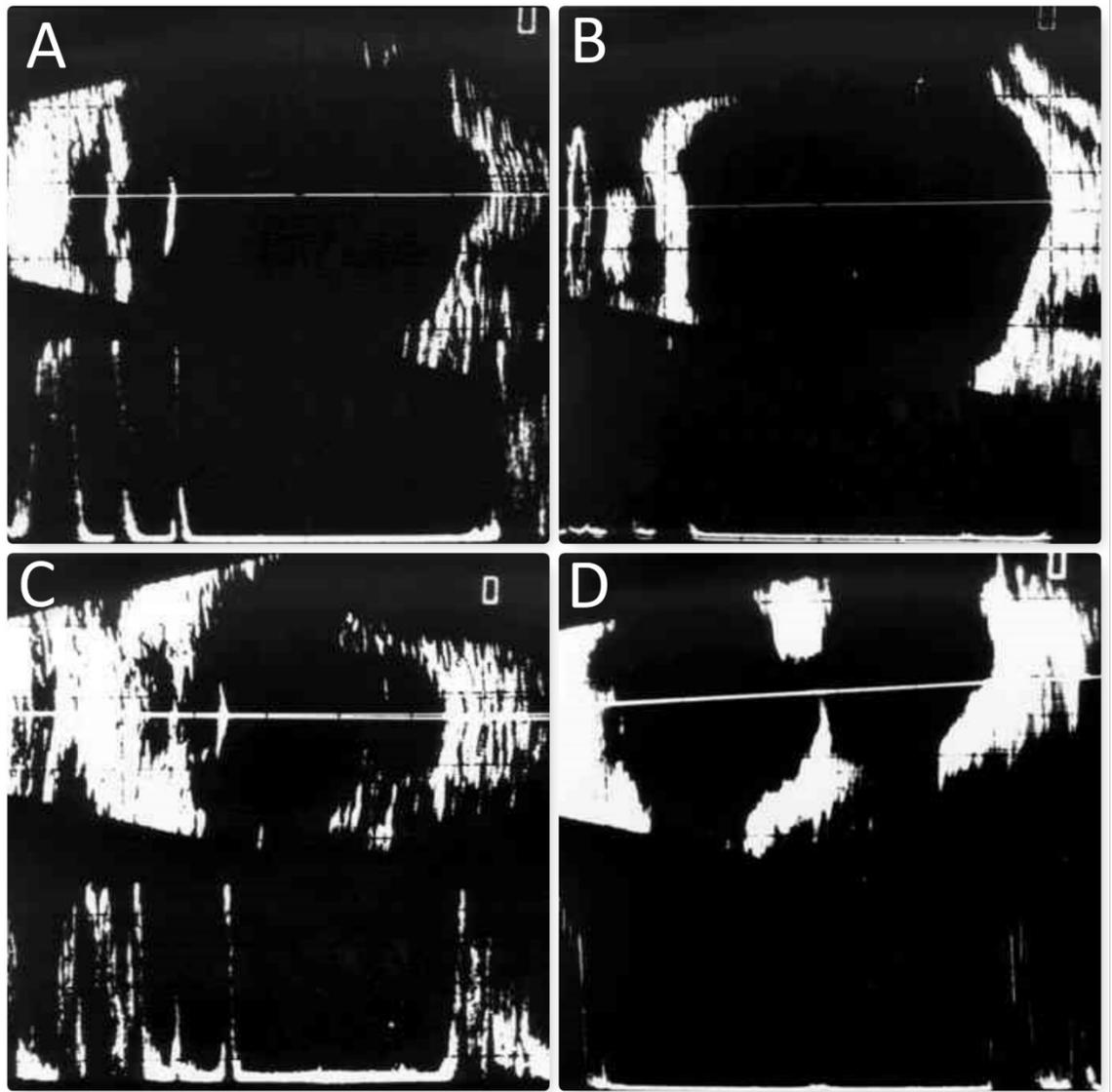


Imagen 3: ecográficas del trabajo de Macarro et al.³³, donde se aprecian cortes longitudinales de los 4 tipos de estafiloma descritos. La imagen A corresponde al tipo I, la B al tipo II, la C al tipo III y la D al tipo IV.

Sin embargo, los costes y baja disponibilidad de las pruebas diagnósticas necesarias para estas clasificaciones, las hacen poco prácticas, lo que justifica la persistencia del protagonismo de la clasificación de Curtin, a pesar de que se conoce que es, potencialmente insuficiente para la caracterización detallada de todos los estafilomas.

- **Estrías de Laca:** son el resultado de una disrupción de la membrana de Bruch, probablemente causada por su menor distensibilidad respecto a la esclera en el proceso de elongación del ojo miópico³⁴. Suelen tener lugar en el polo posterior, observándose clínicamente como una línea subretiniana blanco-amarillenta irregular, frecuentemente asociada a hemorragias o membranas neovasculares (imagen 5 C-D)³⁵. Habitualmente se clasifican como lineales o ramificadas, y en su patrón de progresión se distinguen 3 formas distintas: elongación, ramificación, o progresión en puente; siendo los dos últimos patrones los que más frecuentemente se asocian al desarrollo de MNV³⁶. Son más frecuentes en varones y a menor edad³⁷, con una prevalencia entre 2-4% en ojos con MP³⁸, estando esta incidencia relacionada con la LA¹¹. En la angiografía fluoresceínica, se observan como una zona hiperfluorescente sin extravasación, que corresponde a un efecto ventana, en el estudio de autofluorescencia como una zona hipoautofluorescente por la pérdida de lipofuscina sobre la zona lesionada, y en la angiografía con verde de indocianina se observa como una zona de hipocianescencia³⁹. Al comunicar la coriocapilar con el espacio subretiniano, las estrías de laca conforman un medio de aparición y propagación de las membranas neovasculares miópicas en hasta un 29.4%, siendo por lo tanto un importante factor de riesgo para esta complicación³⁷.
- **Atrofia coriorretiniana:** se detecta como un aumento de la visualización de la circulación coroidea. Es consecuencia de la pérdida progresiva del complejo EPR/membrana de Bruch, por oclusión de la coriocapilar y debida al subsecuente déficit de aporte nutricional a los tejidos suprayacentes^{1,40}. Es la alteración más prevalente en el fondo de ojo de los altos miopes, con una incidencia que varía entre 5 a 90%, aumentando con la edad y la LA¹¹, siendo usada por algunos autores, incluso como criterio definitorio de MP²⁶. Se distinguen dos tipos de atrofia según su aspecto funduscópico:

- **Atrofia Coriorretiniana difusa:** se observa como lesiones blanco-amarillentas de límites pobremente distinguibles, que normalmente empieza desde zonas peripapilares para progresivamente extenderse al polo posterior (imagen 4A). Recientemente se ha descrito que su presencia en edad pediátrica podría ser un factor predictor del desarrollo de MP en la edad adulta²⁶, estando además asociada a una incidencia de aproximadamente 4% de desarrollo de membranas neovasculares³⁷.

- **Atrofia Geográfica:** parches de atrofia blanco-grisácea de límites netos que se definen anatomopatológicamente como una ausencia completa de coriocapilar que puede progresar a una ausencia también del EPR y retina neurosensorial suprayacente, dejando la esclera desnuda en estadios más avanzados (Imagen 4B). La incidencia de MNV asociadas a este tipo de atrofia asciende a aproximadamente un 30%, y a causa de la elasticidad inherente de la membrana de Bruchs, una vez aparece, tiene tendencia a expandirse³⁷.

- **Neovascularización coroidea (NVC):** la miopía patológica es la primera causa de desarrollo de MNV en menores de 50 años y la segunda causa más frecuente después de la degeneración macular asociada a la edad⁴¹. Es la principal causa de pérdida visual irreversible en los pacientes con MP, con una incidencia que varía de 5-10%³⁵. Es también, el origen más frecuente de pérdida irreversible de agudeza visual en la población miope asiática, siendo responsable de una importante disminución de la calidad de vida, lo que genera un impacto socioeconómico no despreciable, dado que afecta mayormente a población a partir de la cuarta década de vida⁴². Se observa como una lesión grisácea subretiniana de límites hiperpigmentados, cuyos principales factores de riesgo son las estrías de laca y el adelgazamiento de la coroides y EPR⁴³. Se presentan como lesiones predominantemente clásicas en la angiografía fluoresceínica

(hiperfluorescencia temprana bien definida seguida de extravasación progresiva hacia tiempos tardíos), lo que revela una posición anterior al EPR, siendo clasificada mediante OCT como lesiones tipo 2 en su mayoría (en contraste con las de tipo 1 que en la angiografía fluoresceínica se presentan con límites mal definidos revelando en la OCT una posición inferior al EPR) (imagen 6C)⁴⁴. Se distinguen tres etapas evolutivas en su historia natural: remisión espontánea, recidivas y finalmente cambios cicatriciales que son los responsables del deterioro irreversible y, muchas veces, severo de la agudeza visual en estos pacientes⁴⁵. Las principales terapias propuestas para estas lesiones actualmente son la terapia fotodinámica y el uso de anti-VEGF, habiéndose demostrado este último más efectivo en cuanto a ganancia de agudeza visual⁴⁶.

- **Manchas de Föster-Fuchs:** en 1901 Ernest Fuchs describe unas lesiones pigmentadas y pequeñas, de color marrón, verdusco o rojizo en el fondo de ojo de pacientes con MP, y posteriormente Carl Föster asocia este hallazgo a la presencia de membranas neovasculares (MNV) en este grupo de pacientes. Se trata de reacciones cicatriciales, fundamentalmente por parte del epitelio pigmentario de la retina, tras la degeneración causada por una MNV miópica (imagen 5A-B)³⁵.
- **Maculopatía traccional miópica:** en 1958 Phillips describió por primera vez la presencia de desprendimientos de retina en el polo posterior sin agujero macular asociado, en pacientes altos miopes⁴⁷, posteriormente, en 1999 con la llegada de la OCT, Takano y Kishi publican una serie de casos sugiriendo la foveosquiasis como una alteración precursora de estos desprendimientos del polo posterior, estando ésta estrechamente relacionada con la presencia de estafilomas posteriores (imagen 6B)⁴⁸. Finalmente, Panozzo y Mercanti, en 2004 acuñan el término “maculopatía traccional miópica” para referirse a una serie de cambios anatómicos del polo posterior de altos miopes, asociados a la presencia de estafilomas posteriores, y cuyo principal factor etiopatogénico común es la tracción vitreoretiniana⁴⁹. A pesar de tener una causa multifactorial, el origen de dicha tracción surge de la discordancia entre la extensión de la retina interna

y la del estafiloma, que asociado a un desprendimiento parcial de la hialoides posterior, producen una combinación de tracciones axiales (o centrifugas) y tangenciales que dan lugar a las alteraciones ya comentadas^{49,50}.

La foveosquiasis es la alteración más frecuente dentro de este espectro de cambios, con una incidencia que varía entre 9-34% según las series, siendo especialmente frecuentes a LA mayores que 28mm y prácticamente siempre asociado a la presencia de esfiloma^{49,51,52}. En estadios precoces puede pasar desapercibida en la exploración del polo posterior, debido a los cambios degenerativos presentes en los altos miopes, por lo que se recomienda el seguimiento mediante OCT de estos pacientes. En la OCT se observará un aumento del espesor retiniano limitado a la extensión del estafiloma, con aspecto quístico, que separa la retina interna y externa a través de estructuras columnares que corresponden a fotorreceptores, fibras de Henle y células de Müller⁵¹. La foveosquiasis puede mantenerse estable anatómica y visualmente en un 31 a 84.5% de los casos. Pueden tener lugar variaciones del espesor retiniano sin repercusión funcional apreciable. Sin embargo, en hasta un 44% de los casos se observa una evolución al desprendimiento foveal, de los cuales hasta un 67% da lugar a un agujero macular de espesor completo que sí afecta de forma significativa la agudeza visual^{51,53,54}. En los casos sintomáticos, y en los que se haya demostrado progresión, la vitrectomía vía pars plana es la técnica quirúrgica más popular, siendo eficaz para la estabilidad funcional y clínica de la foveosquiasis⁵⁵. No obstante, tiene un cierto riesgo de desarrollo de agujero macular inducido/precipitado por la cirugía, que limita las indicaciones de la técnica. Aunque el agujero macular miópico primario o tras cirugía de foveosquiasis tiene tratamiento quirúrgico, las tasas de cierre varían entre 25%-100%^{56,57,58}. En este sentido, la asociación de técnicas más novedosas como la indentación macular asociada a la vitrectomía consiguen buenos resultados anatómicos y funcionales tanto para la foveosquiasis como para los agujeros maculares y desprendimientos foveales, con tasas de resolución de hasta 80-100%⁵⁹.

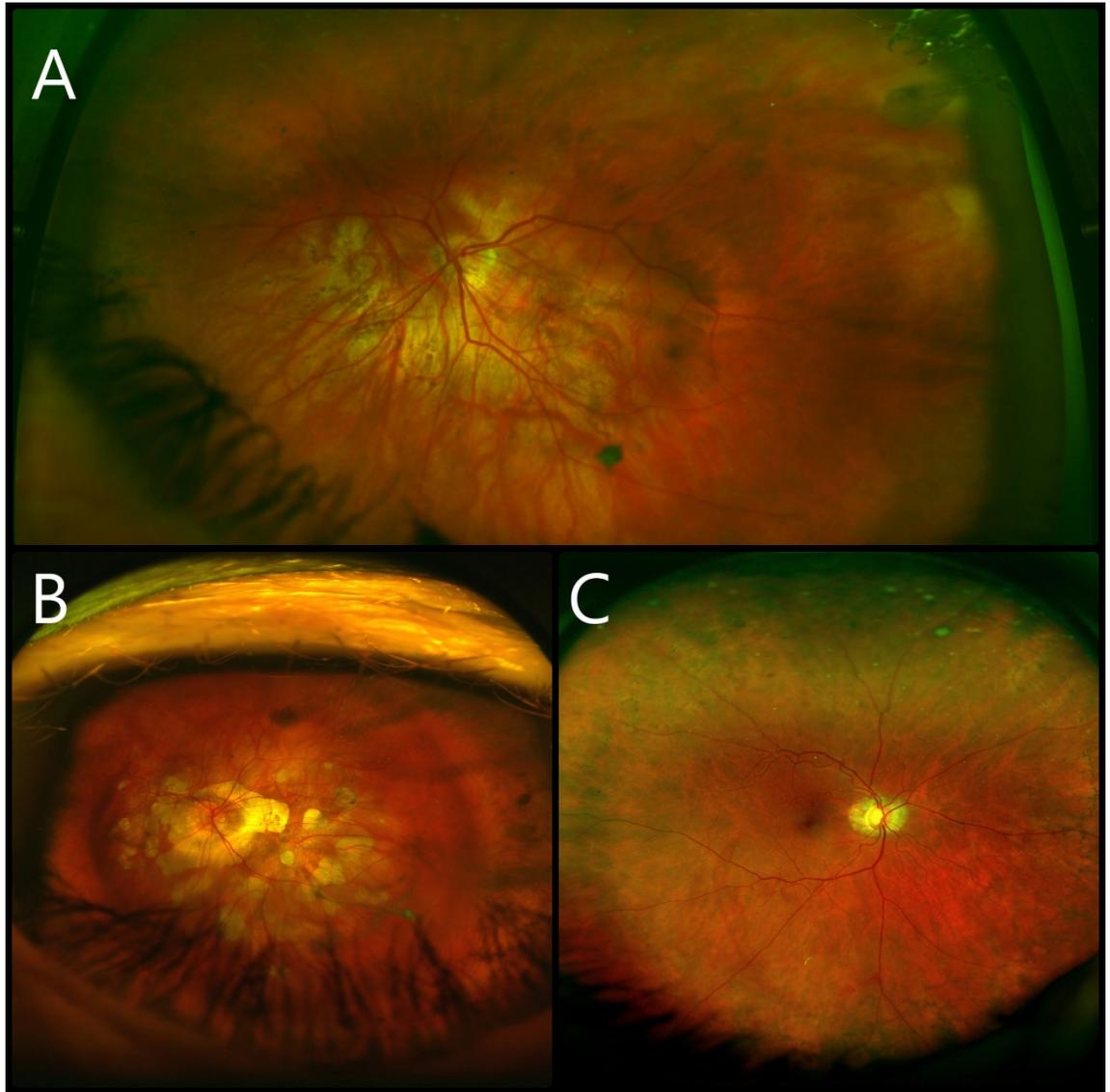


Imagen 4: Atrofias coriorretinianas relacionadas con el alta miopía (imágenes de pacientes de la muestra del estudio): en la imagen A se observa una atrofia difusa, más prominente en polo posterior, que transparenta los vasos coroideos; La imagen B muestra la atrofia geográfica, con límites netos, zonas de confluencia, y que también se distribuyen principalmente sobre polo posterior; La imagen C muestra la típica imagen de atrofia peripapilar, en este caso alrededor de toda la circunferencia del nervio óptico.

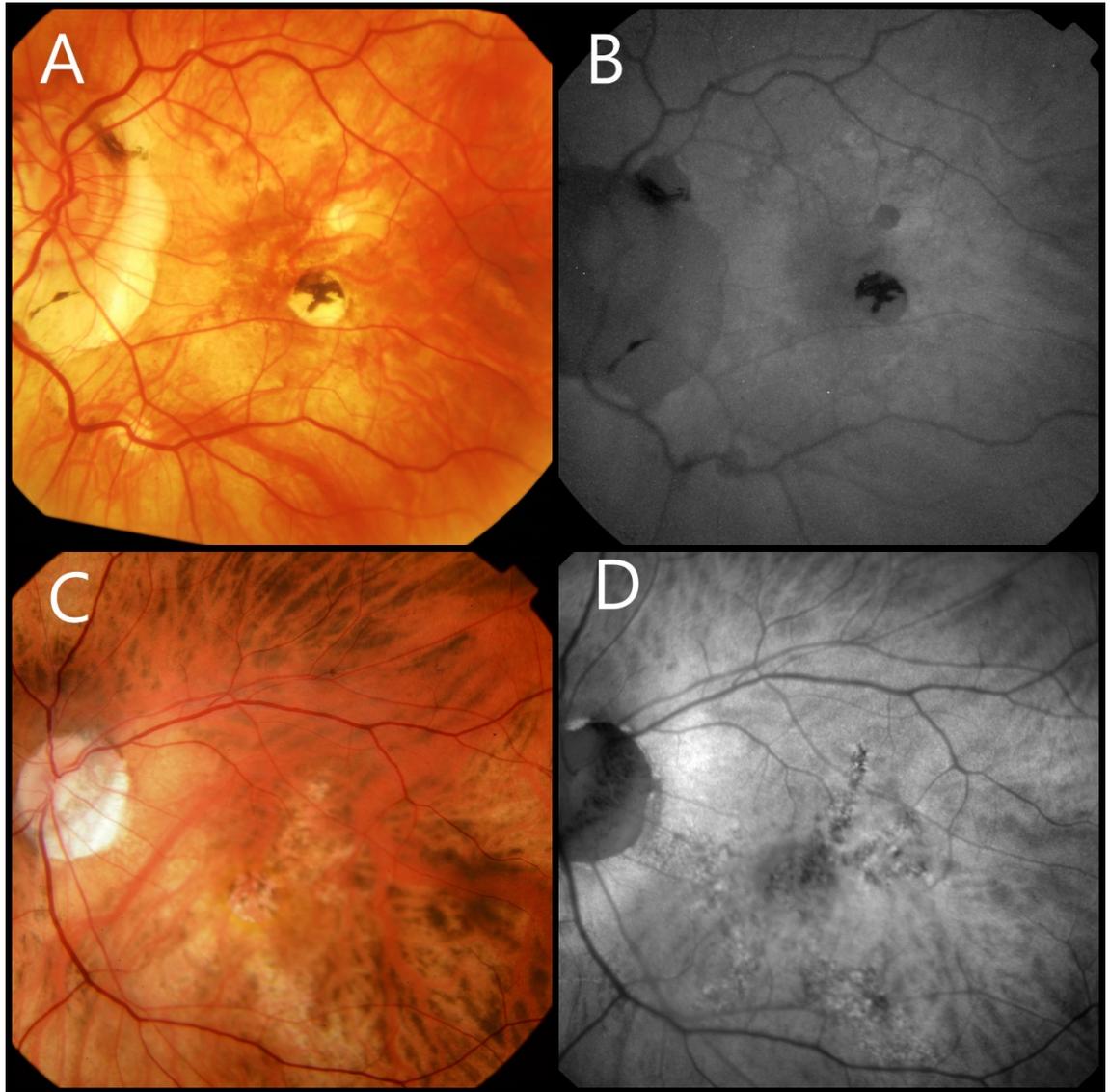


Imagen 5: Las imágenes A y B corresponden a la retinografía y autofluorescencia respectivamente de un paciente alto miope con una mancha de Fuchs en la zona macular. Nótese la lesión pigmentada rodeada por una zona de atrofia que se observa como una hipoautofluorescencia por bloqueo rodeada por una zona menos intensa de hipoautofluorescencia que corresponde a la atrofia de la retina y EPR adyacentes; Las imágenes C y D corresponden a la retinografía y autofluorescencia respectivamente, de un paciente alto miope con una estría de laca en polo posterior, donde se observa una mayor transparencia de la coroides secundaria a la ruptura del complejo epr/membrana de Bruchs que se observa como una zona hipoautofluorescente con la misma distribución que la observada en la retinografía.

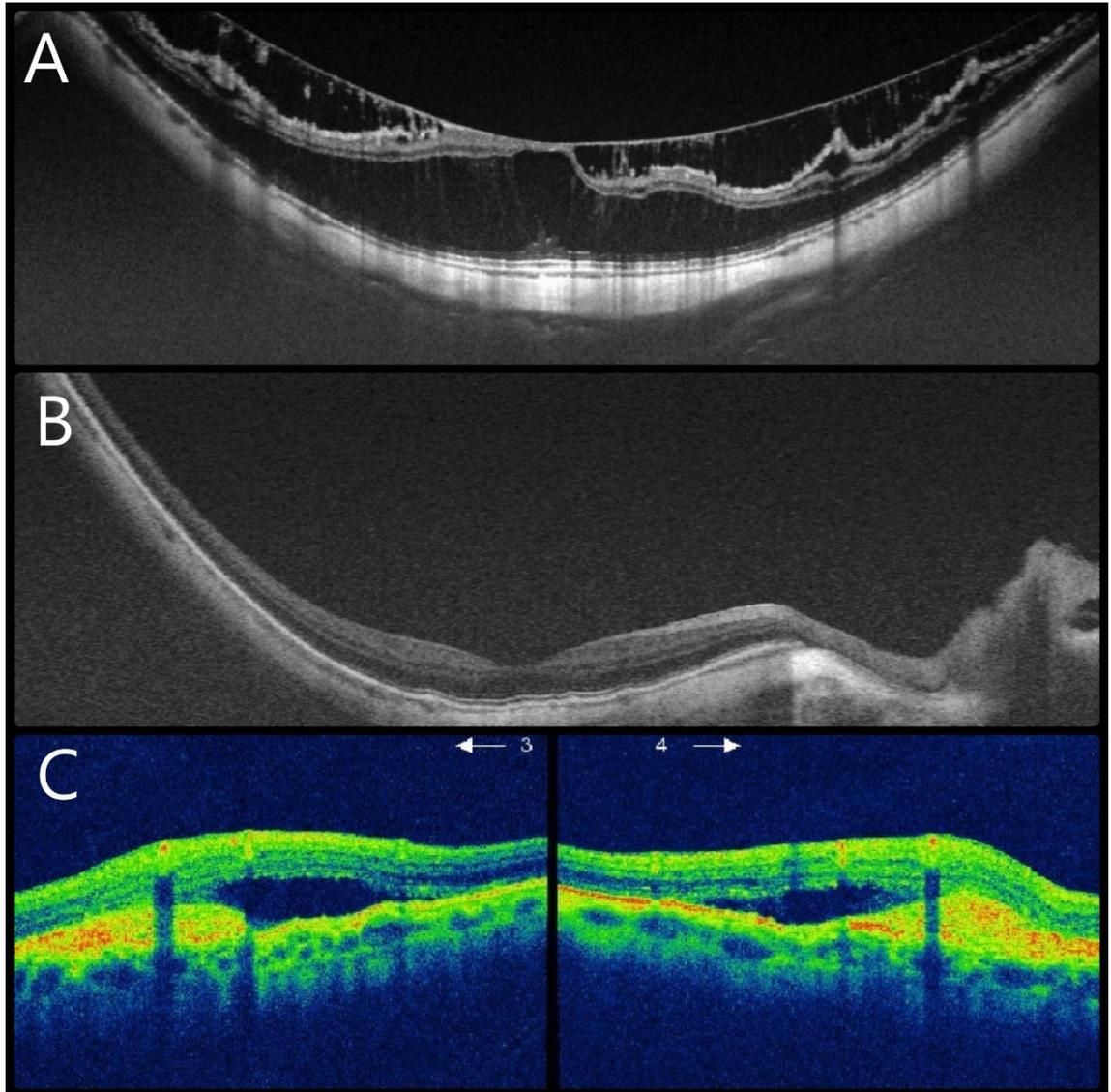


Imagen 6: A: imagen de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de una foveosquisis en un paciente miope alto de la muestra de estudio. Nótese la separación de las capas internas y externas de la retina neurosensorial conectadas por estructuras lineales; B: imagen de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de un estafiloma englobando la mácula de un alto miope de la muestra, que se observa como una pronunciada prominencia del polo posterior; C: imagen de tomografía óptica de dominio temporal de un paciente con una membrana neovascular miópica que se observa como un depósito hiperreflectivo por debajo de la retina neurosensorial, asociado a desprendimiento seroso del neuroepitelio (zona hiporreflectiva).

1.4. Epidemiología e impacto en la salud:

Las ametropías no corregidas conforman la principal causa de disminución de la agudeza visual (definida como una agudeza visual menor que 6/18 por la organización mundial de la salud) en todo el mundo, siendo la segunda causa más importante de ceguera después de la catarata. En 2004 se ha estimado un número de aproximadamente 153 millones de personas afectas, de las cuales 8 millones serían legalmente ciegas⁶⁰, representando un coste económico global de aproximadamente 268.8 billones de dólares por año⁶¹. La miopía es la alteración ocular más prevalente de todas, con una incidencia y prevalencia creciente, aumentando en 2/3 cuando comparamos los períodos de 1971-1972 y 1999-2004⁶², y con una prevalencia de entre 25-30% para los Estados Unidos y Europa^{63,64}, que alcanza cifras epidémicas en países del este asiático donde la prevalencia oscila entre 85-90%⁶⁵. Es importante destacar la prevalencia de la MP entre el grupo de miopes, dada la mayor comorbilidad asociada, que aumenta significativamente el riesgo de pérdida visual irreversible, como el glaucoma, con una odds ratio (OR) de 3.3 respecto a los bajos miopes, la catarata nuclear y capsular posterior, con OR de 2.81 y 1.93 respectivamente, el desprendimiento de retina o la neovascularización coroidea^{66,67,68}. De esta manera, se ha estimado una prevalencia global de la MP de aproximadamente 2.7% entre 1995-2000, con una previsión de progresión a 9.8% en 2050, que correspondería a casi 1 billón de personas afectadas en todo el mundo⁶⁹. Por otro lado, importantes variaciones han sido descritas en cuanto a la prevalencia de la MP, así, un estudio en Singapur ha estimado prevalencias de 9.1% en chinos, 4.1% en Indios, 3.9% en Malauís⁷⁰, mientras en el Baltimore Eye Study, se observó una prevalencia de 1.4% en negros por encima de los 40 años⁶⁷, y de 3% en blancos y 2.4% en hispanos entre 49-97 años de edad⁷¹. Si bien el componente genético parece ocupar un papel importante en el desarrollo de la MP, no parece suficiente para explicar la heterogeneidad en la prevalencia y la tendencia progresivamente creciente observada en diferentes estudios. De esta forma, se han atribuidos factores ambientales que podrían estar relacionados con el desarrollo de la miopía, como sistemas educacionales de alta demanda, especialmente a edades precoces, observado en Singapur, Corea, Taiwán y China, o la exposición prolongada a

dispositivos electrónicos, exposición a la luz relacionada con el menor tiempo empleado en actividades al aire libre, e incluso cambios en la dieta^{72,73,74,75}.

1.5. Teorías etiopatogénicas:

A edades tempranas, la distribución normal del estado refractivo del sistema óptico ocular tiene una media alrededor de la hipermetropía⁷⁶, en los primeros 2 años de vida, esta distribución normal se estrecha alrededor de la media formando una distribución leptocúrtica gracias a la disminución de la miopía y de la alta hipermetropía^{77,78}. Estos cambios se producen fundamentalmente por una disminución del poder refractivo de la córnea y del cristalino, asociados al aumento de la LA⁷⁹. Una vez estabilizados los cambios corneales, el aumento de la LA puede progresar incluso hasta la segunda década de la vida, estando este crecimiento condicionado por factores genéticos, habiéndose demostrado, por un lado, una elevada heredabilidad entre miembros de la misma familia y en estudios de gemelos⁸⁰, y por otro, hasta 40 locis genéticos relacionados con el desarrollo de la miopía⁸¹. También se han descrito diferentes factores ambientales a los que se encuentra expuesto el individuo, como condicionantes del desarrollo de la miopía^{82,83}, lo que posiblemente justifique las discrepancias en cuanto a la prevalencia de la miopía observada alrededor del mundo, como ya se ha comentado anteriormente^{70,71,72,73,74}.

Factores de riesgo para el desarrollo de miopía:

- **Etnia:** en un estudio poblacional transversal llevado a cabo en Estados Unidos con niños preescolares de 6 a 72 meses, se ha observado una prevalencia de miopía de 1.2% en la población blanca no hispanica, 3.7% en hispanicos, 3.98% en asiáticos y 6.6% en afroamericanos^{84,85}. A edades escolares, esta diferencia de prevalencia se hace todavía más acentuada, en un estudio transversal australiano que incluyó niños en edad escolar, se ha encontrado una prevalencia de 42.7% y 59.1% para edades de 12 y 17 años respectivamente en niños asiáticos, mientras que para la población caucásica europea la prevalencia fue de 8.3% y 17.7% para las mismas edades⁸⁶, señalando la importancia del factor ambiental a pesar de las diferencias entre las prevalencias en diferentes etnias.

- **Heredabilidad familiar:** aparentemente, la miopía parece ser más prevalente en aquellos individuos con padres miopes, así, Mutti et al. han reportado una prevalencia de miopía de 6.3% en niños de edad escolar de 13.7 ± 0.5 años con padres emétopes, 18.2% para aquellos en que al menos uno de los progenitores era miope y 32.9% para niños con ambos progenitores miopes⁸⁷. Una tendencia similar se ha observado en un estudio poblacional realizado en Australia con niños de 12 años, ajustando los factores demográficos y ambientales⁸⁸.
- **Factores socioeconómicos:** en diferentes estudios poblacionales, se ha demostrado un aumento relativo de la prevalencia de miopía en poblaciones con mayor nivel educacional, mejores condiciones de vivienda, ingresos, y ocupaciones que requieren mayor esfuerzo visual cercano, mismo cuando se han ajustado estos parámetros en cuanto a edad y género^{89,90,91}.
- **Esfuerzo visual cercano y actividad al aire libre:** actividades como el uso de ordenadores, videojuegos, lectura y escritura se han postulado como posibles factores de riesgo en la incidencia de miopía. En un estudio de cohortes australiano llevado a cabo en niños de edad escolar, se ha demostrado un nivel de actividad cercana significativamente mayor en aquellos individuos que desarrollaron miopía⁹², así mismo, Woodman et al. han demostrado un aumento de la longitud axial significativamente mayor en individuos con miopía expuestos a trabajos cercanos⁹³. Sin embargo, también se han publicado estudios en los que se ha encontrado una relación débil o ausente entre una mayor carga de trabajo cercano y la incidencia y progresión de miopía, especialmente para aquellas de debut temprano^{78,94,95}. Por otro lado, recientes estudios epidemiológicos han demostrado una posible reducción en la prevalencia de miopía en relación con un mayor tiempo invertido en actividades al aire libre^{96,97}, sin que esté del todo claro todavía que el aumento en dichas actividades pudiera tener un efecto preventivo en el desarrollo de la miopía⁹⁸. Así como pasa con la actividad cercana, un estudio llevado a cabo en una población rural de China, no ha podido demostrar una

relación entre tiempo invertido en actividades al aire libre, ni en actividad cercana, tras ajuste para edad, sexo y afectación parental⁹⁹.

1.6. Anatomía y vascularización retiniana y su papel en la miopía magna:

-Vascularización retiniana normal: en el corte histológico de la retina normal, se observa una segmentación por capas que corresponde a las células que la componen y su interacción entre ellas, dicha segmentación se puede evaluar mediante tomografía de coherencia óptica (imagen 7), de esta forma, la retina se organiza en las siguientes capas de interno (más cercano al vítreo) a externo (más cercano a esclera):

- Membrana limitante interna
- Capa de fibras nerviosas (axones de las células ganglionares)
- Capa de células ganglionares
- Plexiforme interna (región de sinapsis entre las células ganglionares y las células bipolares)
- Nuclear interna (núcleo de células bipolares, amacrinas, horizontales y de Müller)
- Membrana limitante intermedia
- Plexiforme externa (sinapsis entre las células de la nuclear interna y los fotorreceptores)
- Nuclear externa (núcleo de los fotorreceptores)
- Membrana Limitante Externa
- Línea de Elipsoides de los fotorreceptores
- Complejo epitelio pigmentario de la retina (EPR)/ membrana de Bruch

La arteria central de la retina, rama de la arteria oftálmica, entra en el ojo por el centro del nervio óptico, emitiendo cuatro ramas, dos nasales y dos temporales, que son responsables de la vascularización de los dos tercios internos de la retina (limitándose en la plexiforme externa), a través del plexo radial peripapilar (en la superficie de la capa de fibras nerviosas), plexo capilar superficial (en la

cara proximal de la capa nuclear interna) y plexo capilar profundo (en la cara distal de la capa nuclear interna).

El tercio distal de la retina (desde capa nuclear interna) recibe su vascularización de la circulación coroidea, derivada fundamentalmente de las arterias ciliares cortas^{4,100}.

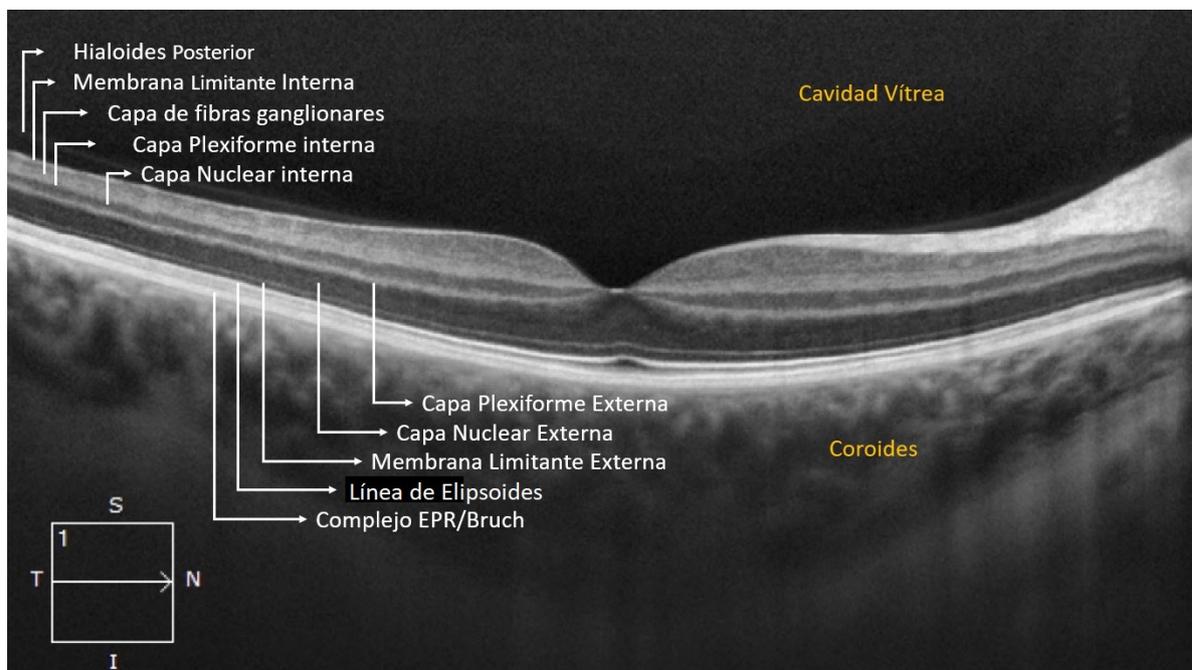


Imagen 7: Corte OCT que ilustra la imagen de una macula normal donde se señala cada una de las capas identificables de la retina en esta prueba. El cuadro inferior izquierdo orienta respecto a las direcciones de la imagen, siendo "N" la región nasal, "T" temporal, "I" inferior y "S" superior, por lo que se trata de un ojo derecho.

-Vascularización retiniana en la alta miopía: los fotorreceptores son el grupo celular con mayor tasa de consumo de oxígeno en el cuerpo, siendo las mitocondrias de los segmentos internos, las principales responsables de este consumo¹⁰¹, y es la circulación coroidea la responsable de suplir esta elevada demanda. La miopía magna está relacionada con importantes cambios de la circulación coroidea, directamente relacionados con la patogenia y cambios visuales asociados a esta patología. De esta manera, diferentes estudios han demostrado la relación inversamente proporcional entre la longitud axial y el espesor coroideo, así como la relación entre dicha disminución de espesor con cambios morfológicos, como la teselación retiniana y estrías de laca^{102,103}, y funcionales, como la disminución de la sensibilidad retiniana y de la agudeza visual^{104,105}. Frente a estos hallazgos, cabe

esperar que la disminución del aporte sanguíneo a la retina externa sea uno de los principales factores contribuyentes para el desarrollo de los cambios observados en la alta miopía.

1.7. Factores inflamatorios y miopía:

La alta miopía ha sido relacionada con un estado proinflamatorio crónico, que condicionaría su asociación con complicaciones, como la tendencia al desarrollo de glaucoma, catarata, u opacidad capsular más temprana respecto al ojo emétrope¹⁰⁶. Datos que apoyan esta relación podrían ser la evidencia de niveles séricos aumentados de proteína C reactiva en pacientes altos miopes respecto a controles sanos¹⁰⁷, o la asociación entre la progresión de la miopía y el estado proinflamatorio crónico asociado a la conjuntivitis alérgica, demostrada también en modelos experimentales¹⁰⁸. En el mismo sentido, el estudio del perfil de factores proinflamatorios en humor acuoso de altos miopes ha demostrado una asociación entre las concentraciones de interleukinas (especialmente IL6 e IL8) con el desarrollo de neovascularización coroidea, estando además dichas concentraciones en relación con la extensión del edema macular asociado¹⁰⁹. A parte de las relaciones anteriormente descritas, no se dispone en el momento de estudios que relacionen las concentraciones de proteína C reactiva en humor acuoso y la alta miopía o sus complicaciones, así como tampoco hay una caracterización de los mediadores inflamatorios locales, y/o su correlación con la progresión o presencia de complicaciones derivadas de la alta miopía.

-Interleukina 6 (IL6): se trata de un mediador soluble con efecto pleiotrópico en la inflamación, hematopoyesis (promueve la formación de plaquetas a partir de megacariocitos) y reacciones inmunes. Entre sus funciones se encuentra la inducción de células plasmáticas, activación de la síntesis de proteínas de fase aguda por parte del hígado (como la proteína C reactiva, el amiloide sérico A, el fibrinógeno, la haptoglobina y la alfa-1-antiquimotripsina), o la actividad tipo interferón frente a infecciones víricas. Por otro lado, participa en la regulación negativa de la ferritina, fibronectina y albúmina¹¹⁰. Su papel en la inflamación crónica está relacionado con la diferenciación y activación de osteoclastos y con la producción de VEGF, que da lugar

a un aumento de la angiogénesis y de la permeabilidad capilar¹¹⁰. Su producción tiene lugar en células mesenquimales, endoteliales, fibroblastos y otras células inmunes. Está compuesto por 212 aminoácidos, con un peso de 20Kda, codificado en el locus 7p21. La sobreexpresión de IL6 se ha relacionado con diferentes estados patológicos como el mixoma cardíaco, la artritis reumatoide, la enfermedad de Castleman, el mieloma y una serie de otros procesos inflamatorios crónicos y oncológicos¹¹¹. Análogamente, su bloqueo se ha demostrado efectivo en la prevención y tratamiento de enfermedades como esclerosis sistémica¹¹², lupus eritematoso sistémico, miopatías inflamatorias, uveorretinitis experimentales¹¹³, entre otras. En este sentido, se ha desarrollado un fármaco anti-receptor de IL6 que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades con la artritis idiopática juvenil¹¹⁴, y que se está estudiando con resultados prometedores en una serie de enfermedades como la oftalmopatía de Graves, la patología cardiovascular relacionada con la artritis reumatoide, enfermedad injerto contra huésped, etc¹¹¹.

-Interleukina 8 (IL8): es una molécula producida por macrófagos, células musculares lisas de las vías aéreas y células endoteliales donde se almacena en vesículas llamadas cuerpos de Weibel-Palade¹¹⁵. Se produce en una forma precursora compuesta por 99 aminoácidos que posteriormente sufre diferentes clivajes dando lugar a varias isoformas, cuya más activa está compuesta por 72 aminoácidos¹¹⁶. Juega un papel crucial en la respuesta inmune innata, especialmente por su papel en la quimiotaxis de neutrófilos y granulocitos¹¹⁷, siendo además un potente inductor de la angiogénesis. Su relevancia clínica se ha remarcado con su relación con procesos inflamatorios crónicos como la psoriasis y la gingivitis¹¹⁸, el aumento de estrés oxidativo como mediador de inflamación localizada¹¹⁹, su participación en el desarrollo de procesos oncológicos¹²⁰, patologías fibrosantes del sistema respiratorio¹²¹, etc.

-Proteína C Reactiva (CRP): se trata de una proteína sérica de 224 aminoácidos cuyas concentraciones están íntimamente relacionadas con la presencia y actividad de procesos inflamatorios. Su gen está localizado en el cromosoma 1q23.2. Se une a la fosfocolina de las membranas celulares de agentes exógenos o células endógenas enfermas o apoptóticas induciendo la activación del sistema complemento a través de su vía clásica¹²². Se produce fundamentalmente en los hepatocitos y adipocitos, como respuesta al aumento de las concentraciones de IL6, y su concentración sérica normal es inferior a 10mg/l aumentando discretamente con la edad. Sus niveles, en circunstancias como el infarto de miocardio, tienen relación con la gravedad de la enfermedad, siendo usado como un marcador pronóstico¹²³. Su aumento se ha relacionado además con otras patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de colon, artritis reumatoide y apnea obstructiva del sueño^{124,125,126}. En oftalmología, se ha relacionado niveles elevados de esta molécula tanto en sangre como en tejidos oculares con un aumento del riesgo de desarrollar degeneración macular asociada a la edad (DMAE)¹²⁷, la patogénesis por detrás de dicho hallazgo parece estar relacionada con un aumento de la permeabilidad intercelular en la monocapa de células del epitelio pigmentario de la retina y cambios en los fenotipos de células endoteliales.

-Factor de células madre (SCF): es un ligante de receptores c-Kit de la familia de los receptores tipo tirosin-kinasa, cuya activación está íntimamente relacionada con la señal para migración celular en los tejidos sanos como enfermos¹²⁸, juega un papel importante en la diferenciación de precursores hematopoyéticos, en la gametogénesis y melanogénesis¹²⁹. Se trata de una proteína de 248 aminoácidos ligada a la membrana en forma de homodímero, con un dominio extracelular que contiene 5 moléculas similares a inmunoglobulinas y 2 dominios intracelulares ligantes de receptores tipo tirosin-kinasa. El SCF tiene un punto de clivaje proteolítico que da lugar a una versión soluble de la misma molécula, con 165 aminoácidos y función similar a su homodímero, pero menor afinidad por el receptor¹³⁰. Su forma soluble está producida principalmente por fibroblastos y células endoteliales, alcanzando concentraciones séricas alrededor de 3,3ng/ml¹²⁸. En la retina adulta, el receptor de SCF (c-kit) es expresado por las células amacrinadas¹³¹ y progenitores

pluripotenciales. En modelos animales, la estimulación de esta vía en la retina se ha relacionado con la inducción y proliferación de células positivas para nestina, una proteína relacionada con el crecimiento radial de los axones¹³². Recientemente se ha descrito el papel de esta molécula en el aumento de la permeabilidad endotelial¹³³, estando su expresión aumentada en tejidos oculares de pacientes con retinopatía diabética¹³⁴; el bloqueo de esta vía se ha demostrado efectivo en el mantenimiento de la barrera hematorretiniana de ratones con diabetes inducida¹³⁵ y podría ser una diana terapéutica para otras patologías vasculares retinianas como la miopía.

1.8. Pruebas complementarias en el estudio de la alta miopía:

-Tomografía de coherencia Óptica: es una técnica que usa los principios de interferometría óptica para el análisis a nivel casi histológico in vivo, de diferentes estructuras oculares. En ella, un haz de luz de una fuente única que emite a longitudes de onda cercanas al infrarrojo es dividida en 2 haces, uno de referencia que tendrá un trayecto conocido, y otro que retornará al aparato tras reflejarse en los diferentes tejidos a estudiar. Las interferencias ocasionadas por el retraso de haz de estudio al pasar a través de los tejidos, producen las imágenes de sus diferentes capas¹³⁶. Los aparatos actuales de dominio espectral permiten alcanzar resoluciones alrededor de 5 micras en tomas de 2.8 a 12mm de longitud. Las mediciones cuantitativas de las capas retinianas son posibles gracias a la buena definición de la reflectividad óptica entre las capas internas y externas de la retina neurosensorial, habiéndose demostrado útil para la realización de mediciones reproducibles de espesores retinianos¹³⁷. Al basarse en interferometría, no se ve afectada por la longitud axial o errores refractivos. Con los protocolos habituales de toma de imágenes, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral no es capaz de ofrecer imágenes claras más allá del epitelio pigmentario de la retina, esto se debe a que la longitud de onda de la fuente de luz (alrededor de 800nm) no ultrapasa las células de epitelio pigmentario. Para sortear este problema, y permitir el estudio de estructuras posteriores al epitelio pigmentario, se han creado 2 protocolos diferentes, el EDI (de la sigla en inglés Enhanced Deep

Imaging), y el SS (de las siglas en inglés Swept-Source)¹³⁸. El primero es una modificación del protocolo de toma de muestras de los aparatos ya comercializados de OCT, donde la lente del objetivo se posiciona más cercana al ojo, de tal manera que la luz retrodispersada desde la coroides está más cercana al punto de retraso nulo produciendo así una mayor sensibilidad de la toma de imagen. Sin embargo, la luz dispersada por el epitelio pigmentario y la coroides sigue siendo un problema, estando limitada la resolución del límite coroido-escleral a espesores coroides inferiores a 500 micras¹³⁹; en el segundo protocolo, se utiliza una fuente de luz que emite a mayor longitud de onda (1050nm) permitiendo de esta manera penetrar a través de epitelio pigmentario obteniendo una mejor resolución de la imagen coroides y su límite escleral¹³⁸, siendo una herramienta fundamental para el estudio de la patología coroides en la actualidad.

-Angiografía fluoresceínica: la fluoresceína es un hidrocarburo cuyo peso molecular es de 376, que se une en un 80% a proteínas séricas (mayormente a la albumina), siendo los 20% libres los responsables de la fluorescencia. La molécula absorbe luz en longitudes de onda entre 465-490nm (espectro azul), emitiendo a longitudes de onda de 520-530nm (espectro verde), lo que le confiere la propiedad de fluorescencia. Tras inyectarse en el torrente circulatorio periférico (habitualmente en 5ml de solución al 10%), alcanza la circulación retiniana entre 8-10 segundos después, cuando se obtienen imágenes seriadas aplicando luz blanca a través de un filtro excitador (azul) y captándolas con una cámara o retinógrafo a través de un filtro barrera (verde) que solo permite la entrada de la luz en el espectro de emisión de la fluoresceína. Si bien el colorante pasa a través de los capilares fenestrados de la coriocapilar, por su tamaño molecular, la fluoresceína no es capaz de extravasarse a través de capilares retinianos sanos, por lo que la presencia de extravasación acusa un estado patológico como pueden ser las vasculitis, retinopatía diabética, o la formación de neovasos. De la misma manera, las uniones estrechas entre las células del epitelio pigmentario sano tampoco permiten el paso del colorante del espacio coroides a la retina neurosensorial, que de producirse, también refleja estados patológicos¹⁴⁰. Los hallazgos patológicos en esta prueba diagnóstica se manifiestan en forma de hiper o hipofluorescencia, la primera puede estar causada por extravasación, tinción, acúmulo o transmisión (efecto

ventana), mientras que la segunda por defectos de perfusión vascular o disminución de la fluorescencia a través de los tejidos (efecto barrera). Dada la capacidad de detectar cambios de la permeabilidad capilar, vascularización retiniana y atrofia de los tejidos oculares, es una prueba fundamental en el estudio de las complicaciones retinianas relacionadas con la alta miopía.

-Autofluorescencia: es el efecto de la fluorescencia natural de los tejidos oculares al ser expuestos a filtros azules sin utilizar contraste. La principal responsable de la fluorescencia natural es la lipofuscina, un polímero derivado del catabolismo de membranas subcelulares como producto de la peroxidación de sus lípidos poliinsaturados¹³⁶. De forma similar a la angiografía fluoresceínica, los hallazgos de esta prueba se describen en función de su hipo o hiperautofluorescencia.

-Biometría Óptica: se trata de un aparato óptico que mide la longitud axial del ojo a través de interferometría de coherencia parcial, donde una fuente de luz a 780nm es emitida a través de un láser diodo, para posteriormente se dividida y reflejada a través del ojo por 2 espejos, uno fijo y otro a una distancia variable conocida. Las ondas atraviesan el ojo reflejándose en las superficies limitantes entre medios de diferente índice de refracción. La luz reflejada es captada por un fotodetector y transformada para su análisis por el software del aparato¹⁴¹. En la medición de la longitud axial, se obtiene la distancia entre la superficie anterior de la córnea y el epitelio pigmentario de la retina foveal (eje visual)¹⁴². Al ser una técnica no invasiva y que no requiere contacto entre el aparato y el ojo, no presenta alteraciones inducidas de la longitud axial por la presión necesaria para la toma de las mediciones como puede ocurrir en la biometría ultrasónica, lo que la hace más fiable y reproducible que esta.

2.HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS:

La miopía implica una serie de cambios morfológicos y funcionales en el globo ocular, afectándolo a diferentes niveles. Partimos de la hipótesis de que existen diferencias apreciables (clínicas, biométricas y/o moleculares), a parte de la longitud axial y equivalente esférico, entre los altos miopes, los miopes bajos y controles no miopes. Así mismo, pensamos que estos marcadores pudieran discriminar con alta sensibilidad a pacientes altos miopes de miopes bajos y controles.

También pensamos que la detección de estos marcadores diferenciales pudiera aportar una orientación hacia cuales son los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la miopía en general y/o alteraciones específicas dentro del espectro de la enfermedad.

3.OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

-Objetivo General: elaborar una caracterización clínica, biométrica y molecular de los pacientes con miopía magna.

-Objetivos Específicos:

- Identificar marcadores clínicos y biométricos que permitan distinguir a los pacientes con miopía patológica de aquellos con miopía no patológica.
- Detectar entre estos marcadores, los que permiten el mejor diagnóstico entre altos y bajos miopes
- Identificar marcadores moleculares que faciliten el diagnóstico entre miopía patológica y baja miopía

4.SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

4. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO:

4.1. Diseño del estudio:

El presente trabajo es un estudio transversal, realizado en nuestro centro (FISABIO Oftalmología Médica-FOM). En él se han reclutado de forma consecutiva a pacientes derivados con indicación quirúrgica para tratamiento de catarata entre enero de 2015 y enero de 2017. Se ha descartado pacientes menores de 18 años, con cualquier comorbilidad ocular no relacionada con la miopía magna (degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, glaucoma, patologías inflamatorias tanto de superficie ocular como segmento posterior y retinopatías congénitas o hereditarias diferentes de las derivada del alta miopía), que hubiesen sido sometidos a cirugía ocular en los 6 meses previos al reclutamiento, y/o aquellos no aptos para comprender y firmar el consentimiento informado del estudio; así mismo, se han excluido los pacientes con patología sistémica que pudieran alterar el perfil bioquímico del humor acuoso, como la diabetes con hemoglobinas glicosiladas superiores a 8%, hipertensión arterial no controlada con cualquier grado de insuficiencia renal, y patología oncológica activa. Todos los pacientes fueron sometidos a una exploración mediante biomicroscopía por un médico oftalmólogo, con descripción detallada de la anatomía del polo anterior y del polo posterior mediante oftalmoscopia indirecta, toma de la mejor agudeza visual corregida en el momento de la inclusión en el estudio y al alta, con optotipos de Snellen y usando el sistema de notación decimal y logarítmica, tomografía de coherencia óptica con protocolo específico para estudio de estructuras profundas u ojos con elevada longitud axial (Swept-Source), biometría óptica (IOL-Master 700®), retinografía de campo amplio (Optomap®) y tonometría de aplanación. Pruebas complementarias como la angiografía, autofluorescencia, o microperimetría, se han dejado a criterio del médico investigador para cada caso en particular. El protocolo de estudio ha sido sometido a evaluación y aprobación por parte del comité ético de investigación del centro de estudio, cumpliendo con las directrices de la declaración de Helsinki para investigación en seres humanos (anexo 1). Los sujetos del estudio fueron agrupados para su comparación, según longitud

axial, como control (LA <23,5mm), miopes bajos (LA 23,5 a 26mm) y altos miopes (LA >26mm).

4.2. Selección de sujetos:

- **Criterios de Inclusión:**
 - Pacientes mayores de 18 años.
 - Indicación quirúrgica para tratamiento de catarata.
 - Capacidad para entender y firmar el consentimiento informado (anexo 3).
- **Criterios de Exclusión:**
 - Presencia de comorbilidad ocular no relacionada con la patología miópica (degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, glaucoma, patologías inflamatorias tanto de superficie ocular como segmento posterior y retinopatías congénitas o hereditarias diferentes de las derivadas de la alta miopía).
 - Cirugías oculares en los 6 meses previos al momento de reclutamiento en el estudio.
 - Paciente bajo cualquier tratamiento tópico crónico.
 - Enfermedades sistémicas pasibles de alterar el perfil del análisis metabólica (enfermedad oncológica activa, diabetes con hemoglobina glicosilada mayor o igual a 8%, hipertensión arterial con cualquier grado de insuficiencia renal).

4.3. Variables del estudio:

- **Variables Clínicas:**
 - **Estafiloma posterior:** se ha determinado la presencia de estafiloma posterior por exploración mediante oftalmoscopia indirecta estereoscópica, corroborada por retinografía de campo amplio, clasificando los estafilomas según la clasificación de Curtin²⁸. El tamaño de los estafilomas se ha cuantificado en diámetros papilares (DP).

- **Atrofia geográfica:** se ha registrado la presencia de atrofia geográfica mediante biomicroscopía indirecta, corroborada por retinografía de campo amplio y cuantificada en DP.
 - **Atrofia Difusa:** se ha registrado la presencia de atrofia difusa mediante biomicroscopía indirecta, corroborada por retinografía de campo amplio, siendo calificada según localización predominante en uno de los 4 cuadrantes (temporal superior o inferior, nasal superior o inferior) o con afectación global (2 o más cuadrantes).
 - **Atrofia peripapilar:** se ha registrado la presencia de atrofia peripapilar mediante biomicroscopía indirecta, corroborada por retinografía de campo amplio, siendo caracterizada según aspecto clínico en alfa o beta y según localización en superior, inferior, nasal, temporal o total.
 - **Estrías de Laca:** se ha registrado la presencia de estrías de laca mediante biomicroscopía indirecta, corroborada por retinografía de campo amplio, a lo que se añadió autofluorescencia y fotografía aneritra en casos donde la lesión no aparecía claramente definida, según criterio del oftalmólogo.
 - **Manchas de Fuchs:** se ha registrado la presencia manchas de Fuchs mediante biomicroscopía indirecta, corroborada por retinografía de campo amplio, a lo que se añadió autofluorescencia y fotografía aneritra en casos donde la lesión no aparecía claramente definida, según criterio del oftalmólogo.
- **Variables biométricas:** hemos recogido mediciones de diferentes distancias anatómicas y espesores retinianos a través de técnicas específicas para dicho objetivo.
 - **Longitud axial (LA):** se ha estimado la longitud axial con biometría óptica (IOL Master 700 ®), midiendo la distancia en milímetros desde la superficie corneal al epitelio pigmentario de la retina a lo largo del eje óptico. Los ojos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión fueron incluidos en el estudio de forma consecutiva, siendo agrupados en 3 grupos según sus longitudes axiales. Así, en el

grupo control se incluyeron aquellos ojos con longitud axial < 23.5mm, en el grupo de miopes bajos aquellos con longitud axial entre 23.5-26mm, y en el grupo de altos miopes aquellos con longitud axial >26mm. Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes formas de clasificación de la miopía, siendo las más populares la clasificación a partir de la dioptría de la lente negativa necesaria para corregir el error refractivo del ojo⁴, y la clasificación a través de la longitud axial a partir de la cual los hallazgos patológicos inherentes a la alta miopía aumentan su incidencia de forma exponencial¹¹. En el estudio se ha optado por esta última clasificación debido a que muchos de los sujetos incluidos habían sido derivados para cirugía de catarata, de forma que la cuantificación mediante dioptrías podría verse sesgada por la miopización inherente a esta condición.

- **Longitud de cámara anterior (AC): determinada** también a través de biometría óptica (IOL Master 700[®]), tomando como referencias la cara anterior de la córnea y la cara anterior del cristalino.
- **Queratometría:** se han tomado las medidas de curvatura corneal anterior con sus respectivos ejes, usando también biometría óptica con el mismo protocolo usado para la obtención de la longitud axial y la longitud de cámara anterior. K1 corresponde a la potencia del meridiano más plano (con menos poder dióptrico), mientras K2 corresponde a la potencia del meridiano más curvo (con mayor poder dióptrico). De la diferencia de ambos parámetros se puede estimar el astigmatismo corneal de cada individuo.
- **Espesores retinianos:** se han obtenido imágenes de la retina macular y perimacular mediante tomografía de coherencia óptica, tomando el corte transversal de menor espesor foveolar como referencia para las mediciones (imagen 7). Los parámetros medidos fueron:
 - **Espesor macular central:** valor dado por el análisis de espesores maculares del aparato (OCT-Topcon[®] DCR-I Atlantis)

- **Espesor coroideo:** valor obtenido a través de la medición manual, usando la herramienta de medición (“caliper”) ofrecida por el software del aparato, usando como referencia el punto de menor espesor macular, tomando como límites la porción inferior del complejo EPR/membrana de Bruchs, y última línea hiperreflectante visible de los vasos coroideos sobre dicha posición.
- **Espesor Retina Interna:** valor obtenido por medición manual, usando el medidor ofrecido por el software del aparato. Se han realizado las mediciones a 1000 micras temporal al punto de menor espesor macular, usando como límites la membrana limitante interna y la porción distal de la línea hiperreflectiva correspondiente con la capa plexiforme externa. Este punto de medición se ha seleccionado por ser la zona a partir de la cual la retina presenta todas sus capas histológicas, y para evitar el mayor espesor de fibras nerviosas presente en la porción nasal que podría sesgar las mediciones de los espesores totales y parciales.
- **Espesor de Retina Externa:** valor obtenido a través de la medición manual, usando el medidor ofrecido por el software del aparato. Se han realizado las mediciones a 1000 micras temporal al punto de menor espesor macular (punto de medida escogido con mismo motivo que el anteriormente expuesto para espesor de retina interna), usando como límites la línea hiperreflexiva distal a membrana plexiforme externa y la porción proximal de la línea hiperreflexiva que representa el complejo EPR/membrana de Bruchs.

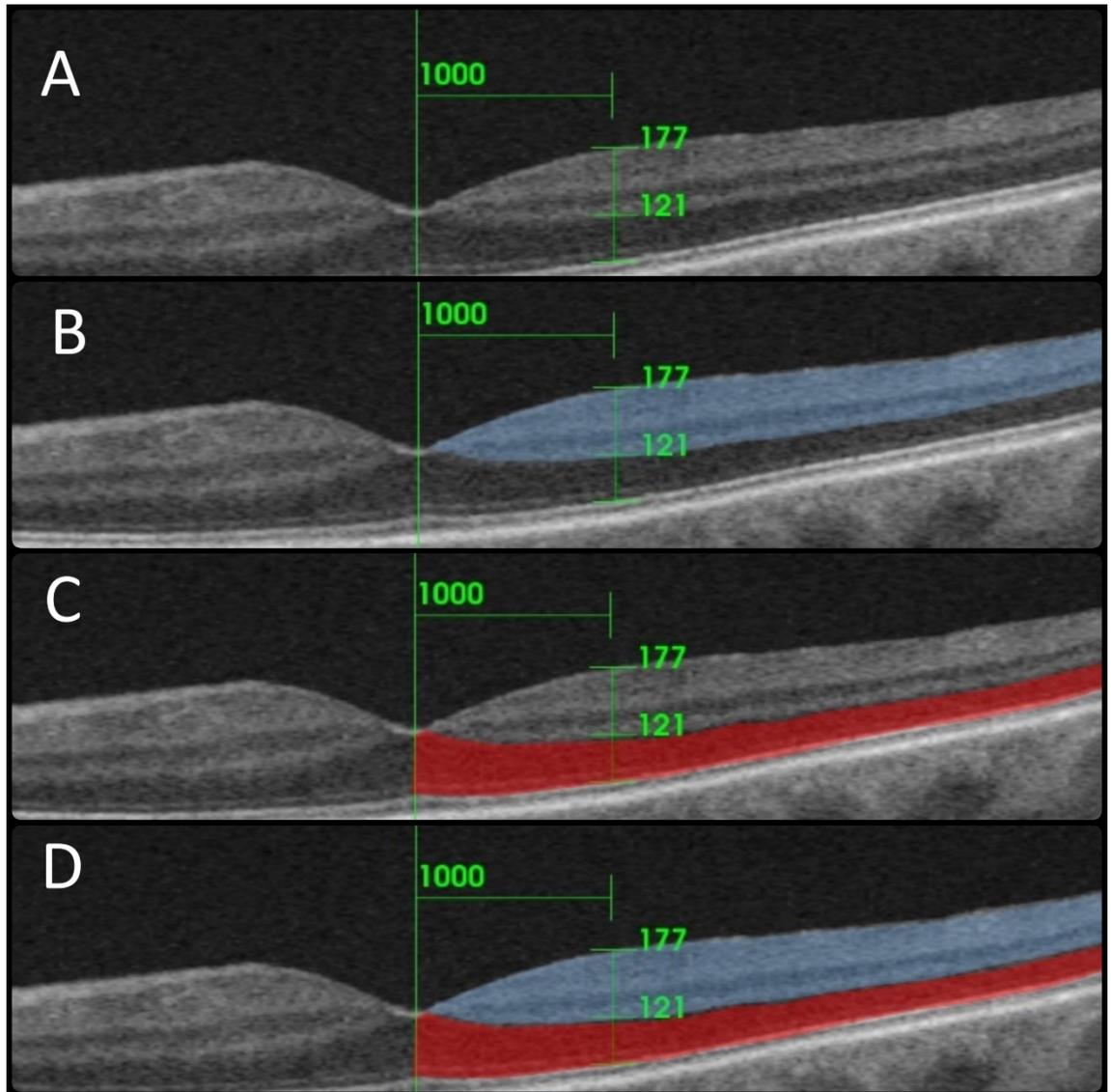


Imagen 8: Imágenes de OCT-SS ilustrando el protocolo de medición de la retina a 1000 micras temporal a la fovea (A), con segmentación de la retina interna desde la membrana limitante interna a la plexiforme externa en azul (B), de la retina externa desde la plexiforme externa al complejo ERP/membrana de Bruchs en rojo (C) y de ambas regiones segmentadas para el cálculo de índice retiniano (D).

- **Índice Retiniano:** se ha calculado el índice retiniano de cada paciente a partir de la razón entre las medidas de retina externa y retina interna (retina externa/retina interna) obtenidas de la manera anteriormente descrita. Dicha razón se ha basado en los límites anatómicos de los sistemas vasculares de la retina, con objetivo de describir posible afectación diferencial entre uno de estos sistemas y su posible repercusión en las estructuras que cada uno irriga.

- **VARIABLES MOLECULARES:** con base a la bibliografía previamente referida sobre los estudios de factores inflamatorios en la miopía patológica, se han seleccionado 4 marcadores: IL6, IL8, proteína C reactiva (PCR) y factor de células madre (SCF). Para la detección y cuantificación de dichas moléculas, se ha empleado un perfilado de múltiples analitos basado en ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (Luminex® Multiplex Assays).

- **Obtención de las muestras:** las muestras se han obtenido mediante punción de la cámara anterior del ojo en estudio, 1 mm anterior al limbo esclero corneal con una aguja de 30G, usando una jeringa estéril de 1ml sin émbolo, como paso previo al inicio de la cirugía de facoemulsificación. Se ha extraído aproximadamente 0,1ml de muestra de cada sujeto incluido en el estudio, tras la extracción, las muestras fueron transferidas a un tubo tipo ependorf y depositadas en nitrógeno líquido a -80 grados Celsius hasta el momento de su procesamiento.
- **Procesado de las muestras:** para el análisis de IL6, IL8 y SCF se ha usado el panel de biomarcadores oncológicos de la marca Milliplex® (referencia de producto HCCBP1MAG-58K), mientras que para la detección de PCR, se ha utilizado el panel de marcadores de enfermedades neurodegenerativas humanas, de la misma marca (referencia de producto HNDG2MAG-36K). Las muestras fueron centrifugadas a 1000xg durante 10 minutos para precipitar cualquier posible soluto, posteriormente diluidas a 1:20 (para el análisis de PCR) y 1:6 (para el análisis de IL6, IL8 y SCF) según indica el protocolo del kit, depositando finalmente 25 microlitros de muestra por pozo. Una vez depositadas en el panel de ensayo con los reactantes, las muestras se han incubado a 4 grados Celsius durante 18 horas, junto a controles positivos y negativos para ambos kits. Tras este periodo, las muestras fueron lavadas y se añadieron los anticuerpos de detección para ser incubadas nuevamente a 20 grados Celsius durante 1 hora.

Finalmente, tras otro lavado, se añadió a los pozos el marcador de fluorescencia (*Streptavidin-Phycoerythrin*) incubando 30 minutos a temperatura ambiente. Las incubaciones se han realizado en placas de agitación y protegiendo los paneles de la exposición lumínica con papel de aluminio. Los paneles fueron entonces sometidos a análisis por citometría de flujo con el aparato Luminex 200® y los resultados interpretados por el software XPonent® de la misma casa comercial. Las concentraciones mínimas detectables para cada uno de los parámetros medidos, según las especificaciones de los kits se exponen en la tabla 3:

Parámetro	Concentración mínima detectable
PCR	0.0022(ng/ml)
IL6	0.2 (pg/ml)
IL8	0.3 (pg/ml)
SCF	2(pg/ml)

Tabla 3: concentración mínima detectable de analitos en humor acuoso para los kits utilizados en el estudio.

4.4. Metodología Estadística:

Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar el ajuste a distribución normal de los diferentes parámetros clínicos. Los resultados no fueron generalizables, pues el ajuste se aceptaría sólo para ciertos parámetros y en ciertos grupos de pacientes. Las desviaciones son debidas a la existencia de casos atípicos, extremos, y a la falta de simetría en las distribuciones. El tamaño del grupo de miopes no patológicos (n=50) y patológicos (n=43) no permite obviar estas desviaciones, por lo que se abordan los objetivos con un enfoque no paramétrico.

El análisis descriptivo proporciona los estadísticos más relevantes para todas las variables recogidas en la investigación: media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para parámetros continuos; frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas.

El análisis inferencial tiene por objetivo estudiar las diferencias y las mediciones entre 3 grupos y, específicamente, entre los miopes magnos y los otros dos grupos. El nivel de significancia empleado en los análisis ha sido de 5% (error alfa de 0.05). Las pruebas utilizadas fueron:

- **Test χ^2 de asociación:** mide el grado de dependencia entre dos variables de tipo categórico. El resultado se admite como válido siempre que no más del 30% de las celdas de la tabla de contingencia tengan una frecuencia esperada inferior a 5 casos, atendiendo al test exacto de Fisher en caso contrario para las tablas 2x2. Se utilizó, por ejemplo, para valorar la homogeneidad de los grupos en variables como sexo y presencia de una patología.

- **Prueba de Kruskal-Wallis:** se utiliza para contrastar si las medianas de una determinada variable continua son similares o no en los grupos de estudio. El test de Mann-Whitney se ha empleado como prueba de comparación múltiple para los contrastes entre pares de grupos, con corrección de Bonferroni. Una prueba de Kruskal-Wallis alcanza una potencia estadística de 0.84 para detectar como significativo un tamaño de efecto $f=0.25$ (medio) en las diferencias de un parámetro entre grupos, para una confianza de 95%.

- **Coefficiente de correlación no lineal de Spearman:** se ha usado para estimar el grado de correlación existente entre parámetros bioquímicos y resto de clínicos. El análisis de las correlaciones se amplía con un factorial de componentes principales (PCA), cuyo objetivo es detectar patrones subyacentes a las diferentes variables clínicas y bioquímicas. Se consideró una rotación de tipo Varimax para la obtención de la solución final.

El mismo tipo de pruebas se ha empleado para estudiar la asociación entre las variables independientes y la presencia/ausencia de una determinada patología en el grupo de los miopes magnos. Se han estimado modelos de regresión logística binaria múltiple para identificar variables independientes (demográficas, clínicas, biométricas y bioquímicas) útiles para discriminar pacientes de dos grupos diagnósticos específicos (altos miopes vs miopes bajos, miopes magnos vs controles, miopes bajos vs controles, miopes altos vs resto). El impacto o grado de asociación entre un factor predictor y el diagnóstico del paciente se estima a partir de la *odds ratio* y el intervalo de confianza de 95%. El método de entrada de variables en el modelo es condicional hacia adelante, a partir de todas aquellas que resultaron significativas o relevantes en el análisis bivariante. La calidad del modelo se evalúa a partir de los indicadores de validez diagnóstica usuales: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. El nivel de significancia empleado ha sido de 5% (error alfa=0.05).

5.RESULTADOS

5. RESULTADOS:

Se han tomado muestras de un total de 160 ojos de pacientes derivados al centro para cirugía de cataratas, incluidos en el estudio de forma consecutiva según cumplimiento de los criterios de inclusión y ausencia de los criterios de exclusión, presentando la siguiente distribución entre estos grupos (tabla 4):

	N	%
Total	160	100%
Control	67	41,9%
Miope normal	50	31,3%
Alto miope	43	26,9%

Tabla 4: distribución de los pacientes reclutados en el muestreo según grupo de estudio.

5.1. Características demográficas:

- **Edad (años):** la media de edad de la población de estudio fue de 71.3 años (SD 9.2), con un rango que varía desde 31 años para el sujeto más joven a 91 años para el más mayor. La media de edad y los parámetros centrales y de dispersión de esta variable según los grupos se resume en la tabla 5:

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
N	160	67	50	43
Media	71.3	73.8	71.5	66.9
SD	9.2	9.4	9.2	7.1
Mínimo	31	31	53	50
Máximo	91	90	91	84
Mediana	71	74	71.5	68

Tabla 5: estadísticos de distribución de la edad en la muestra; SD = desviación típica.

- **Sexo:** de los individuos de la muestra, un 45.6% corresponden a hombres, mientras un 54.4% a mujeres. La distribución de género por grupos se resume en la tabla 6:

(N/%)	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
Total	160/100%	67/100%	43/100%
Varón	81/50.6%	36/53.7%	16/37.2%
Mujer	79/49.4%	31/46.3%	27/62.8%

Tabla 6: distribución de género en los grupos del estudio.

- **Mejor agudeza visual corregida (BCVA):** previo al procedimiento, la BCVA media en LogMAR fue de 0.36, 0.42, y 0.48 para el grupo control, miopes bajos y altos miopes respectivamente. Tras el procedimiento estos valores cambiaron a 0.6, 0.6 y 0.15. Se han excluido del análisis de BCVA preoperatoria a 5 individuos (cuatro del grupo control y uno del grupo de miopes bajos), y del análisis de BCVA postoperatoria a otros 5 (tres del grupo control y uno del grupo de miopes bajos) por carecer de estos datos. Los datos referentes a la BCVA preoperatoria, postoperatorio y la diferencia entre ambas se resume en las tablas 7 y 8:

- BCVApre (logMAR):

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos miopes
N	155	63	49	43
Media	0.41	0.36	0.42	0.48
SD	0.33	0.25	0.38	0.36
Mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	1.5	1.5	1.5	1.5
Mediana	0.30	0.30	0.30	0.40

Tabla 7: estadísticos de distribución de la agudeza visual corregida preoperatoria en el total de la muestra y por grupos de estudio.

- BCVApost (logMAR):

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
N	156	64	49	43
Medio	0.8	0.6	0.06	0.15
SD	0.20	0.15	0.21	0.24
Mínimo	-0.10	-0.10	-0.10	-0.10
Máximo	1.30	1	1.3	0.80
Mediana	0.00	0.00	0.00	0.00

Tabla 8: estadísticos de distribución de la agudeza visual corregida postoperatoria en el total de la muestra y por grupos de estudio.

- **Equivalente esférico (dioptrías):** predeciblemente, los equivalentes esféricos encontrados en la muestra fueron progresivamente más negativos entre grupo control, miopes bajos y altos miopes, con valores medios de $-1.15p$, $-2.61Dp$ y $-9.46Dp$ respectivamente. Los datos inherentes a esta variable se resumen en la tabla 9:

	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
N	157	67	48	42
Media	-3.82	-1.15	-2.61	-9.46
Desviación	4.69	1.71	2.84	-4.88
Mínimo	-18	-5.75	-14	-18
Máximo	1.88	1.88	1.38	-1.5
Mediana	-2.12	-1	-1.94	-8.75

Tabla 9: estadísticos de distribución del equivalente esférico en el total de la muestra y por grupos.

5.2. Características biométricas:

- **Curvaturas (K) y ejes de curvatura corneal (K ejes):** representan los poderes dióptricos medidos a distancias ortogonalmente opuestas sobre la cara anterior de la córnea. Los valores medios de K1 (meridiano más plano) para el grupo control, miopes bajos y altos miopes fueron 44.14, 43.37 y 41.37 respectivamente, con ejes de 85.52, 84.07 y 72.2. Por otro lado, los valores de K2 (meridiano más curvo) fueron de 45.14, 44.35 y 42.58, con ejes de 100.52, 90.64 y 94.48 respectivamente. La información referente a las Ks y sus ejes se resumen en las tablas 10 y 11:

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
	K1(Dp)			
N	146	63	42	41
Media	43.14	44.14	43.37	41.37
SD	2.58	1.35	1.43	3.78
Mínimo	32.89	41.62	40.20	32.89
Máximo	48.21	47.07	46.65	48.21
Mediana	43.30	44.06	43.24	42.45

Tabla 10: estadísticos de distribución de los valores de K1 para el total de la muestra y por grupos de estudio.

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
	K2(Dp)			
N	146	63	42	41
Media	44.20	45.14	44.35	42.58
SD	2.69	1.48	1.44	4.07
Mínimo	33.72	42.4	41.31	33.72
Máximo	49.34	48.28	48.21	49.34
Mediana	44.53	45	44.41	43.55

Tabla 11: estadísticos de distribución de los valores de K2 para el total de la muestra y por grupos.

- **Longitud axial (mm):** también como era de esperar, las medias de longitud axial fueron progresivamente mayores en controles, miopes bajos y altos miopes, con valores de 22.79mm, 24.32mm y 28.01mm respectivamente. La tabla 12 resume la información respecto a longitud axial:

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
N	160	67	50	43
Media	24.67	22.79	24.32	28.01
SD	2.37	0.51	0.54	1.80
Mínimo	21.06	21.06	23.52	26.04
Máximo	32.38	23.47	25.57	32.38
Mediana	23.87	22.89	24.22	27.52

Tabla12: estadísticos de distribución de los valores de longitud axial (en milímetros) en el total de la muestra y en cada grupo del estudio.

- **Profundidad de cámara anterior (mm):** la media para este parámetro entre todos los individuos de la muestra fue de 3.26mm, con una desviación estándar de 0.44mm. Se observaron variaciones discretas, pero con tendencia al aumento desde controles, a miopes bajos a miopes altos, cuyos valores medios fueron 3.06, 3.34 y 3.47 respectivamente, como se puede observar en la tabla 13:

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
N	159	66	50	43
Media	3.26	3.06	3.34	3.47
SD	0.44	0.35	0.46	0.42
Mínimo	1.90	1.94	2.17	1.90
Máximo	4.50	3.73	4.32	4.5
Mediana	3.29	3.08	3.36	3.51

Tabla 13: estadísticos de distribución de los valores de profundidad de cámara anterior para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

- **Espesores macular y coroideo (micras):** la media del espesor macular para el total de la muestra fue de 261.10, con una desviación estándar de 36.74. Los valores entre grupos fueron similares y no se observa, a primera vista, un patrón identificable. El espesor coroideo, sin embargo, como era de esperar, fue progresivamente menor desde controles a miopes bajos, y a miopes altos, con medias de 271.97, 206.27 y 133.38 respectivamente. Las tablas 14 y 15 resumen los descriptivos de dichos parámetros:

- Espesor Macular:

	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
N	154	64	48	42
Media	261.10	262	261.38	258.45
SD	36.74	37.84	25.9	45.37
Mínimo	119	198	175	119
Máximo	453	453	312	382
Mediana	258.50	254	258.50	260

Tabla 14: estadísticos de distribución de los valores de espesor macular (en micras) para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

- Espesor Coroideo:

	Total	Controles	Miopes Bajos	Miopes Altos
N	154	64	48	42
Media	213.69	271.97	206.27	133.38
SD	111.34	99.33	87.70	101.56
Mínimo	16	93	44	16
Máximo	477	477	456	350
Mediana	205	263.50	204	117.50

Tabla 15: estadísticos de distribución de los valores de espesor coroideo (en micras) para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

- **Espesores retinianos (micras):** se ha excluido a los pacientes que presentaron patología en el corte macular de la OCT que pudieran sesgar las mediciones, tales como edema retiniano, atrofia difusa o geográfica, esquisis, y desprendimientos del neuroepitelio. Sorprendentemente el espesor retiniano del grupo de altos miopes obtuvo la mayor media, con 320.12 micras, frente a 303.13 y 303.95 de los grupos control y miopes bajos respectivamente. Dicho aumento parece relacionarse con el aumento progresivo de los espesores de retina interna según se observa en las medias de dicho parámetro, lo que afecta en sentido positivo el valor del índice retiniano como se puede ver en las tablas 16 a 19:

- Espesor Retiniano Total:

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
N	153	64	48	41
Media	308.03	303.95	303.13	320.12
SD	32.31	29.46	26.36	39.71
Mínimo	246	249	250	246
Máximo	447	447	355	409
Mediana	305	302	302.5	317

Tabla 16: estadísticos de distribución de los valores de espesor retiniano total para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

- Espesor Retiniano Interno:

	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
N	153	64	48	41
Media	144.96	141,20	139.27	157.49
SD	23.50	20.07	17.13	29.96
Mínimo	86	100	86	113
Máximo	297	227	180	297
Mediana	141	139	139	155

Tabla 17: estadísticos de distribución de los valores de espesor retiniano interno para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

- Espesor Retiniano Externo:

	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
N	153	64	48	41
Media	163	162.75	163.85	162.63
SD	19.85	14.54	16.36	29.13
Mínimo	95	123	126	95
Máximo	222	220	195	222
Mediana	164	161	166	165

Tabla 18: estadísticos de distribución de los valores de espesor retiniano externo para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

- Índice Retiniano (Ext/Int):

	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
N	153	64	48	41
Media	1.15	1.17	1.21	1.06
SD	0.20	0.15	0.21	0.23
Mínimo	0.32	0.88	0.85	0.32
Máximo	1.94	1.53	1.94	1.61
Mediana	1.14	1.16	1.20	1.03

Tabla 19: estadísticos de distribución de los valores de índice retiniano para el total de las muestras y en cada grupo de estudio.

5.3. Características clínicas:

- **Estafiloma:** como era de esperar, los estafilomas se han detectado únicamente en el grupo de altos miopes, siendo más frecuentes los tipos I a III de Curtin, similar a lo que sucede en el resto de las referencias bibliográficas anteriormente citadas. La distribución de los estafilomas de la muestra según su tipo se muestra en la tabla 20:

N (%)	Total
Total	17 (100%)
I	5 (29.4%)
II	4 (23.5%)
III	4 (23.5%)
IV	1 (5.9%)
V	1 (5.9%)
IX	2 (11.8%)

Tabla 20: distribución de los estafilomas entre los individuos de la muestra. Todos pertenecen al grupo de altos miopes.

La media de extensión de los estafilomas fue de 7.12 diámetros papilares, con un rango de entre 3 y 20, como se observa en la tabla 21:

	Área del estafiloma en DP*
N	17
Media	7.12
Desviación	4.61
Mínimo	3
Máximo	20
Mediana	7

Tabla 21: estadísticos de distribución de los valores de área del estafiloma para el total de las muestras. Todos los individuos pertenecen al grupo de altos miopes. *DP=diámetro papilar.

- Clasificación de Ávila:** todos los pacientes del grupo control, como es lógico, obtuvieron una graduación 0 (ausencia de patología miópica), así como 44 del grupo de miopes bajos y 5 del grupo de altos miopes. Por otro lado, 4 ojos en el grupo de bajos miopes fueron clasificados en su estadio más temprano (M1), grado en el que se encontraba también la mayoría de los altos miopes (21 individuos). A partir del estadio M2, todos los pacientes pertenecen al grupo de altos miopes, siendo el orden de mayor a menos frecuencia de clasificación por grupo M2, M5 y M3 según muestra la tabla 22:

N(%)	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
0	115 (73.2%)	66 (100%)	44 (91.7%)	5 (11.6%)
M1	25 (15.9%)	0	4 (8.3%)	21 (48.8%)
M2	11 (7%)	0	0	11 (25.6%)
M3	1 (0.6%)	0	0	1 (2.3%)
M5	5 (3.2%)	0	0	5 (11.6%)

Tabla 22: distribución de los individuos de la muestra según clasificación de Ávila. Nótese que a partir de grado M2, todos los individuos pertenecen al grupo de altos miopes.

- Atrofia geográfica:** ha sido encontrada exclusivamente en 7 pacientes del grupo de altos miopes, con un área media de 3,43 diámetros papilares (DP) pero un rango amplio que oscila entre 1 y 10DP. Las tablas 23 y 24 resumen los datos de esta variable:

N(%)	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
Total	156 (100%)	66 (100%)	47 (100%)	43 (100%)
No	149 (95.5%)	66 (100%)	47 (100%)	36 (83,7%)
Si	7 (4.5%)	0	0	7 (16.3%)

Tabla 23: distribución de atrofia geográfica entre los grupos de la muestra. Nótese que todos los pacientes con dicho hallazgo pertenecen al grupo de altos miopes.

	Total	Altos Miopes
N	7	7
Media	3.43	3.43
SD	3.31	3.31
Mínimo	1	1
Máximo	10	10
Mediana	2	2

Tabla 24: estadísticos de distribución de los valores de área de atrofia geográfica.

- **Mancha de Fuchs, estrías de laca y esquisis retiniana:** como era de esperar, estas alteraciones patológicas de la anatomía del polo posterior también se han detectado solamente en el grupo de altos miopes, con una frecuencia media de 11,6% para la mancha de Fuchs, 7% para la estría de laca y 4,7% para la esquisis retiniana. Las tablas 25 a 27 resumen los datos de distribución de esta variable:

- Manchas de Fuchs:

N(%)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
Total	156 (100%)	66 (100%)	47 (100%)	43 (100%)
No	151 (96.8%)	66 (100%)	47 (100%)	38 (88.4%)
Si	5 (3.2%)	0	0	5 (11.6%)

Tabla 25: distribución de mancha de Fuchs entre los pacientes de la muestra.

- Estrías de Laca:

N(%)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
Total	156 (100%)	66 (100%)	47 (100%)	43 (100%)
No	153 (98.1%)	66 (100%)	47 (100%)	41 (95.3%)
Si	3 (1.9%)	0	0	2 (4.7%)

Tabla 26: distribución de mancha de estrías de Laca entre los pacientes de la muestra.

- Esquisis:

N(%)	Total	Control	Miopes Bajos	Miopes Altos
Total	156 (100%)	66 (100%)	47 (100%)	43 (100%)
No	154 (98.7%)	66 (100%)	47 (100%)	41 (95.3%)
Si	2 (1.3%)	0	0	2 (4.7%)

Tabla 27: distribución de esquisis entre los pacientes de la muestra.

- **Atrofia peripapilar:** esta alteración fundoscópica se ha identificado en sujetos de los 3 grupos de la muestra, siendo más frecuentes en el grupo de altos miopes con una media de 79,1%. Al contrario que en los grupos control y bajos miopes, el tipo principal de atrofia peripapilar observado en el grupo de altos miopes fue la Beta (51.5%). Los datos se resumen en las tablas 28 y 29:

- Atrofia Peripapilar según grupo:

N(%)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
Total	156 (100%)	66 (100%)	47 (100%)	43 (100%)
No	90 (57.7%)	54 (81.8%)	27 (57.4%)	9 (20.9%)
Sí	42.3%	12 (18.2%)	20 (42.6%)	34 (79.1%)

Tabla 28: distribución de la atrofia peripapilar entre los pacientes de la muestra (sin distinción de tipo de atrofia).

- Tipo de Atrofia Peripapilar según grupo:

N(%)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
Total	65 (100%)	12 (100%)	20(100%)	33 (100%)
Alfa	36(55.4%)	10 (83.3%)	12 (60%)	14 (42.4%)
Beta	21 (32.3%)	1 (8.3%)	3 (15%)	17 (51.5%)
Alfa+Beta	8 (12.3%)	1 (8.3%)	5 (25%)	2 (6.1%)

Tabla 29: distribución por tipos, de la atrofia peripapilar entre los grupos de la muestra.

- **Atrofia difusa:** 21,4% de los sujetos de la muestra presentaron esta alteración, común a muchos procesos patológicos y especialmente a la miopía de manera directamente proporcional, como se refleja en la muestra, donde la proporción por grupos fue de 54.8%, 15.2% y 4.5% para altos miopes, bajos miopes y controles respectivamente. La localización generalizada (difusa) fue la más frecuentemente observada en toda la muestra seguida por las regiones nasal inferior y peripapilar. En el grupo control se ha detectado dicha alteración apenas en la región temporal tanto superior como inferior. Las tablas 30 y 31 resumen la información respecto a la atrofia difusa por grupos:

(N/%)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
Total	154 (100%)	66 (100%)	46 (100%)	33 (100%)
No	121 (78,6%)	63 (95,5%)	39 (84,8%)	19 (45,2%)
Sí	33 (21,4%)	3 (4,5%)	7 (15,2%)	23 (54,8%)

Tabla 30: distribución de la atrofia difusa entre grupos.

(N/%)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
Total	32 (100%)	3 (100%)	7 (100%)	22 (100%)
Difusa	7 (21,9%)	0	0	7 (31,8%)
Nasal Inferior	8 (25%)	0	3 (42,9%)	5 (22,7%)
Nasal Superior	3 (9,4%)	2 (66,7%)	1 (14,3%)	0
Nasal Superior e Inferior	2 (6,3%)	0	0	2 (9,1%)
Peripapilar	7 (21,9%)	0	2 (28,6%)	5 (22,7%)
Temporal Inferior	1 (3,1%)	0	0	1 (4,5%)
Temporal Superior	4 (12,5%)	1(33,3%)	1 (14,3%)	2 (9,1%)

Tabla 31: distribución de atrofia retiniana entre grupos según su localización.

5.4. Características bioquímicas:

Se ha analizado los valores en muestras de humor acuoso extraídas previas al procedimiento en los 160 ojos del estudio. Los factores medidos fueron IL6, IL8, factor de células madre (SCF) y la proteína C reactiva (PCR). El grupo control presentó un número mayor de valores indetectables con respecto a los otros dos grupos, mientras apenas 2 de los sujetos altos miopes presentaron valores no medibles, solamente para PCR. Los datos se resumen en las tablas 32 a 35:

	N/%	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
IL-6	Total	160 (100%)	67 (100%)	59 (100%)	43 (100%)
	Indetectable	8 (5,6%)	7 (10,4%)	2 (4%)	0
	Detectable	(151) 94,4%	60 (89,6%)	48 (96%)	43 (100%)

Tabla 32: proporción de valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito IL-6.

	N/%	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
IL-8	Total	160 (100%)	67 (100%)	50 (100%)	43 (100%)
	Indetectable	8 (5%)	6 (9%)	2 (4%)	0
	Detectable	152 (95%)	61 (91%)	48 (96%)	43 (100%)

Tabla 33: proporción de valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito IL-8.

	N/%	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
	SCF	Total	160 (100%)	67 (100%)	50 (100%)
	Indetectable	8 (5%)	6 (9%)	2 (4%)	0
	Detectable	152 (95%)	61 (91%)	48 (96%)	43 (100%)

Tabla 34: proporción de los valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito SCF.

	n/%	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
	PCR	Total	160 (100%)	67 (100%)	50 (100%)
	Indetectable	3 (1,9%)	1 (1,5%)	0	2 (4,7%)
	Detectable	157 (98,1%)	66 (98.5%)	50 (100%)	41 (95,3%)

Tabla 35: proporción de valores indetectables, en cada uno de los grupos, para el analito PCR.

En cuanto a las concentraciones, destaca la concentración media notablemente mayor para IL-6 en el grupo de altos miopes respecto a los otros grupos, sin una clara tendencia cuando se observan los demás parámetros. Se observan medias ligeramente mayores en el grupo de bajos miopes para los parámetros SCF y PCR respecto a los demás grupos (tablas 36 a 39).

	(pg/ml)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
IL-6	Media	21,04	14,27	15,23	37,33
	SD	34,25	19,56	19,53	53,83
	Mínimo	0,63	0,63	1,14	1,07
	Máximo	190,84	117,74	104,82	190,84
	Mediana	10,13	9,61	8,88	13,11

Tabla 36: estadísticos de distribución de los valores de IL-6

	(pg/ml)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
IL-8	Media	7,02	6,88	6,89	7,37
	SD	4,09	3,88	3,63	4,86
	Mínimo	0,68	0,68	2,21	1,35
	Máximo	24,32	15,35	16,05	24,32
	Mediana	6,41	6,74	5,85	6,43

Tabla 37: estadísticos de distribución de los valores de IL-8.

	(pg/ml)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
SCF	Media	17,77	16,38	19,39	17,93
	SD	8,83	7,39	11,33	7,29
	Mínimo	1,82	1,82	3,14	7,07
	Máximo	59,74	48,44	59,74	34,54
	Mediana	15,85	15,88	15,02	16,92

Tabla 38: estadísticos de distribución de los valores del analito SCF (factor derivado de células madre).

CRP	(pg/ml)	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
	Media	53,11	34,60	71,93	59,95
SD	60,06	40,70	73,07	61,46	
Mínimo	0,08	0,08	0,42	4,87	
Máximo	351,95	203,02	351,95	241,87	
Mediana	25,64	19,35	40,25	33,46	

Tabla 39: estadísticos de distribución para los valores del analito CRP (Proteína C reactiva).

5.5. Análisis inferencial:

- **Homogeneidad de los grupos según los factores clínicos y biométricos:** se ilustra a continuación (tabla 40), todas las variables clínicas y biométricas recolectadas en la muestra, representando el p-valor de las pruebas estadísticas ejecutadas para valorar la homogeneidad entre los diferentes grupos de la muestra (test de Kruskal-Wallis (KW) para variables continuas y Chi² para variables categóricas):

Variable	p-valor (prueba)
Sexo	0.019* (Chi ²)
Edad	<0.001*** (KW)
Ojo	0,798 (Chi ²)
BCVA pre	0.146 (KW)
BCVA post	0.038* (KW)
Diferencia BCVA	0.491 (KW)
Equivalente Esférico	<0.001*** (KW)
K1	<0,001*** (KW)
K2	<0.001*** (KW)
Longitud Axial	<0.001*** (KW)
Cámara anterior	<0.001*** (KW)
Espesor macular	0,801 (KW)
Espesor coroideo	<0,001*** (KW)
Espesor retina interna	<0.001*** (KW)
Espesor retina externa	0,749 (KW)
Espesor retiniano total	0,054 (KW)
Coficiente Retina Externa/Interna	0.003** (KW)
Estafiloma (sí/no)	<0,001*** (Chi ²)
Atrofia Geográfica (sí/no)	<0.001*** (KW)
Mancha de Fuchs (sí/no)	<0.001*** (KW)
Estrías de Laca (sí/no)	0.018* (KW)
Esquisis (sí/no)	0.071 (KW)
Atrofia peripapilar (sí/no)	<0.001*** (Chi ²)
Tipo atrofia peripapilar	0.006** (Chi ²)
Atrofia Difusa (sí/no)	<0.001*** (Chi ²)
Localización de atrofia difusa	0.195 (KW)

Tabla 40: p-valores del análisis de homogeneidad entre grupos para las variables clínicas y biométricas de la prueba; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

Se observan numerosas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la muestra que se interpretan a continuación:

- **Sexo y edad:** los pacientes con miopía presentan una distribución de edad significativamente más baja que los controles, siendo esta tendencia especialmente cierta para el grupo de altos miopes (gráfico 1). Los individuos del grupo de altos miopes son significativamente más jóvenes que el control ($p < 0.001$) y que miopes bajos ($p = 0.15$). Respecto al sexo, se ha descrito anteriormente un porcentaje de 38% de mujeres en el grupo de miopes normales, bastante más bajo que lo observado en el grupo control (61.2%) y altos miopes (62,8%) que no presentan prácticamente diferencias entre sí. De ahí la diferencia observada en la tabla 38 ($p = 0.019$).

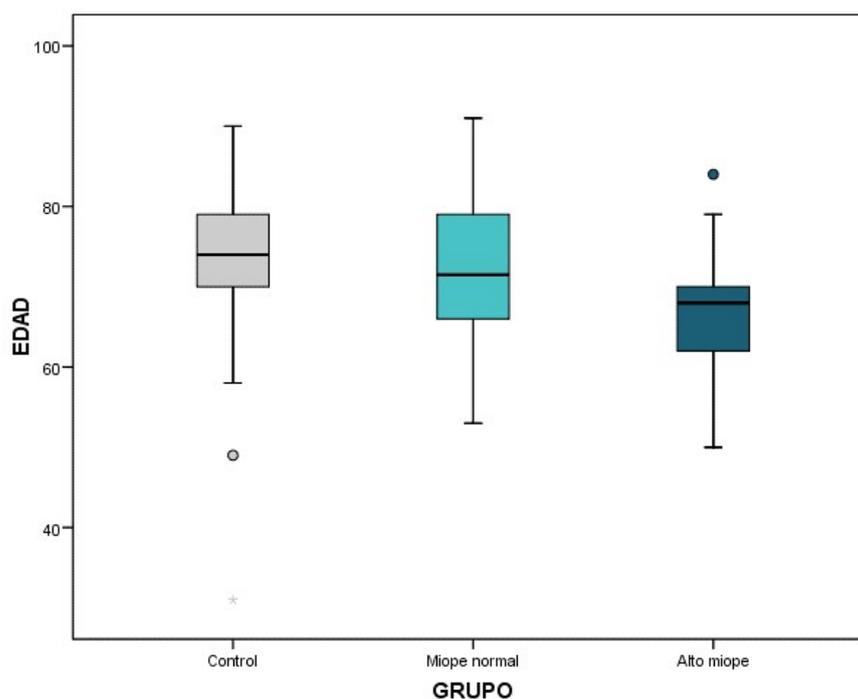


Gráfico 1: diagrama de cajas representando la distribución de la edad a lo largo de los diferentes grupos de la muestra. El grupo de altos miopes presenta una media de edad de 66.9 años, significativamente más baja que el grupo de miopes no patológicos (media=71.6 años) y controles (media=73.8 años). Observese también, que son menores los valores mínimo y máximos del grupo de altos miopes, e incluso su valor atípico. Por otro lado, los valores del rango intercuartilico, mediana y límites entre los grupos control y miopes bajos no presentan diferencias llamativas.

- **Agudeza visual:** no se ha podido demostrar diferencias en las agudezas visuales iniciales (preoperatorias), ni en la diferencia entre pre y post-operados para los tres grupos (gráfico 2). Sin embargo, sí hubo diferencias en la agudeza visual postoperatoria ($p=0.038$, KW), siendo significativamente más bajas en altos miopes (tabla 38). Si bien existe una tendencia a menor agudeza visual postoperatoria entre grupo de altos miopes y control, esta no es estadísticamente significativa ($p=0.06$, MW); no así con las diferencias observadas entre altos y bajos miopes ($p=0.02$, MW). En términos generales, la intervención ha generado una ganancia similar de agudeza visual entre los 3 grupos ($p=0.491$, KW).

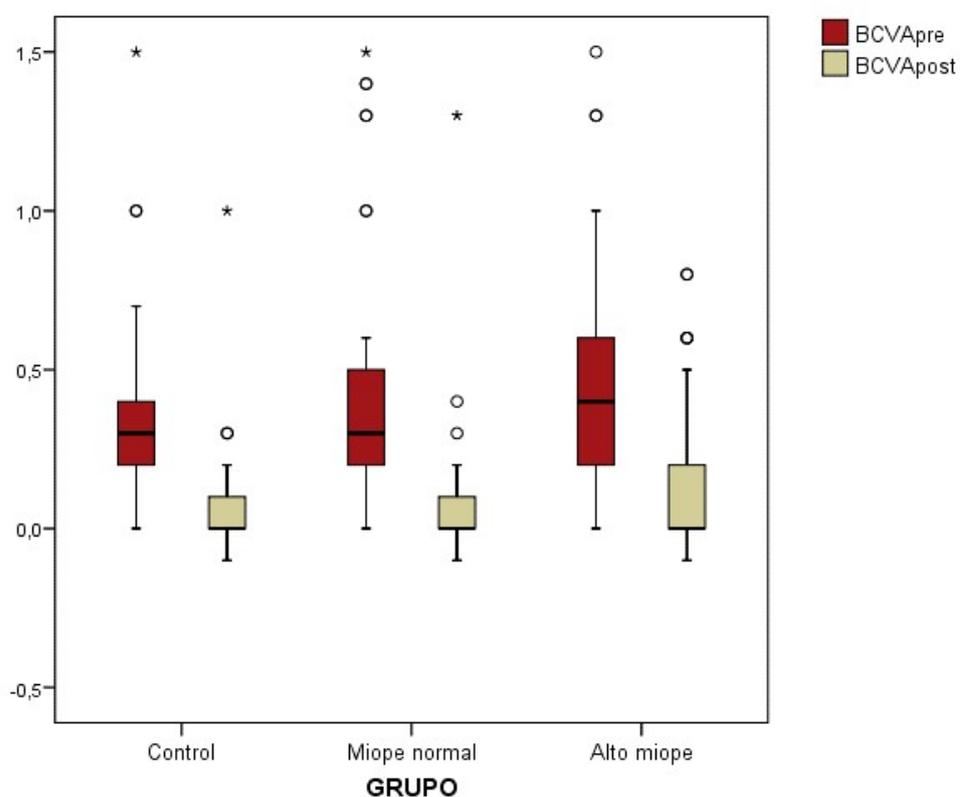


Gráfico 2: diagrama de caja representando la distribución de los valores de la mejor agudeza visual corregida pre-operatoria (BCVApre) en rojo, y la mejor agudeza visual corregida postoperatoria (BCVApost) en beige, expresados en LogMAR. Nótese los valores extremos de las agudezas visuales preoperatorias, que ocupan rangos similares entre los 3 grupos, lo que podría justificar la ausencia de diferencias en dicho parámetro.

- **Equivalente esférico:** de forma esperada, el equivalente esférico es significativamente distinto entre los 3 grupos ($p < 0.001$, KW), siendo la mediana de los valores progresivamente más negativa a medida que avanzamos desde control, a miopes bajos, a miopes patológicos (tabla 41):

	Total	Control	Bajos Miopes	Altos Miopes
N	157	67	48	42
Media	-3.82	-1.15*	-2.61*	-9.46*
SD	4.69	1.71	2.84	4.88
Mínimo	-18	-5.75	-14	-18
Máximo	1.99	1.88	1.38	-1.5
Mediana	-2.12	-1	-1.94	-8.75

Tabla 41: estadísticos de distribución de los valores del equivalente esférico entre grupos.
*: para estas variables, las diferencias son significativas entre cualquier par de grupos analizados ($p < 0.001$, MW).

- **Valores de las K:** para los valores de potencia corneal, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (tabla 40). En el gráfico 3, se observa que el grupo de altos miopes presenta valores particularmente más bajos tanto para K1 como para K2 respecto a los demás grupos:

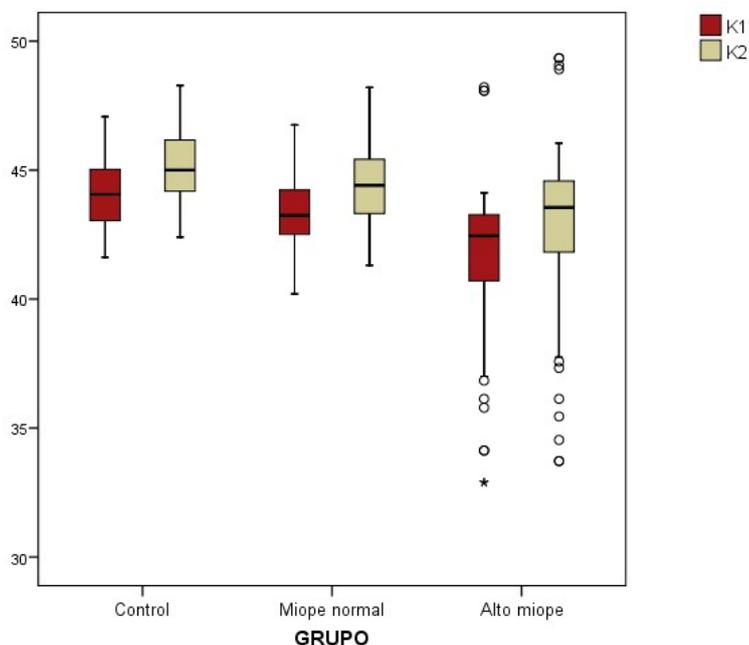


Gráfico 3: diagrama de cajas representando la distribución de los valores de K1 (en rojo) y K2 (en beige) en los diferentes grupos. K1 es significativamente más bajo en el grupo de altos miopes respecto a miopes normales ($p=0.003$, MW) y respecto al grupo control ($p<0.001$, MW), también cuando se compara entre grupo control y miopes bajos ($p=0.011$, MW). Las conclusiones son idénticas respecto a los valores de K2 ($p=0.029$; $p<0.001$ y $p=0,014$ respectivamente).

El análisis de los ejes no presentó diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos del estudio.

- **Longitud axial, profundidad de cámara anterior y contaje endotelial:** para longitud axial, al tratarse de la variable discriminadora entre los pacientes de la muestra, lógicamente se han observado diferencias significativas entre grupos ($p < 0.001$ KW, tabla 40). También se han encontrado diferencias significativas en los valores relativos a la profundidad de cámara anterior ($p < 0.001$ KW, tabla 40), así, cualquier grado de miopía presenta valores significativamente mayores respecto a los controles, existiendo una fuerte tendencia en el mismo sentido entre miopes bajos y altos ($p = 0.086$, MW).

- **Espesores:** se observaron diferencias significativas para los valores de espesor coroidal ($p < 0.001$, KW), espesor retiniano interno ($p < 0.001$, KW) y una fuerte tendencia en el total ($p = 0.054$, KW), contrario a lo observado con el espesor retiniano externo o macular, que no presentaron diferencias significativas entre grupos. Se sintetiza esta información a través del gráfico 4:

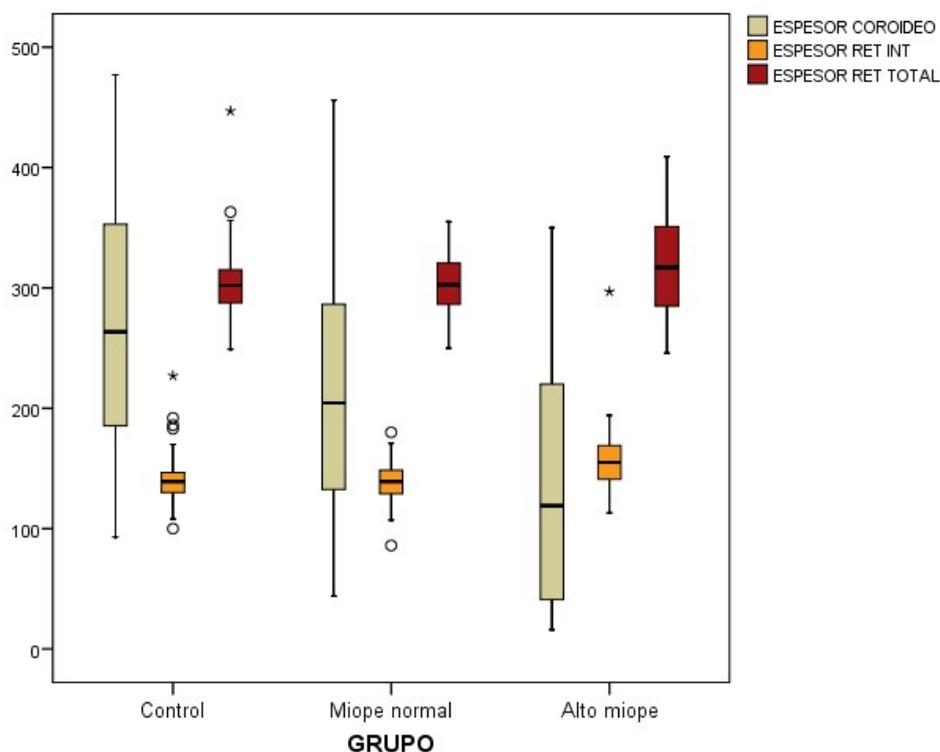


Grafico 4: diagrama de cajas representando la distribución de los valores de espesor coroidal (en beige), retiniano interno (en naranja) y retiniano total (en rojo), medidos en micras. Nótese la tendencia progresivamente menor de las medianas de los valores de espesor coroidal a medida que avanza de control (271.97), a miopes normales (206.27),

y miopes patológicos (117.5). En sentido contrario, las medianas de los valores del espesor retiniano interno fueron mayores en los pacientes altos miopes (155).

Los altos miopes presentan la menor media de espesor coroideo, siendo significativamente más bajo que miopes bajos ($p=0.001$, MW) y que los controles ($p<0.001$, MW). También se ha demostrado una diferencia significativa en las medias de este parámetro entre miopes bajos y controles ($p=0.001$, MW).

En cuanto al espesor retiniano interno, los miopes altos presentaron cifras significativamente superiores a los miopes bajos y controles ($p<0.001$, MW para ambos casos). De ello deriva, además, que los miopes altos tengan valores de espesor retiniano total aumentado respecto a miopes bajos ($p=0.043$, MW) y controles ($p=0.025$, MW).

En cuanto al índice retiniano, los valores de media y mediana son similares entre los grupos, indicando que no hay valores extremos en la muestra, por lo que ambos valores estadísticos serían válidos para interpretar la homogeneidad entre grupos. El coeficiente disminuye a medida que avanza la miopía ($p=0.003$, KW), siendo la ratio significativamente inferior en miopes altos, tanto cuando comparados con miopes bajos ($p=0.003$, MW), como cuando comparados con controles ($p=0.002$, MW), como se observa en la tabla 42:

		Total	Controles	Miopes Normal	Alto miope
Coeficiente Ext./Int.	N	153	64	48	41
	Media	1.15	1.17*	1.21*	1.06*
	SD	0.20	0,15	0.21	0.23
	Mínimo	0.32	0.88	0.85	0.32
	Máximo	1.94	1.53	1.94	1.61
	Mediana	1.14	1.16	1.20	1.03

Tabla 42: estadísticos de dispersión de los valores del índice retiniano en el total de la muestra y entre grupos. * $p<0,05$.

- **Patología:** como se ha observado anteriormente, existen diferencias significativas entre los grupos para todas las alteraciones patológicas del polo posterior a la excepción de la esquisis que no alcanza el límite de la significancia (tabla 40). El gráfico 5 resume la distribución de las prevalencias entre grupos:

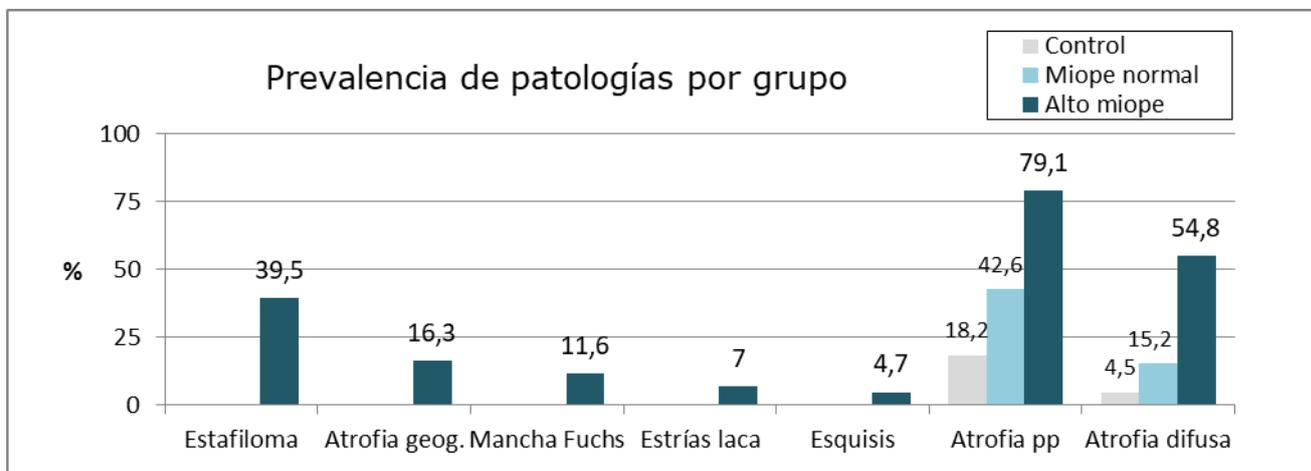


Gráfico 5: diagrama de barras representando la distribución de incidencias de los cambios patológicos en el fondo de ojo para el grupo control (en gris), miopes no patológicos (azul claro), y miopes altos (azul oscuro).

Obsérvese que la presencia de determinadas patologías es exclusiva de los pacientes categorizados como altos miopes (estafiloma, atrofia geográfica, mancha de Fuchs, estrías de laca y esquisis retiniana), mientras que, en otras, aunque no sean exclusivas presentan una prevalencia significativamente superior que el grupo control y miopes bajos (atrofia peripapilar y atrofia difusa).

El estafiloma, la atrofia geográfica, la atrofia difusa y la peripapilar se han demostrado significativamente más prevalentes en altos miopes tanto respecto a miopes bajos como a controles ($p < 0.001$, Fisher). Las manchas de Fuchs fueron más prevalentes en pacientes miopes magnos que en bajos miopes ($p = 0.022$, Fisher) y controles ($p = 0.008$, Fisher). No se ha podido demostrar diferencias en cuanto a la presencia de esquisis o estrías de laca entre ninguno de los pares estudiados.

La prevalencia de atrofia peripapilar fue significativamente superior en altos miopes respecto a bajos miopes ($p = 0.001$, Chi2) y a controles ($p < 0.001$, Chi2) (tabla 40). En los pacientes del grupo control y bajos miopes, prevalece la atrofia de tipo

alfa (83.3% y 60% del total de atrofia para cada grupo respectivamente), mientras que en miopes altos, prevalece la de tipo beta (51.5% del total de atrofia en dicho grupo), siendo la diferencia tipológica entre grupos significativa ($p=0.005$, χ^2). La distribución de las atrofas entre grupos se resume en la tabla 43:

	Total	Control	Miopes Bajos	Altos Miopes
Total	65 (100%)	12 (100%)	20 (100%)	33 (100%)
Alfa	36 (55.4%)	10 (83.3%)	12 (60%)	14 (42.4%)
Beta	21 (32.3%)	1 (8.3%)	3 (15%)	17 (51.5%)
Alfa+Beta	12.3%	1 (8.3%)	5 (25%)	2 (6.1%)

Tabla 43: distribución de la incidencia de atrofia peripapilar entre el total de la muestra y por grupos.

Finalmente, la prevalencia de atrofia difusa es significativamente superior en altos miopes respecto a bajos miopes ($p<0.001$, χ^2) y controles ($p<0.001$, χ^2). No se han encontrado diferencias significativas respecto a la topología.

- **Homogeneidad de los grupos en cuanto a los parámetros bioquímicos:** en algunos pacientes de la muestra, los valores de los parámetros medidos fueron indetectables, en un análisis preliminar se evalúa si la proporción de indetectables es similar o no en los grupos de estudio, los resultados se recogen en la tabla 44:

Analitos	p-valor
IL6	0.058 (KW*)
IL8	0.103 (KW)
SCF	0.103 (χ^2)
CRP	0.248 (KW)

Tabla 44: p-valor de los contrastes de homogeneidad para mediciones indetectables entre grupos. *KW = Kruskal-Wallis.

No se ha podido demostrar diferencias estadísticamente significativas para los valores indetectables de los analitos estudiados entre los diferentes grupos. Sin embargo, para IL6 se observa una marcada tendencia a la significancia estadística, con más mediciones indetectables en el grupo control (tabla 44).

A continuación, se estudia si la distribución de los valores cuantificables es o no similar entre los diferentes grupos de la muestra:

-IL-6: su concentración parece presentar una tendencia al alza a medida que se avanza en los grupos desde control a altos miopes (gráfico 6), sin alcanzar la significancia estadística por un escaso margen ($p=0.072$). No hay, por lo tanto, suficiente evidencia para afirmar que la IL-6 en los altos miopes es mayor que la de los bajos miopes ($p=0.062$, test de MW), o que la de los pacientes del grupo control ($p=0.032$, test de MW).

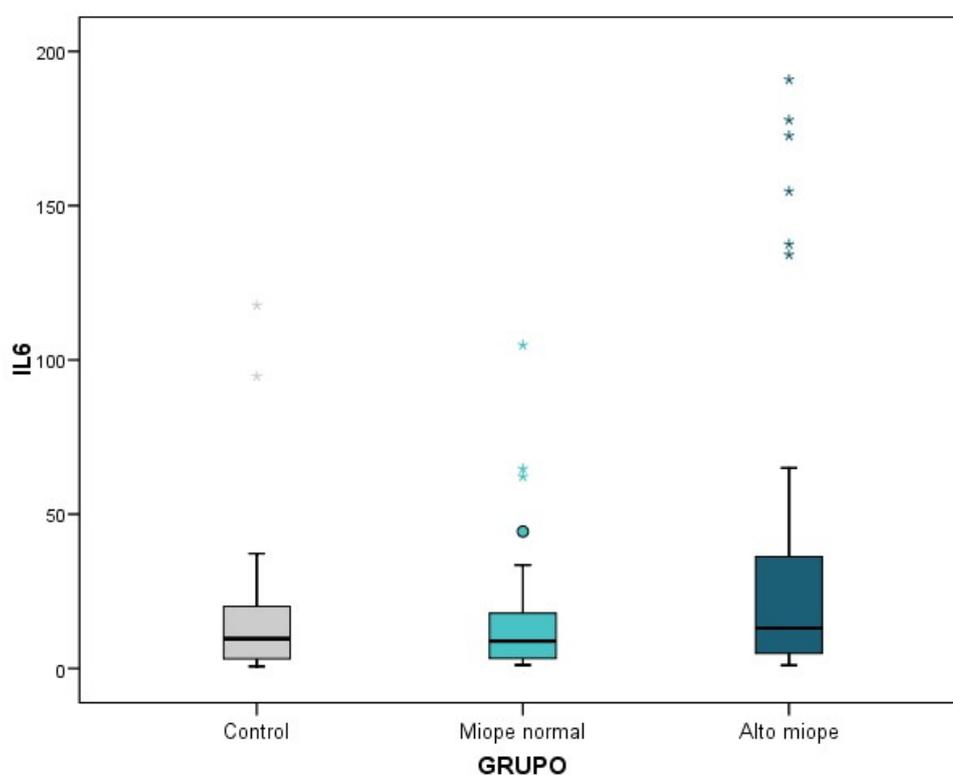


Gráfico 6: diagrama de cajas representando la distribución de los valores de IL6 entre grupos. Obsérvese la tendencia al alta, especialmente para los valores detectados como extremos en el grupo de altos miopes.

-CRP (Proteína C reactiva): se presenta más aumentada en los pacientes del grupo alto miope y bajos miopes ($p=0.001$), sin diferencias entre ambos (gráfico 7). Los pacientes del grupo de altos miopes tienen los valores de CRP significativamente más altos que los controles ($p=0.008$). También se ha encontrado diferencias entre los pacientes del grupo miopes bajos y control ($p=0.001$).

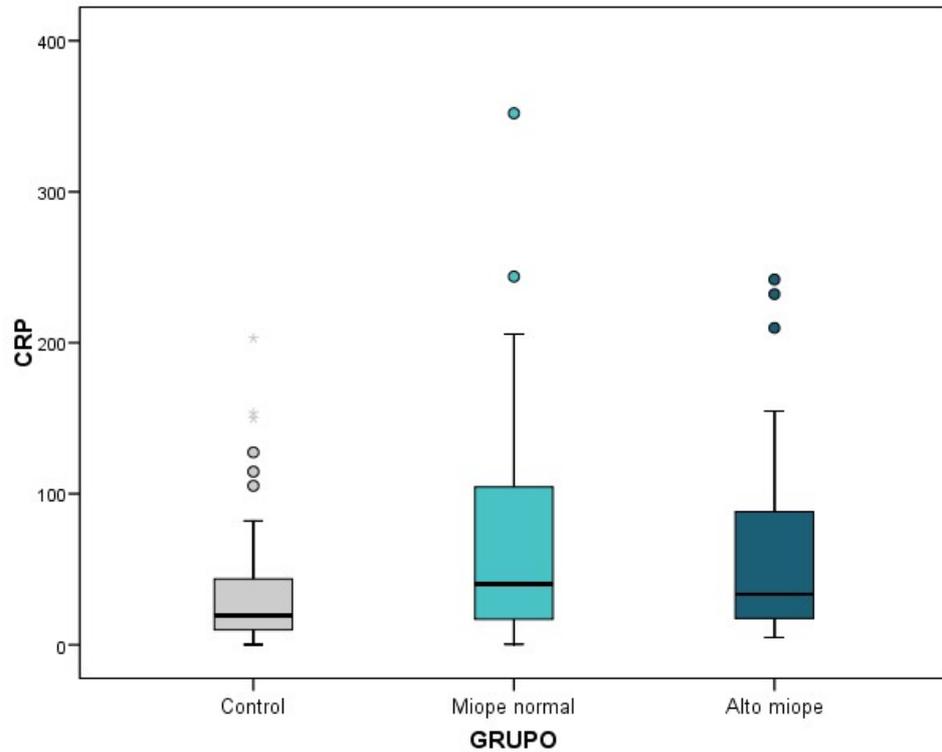


Gráfico 7: diagrama de cajas representando la distribución de los valores medibles de CRP (proteína C reactiva) entre los grupos del estudio. Se observa especialmente los valores más elevados para ambos grupos de miopes respecto al grupo control.

No se ha podido demostrar diferencias significativas o tendencias interpretables entre grupos para los valores de los otros analitos del estudio (IL8 y SCF).

- **Discriminación entre diagnósticos a partir de factores clínicos y bioquímicos:** la primera parte del análisis inferencial indica que existen variables que se expresan de manera distinta en los tres grupos de la muestra. El objetivo de este apartado es estimar un modelo multivariante que identifique el subgrupo de variables que mejor discrimine los diferentes grupos. Para ello, se plantearán tres modelos distintos: altos miopes vs. bajos miopes, altos miopes vs. controles, y altos miopes vs. bajos miopes + controles. En cada uno de los modelos se realizaron dos estimaciones, una basada en todas las variables estudiadas, y otra basada en los factores bioquímicos exclusivamente. Se excluye la variable independiente “longitud axial” del análisis dado que determina por definición la clasificación de los pacientes en un grupo u otro.

En variables cuya frecuencia es cero para un determinado grupo (como las patologías exclusivas de altos miopes no observadas en los controles y bajos miopes), se considera la frecuencia “1” para viabilizar la estimación de la odds ratio.

- **Altos miopes vs. Bajos miopes, asociación entre todas las variables:** en la tabla 45 se plasma el resultado del modelo de regresión logística binaria múltiple con odds ratio ajustadas en intervalo de confianza de 95%:

	Categoría	Odds-Ratio	IC-95%	p-valor
EE		0.13	0.02-0.72	0.02*
K1		0.09	0.01-0.79	0.03*
Espesor Macular		1.09	1-1.19	0.039*
Atrofia PP	No	1	-	-
	Si	417.1	0.97-8525	0.049*

Tabla 45: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre el total de las variables, que identifica el EE, la K1 corneal, el espesor macular y la atrofia peripapilar como aquellas con mayor poder discriminatorio entre altos y bajos miopes. * $p < 0.05$; EE = equivalente esférico; IC-95% = intervalo de confianza al 95%

El modelo concluye que estas 4 variables constituyen el mínimo grupo que optimiza la diferenciación entre altos y bajos miopes (si bien las demás variables

podieran influir, no condicionarían la capacidad discriminadora del diagnóstico).

De ello podemos interpretar que:

- Por cada dioptría de más de equivalente esférico, el riesgo de clasificación como altos miopes se reduce hasta un 87% respecto a bajos miopes (OR=0.13; p=0.02);
- Por cada dioptría adicional de K1, la probabilidad de ser clasificado como miope magno se reduce en un 91% (OR=0.09; p=0.03);
- Para cada 1 micra de incremento del espesor macular (retiniano total en la macula), la posibilidad de clasificarse como alto miope aumenta el 9%;
- Finalmente, la presencia de atrofia PP dispara la probabilidad de clasificación como alto miope dada la diferencia marcada de la prevalencia de esta alteración entre ambos grupos (OR=100.5, p=0.049).

La ecuación de regresión logística estimada permite predecir la probabilidad del diagnóstico de altos miopes en función de estas 4 variables. El diagnóstico pronosticado se compara con el real y se construye una tabla de clasificación para evaluar la calidad del modelo (tabla 46):

	Observado	Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		BM	AM	
Diagnóstico	BM	37	1	97.4%
	AM	1	33	97.1%
Porcentaje Global				97.2%

Tabla 46: tabla de contingencia enfrentando los valores pronosticados por el modelo, teniendo en cuenta todas las variables vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo pronosticado por la ecuación de regresión identifica correctamente a un 97.2% de los casos teniendo en cuenta las variables destacadas (tabla 43). *BM = bajos miopes; AM = altos miopes.

72 pacientes han participado de los análisis una vez descartados todos los que no tenían una de las variables independientes. El modelo fue capaz de predecir correctamente 70 de los pacientes (97.2%). La sensibilidad para detectar altos miopes es por lo tanto de 97.1%, mientras la especificidad es de 97.4%. Los valores predictivos positivos y negativos fueron respectivamente 97.1% (33/34) y 97.4% (37/38).

- **Altos miopes vs. Bajos miopes, asociación entre variables bioquímicas:** se han identificado los analitos IL-6 e IL-8 como discriminatorios entre los grupos AM y BM (tabla 47).

	Odds-Ratio	IC-95%	p-valor
IL-6	1.032	1.006-1.059	0.003**
IL-8	0.823	0.685-0.987	0.036*

Tabla 47: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre las variables bioquímicas. Se identifican la IL6 y la IL8 como los analitos con mayor poder discriminatorio entre altos y bajos miopes. * $p < 0.05$; ** $p < 0,01$; IC-95% = intervalo de confianza al 95%.

- Por cada unidad adicional de IL-6, la probabilidad de ser clasificado como alto miope frente a miope normal se eleva en 0.3% ($p=0.003$);
- En pacientes con los mismos valores de IL-6, cada unidad a más de IL-8 reducirá la probabilidad de ser clasificado como alto miope en un 17.7% ($p=0.036$).

La tabla de clasificación (tabla 48) arroja una sensibilidad de 47.5%, una especificidad de 79.2%, un valor predictivo positivo de 65.5% y un valor predictivo negativo de 64.4%:

	Observado	Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		BM	AM	
Diagnóstico	BM	38	10	79.2%
	AM	21	19	47.5%
Porcentaje Global				64.8%

Tabla 48: tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el modelo, teniendo en cuenta las variables bioquímicas vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo identifica correctamente a un 64.8% de los pacientes. *BM = bajos miopes; AM = altos miopes

- **Altos miopes vs. controles, asociación entre todas las variables:** el equivalente esférico por si solo ya es capaz de discriminar con gran precisión ambos grupos (tabla 49), siendo el modelo capaz de predecir correctamente un 89.2% de individuos, con una sensibilidad de 85.3%, una especificidad de 91.8%, un valor predictivo positivo de 87.9% y un valor predictivo negativo de 90%.

	Odds-Ratio	IC-95%	p-valor
EE	0.39	0.25-0.6	<0.001

Tabla 49: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre el total de las variables para discriminación entre altos miopes y controles. Se identifican el equivalente esférico (EE) como la variable de mayor poder discriminatorio. IC-95% = intervalo de confianza al 95%.

Excluyendo forzosamente el equivalente esférico por representar diferencias extremas entre los grupos, obtenemos las siguientes variables discriminatorias:

	Categoría	Odds-ratio	IC-95%	p-valor
Edad		0.83	0.71-0.96	0.016*
K1		0.29	0.09-0.89	0.03*
Cámara anterior		51	2.08-1253	0.016*
Espesor coroidal		0.98	0.96-1	0.022*
Atrofia PP	No	1	-	-
	Sí	127.3	2.75-5891	0.013*
Atrofia Difusa	No	1	-	
	Sí	368.5	1.92-70721	0.028*
IL-8		0.56	0.32-0.98	0.041*

Tabla 50: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre el total de las variables, excluyendo el equivalente esférico, para discriminación entre altos miopes y controles; IC-95% = intervalo de confianza al 95%; *p<0.05; Atrofia PP = atrofia peripapilar.

- Ya se había determinado que los altos miopes son pacientes habitualmente más jóvenes (en la población de afectados por catarata), por lo que es un parámetro que induce cierta diferencia en la probabilidad de diagnóstico en un grupo u otro (OR=0.83%; p=0.016);
- Los pacientes del grupo alto miope tienen valores de K1 significativamente menor que los del grupo control (p=0.03);
- La profundidad de cámara anterior es significativamente mayor en altos miopes y el espesor coroidal también alcanza la significancia estadística (p=0.022), de modo que, para cada micra adicional, la probabilidad de ser clasificado como alto miope se reduce en 2% (OR=0.98);
- La atrofia peripapilar y difusa son casi exclusivas del grupo de altos miopes por lo que aumenta considerablemente la posibilidad de ser diagnosticado como alto miope;

- En condiciones idénticas de todos los parámetros anteriores, un aumento de IL-8 haría menos probable un diagnóstico de alto miope.

El modelo es capaz de predecir correctamente a un 96.4% de los pacientes, con una sensibilidad de 97.1%, especificidad de 95.9%, valor predictivo positivo de 94.4% y valor predictivo negativo de 97.9% (tabla 51).

Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		Control	AM	
Diagnóstico	Control	47	2	95.9%
	AM	1	34	97.1%
Porcentaje Global				96.4%

Tabla 51: tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el modelo, para controles y altos miopes, teniendo en cuenta todas las variables vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo identifica correctamente a un 96.4% de los pacientes; AM = altos míopes.

- **Altos miopes vs. controles, asociación entre variables bioquímicas:** no se ha podido obtener variables bioquímicas discriminatorias entre estos dos grupos a través del análisis multivariante.

- **Altos miopes vs. bajos miopes + controles, asociación entre todas las variables:** el modelo se basa en las mismas variables que se usaron para diferenciar los grupos altos miopes de bajos miopes. En la tabla 52, se observan las variables discriminatorias de mayor valor destacadas en el análisis multivariante.

	Categoría	Odds-Ratio	IC-95%	p-valor
EE		0.11	0.02-0.69	0.018*
K1		0.08	0.01-0.74	0.027*
Espesor macular		1.09	1-1.19	0.043*
Atrofia PP	No	1	-	-
	Si	566.9	1.16	0.045*

Tabla 52: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre el total de las variables, para discriminación entre altos miopes y bajos miopes + controles; IC-95% = intervalo de confianza al 95%; * $p < 0.05$; Atrofia PP = atrofia peripapilar EE = equivalente esférico.

- Por cada dioptría a más de equivalente esférico, el riesgo de clasificación como alto miope se reduce en un 89% respecto al resto (OR=0.11; $p=0.018$);
- Cada dioptría adicional de K1 reduce la probabilidad de ser clasificado como alto miope en 92% respecto al resto (OR=0.09; $p=0.027$);
- Cada micra adicional en el espesor macular incrementa la probabilidad de clasificación como alto miope en 9% (OR=0.08; $p=0.027$);
- La presencia de atrofia peripapilar dispara la probabilidad de diagnóstico de alto miope ($p=0.045$).

La tabla de clasificación (tabla 53) del modelo clasifica correctamente a un 97.5% de la muestra, con una sensibilidad de 97.1%, una especificidad de 97.7%, valor predictivo positivo de 94.3% y un valor predictivo negativo de 98.8%:

Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		Control/BM	AM	
Diagnóstico	Control/BM	85	2	97.7%
	AM	1	33	97.1%
Porcentaje Global				97.5%

Tabla 53: tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el modelo, para altos miopes y bajos miopes + controles, teniendo en cuenta todas las variables vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo identifica correctamente a un 97.5% de los pacientes; AM = altos míopes; BM = bajos miopes.

- **Altos miopes vs. bajos miopes + controles, asociación entre variables bioquímicas:** se identifican el IL6 el IL8 como variables discriminatorias (tabla 54).

	Odds-Ratio	IC-95%	p-valor
IL-6	1.038	1.013-1.061	0.002*
IL-8	0.790	0.665-0.938	0.007*

Tabla 54: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre el total de las variables bioquímicas, para discriminación entre altos miopes y bajos miopes + controles; IC-95% = intervalo de confianza al 95%; *p<0.01.

- La IL6 se encuentra significativamente aumentada en los altos miopes, para cada unidad adicional, la probabilidad de del diagnóstico se incremente en 3.8% (p=0.002);
- También es relevante la influencia de IL8, pero en sentido inverso. Cada unidad adicional reduce el riesgo de diagnóstico de altos miopes en un 21% aproximadamente (p=0.007).

La tabla de clasificación del modelo identifica correctamente a un 79.6% de los casos, con una sensibilidad de 42.5%, una especificidad de 93.5%, un valor predictivo positivo de 70.8% y un valor predictivo negativo de 81.3% (tabla 55):

Observado		Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		Control/BM	AM	
Diagnóstico	Control/BM	100	7	93.5%
	AM	23	17	42.5%
Porcentaje Global				79.6%

Tabla 55: tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el modelo, para altos miopes y bajos miopes + controles, teniendo en cuenta las variables bioquímicas vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo identifica correctamente a un 79.6% de los pacientes; AM = altos miopes; BM = bajos miopes.

BM = bajos miopes; AM = altos miopes

- **Bajos miopes vs. controles, asociación entre todas las variables:** nuevamente el modelo destaca las variables clínicas identificadas como discriminatorias comunes a los otros pares estudiadoa (tabla 56):

Categoría		Odds-Ratio	IC-95%	p-valor
BCVA pre		0.03	0.01-0.55	0.017*
EE		0.54	0.38-0.76	0.001**
Espesor Coroideo		0.99	0.98-0.99	0.014*
Atrofia PP	No	1	-	-
	Sí	4.07	1.09-15.1	0.036*
AC		10.5	1.7-62	0.01*

Tabla 56: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre el total de las variables, para discriminación entre miope bajos y controles; AC = profundidad de cámara anterior; Atrofia PP = atrofia peripapilar; BCVApre = mejor agudeza visual corregida preoperatoria; IC-95% = intervalo de confianza al 95%; *p<0.05; **p<0.01.

- Por cada dioptría a más en el equivalente esférico, el riesgo de clasificación como bajos miopes se reduce hasta un 46% respecto a un control (OR=0.54; p=0.001);
- La agudeza visual pre-operatoria sugiere una menor probabilidad de ser miope (p=0.001);
- Para cada micra de espesor coroideo adicional, la probabilidad de diagnóstico de bajo miope disminuye en 1%;
- Cada milímetro a más en la profundidad de cámara anterior implica que el riesgo de bajo miope se incrementa en 10 veces (p=0.01);
- Como ocurrió en otros pares, la presencia de atrofia peripapilar dispara la probabilidad de diagnóstico de bajos miopes.

El modelo clasifica adecuadamente a 73.6% de los individuos, con una sensibilidad de 73.7%, una especificidad de 73,5% un valor predictivo positivo de 68,3% y un valor predictivo negativo de 78,3% (tabla 57):

	Observado	Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		BM	Controles	
Diagnóstico	Control	36	13	73.5%
	BM	10	28	73.7%
Porcentaje				73.6%
Global				

Tabla 57: tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el modelo, para altos bajos miopes y controles, teniendo en cuenta todas las variables vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo identifica correctamente a un 73.6% de los pacientes; AM = altos míopes; BM = bajos míopes.

- **Bajos miopes vs. controles, asociación entre variables bioquímicas:** en este par, la única variable bioquímica discriminadora fue la CRP, donde cada unidad adicional de CRP implica un aumento de probabilidad en el diagnóstico de miopes bajos respecto a controles en 1.2% (tabla 58):

	OR	IC-95%	p-valor
CRP	1.012	1.004-1.021	0.004**

Tabla 58: resultado en Odds-Ratio para el análisis multivariante sobre las variables bioquímicas, para discriminación entre miope bajos y controles; CRP = proteína C reactiva; IC-95% = intervalo de confianza al 95%; **p<0.01.

El modelo clasifica correctamente a un 66.4% de los pacientes, con una sensibilidad de 41.7%, una especificidad de 86.4%, un valor predictivo positivo de 71.4%, y un valor predictivo negativo de 64.6% (tabla 59):

	Observado	Pronosticado		Porcentaje correcto
		Diagnóstico		
		BM	Controles	
Diagnóstico	Control	51	8	86.4%
	BM	28	20	41.7%
Porcentaje Global				66.4%

Tabla 59: tabla de contingencia enfrentando los diagnósticos pronosticados por el modelo, para altos bajos miopes y controles, teniendo en cuenta las variables bioquímicas vs. clasificados en el estudio por longitud axial. El modelo identifica correctamente a un 66.4% de los pacientes; AM = altos míopes; BM = bajos míopes.

• **Relación entre las variables clínicas y bioquímicas en el total de la muestra:** a continuación, se estudia la posible relación de las variables bioquímicas con las demás variables clínicas y biométricas de la muestra, excluyendo aquellos hallazgos patológicos inherentes a los altos miopes cuya relación se estudiará en otro apartado. El análisis de correlación se ha realizado mediante la prueba de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación de Spearman. La tabla 60 reúne los estadísticos derivados de dicho análisis (solo están representadas las variables en las que se ha encontrado una relación significativa en al menos uno de los factores bioquímicos; no se han encontrado relaciones significativas para IL6):

	IL8	SCF	CRP
BCVA pre	0.021* (r=0.190)	-	-
EE	-	-	0.031* (r=-0.174)
Longitud axial	-	-	0.003** (r=0.285)
Células endoteliales	-	0.002** (0.251)	-
Espesor macular	0.012* (r=0.207)	0.047* (0.165)	-
Espesor retiniano interno	-	-	0.033* (r=0.174)
Espesor retiniano total	-	-	0.036* (r=0.171)
Espesor coroideo	-	-	0.007** (r=-0.217)

Tabla 60: *p* valores del análisis de correlación entre variables clínicas y biométricas frente a las bioquímicas y sus respectivos coeficientes de relación. **p*<0.05; ***p*<0.01; BCVA pre = mejor agudeza visual corregida preoperatoria; EE = equivalente esférico; *r*=coeficiente de correlación correspondiente.

Se observan asociaciones estadísticamente significativas, pero aún en el caso de las más fuertes, no se sobrepasa una magnitud moderada ($r < 0.5$).

A continuación, se describen los resultados significativos:

- **IL8:** presenta apenas dos relaciones resaltables, de magnitud débil. La primera sugiere que, a menor agudeza visual inicial, mayor será los valores de IL8 ($p=0.021$) (gráfico 8).

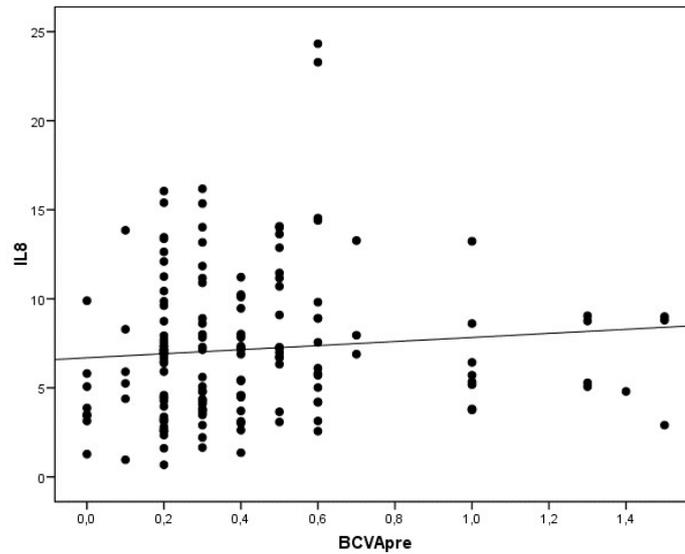


Gráfico 8: diagrama de dispersión de puntos con su respectiva función de mejor ajuste, que sugiere una discreta relación inversa entre el analito IL8 y la mejor agudeza visual corregida preoperatoria (expresada en LogMAR). La fuerza y significancia de la correlación se plasmas en la tabla 60.

Mientras en la segunda, el espesor macular parece tener una relación directamente proporcional con las concentraciones de IL8 (grafico 9):

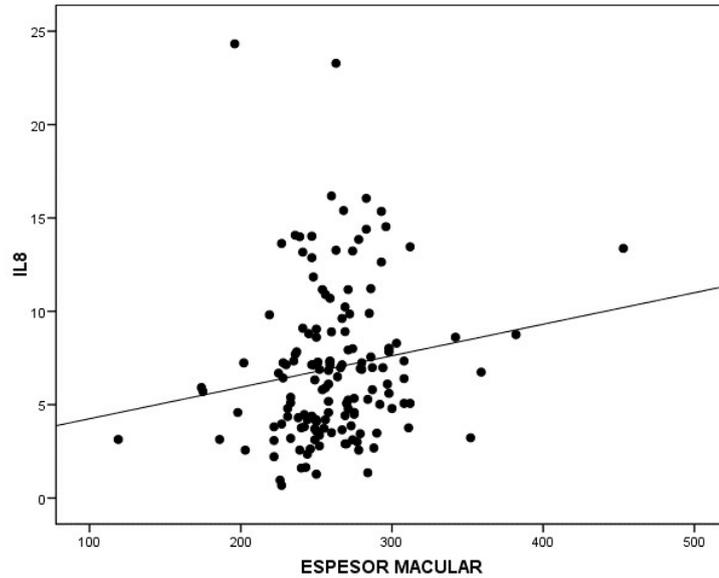
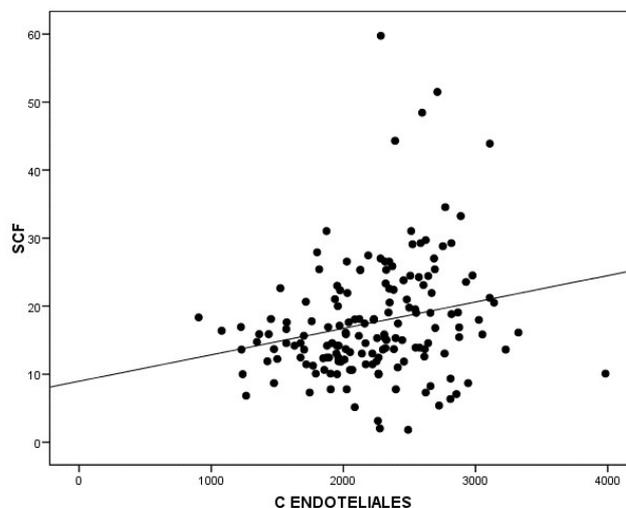


Gráfico 9: diagrama de dispersión de puntos con su respectiva función de mejor ajuste entre IL8 y el espesor macular. Se observa una discreta relación directa entre estos parámetros a pesar de los numerosos valores extremos. La potencia de correlación se plasma en la tabla 60.

- **SCF:** presenta una asociación significativa y positiva en relación con la densidad de células endoteliales y al espesor retiniano total macular, aumentando a medida que aumentan estos parámetros (gráficos 10 y 11).



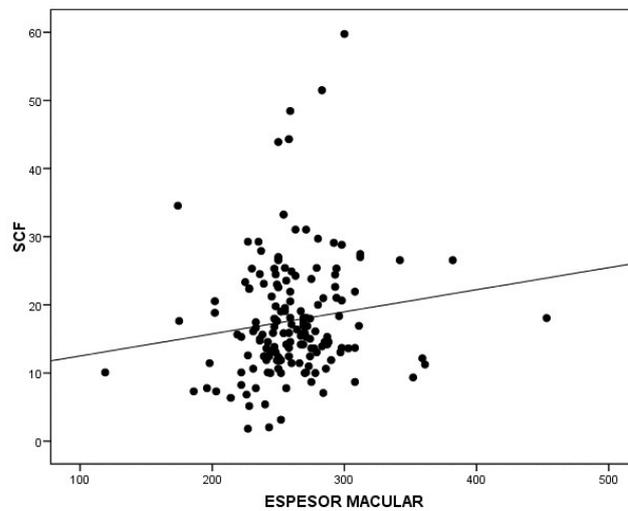
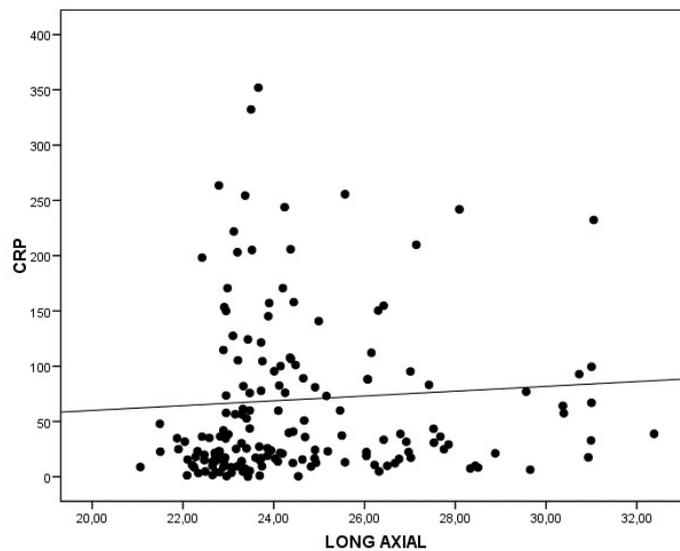
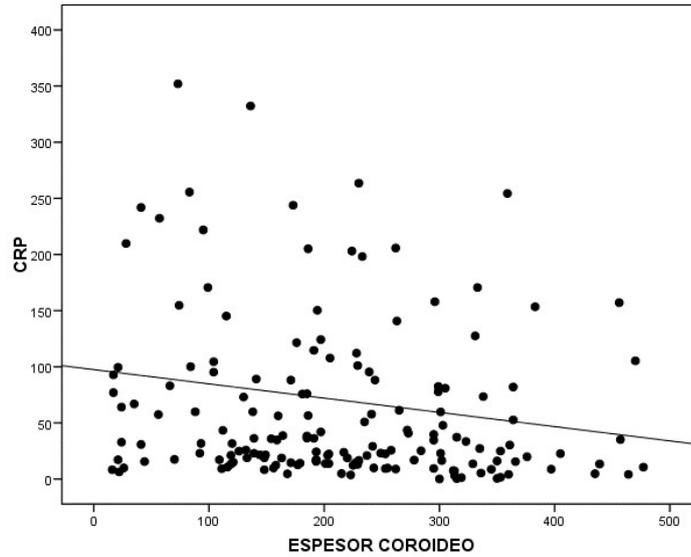


Gráfico 10 y 11: diagrama de dispersión de puntos y sus funciones de mejor ajuste para el factor derivado de células madre (SCF) en relación con el conteo endotelial y espesor macular respectivamente. En ambos casos se observa una relación directa, discreta aún que significativa (tabla 60) a pesar de la presencia en ambos casos de numerosos valores extremos.

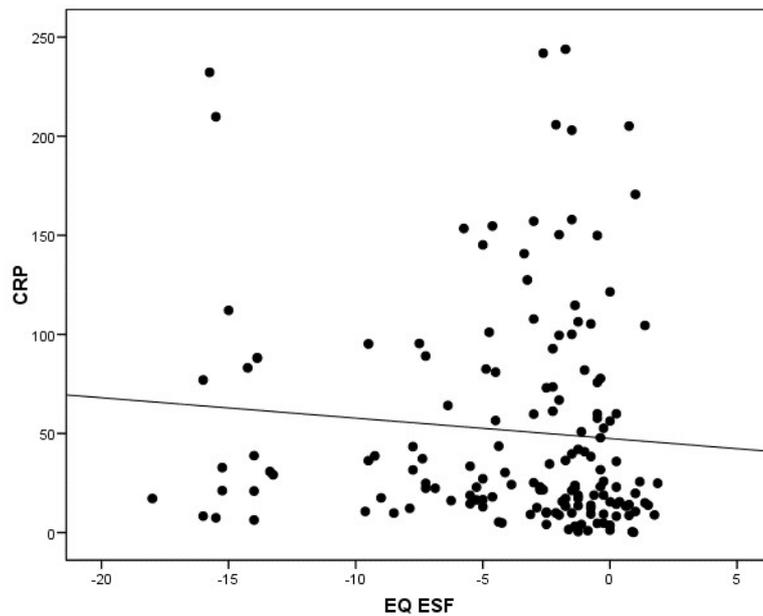
- **CPR:** presenta una asociación significativa y positiva en relación con la longitud axial (grafico 12) y negativa en relación con espesor coroidal (grafico 13), coincidente por lo tanto con grados progresivamente mayores de miopía.





Gráficos 12 y 13: diagrama de dispersión de puntos y su respectiva función de mejor ajuste para la proteína C reactiva (CRP) en relación con la longitud axial y el espesor coroidal. En el primer caso se observa una relación directa, mientras que en el segundo se observa una relación inversa cuyos valores se plasman en la tabla 60. Obsérvese que ambas relaciones indicarían un aumento de la CRP a medida que avanza la miopía.

Se observa, además, una relación negativa con el equivalente esférico (grafico 14), y positiva, aunque débil, para los espesores retinianos interno y total (gráficos 15 y 16):



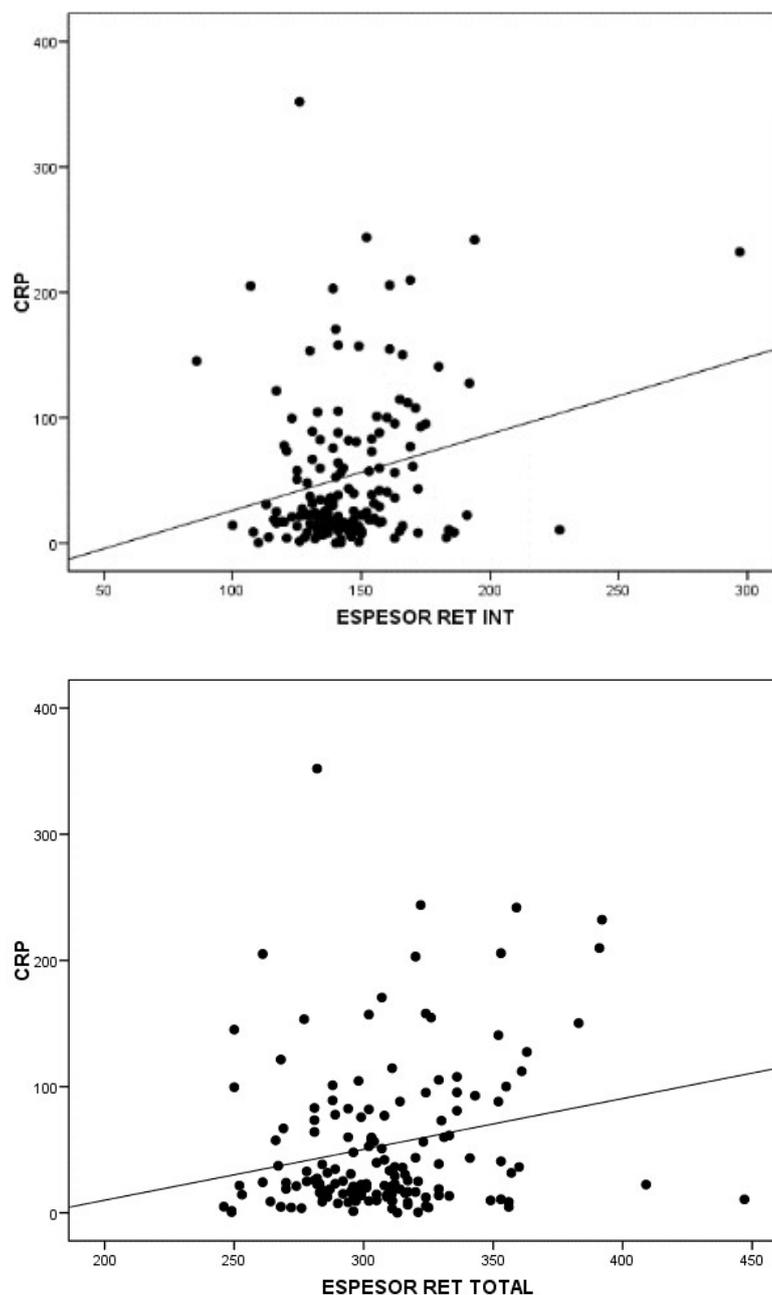


Gráfico 14, 15 y 16: diagrama de dispersión de puntos con su respectiva función de mejor ajuste entre la proteína C reactiva y el equivalente esférico, el espesor retiniano interno y el total. En el primer caso se trata de una relación inversa, mientras que en los últimos dos casos se trata de una relación directa. En los 3 casos, las relaciones indican un aumento de las concentraciones de CRP a medida que progresa la miopía (como se ha observado anteriormente, grados más altos de miopía se relacionan con valores inferiores de equivalente esférico, y mayores de espesor retiniano interno y total). El grado de dichas relaciones se plasma en la tabla 60.

- **Relación entre variables bioquímicas y clínicas propias de pacientes miopes:** en este apartado, se realiza el análisis de correlación entre las variables bioquímicas y las patologías inherentes a los individuos miopes (excluyendo por lo tanto a los individuos del grupo control). Para ello se aplica la misma metodología estadística utilizada en el apartado anterior (prueba de Mann-Whitney):

IL6	
Tipo de atrofia peripapilar	0.026*

Tabla 61: *p* valor del análisis de correlación para la patología miópica en relación con los factores bioquímicos. Solamente se ha encontrado relación entre la atrofia peripapilar y los niveles de IL6. * $p < 0.05$.

Únicamente el analito IL6 ha presentado una concentración significativamente más baja en los pacientes miopes con atrofia peripapilar de tipo alfa + beta cuando comparados con aquellos que solo presentaban la de tipo alfa o la de tipo beta de forma aislada (gráfico 17):

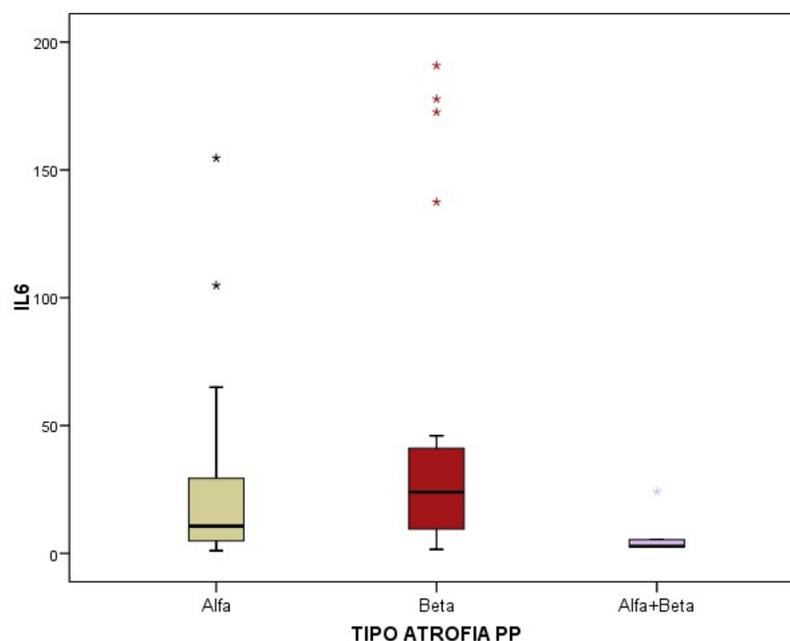


Gráfico 17: *diagrama de cajas representando la distribución de los valores de IL6 en función de los tipos de atrofia peripapilar. Se observan valores especialmente reducidos en el grupo donde coinciden ambos tipos de atrofia cuando comparados con los que presentan uno u otro tipo de forma aislada.*

No se ha podido demostrar otras diferencias estadísticamente significativas entre los analitos estudiados y las diferentes patologías propias de los pacientes miopes.

6.DISCUSIÓN

6. DISCUSION:

En este apartado se hará la disertación a respecto la consecución de los objetivos propuestos y su capacidad para demostrar las hipótesis planteadas al principio de la investigación.

6.1. Existen diferencias clínicas, biométricas y moleculares entre los sujetos altos miopes respecto a los miopes normales y pacientes emétopes:

Como se ha observado en el apartado anterior (resultados), la primera característica distintiva que encontramos en el paciente alto miope dentro de la muestra de estudio es la edad (tabla 5), siendo estos significativamente más jóvenes que los demás pacientes de la muestra (tabla 40). Dicho hallazgo probablemente esté condicionado por el método de muestreo, dado que el reclutamiento se hizo sobre personas derivadas al centro de investigación para cirugía de catarata, y como ya se ha comentado en la introducción, una de las características de los pacientes altos miopes es el desarrollo más temprano de esta patología⁶⁷. En cuanto al género, la distribución del grupo de altos miopes no difiere de la del grupo control, no ocurre así con lo descrito para el grupo de miopes no patológicos que presenta un predominio significativo del sexo masculino (tabla 6). La evidencia actual en estudios epidemiológicos sobre la miopía patológica no parece disonante a los resultados obtenidos en este apartado, dado que las características más reseñables en cuanto a la distribución de esta patología apunta a la heterogeneidad significativa entre las poblaciones estudiadas⁷⁰, y a la incidencia condicionada por factores ambientales más que por género en sí^{89,90,91}.

Como era de esperar, el equivalente esférico observado en la muestra fue significativamente diferente entre cualquiera de los grupos comparados, siendo progresivamente más negativo a medida que se avanza desde controles, a miopes no patológicos, y miopes patológicos. Ello habla a favor del uso de este parámetro para la clasificación de la miopía, sin embargo, cabría resaltar que es posible que todos los valores de la muestra estudiada presenten una tendencia hacia valores negativos,

nuevamente por las características del muestreo (pacientes con catarata), dado que uno de los síntomas inherentes al desarrollo de cataratas es la aparición progresiva de una miopía de índice¹⁴³, lo que justificaría por ejemplo, que la media del equivalente esférico en los pacientes emétopes según la longitud axial ($\leq 23.5\text{mm}$) sea de -1.15 dioptrías. Este hallazgo pone en evidencia las limitaciones del uso de este parámetro para la clasificación de los diferentes tipos de miopía.

Los valores queratométricos (K1 y K2) en los altos miopes fueron significativamente inferiores a aquellos encontrados en los miopes no patológicos y emétopes, existiendo también una diferencia en el mismo sentido entre estos dos últimos. Este hallazgo no ha sido reportado anteriormente en la literatura revisada por los investigadores, y una posible explicación para este fenómeno sería un mecanismo de adaptación hacia la emetropización compensatoria a medida que la longitud axial aumenta, independientemente del desarrollo o no de las alteraciones propias de la miopía patológica, dado que el comportamiento también se observa en los individuos miopes no patológicos. En el desarrollo ocular fisiológico, el proceso de emetropización activa está condicionado por el aumento de la potencia esférica del ojo, mediante el incremento de la longitud axial sobre todo en los dos primeros años de vida, diferentes factores relacionados con la experiencia visual parecen condicionar la emetropización ulterior (pasiva), estando esta segunda fase menos caracterizada hasta el momento¹⁴⁴. Por otro lado, debido al diseño del estudio (transversal), quedaría por valorar el ritmo de dicha variación, el desencadenante, y el umbral que la desencadena.

En cuanto a los espesores retinianos, se ha observado que el espesor medio de la retina interna en los pacientes altos miopes es significativamente mayor que en los miopes no patológicos y el grupo control, mientras que lo contrario se observó con el espesor coroideo (gráfico 4). El espesor total no alcanza la significancia por poco margen ($p=0.054$) siendo también más elevado en los altos miopes. Hallazgos similares han sido reportados recientemente en todos los cuadrantes peri-maculares de altos miopes por Kim J. et al. ¹⁴⁵, a través de estratificación automatizada mediante OCT. En dicho estudio, sin embargo, los espesores externos también se

vieron aumentados, aunque en menor medida, respecto al grupo control, contrario a lo observado por nuestra muestra, sin que se pudiera demostrar un papel relevante tanto la edad como el género. En un estudio anterior de Liu X et al. el análisis de espesores a través de segmentación automática comparando altos miopes con miopes bajos y emétopes, presentó un resultado inconsistente con lo descrito anteriormente para los espesores retinianos centrales¹⁴⁶, donde, contrario a lo descrito en nuestro estudio, los espesores internos se veían disminuidos. Probablemente dicha discrepancia se deba al hecho de que el criterio de agrupación de los pacientes en este estudio haya sido el equivalente esférico, que como ya se ha descrito, puede variar por factores diferentes de la miopía en sí. Tanto en el trabajo de Kim J. et al., como en nuestro estudio, la longitud axial se ha utilizado como criterio de agrupación por ser menos susceptible de cambios no asociados al desarrollo de miopía (como pudiera ser la miopía de índice generada con el desarrollo de la catarata nuclear), siendo nuestro estudio, el primero para el conocimiento de los autores, que describe dicho hallazgo en una población no oriental. Se ha descrito ampliamente que la elongación axial del globo es la responsable por la progresión de la miopía, y que de ella resulta el adelgazamiento de la retina ecuatorial y pre-ecuatorial, siendo la zona macular menos afectada¹⁴⁷. En este sentido, también se ha descrito que el aumento progresivo de la longitud axial no parece afectar al espesor macular, ni la agudeza visual, en pacientes sin patología miópica asociada^{147,148}. Ello parece estar justificado por hallazgos recientes que demuestran que la elongación miópica no se asocia a un estiramiento del complejo membrana de Bruch/Epitelio pigmentario de la zona macular¹⁴⁹. Aún no están claros, los motivos del aumento de espesor macular en los pacientes altos miopes, y el porqué de su predominancia en la retina interna. Se ha hipotetizado que con la elongación axial progresiva antes de la edad adulta, aumenta el error refractivo miópico disminuyendo la calidad de la imagen en la retina, y como respuesta adaptativa a esta circunstancia, las dendritas de las terminaciones sinápticas y los axones ganglionares sufrirían una hipertrofia como un esfuerzo para aumentar la intensidad y calidad de la señal visual detectada¹⁴⁷. Se asume también que las capas plexiformes sufren un engrosamiento secundario a la tracción axial en lo que podría ser una circunstancia precursora de la esquisis que sufren algunos de estos

pacientes. Sin embargo, en la opinión del autor, estas teorías no serían suficientes para justificar dichos hallazgos, dado que, en la miopía patológica, la elongación puede seguir hasta bien entrada la edad adulta y no se ha descrito cambios similares de hipertrofia neuronal demostrados anatómo-patológicamente. Por otro lado, si bien es cierto que el engrosamiento de las capas plexiformes pudiera ser una antesala de la esquisis foveal, llama la atención que pacientes con longitudes axiales y edades similares presenten un fenotipo patológico tan discrepante (engrosamiento de la retina interna vs. esquisis foveal), lo que lleva a pensar en mecanismos distintos para ambas manifestaciones en lugar de representar diferentes estadios de un mismo fenómeno. Por estos motivos, este estudio elabora la conjetura de que dicho aumento del espesor pudiera estar condicionado por cambios adaptativos de células de la retina interna como respuesta al daño en otras estirpes celulares. Mecanismos similares se han descritos en patologías como la retinitis pigmentaria, donde se ha demostrado que la pérdida de fotorreceptores induce una extensión anómala de células amacrinas y bipolares a lo largo de la retina¹⁵⁰. Ello corrobora que la inducción sensorial de una diferenciación, por pérdida de una determinada estirpe celular, puede activar un cierto grado de plasticidad glial en la retina madura. Aun así, se necesitan más estudios para corroborar o no dichas especulaciones.

En consonancia con la literatura disponible hasta el momento, el espesor coroideo de nuestra muestra en los altos miopes fue significativamente menor que el de los bajos miopes y controles. También se ha detectado diferencias significativas entre estos dos últimos, siendo menor en los miopes no patológicos que en el grupo control. El espesor coroideo se ve afectado por diferentes circunstancias, incluyendo edad, longitud axial, y otras patologías sistémicas como la diabetes, o locales como las enfermedades paquicoroideas¹⁵¹. El adelgazamiento coroideo durante el proceso de elongación axial en el desarrollo de la miopía pudiera ser uno de los mecanismos que den origen a la patología miópica encontrada en estos pacientes, estando descrita la relación entre menor espesor y peor agudeza visual, hecho especialmente acentuado en pacientes con estafilomas posteriores^{152,153}. Al ser la coroides la capa vascular responsable de la nutrición de la retina externa (compuesta fundamentalmente por los fotorreceptores), es lógico pensar en que este segmento

retiniano pueda afectarse debido a la disminución de su vascularización como consecuencia del ampliamente descrito adelgazamiento coroideo^{102,103,104,105}. Con estos datos en mente, se elaboró un índice retiniano que consiste en la razón entre la retina externa e interna (espesor retina externa/espesor retina interna) con objetivo de generar un valor normalizado que distinga pacientes altos miopes y los otros grupos. De esta forma, dicho índice sería menor en caso de disminución significativa de la retina externa (menor numerador), o aumento de la interna (mayor denominador), mientras que aumentaría en la situación recíproca (mayor retina interna y menor retina externa). Teniendo en mente el descrito adelgazamiento de la coroides inversamente proporcional a la longitud axial, cabría, por lo tanto, esperar un índice menor en los altos miopes respecto al resto de grupos, especialmente debido a un adelgazamiento isquémico de la retina externa. Si bien los resultados apuntaron en dicha dirección, siendo el índice significativamente menor en pacientes altos miopes (tabla 42), dicha disminución parece estar condicionada por el aumento del espesor de la retina interna más que por el adelgazamiento de la retina externa, como se ha comentado anteriormente. Ello no descarta un papel protagonista de la coroides en la patología miópica, pero denota una repercusión diferente de la esperada especialmente en la retina externa (presentado como exposición oral en el XII Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo, Anexos IV).

En cuanto a los hallazgos patológicos en el polo posterior, el estafiloma, la atrofia geografía, la mancha de Fuchs, la estría de laca y la esquisis foveal han sido detectadas exclusivamente en los pacientes altos miopes, siendo por lo tanto en nuestra muestra, condiciones definitorias de la enfermedad. Por otro lado, la atrofia peripapilar y difusa, si bien no fueron exclusivas de este grupo, presentaron una prevalencia significativamente mayor cuando comparado con miopes no patológicos y controles. Estos hallazgos hablan a favor de las clasificaciones que protagonizan los cambios patológicos del polo posterior como los determinantes definitorios de la alta miopía^{4,13}, enfatizando el papel de la elongación axial como mecanismo principal del desarrollo de dichas alteraciones solo descritas en altos miopes. Aunque se ha descrito casos limitados de estafilomas en pacientes no miopes, especialmente en asociación con retinitis pigmentosa¹⁵⁴, estos parecen diferir morfológicamente de los

encontrados en pacientes altos miopes, además de no asociarse con un adelgazamiento coroideo acentuado¹⁵⁵, lo que hace pensar en manifestaciones similares de procesos etiopatogénicos distintos. En cuanto a la atrofia peripapilar, se ha mostrado más frecuente en los paciente altos miopes respecto al resto de los grupos, predominando en ellos la de tipo Beta, en consonancia con lo descrito en la literatura^{18,19,20}. Como ya se ha comentado anteriormente, la atrofia beta se ha relacionado con diferentes patologías siendo el glaucoma y la miopía las relaciones más ampliamente descritas, que, además, suelen presentarse de forma concomitante en el mismo ojo, lo que no es de sorprender dado que la miopía patológica es un factor de riesgo en sí mismo para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto. La característica resaltable del hallazgo en la población del estudio es que, por la naturaleza de los criterios de selección, se omite el componente glaucomatoso, siendo por lo tanto la miopía el único factor aquí relacionado con este hallazgo. Recientemente se ha relacionado la presencia de la atrofia peripapilar en pacientes altos miopes sin patología miópica con una menor densidad vascular retiniana¹⁵⁶, este hallazgo, además de poder eventualmente vincular etiopatogénicamente la miopía patológica con el glaucoma de ángulo abierto, pudiera ser objeto de estudio de forma longitudinal como posible marcador de riesgo para desarrollo de ulterior de maculopatía miópica.

Finalmente, no se ha podido detectar diferencias en las concentraciones de los analitos estudiados entre grupos, salvo por la proteína C reactiva, cuyas concentraciones fueron significativamente más altas en miopes, tanto patológicos como no patológicos, respecto al grupo control, sin diferencias entre los dos primeros. Como se ha descrito en el apartado correspondiente, la proteína C reactiva juega un papel protagonista en los procesos inflamatorios, siendo responsable de la activación del sistema del complemento tras unirse a membranas celulares de agentes exógenos o células endógenas apoptóticas¹²². Su papel en procesos patológicos oculares viene adquiriendo un creciente protagonismo, de forma que ha sido relacionada con el síndrome pseudoexfoliativo, retinopatía diabética, y degeneración macular asociada a la edad^{157,158,127}. Por otro lado, en un estudio de Che Wai W. et al, no se ha podido demostrar diferencias significativas en la

concentración de proteína C reactiva entre pacientes emétopes, altos miopes con y sin patología miópica. Tampoco se ha encontrado relación entre las concentraciones de este analito y la longitud axial o error refractivo¹⁵⁹. Posiblemente esta discrepancia de resultados con la muestra de este estudio se deba a la diferencia de tamaño de la muestra de altos miopes (24 en el trabajo de Che Wai W. vs. 43 en nuestra muestra), aunque también habría que considerar el desarrollo de cataratas en el contexto de esta enfermedad como un sesgo condicionante del resultado obtenido. De cualquier manera, la elevación de este factor inflamatorio refuerza los otros indicios de una patogenia al menos en parte relacionada con cambios en la competencia de la permeabilidad vascular, y con un estado proinflamatorio crónico, común a todas las otras entidades a las cuales se asoció. Por otro lado, al ser un precursor de la activación del sistema complemento, dicho hallazgo abre la senda de esta vía de estudio para nuevas investigaciones que correlacionen este con la miopía patológica, como ya ha ocurrido por ejemplo con la degeneración macular asociada a la edad¹⁶⁰.

6.2. Existen factores clínicos, biométricos y/o bioquímicos, diferentes de la longitud axial, capaces de discriminar a los pacientes altos miopes con alta sensibilidad:

Una vez determinado que en efecto existen diferencias entre los grupos respecto a las variables estudiadas, se valora la capacidad de dichas variables para discriminar los sujetos de los diferentes grupos. Para ello se realizó un análisis multivariante enfrentando altos miopes con los demás grupos, usando todas las variables, por una parte, y por otra, solo las bioquímicas.

El primer análisis enfrenta altos miopes vs. bajos miopes con respecto a todas las variables, identificando el equivalente esférico (OR = 0.13), la K1 (OD=0.09), el espesor retiniano total en zona macular (OD=1.09) y la atrofia peripapilar (OR=417) como aquellas de mayor valor discriminatorio. La ecuación de regresión logística estimada permite establecer, teniendo en cuenta dichas variables, la probabilidad de diagnóstico de alto miope, obteniendo una sensibilidad de 97.1% y una especificidad

de 97.4%. Llama la atención que las variables discriminatorias, identificadas por el análisis multivariante, dentro del total de variables, no incluyan parámetros bioquímicos, lo que podría plantear un entorno biomolecular común tanto para miopes bajos como para miopes patológicos. Por otro lado, nótese que, dentro de las variables destacadas, el equivalente esférico y los valores queratométricos son los que más peso aportan a la separación entre grupos, de esta forma, una dioptría más de equivalente esférico disminuiría la probabilidad de ser clasificado como alto miope en un 87%, mientras que una dioptría a más en los valores queratométricos de la K1 podría disminuir la probabilidad de diagnóstico de alto miope en hasta 91%. Ello podría corroborar la anteriormente comentada emetropización anómala o tardía que sufren estos pacientes de forma específica. Por otro lado, enfatiza que si bien otros factores puedan influir en el poder del dioptrio ocular⁴, y mismo estando estos valores en la población de estudio, condicionados por la presencia de cataratas, es un parámetro con un valor discriminatorio alto.

Cuando forzamos la discriminación entre grupos solamente con las variables bioquímicas, destacan los analitos IL6 (OR=1.032) e IL8 (OR=0.823), alcanzando, sin embargo, una sensibilidad y especificidad de 47.6% y 65.5% respectivamente. Los hallazgos van en consonancia con el análisis de homogeneidad donde el IL6 se ve aumentado en altos miopes respecto a los demás grupos, aunque sin llegar a la significancia por escaso margen. Tendencia opuesta a la encontrada con el IL8. Nuevamente se refuerza el protagonismo de las variables clínicas y biométricas respecto a las bioquímicas cuando comparamos miopes de ambos grupos. No obstante, es posible que una muestra más amplia pudiera confirmar o no la importancia de estas diferencias.

La comparación de altos miopes con el grupo control, teniendo en cuenta todas las variables de la muestra, apunta, aparte del EE, la K1 (OR=0.29), la atrofia peripapilar (OR=127.3) y la difusa (OR=368.5), como las variables que mayor peso tienen en la caracterización de estos pacientes, perfil similar a lo ocurrido en la distinción entre altos y bajos miopes, lo que aporta valor al uso de estas variables para la discriminación de altos miopes como en la clasificación ATN¹⁵. En este caso, el

modelo sería capaz de identificar miopes patológicos con una sensibilidad de 97.1%, y una especificidad de 95.9%. Las variables bioquímicas estudiadas, aunque establecen diferencias no parecen ser suficientes para distinguir ambos grupos, al menos en nuestra muestra.

Finalmente se enfrenta el grupo alto miope con el resto de los pacientes de la muestra. Entre el total de las variables, nuevamente las que más poder discriminatorio son las clínicas, específicamente el equivalente esférico (OR=0.11), el espesor retiniano total en la zona macular (OR=1.09), la K1 (OR=0.08), y la atrofia peripapilar (OR=566.9), siendo las dos últimas las más importantes del grupo, de modo similar a lo ocurrido en las otras comparaciones. Teniendo en cuenta dichas variables, el modelo es capaz de identificar altos miopes con una sensibilidad de 97.1% y una especificidad de 97.7%. Nuevamente, el análisis de los factores bioquímicos de forma aislada identifica IL6 (1.038) e IL8 (0.79) como analitos discriminatorios, con sensibilidad y especificidad de 79.6% y 42.5% respectivamente.

Enfrentando a paciente miopes bajos con el grupo control, las variables discriminatorias entre el total de variables fueron la agudeza visual preoperatoria (OR=0.03), con poco interés debido al sesgo de la presencia de catarata, el equivalente esférico (OR=0.54), de sobra conocido, el espesor coroideo (OR=0.99), la atrofia peripapilar (OR=4.07) y la profundidad de cámara anterior (OR=10.5), la potencia del modelo fue una sensibilidad de 73.7% y una especificidad de 73.5%. Destaca como variable bioquímica discriminatoria entre ambos grupos, la proteína C reactiva (OR=1.012), cuyo modelo basado en la ecuación de regresión presenta una sensibilidad de 41.7% y una especificidad de 71.4%.

Llama la atención el papel protagonista de las variables clínicas y biométricas sobre las bioquímicas en todos los pares de comparación, siendo esto especialmente cierto para el EE, K1 y atrofia peripapilar, que presentan un poder discriminatorio destacadamente mayor que las demás. Por otro lado, los niveles de IL6 e IL8 representan, dentro de los analitos estudiados, las mejores variables bioquímicas discriminatorias entre altos y bajos miopes (tablas 47 y 48), siendo la proteína C

reactiva la que mejor discrimina bajos miopes del grupo control (tablas 58 y 59). Estos datos corroboran las asociaciones ya descritas entre un estado proinflamatorio, y el desarrollo de la miopía y sus complicaciones¹⁰⁹, aunque sus concentraciones no parecen tener una relevancia discriminatoria significativa.

6.3. Existe relación entre los parámetros bioquímicos y los demás parámetros estudiados que permitan aportar información respecto a la etiopatogenia de la miopía patológica:

En este apartado se ha estudiado la relación de los parámetros bioquímicos cuantificados en humor acuoso, y los demás parámetros recogidos en la muestra. En el análisis inicial se estudian las posibles relaciones en el total de la muestra para todos los parámetros clínicos y biométricos exceptuando aquellos exclusivamente observados en altos miopes que se estudian aparte.

No se ha podido demostrar una relación significativa entre cualquiera de los parámetros clínicos y los niveles de IL6, paradójicamente a lo que cabría esperar teniendo en consideración las implicaciones ya descritas de dicha molécula con enfermedades inflamatorias oculares^{113,114}. Escasos estudios similares han demostrado, hasta el momento, resultados heterogéneos en la cuantificación de este analito en la miopía, así, Zhu D et al. obtienen resultados similares al del presente trabajo, sin encontrar correlaciones entre IL6 y longitud axial¹⁶¹, mientras que más recientemente, el grupo de Jianshu Y et al. sí lo ha hecho, observando además una diferencia significativa entre altos miopes y controles¹⁶². El segundo autor, alude a que la falta de correlación con el trabajo de Zhu D. podría estar justificada por la ausencia de un grupo control, reducido tamaño muestral (n=33) y ausencia de longitudes axiales extremas (media de 24.7mm con rango de 22.6 a 31.5mm), circunstancias que no se dan en el presente estudio con resultados similares. Por otro lado, cabría resaltar nuevamente que en ambos estudios mencionados la población es exclusivamente oriental, en contraste con la población mediterránea estudiada en este trabajo. La evidencia científica actual, por lo tanto, no permite establecer el papel de la IL6 en la patogenia de la miopía, ni su relación

con los cambios anatómicos observados en dicha patología, a pesar de su participación ampliamente descrita en los procesos inflamatorios crónicos.

Se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre la agudeza visual preoperatoria y la IL8, (de escasa relevancia por la interferencia de la catarata) y una relación directa entre el espesor retiniano total a nivel macular y las concentraciones de IL8. Ambos hallazgos van en consonancia con el avance de la miopía, que como se ha demostrado, presenta espesores maculares mayores. Niveles aumentados de IL8 en humor acuoso de pacientes altos miopes respecto a controles han sido descritos en contexto de indicación quirúrgica de facoemulsificación¹⁶³, resaltando el papel que dicha molécula podría tener en la cataratogénesis miópica en contraste con la senil. Nuestro trabajo destaca, además, su posible papel en los cambios retinianos observados en los pacientes altos miopes, por lo que podría representar un marcador pronóstico de la agudeza visual en estos pacientes. A pesar de no haberse podido demostrar relación con patología exclusivamente miópica, especialmente de carácter neovascular, ello podría deberse al reducido número de sujetos con dichas alteraciones en la muestra, y dado el papel clave en la angiogénesis que desempeña esta molécula¹¹⁵, estudios ulteriores restringidos a pacientes con patología neovascular podrían ayudar a aclarar su papel en la miopía.

A su vez, el factor de células madre (SCF) ha presentado una relación directa significativa con el espesor retiniano total a nivel macular, aumentando, por lo tanto, a medida que aumenta la miopía, de forma similar a lo encontrado con la IL8. Este hecho podría reforzar la teoría del aumento compensatorio de espesor de la retina interna, a expensas de células intersticiales, como respuesta a la elongación progresiva relacionada con la miopía, dado que, como ya se ha comentado anteriormente, el principal grupo celular retiniano que tiene receptores para esta molécula son las células amacrinadas¹³¹. Por otro lado, al tratarse de un factor promotor de la permeabilidad vascular, cuya implicación ha sido demostrada en otras enfermedades con afectación endotelial extensa, y procesos neovasculares como la retinopatía diabética^{133,134}, estos niveles aumentados a medida que avanza

la miopía podrían representar un posible marcador de riesgo para el desarrollo de complicaciones neovasculares, a pesar de no haberse podido relacionar estas con el SCF en este estudio, probablemente por los mismos motivos expuestos para la IL8. Otra limitación para la demostración de esta posible relación en ambos casos reside en el propio diseño del estudio, de carácter transversal; por lo que sería interesante, a la raíz de los hallazgos, observar longitudinalmente los pacientes altos miopes con IL8 e SFC aumentados, para evaluar el desarrollo o no de complicaciones neovasculares, caracterizando su posible relación como marcador de riesgo.

Finalmente, la proteína C reactiva (CRP) fue la molécula que más relaciones ha presentado con los parámetros estudiados, todas ellas indicando un aumento de sus concentraciones a medida de avanza la enfermedad. De esta forma, la CRP aumenta a medida que lo hace la longitud axial, disminuye el espesor coroideo, disminuye el equivalente esférico, aumenta el espesor retiniano interno y el total. Para el conocimiento de los autores, no hay en el momento actual, evidencia publicada de hallazgos similares en la literatura consultada, si bien sí se haya demostrado un aumento sérico de la CRP en pacientes miopes respecto a controles sanos¹⁰⁷. El aumento de este analito a medida que avanza la miopía podría reforzar el papel del ambiente proinflamatorio local en el desarrollo de la enfermedad, en consonancia con la evidencia actual que ha observado una mayor incidencia de miopía en la población afecta de patologías inflamatorias sistémicas como el lupus y la diabetes, y locales, como la uveítis y la conjuntivitis alérgica^{108,164}. Por otro lado, se ha demostrado el efecto antiinflamatorio de la atropina en la detención del avance de la miopía en modelos animales a través de la cuantificación de moléculas como el c-FOS, IL6 y TNF-alfa¹⁶⁴, que apoyaría este argumento. A pesar de no haberse demostrado relaciones específicas con las patologías eminentemente miópicas, cabe resaltar su papel en el aumento de la permeabilidad de la barrera hemato-retiniana (a través del aumento de la permeabilidad entre la monocapa de células del epitelio pigmentario), y en el cambio fenotípico de las células endoteliales, pudiendo por lo tanto ser un objeto de estudio interesante en la valoración de marcadores de riesgo para complicaciones retinianas causadas por la miopía en estudios longitudinales.

Nuestro estudio parece apuntar a un papel protagonista de las características clínicas y estructurales, frente a las bioquímicas seleccionadas, en la distinción del paciente alto miope respecto a la población de miopes no patológicos y pacientes emétopes. De este modo, se han resaltado características ya descritas en la literatura previa, como la disminución del espesor coroideo, y se han descrito hallazgos nuevos como la presencia de curvaturas corneales menos acentuadas, y un aumento relativo del espesor retiniano interno. La observación de este último hallazgo, en unión con la contemplación de la teoría vascular en la etiopatogenia miópica, nos ha llevado a la creación de un índice retiniano que ha demostrado ser, en efecto, una posible herramienta discriminatoria de este grupo de pacientes. Cabe resaltar que, como limitaciones, dicho índice carece de estudios de normalización, y se ha elaborado a partir de mediciones puntuales de zonas específicas de la retina perimacular, lo que podría hacerlo “ciego” para alteraciones en otras zonas de la retina, además, sus valores están obtenidos a partir de mediciones manuales, estando sujeto por lo tanto a variaciones inherentes a la subjetividad, quedando su reproducibilidad pendiente de validación en estudios posteriores. Aun así, los valores de las mediciones y los resultados obtenidos se asemejan a estudios de espesores en circunstancias similares donde se efectuó una medición a través de protocolos automatizados^{145,146}. El único analito distintivo en la miopía patológica para nuestra muestra fue la proteína C reactiva (CRP), que refuerza el papel del ambiente proinflamatorio en la patogenia miópica y podría sugerir el sistema complemento como diana para nuevos estudios.

En cuanto a las variables diferentes de la longitud axial, que mejor fueron capaces de distinguir los altos miopes del resto de los individuos de la muestra, destacan el Equivalente esférico, los valores de K1 (menor curvatura corneal) y la atrofia peripapilar, con sensibilidades que varían de 85.3% (en el caso de la distinción entre altos miopes y controles, sólo para equivalente esférico) a 97.1% (en el caso de la distinción entre altos y bajos miopes). Si bien hemos encontrado diferencias significativas entre las concentraciones de algunos analitos (especialmente PCR), estos no parecen ser suficientes para una discriminación precisa de altos miopes,

ofreciendo en la mejor de las condiciones, una sensibilidad de 79.6% (para concentraciones de IL6 e IL8 combinadas).

En el análisis de relaciones entre factores bioquímicos y variables clínicas, se ha encontrado una relación clara entre la IL8, factor de células troncales (SCF) y CRP, y el avance de la miopía, reforzando el carácter inflamatorio de la patogenia de la miopía patológica. Así, a medida que aumentan sus concentraciones, también lo hacen las alteraciones más características observadas en los ojos altos miopes, como el aumento del espesor retiniano interno, aumento de la longitud axial, disminución del espesor coroideo, del equivalente esférico y de la agudeza visual. No se han podido demostrar relaciones específicas entre estos analitos y alteraciones retinianas propias de la miopía patológica, lo que probablemente indique que dichas alteraciones compartan una etiopatogenia común englobada en la propia historia natural de la miopía patológica (en contraste con posibles mecanismos intrínsecos inherentes a cada una de ellas de forma aislada).

Para finalizar, cabe destacar la limitación del peso de la evidencia en este estudio, condicionado por su diseño de carácter descriptivo y transversal, que restringe, en especial, las interpretaciones inferenciales respecto a las relaciones observadas, estando los resultados e indagaciones mencionadas, sujetos a nuevos estudios de carácter prospectivo y/o experimental. Por otro lado, el muestreo condicionado por la presencia de cataratas puede representar un sesgo en la obtención de mediciones como la concentración de factores inflamatorios y equivalentes esféricos, pero si bien dichos valores puedan estar alterados respecto a la población sin catarata, en nuestra muestra están posiblemente compensados por tratarse de una característica común a todos los grupos estudiados.

7.CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES:

1. Los pacientes altos miopes de la muestra presentan como principales características clínicas discriminatorias: cataratas precoces, un valor queratométrico inferior respecto a los demás grupos y un mayor espesor retiniano interno y macular.
2. La combinación del equivalente esférico, el espesor retiniano total en zona macular y la presencia de atrofia peripapilar constituyen los marcadores con mejor capacidad de discriminación clínica entre individuos altos miopes frente a aquellos con miopía no patológica.
3. Los marcadores moleculares estudiados no ofrecen un recurso discriminatorio superior a los clínicos para la distinción de altos miopes frente a los miopes no patológicos o a la población general.
4. En cuanto a la relación entre marcadores y complicaciones:
 - Se ha demostrado una relación inversa débil entre las concentraciones de IL8 y la agudeza visual.
 - La presencia combinada de atrofia peripapilar tipo alfa y beta ha presentado una relación directa con las concentraciones de IL6.
 - Los niveles aumentados de CRP en altos miopes tienen relaciones directas con diferentes parámetros relacionados con la progresión de la miopía (longitud axial, aumento del espesor retiniano interno y total, disminución del espesor coroideo)
 - Existe un aumento del SCF con relación al aumento del espesor retiniano total en la zona macular.

8.ANEXOS

8. ANEXOS:

I. Dictamen favorable del comité ético de investigación del centro investigador:



Micer Mascó, 31 46010 Valencia

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título: “Caracterización clínica, molecular y metabolómica de los distintos tipos de miopía frente a controles normales”

Centros participantes: FISABIO - Oftalmología Médica/Cátedra de Fisiología UCH-CEU

Investigador Principal: Dra. Amparo Navea

El Comité Ético de Investigación Clínica **CEIC Fundación Oftalmológica del Mediterráneo** en su reunión del **30 de enero de 2014**, tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor al ensayo especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

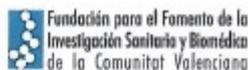
1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y de sus colaboradores
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.
4. Consideraciones generales del ensayo.

emite un DICTAMEN FAVORABLE para su realización.

Y CERTIFICA

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún estudio del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.



Micer Mascó, 31 46010 Valencia

Los asistentes a la reunión del CEIC de fecha 30 de enero fueron:

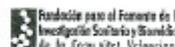
- Dña. Gisela Carmona Ibáñez
- D. Juan Carlos García Muga
- Dña. Elena Quintana Gallego
- D. Francisco Pastor Pascual
- Dña. Julia Cañada Blasco
- D. José María Esteve Murgui

No asistieron:

- D. Francisco Javier Romero Gómez
- Dña. Amparo Navea Tejerina
- D. José Luis Menezo Rozalén
- D. Enrique López Sánchez
- Dña. Mónica San Isidro Carlos
- D. Salvador Aliño Pellicer
- D. Enrique Jesús Jareño Roglán
- D. Sebastià Longàs López
- D. Francisco Bosch Morell
- Dña. Pilar Marco Ventura

Lo que firmo en Valencia a 30 de enero de 2014

Firmado:



D. Juan Carlos García Muga
En sustitución de la Secretaria del CEIC

II. Justificante de financiación del proyecto de investigación:



Micer Mascó, 31 46010 Valencia

JUSTIFICANT DE FINANCIACIÓ DEL PLA D'INVESTIGACIÓ

La Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la C.V. – FISABIO, certifica que el Pla d'investigació detallat més a baix compta amb el finançament adequat i recollit al Pla d'actuació que cada any elabora FISABIO.

Aquest Pla d'Actuació, en compliment del que estableix l'article 25 del Decret 68/2011 del Reglament de Fundacions de la C.V., defineix els objectius i línies d'actuació previstes per a cada exercici, continent a més informació identificadora de cadascuna de les activitats i indicant les despeses, ingressos i altres recursos previstos per a cadascuna d'elles. En concret, a l' ACTIVIDAT 4: Activitat docent, és on s'imputa el finançament d'aquest Pla d'Investigació.

Pla de recerca R.D. 99/2011 - Pla d'Investigació:

Doctorand: Rafael De Araújo Miranda Villaverde Lopes, con DNI: X9793109P

Programa de Doctorat: MEDICINA

Línia d'Investigació: OFTALMOLOGIA

Títol del projecte: CARACTERIZACIÓN Y CORRELACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE LA MIOPIA MAGNA

València a 2 de març de 2017



Signat: José Antonio Manrique Martorell
Director Gerent FISABIO

III. Consentimiento informado utilizado como documento preceptivo para la inclusión del paciente en la muestra del estudio:



ESTUDIO MIOPE. TOMA DE MUESTRAS

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título estudio: Caracterización clínica, molecular y metabólica de los distintos tipos de miopía frente a controles normales.

Información del estudio: La miopía es un problema de salud frecuente. Nuestro objetivo es tratar de establecer un patrón molecular que permita caracterizar y diferenciar entre pacientes con miopía normal o con alta miopía, también llamada patológica o magna. Hasta la fecha esta diferencia se basa simplemente por tener más de -6D o un ojo grande (longitud superior a 26 mm). La alta miopía es una condición compleja que puede asociarse a complicaciones severas durante la vida. La identificación de este patrón molecular será útil para el diagnóstico precoz y manejo preventivo de esta enfermedad por un lado y para plantear nuevas perspectivas y dianas terapéuticas por otro. Queremos realizar un estudio clínico en tres tipos de pacientes que tengan fecha de cirugía ocular en nuestro centro: no miopes, miopes bajos y miopes magnos. En estos tres grupos estudiaremos diferentes aspectos clínicos (agudeza visual, refracción, fondo de ojo, OCT, longitud axial). Durante la cirugía se tomarán muestras de suero y fluidos oculares (Humor vítreo y/o acuoso según la cirugía) y sangre. Estas muestras serán analizadas por el equipo de investigadores que tratarán de encontrar marcadores de la enfermedad. El objetivo final de estos estudios es encontrar marcadores que permitan diagnosticar precozmente la alta miopía y desarrollar terapias frente a ella.

Información sobre los efectos derivados de los procedimientos.

Riesgos derivados de la extracción de sangre.

Tomar la muestra de sangre implica correr los riesgos habituales que se asocia a la extracción de sangre, por ejemplo la posibilidad de pequeñas hemorragias en el lugar del pinchazo, hematoma, dolor, formación de un coágulo o infección local e inflamación del brazo en el lugar en que se pinchó. Estos riesgos los corre usted también al prepararle para la cirugía que se le va a realizar.

Procedimiento y riesgos derivados de la extracción de muestras oculares

La extracción de muestra se realizara dentro del procedimiento quirúrgico que usted va a sufrir. No añadiremos maniobras diferentes a las habituales y por tanto la inclusión en este estudio no añade riesgo a su cirugía.

Beneficios esperados: La participación en el estudio puede no aporta ningún dato que genere un beneficio directamente al paciente. Sin embargo su participación en el proyecto puede ayudar a aumentar el conocimiento de su patología con la consiguiente mejora de su atención médica o la de otros pacientes en el futuro.

Pago / Compensación: Su participación no significará ningún coste: el paciente no tendrá que pagar por los análisis, exámenes o atención médica que se requiere como parte del estudio. No se le pagará por su participación en este estudio. Sus médicos tampoco tendrán remuneración económica



Participación y Retirada del estudio: Su decisión de participar es completamente voluntaria. Si decidiera no participar, no tendrá que dar explicaciones ni sufrirá penalizaciones ni pérdida de beneficios. Si decidiera participar, podrá cambiar de opinión y retirarse del estudio en cualquier momento sin dar explicaciones. Si se retira del estudio, ello no influirá en su atención médica ni en sus derechos legales, y no se recogerá información nueva sobre usted. Sin embargo, su consentimiento con respecto a la recogida, transferencia y uso de sus datos personales obtenidos hasta ese momento seguirá siendo válido y no se podrá revocar. Si hubiera sufrido efectos secundarios u otras molestias, podría ser necesario tener que recoger más información, ya que podría afectar a la seguridad de otras personas

Confidencialidad: Toda la información obtenida con motivo de la participación en el estudio será tratada con absoluta confidencialidad y en pleno cumplimiento con lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, y en el Real Decreto 1720/2007, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha Ley.

Toda la información recopilada sobre usted, incluidas las muestras, quedará identificada con un número, de modo que su identidad sea confidencial. Tan sólo su médico estará en posesión de los datos que permiten establecer una relación entre usted y dicho número.

Los resultados del estudio (incluyendo la información recopilada sobre usted) podrán ser sometidos a las autoridades sanitarias para ayudarlas a decidir si la técnica desarrollada puede recibir la autorización de comercialización. Los resultados también podrían publicarse en revistas científicas. No será identificado por su nombre en ningún informe o publicación.

Si usted lo desea, su médico de cabecera podrá ser informado de su participación en el estudio a través de su médico del estudio. En caso de que no desee tal comunicación, usted podrá seguir participando en el estudio.

Si decidiera participar, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento y se le dará una copia de esta hoja informativa y del formulario de consentimiento firmado. También se le darán detalles para ponerse en contacto con su médico. Debe tenerlos consigo en todo momento.



CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Título: Caracterización clínica, molecular y metabólica de los distintos tipos de miopía frente a controles normales..

Promotor: FISABIO Oftalmología Médica/Cátedra de Fisiología UCH-CEU

Investigador: Dra Amparo Navea

Yo, (nombre y apellidos):

He leído esta hoja de información que se me ha entregado, V1.0, Fecha 04/03/2014. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con mi médico de la FOM. Y he recibido sus datos de contacto.

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

-Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

-Me considero informado de modo expreso, preciso e inequívoco tal y como dispone la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (en adelante, LOPD) y el real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre que la desarrolla de que los datos personales y de salud que consten en mi historia clínica así como todos los que proporcione como consecuencia de mi participación en el estudio pasarán a formar parte de un fichero titularidad del centro, el cual se encuentra debidamente inscrito en el registro General de Protección de Datos y cuya finalidad es la evaluación científica, consintiendo expresamente en que mis datos sean tratados por el centro para la finalidad antes descrita.

-Por el presente documento se me informa que puedo ejercitar mis derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndome al médico que me atiende en este estudio.

-Asimismo, consiento expresamente en que accedan a mis datos personales y de salud (ya consten en mi historia clínica, ya los haya proporcionado como consecuencia del presente estudio) el personal del centro implicado en el estudio que esté autorizado por el investigador principal, las personas autorizadas por el promotor de este estudio con la finalidad de verificar los datos y los procedimientos del mismo, las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica, siempre y cuando todos ellos mantengan en todo momento la confidencialidad de mis datos.

-Los datos que he facilitado para el estudio son exactos y veraces.

Firma del participante..... Fecha:/...../.....

Firma del investigador:..... Fecha:/...../.....
(Persona que solicita el consentimiento)

IV. Certificado de presentación del Índice Retiniano en el XII congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo:

XXII CONGRESO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE RETINA Y VÍTREO

palacio de festivales santander
2 y 3 de marzo 2018





SERV
Sociedad Española
de Retina y Vítreo



Fundación
retinaplus.org

La Sociedad Española de Retina y Vítreo certifica que

Cambios en el grosor retiniano relativo en ojos altos miopes: índice retiniano

por los siguientes autores

María Carmen Desco Esteban(1), Rafael Araujo Miranda Villaverde(1), Jorge Mataix Boronat (1), Salvador Merida Donoso(2), Francisco Bosch Morell(2) y Amparo Navea Tejerina(2) de (1) FISABIO Oftalmología, Valencia y (2)Universidad CEU-Cardenal Herrera, Valencia

ha sido en el XXII Congreso de Retina y Vítreo
(Santander, 2 y 3 de marzo)

Santander, a 3 de marzo de 2018



Alfredo García Layana
Secretario de la SERV



SERV
Sociedad Española
de Retina y Vítreo

1

9.BIBLIOGRAFIA

- ¹ Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi LA. Pathologic myopia. 1ª edición. New York, NY: Springer Verlag; 2014.
- ² Leo S, Young TL. An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *J AAPOS*. 2011; 15(2): 181-189.
- ³ Luo H, Gazzard G, Liang Y, Shankar A, Tan DTH, Saw S. Defining myopia using refractive error and uncorrected logMAR visual acuity >0.3 from 1334 singapore school children ages 7-9 years. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(3): 362-366.
- ⁴ Duke-Elder E. Pathological refractive errors. system of ophthalmology. *Ophthalmic Optics and Clinical Refraction*. 1970; 5:297-373.
- ⁵ Friedman NJ, Kaiser PK. Essentials of ophthalmology. 3ª edición. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2007.
- ⁶ Wright KW. Pediatric ophthalmology and strabismus. 2ª edición. New York, NY: Springer; 2003.
- ⁷ Tokoro T. On the definition of pathologic myopia in group studies. *Acta Ophthalmol*. 1988; 66(S185): 107-108.
- ⁸ Xu L, Li Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. Characteristics of highly myopic eyes: The beijing eye study. *Ophthalmology*. 2007; 114(1): 121-126.
- ⁹ Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*. 2002; 109(4).
- ¹⁰ Saw S. How blinding is pathological myopia? *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(5): 525-526.
- ¹¹ Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1970; 68: 312-334.
- ¹² Xu L, Wang YX, Wang S, Jonas JB. Definition of high myopia by parapapillary atrophy. The beijing eye study. *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(8): e351.
- ¹³ Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*. 1984; 91(12): 1573-81.
- ¹⁴ Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw SM, Verhoeven VJM, et al. International Photographic Classification and Grading System for Myopic Maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5), 877–883.

- ¹⁵ Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res.* 2018; S1350-9462(18): 30050-8.
- ¹⁶ Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina.* 1992; 12(2): 127-133.
- ¹⁷ Jonas JB, Xu L. Histological changes of high axial myopia. *Eye (London, England).* 2014; 28(2): 113-117.
- ¹⁸ Reis ASC, Sharpe GP, Yang H, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2012; 119(4): 738-747.
- ¹⁹ Jonas JB, Jonas SB, Jonas RA, Holbach L, Dai Y, Sun X, Panda-Jonas S. Parapapillary atrophy: Histological gamma zone and delta zone. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47237.
- ²⁰ Dai Y, Jonas JB, Huang H, Wang M, Sun X. Microstructure of parapapillary atrophy: Beta zone and gamma zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(3): 2013-2018.
- ²¹ Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk M, Schneider U. Retinal photoreceptor count, retinal surface area, and optic disc size in normal human eyes. *Ophthalmology.* 1994; 101(3): 519-523.
- ²² Jonas JB, Schmidt AM, Muller-Bergh JA, Schlotzer-Schrehardt UM, vNaumann GO. (1992). Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33(6): 2013-2018.
- ²³ Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1996; 121(2): 181-189.
- ²⁴ Scarpa A. Dello stafiloma. Practical observations on the principal diseases of the eyes. Pravia: Presso Baldassare Comino. 1801; 215-228.
- ²⁵ Arlt, F. Die krankheiten des augen fur praktische artze. Credner. 1859.
- ²⁶ Ohno-Matsui K. Pathologic myopia. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2016; 5(6): 415-423.
- ²⁷ Cohen SY, Dubois L, Ayrault S, Quentel G. T-shaped pigmentary changes in tilted disk syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(5): 876
- ²⁸ Cohen SY, Quentel G, Guiberteau B, Delahaye-Mazza C, Gaudric A. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disk syndrome. *Ophthalmology.* 1998; 105(10); 1831-1834.
- ²⁹ Curtin BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1977; 75: 67-86.

- ³⁰ Moriyama M, Ohno-Matsui K, Modegi T, Kondo J, Takahashi Y, Tomita M, Morita I. Quantitative analyses of high-resolution 3D MR images of highly myopic eyes to determine their shapes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(8): 4510.
- ³¹ Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging and wide-field fundus imaging. *Ophthalmology*. 2014; 121(9): 1798-1809.
- ³² Steidl SM, Pruett RC. Macular complications associated with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol*. 1997; 123(2): 181-7.
- ³³ Macarro A, Fernandez Perianes J, Fernandez-Vigo J. Evaluación ecográfica de los estafilomas posteriores. *Studium Ophthalmologicum*. 1997; 26(3).
- ³⁴ Pruett RC, Weiter JJ, Goldstein RB. Myopic cracks, angioid streaks, and traumatic tears in bruch's membrane. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103(4): 537-43.
- ³⁵ Atul Kumar, Rohan Chawla, Devesh Kumawat, & Ganesh Pillay. Insight into high myopia and the macula. *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65(2): 85-91.
- ³⁶ Kim YM, Yoon JU, Koh HJ. The análisis of lacquer crack in the assessment of myopic choroidal neovascularization. *Eye*. 2011; 25(7): 937-46
- ³⁷ Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, Mochizuki M. (2003). Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(5): 570-573.
- ³⁸ Chang L, Pan C, Ohno-Matsui K, Lin X, Cheung GCM, Gazzard G, Saw S. Myopia-related fundus changes in singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(6): 991-999.
- ³⁹ Quaranta M, Arnold J, Coscas G, Français C, Quentel G, Kuhn D, Soubrane G. Indocyanine green angiographic features of pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122(5): 663-671.
- ⁴⁰ Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw S, Verhoeven VJM, Wong TY. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015; 159(5): 883.
- ⁴¹ Cohen SY, Laroche A. Etiology of choroidal neovascularization in Young patients. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1241-4.
- ⁴² Zhang Y, Han Q, Ru Y, Bo Q, Wei RH. (2015). Anti-VEGF treatment for myopic choroid neovascularization: From molecular characterization to update on clinical application. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 3413-3421.

- ⁴³ Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. (2010). Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7): 3721-3725.
- ⁴⁴ Neelam K, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TYY, Wong TY. (2012). Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31(5): 495-525.
- ⁴⁵ Tokoro T. Types of fundus changes in posterior pole. Tokoro T, ed. *Atlas of posterior Fundus Changes in Pathologic Myopia.* Tokyo: Springer-Verlag; 1998.p.5-22
- ⁴⁶ Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, Gekkieva M. RADIANCE: A randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology.* 2014; 121(3): 692.e2.
- ⁴⁷ Phillips CI. Retinal detachment at the posterior pole. *Br J Ophthalmol.* 1999; 42(12): 749-753.
- ⁴⁸ Takano M, Kishi S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128(4): 472-476.
- ⁴⁹ Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(10): 1455-1460.
- ⁵⁰ William ES, Sung SK, Brandon J, Giovanni G. Myopic traction maculopathy: Spectral domain optical coherence tomographic imaging and a hypothesized mechanism. *Ophthalmic Sur Lasers Imaging.* 2009; 40(2): 169-173.
- ⁵¹ Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Erginay A, Gaudric A. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133(6): 794-800.
- ⁵² Baba T, Ohno-Matsui K, Futagami S, Yoshida T, Yasuzumi K, Kojima A, Mochizuki M. Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(3): 338-342.
- ⁵³ Gaucher, D. Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: Natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(3): 455-462.
- ⁵⁴ Shimada N, Ohno-Matsui K, Baba T, Futagami S, Tokoro T, Mochizuki M. Natural course of macular retinoschisis in highly myopic eyes without macular hole or retinal detachment. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(3): 497-500.
- ⁵⁵ Kim KS, Lee SB, Lee WK. (2012). Vitrectomy and internal limiting membrane peeling with and without gas tamponade for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(2): 320-326.
- ⁵⁶ Matsumura N, Ikuno Y, Tano Y. (2004). Posterior vitreous detachment and macular hole formation in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138(6): 1071-1073.

- ⁵⁷ Ikuno Y, Tano Y. Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(4): 774-776.
- ⁵⁸ Alkabes M, Mateu C. Macular buckle technique in myopic traction maculopathy: a 16-year review of the literature and a comparison with vitreous surgery. *Graefé's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2018; 256: 863-877.
- ⁵⁹ Burés-Jelstrup A, Alkabes M, Gómez-Resa M, Rios J, Corcóstegui B, Mateo C. Visual and anatomical outcome after macular buckling for macular hole with associated foveoschisis in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98(1): 104-109.
- ⁶⁰ Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ*. 2008; 86(1): 63-70.
- ⁶¹ Smith TS, Frick KD, Holden BA, Fricke TR, Naidoo KS. Potential lost productivity resulting from the global burden of uncorrected refractive error. *Bull World Health Organ*. 2009; 87(6): 431-437.
- ⁶² Vitale S, Ellwein L, Cotch MF, Ferris FL, Sperduto R. Prevalence of refractive error in the united states, 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126(8): 1111-1119.
- ⁶³ Katz J, Tielsch JM, Sommer A. Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997; 38(2): 334-340.
- ⁶⁴ Wang Q, Klein BE, Klein R, Moss SE. Refractive status in the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35(13): 4344-4347.
- ⁶⁵ Leo S, Young TL. An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *J AAPOS*. 2011; 15(2): 181-189.
- ⁶⁶ Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: The blue mountains eye study. *Ophthalmology*. 1999; 106(10): 2010.
- ⁶⁷ Pan C, Cheng C, Saw S, Wang JJ, Wong TY. Myopia and age-related cataract: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(5): 1033.e1.
- ⁶⁸ Foster PJ, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye (London, England)*. 2014; 28(2): 202-208.
- ⁶⁹ Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Resnikoff S. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123(5): 1036-1042.
- ⁷⁰ Wong TY, Foster PJ, Hee J, Ng TP, Tielsch JM, Chew SJ, Seah SKL. Prevalence and risk factors for refractive errors in adult chinese in singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41(9): 2486-2494.

⁷¹ Attebo K, Ivers RQ, Mitchell P. Refractive errors in an older population: The blue mountains eye study. *Ophthalmology*. 1999; 106(6): 1066-1072.

⁷² Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1739-1748.

⁷³ Read S, Collins M, Vincent S. Light exposure and physical activity in myopic and emmetropic children. *Optom Vis Sci*. 2014; 91(3): 330-341.

⁷⁴ Smith EL, Hung L, Arumugam B. Visual regulation of refractive development: Insights from animal studies. *Eye (London, England)*. 2014; 28(2): 180-188.

⁷⁵ Lim LS, Gazzard G, Low Y, Choo R, Tan DTH, Tong L, Saw S. Dietary factors, myopia, and axial dimensions in children. *Ophthalmology*. 2010; 117(5): 993-997.e4.

⁷⁶ Cook RC, Glasscock RE. Refractive and ocular findings in the newborn. *American Journal of Ophthalmology*. 1951; 34(10): 1407-1413.

⁷⁷ Mayer DL, Hansen RM, Moore BD, Kim S, Fulton AB. Cycloplegic refractions in healthy children aged 1 through 48 months. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(11): 1625-1628.

⁷⁸ Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, Friedman NE, Frane SL, Lin WK, Zadnik K. (2005). Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(9): 3074-3080.

⁷⁹ Morgan IG, Rose KA, Ellwein LB. Is emmetropia the natural endpoint for human refractive development? an analysis of population-based data from the refractive error study in children (RESC). *Acta Ophthalmol*. 2010; 88(8): 877-884.

⁸⁰ Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: The twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(6): 1232-1236.

⁸¹ Amy K, Joyce Y, Chuong B, David A, Joanna L, Uta F, Nicholas E. Genome-wide analysis points to roles for extracellular matrix remodeling, the visual cycle, and neuronal development in myopia. *PLoS Genet*. 2013; 9(2): e1003299.

⁸² Jones LA, Mitchell GL, Mutti DO, Hayes JR, Moeschberger ML, Zadnik K. Comparison of ocular component growth curves among refractive error groups in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(7): 2317-2327.

⁸³ Wong H, Machin D, Tan S, Wong T, Saw S. Ocular component growth curves among singaporean children with different refractive error status. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(3): 1341-1347.

⁸⁴ Wen G, Tarczy-Hornoch K, McKean-Cowdin R, Cotter SA, Borchert M, Lin J, Varma R. Prevalence of myopia, hyperopia, and astigmatism in non-hispanic white and asian

children: Multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*. 2013; 120(10): 2109-2116.

⁸⁵ Prevalence of myopia and hyperopia in 6 to 72-month-old african american and hispanic children: The multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology*. 2010; 117(1): 147.e3.

⁸⁶ French AN, Morgan I, Burlutsky G, Mitchell P, Rose KA. Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in australian schoolchildren. *Ophthalmology*. 2013; 120(7): 1482-1491.

⁸⁷ Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Jones LA, Zadnik K. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(12): 3633-3640.

⁸⁸ Ip JM, Huynh SC, Robaei D, Rose KA, Morgan IG, Smith W, Mitchell P. Ethnic differences in the impact of parental myopia: Findings from a population-based study of 12-year-old australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(6): 2520-2528.

⁸⁹ Xiang F, He M, Morgan IG. (2012). The impact of parental myopia on myopia in chinese children: Population-based evidence. *Optom Vis Sci*. 2012; 89(10): 1487-1496.

⁹⁰ Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Seah SKL. Refractive errors, axial ocular dimensions, and age-related cataracts: The tanjong pagar survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(4): 1479-1485.

⁹¹ Lim H, Yoon J, Hwang S, Lee S. Prevalence and associated sociodemographic factors of myopia in korean children: The 2005 third korea national health and nutrition examination survey (KNHANES III). *JPN J Ophthalmol*. 2012; 56(1): 76-81.

⁹² French AN, Morgan IG, Mitchell P, Rose KA. Risk factors for incident myopia in australian schoolchildren: The sydney adolescent vascular and eye study. *Ophthalmology*. 2013; 120(10): 2100-2108.

⁹³ Woodman EC, Read SA, Collins MJ, Hegarty KJ, Priddle SB, Smith JM, Perro JV. Axial elongation following prolonged near work in myopes and emmetropes. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(5): 652-656.

⁹⁴ Saw S, Chua W, Hong C, Wu H, Chan W, Chia K, Tan D. Nearwork in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(2): 332-339.

⁹⁵ Low W, Dirani M, Gazzard G, Chan Y, Zhou H, Selvaraj P, Saw S. Family history, near work, outdoor activity, and myopia in singapore chinese preschool children. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(8): 1012-1016.

⁹⁶ Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, Mitchell P. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008; 115(8): 1279-1285.

- ⁹⁷ Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012; 119(10): 2141-2151.
- ⁹⁸ Xiang F, He M, Morgan IG. The impact of parental myopia on myopia in chinese children: Population-based evidence. *Optom Vis Sci*. 2012; 89(10): 1487-1496.
- ⁹⁹ Lu B, Congdon N, Liu X, Choi K, Lam DSC, Zhang M, Song Y. Associations between near work, outdoor activity, and myopia among adolescent students in rural china: The xichang pediatric refractive error study report no. 2. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(6): 769-775.
- ¹⁰⁰ American Academy of Ophthalmology. Section 12: Retina and Vitreous. In American Academy of Ophthalmology (Ed.), *Basic and Clinical Science Course* (pp. 32–35). San Francisco; 2016.
- ¹⁰¹ Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal Oxygen. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(4): 547.
- ¹⁰² Zhou Y, Song M, Zhou M, Liu Y, Wang F, Sun X. Choroidal and Retinal Thickness of Highly Myopic Eyes with Early Stage of Myopic Chorioretinopathy: Tessellation. *J Ophthalmol*. 2018; 1–9.
- ¹⁰³ Wang NK, Lai CC, Chou CL, Chen YP, Chuang LH, Chao AN, Tsang SH. Choroidal thickness and biometric markers for the screening of lacquer cracks in patients with high myopia. *PloS One*. 2013; 8(1): e53660.
- ¹⁰⁴ Zaben A, Zapata M, Garcia-Arumi J. Retinal Sensitivity and Choroidal Thickness in High Myopia. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2014; 1–9.
- ¹⁰⁵ Nishida Y, Fujiwara T, Imamura Y, Lima LH, Kurosaka D, Spaide RF. Choroidal Thickness and Visual Acuity in Highly Myopic Eyes. *Retina*. 2012; 1.
- ¹⁰⁶ Miao H, Tao Y, Li X. Inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization. *Mol Vi*. 2012; 18: 574–580.
- ¹⁰⁷ Long Q, Ye J, Li Y, Wang S, Jiang Y. C-reactive protein and complement components in patients with pathological myopia. *Optom Vis Sci*. 2013; 90(5): 501–506.
- ¹⁰⁸ Wei CC, Kung YJ, Chen CS, Chang CY, Lin CJ, Tien PT, Wan L. Allergic Conjunctivitis-induced Retinal Inflammation Promotes Myopia Progression. *EBioMedicine*. 2018; 28: 274–286.
- ¹⁰⁹ Zhu X, Zhang K., He W, Yang J, Sun X, Jiang C, Lu Y. Proinflammatory status in the aqueous humor of high myopic cataract eyes. *Exp Eye Res*. 2014; 142: 13–18.
- ¹¹⁰ Weinstein JA, Taylor JM. Interleukin-1 and the Acute Phase Response. *J Trauma*. 2006; 26(7): 686.

- ¹¹¹ Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295.
- ¹¹² Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Katayama I. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012; 180(1): 165–176.
- ¹¹³ Haruta H, Ohguro N, Fujimoto M, Hohki S, Terabe F, Serada S, Nomura S, Nishida K, Kishimoto T, Naka T. Blockade of interleukin-6 signaling suppresses not only th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 3264–327
- ¹¹⁴ Sandborg C, Mellins ED. A New Era in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367(25): 2439–2440.
- ¹¹⁵ Wolff B, Burns AR, Middleton J, Rot A. Endothelial Cell “Memory” of Inflammatory Stimulation: Human Venular Endothelial Cells Store Interleukin 8 in Weibel-Palade Bodies. *Int J Clin Exp Med.* 2002; 188(9): 1757–1762.
- ¹¹⁶ Brat DJ, Bellail AC, Van Meir EG. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005; 7(2): 122–133.
- ¹¹⁷ Dixit N, Simon SI. Chemokines, selectins and intracellular calcium flux: Temporal and spatial cues for leukocyte arrest. *Frontiers in Immunology.* 2012; 3: 188.
- ¹¹⁸ Haake SK, Huang GTJ. Molecular Biology of the host-Microbe Interaction in Periodontal Diseases (Selected Topics). In Newman, Takeji, Carranza, editors: *Clinical Periodontology*, 9th Edition. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2002. page 162.
- ¹¹⁹ Vlahopoulos S, Boldogh I, Casola A, Brasier AR. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood.* 1999; 94(6): 1878–1889.
- ¹²⁰ Brew R, Erikson JS, West DC, Kinsella AR, Slavin J, Christmas SE. Interleukin-8 as an autocrine growth factor for human colon carcinoma cells in vitro. *Cytokine.* 2000; 12(1): 78–85.
- ¹²¹ Reeves EP, Williamson M, O’Neill SJ, Grealley P, McElvaney NG. Nebulized Hypertonic Saline Decreases IL-8 in Sputum of Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(11): 1517–1523.
- ¹²² Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999; 7(2): 169–177.

- ¹²³ Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The Prognostic Value of C-Reactive Protein and Serum Amyloid A Protein in Severe Unstable Angina. *N Engl J Med*. 2002; 331(7): 417–424.
- ¹²⁴ Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-Reactive Protein and the Risk of Incident Colorectal Cancer. *JAMA*. 2004; 291(5): 585–590.
- ¹²⁵ Latina JM, Estes NA, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med*. 2013; 621736.
- ¹²⁶ Ammitzbøll CG, Steffensen R, Børgsted M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Stengaard-Pedersen K. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research and Therapy*. 2014; 16(1): 475.
- ¹²⁷ Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-Reactive Protein and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA*. 2004; 291(6): 704–710.
- ¹²⁸ Liu H, Chen X, Focia PJ, He X. Structural basis for stem cell factor-KIT signaling and activation of class III receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 2007; 26(3): 891–901.
- ¹²⁹ Witte ON. Steel locus defines new multipotent growth factor. *Cell*. 1990; 63: 5–6.
- ¹³⁰ Hsu YR, Wu GM, Mendiaz EA, Syed R, Wypych J, Toso R, Langley KE. The Majority of Stem Cell Factor Exists as Monomer under Physiological Conditions. *J Biol Chem*. 2002; 272(10): 6406–6415.
- ¹³¹ Morii E, Kosaka J, Nomura S, Fukuda Y, Kitamura Y. Demonstration of retinal cells expressing messenger RNAs of the c-kit receptor and its ligand. *Neurosci Lett*. 1994; 166(2): 168–170.
- ¹³² Koso H, Satoh S, Watanabe S. c-kit marks late retinal progenitor cells and regulates their differentiation in developing mouse retina. *Developmental Biology*. 2007; 301(1): 141–154.
- ¹³³ Kim JY, Choi JS, Song SH, Im JE, Kim JM, Kim K, Suh W. Stem cell factor is a potent endothelial permeability factor. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(7): 1459–1467.
- ¹³⁴ Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, Mairaj Siddiquei M, Geboes K. Angiogenic and vasculogenic factors in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes R*. 2013; 1–9.
- ¹³⁵ Kim SR, Im JE, Jeong JH, Kim JY, Kim JT, Woo SJ, Suh W. The ckit inhibitor, masitinib, prevents diabetes-induced retinal vascular leakage. *Investigative Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(3): 1201–1206.

- ¹³⁶ Louis B, Christopher J, George A. Basic Clinical and Science Course (Clinical Optics). New York, United States. American Academy of Ophthalmology. 2016.
- ¹³⁷ Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, Brandt AU. Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. PLoS ONE. 2015; 10(9).
- ¹³⁸ Hamzah F, Shinojima A, Mori R, Yuzawa M. Choroidal thickness measurement by enhanced depth imaging and swept-source optical coherence tomography in central serous chorioretinopathy. BMC Ophthalmol. 2014; 14(1): 145.
- ¹³⁹ Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53:1102–1107.
- ¹⁴⁰ Louis B. Cantor, Christopher J. Rapuano, George A. Cioffi. Basic Clinical and Science Course (Retina and Vitreous). New York, United States. American Academy of Ophthalmology, 40-43. 2016.
- ¹⁴¹ Drexler W, Findl O, Menapace R. Partial coherence interferometry: a novel approach to biometry in cataract surgery. Am J Ophthalmol. 1998; 126: 524-534.
- ¹⁴² Findl O, Kriechbaum K, Sacu S. Influence of operator experience on the performance of ultrasound biometry compared to optical biometry before cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2003; 29:1950-1955.
- ¹⁴³ Bomotti S, Lau B, Klein BE, Lee KE, Klein R, Duggal P, Klein AP. Refraction and change in refraction over a 20-year period in the beaver dam eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018; 59(11): 4518–4524.
- ¹⁴⁴ Touzeau O, Gaujoux T, Sandali O, Allouch C, Laroche L, Borderie V. Cornée et myopie axiale forte. Journal Français d’Ophtalmologie. 2014; 37(6): 449–461.
- ¹⁴⁵ Kim JH, Lee SH, Han JY, Kang HG, Byeon SH, Kim SS, Kim M. Comparison of Individual Retinal Layer Thicknesses between Highly Myopic Eyes and Normal Control Eyes Using Retinal Layer Segmentation Analysis. Sci Rep. 2019; 9(1): 14000.
- ¹⁴⁶ Liu X, Shen M, Yuan Y, Huang S, Zhu D, Ma Q, Lu F. Macular thickness profiles of intraretinal layers in myopia evaluated by ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2015; 160(1): 53-61. e2.
- ¹⁴⁷ Jonas JB, Xu L, Wei W, Pan Z, Yang H, Holbach L, Wang YX. Retinal thickness and axial length. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57(4): 1791–1797.
- ¹⁴⁸ Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wong TY, Tao QS, Wang JJ. Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: The Handan Eye Study. Ophthalmology. 2010; 117(8): 1585–1594.

¹⁴⁹ Jonas RA, Wang YX, Yang H, Li JJ, Xu L, Panda-Jonas S, Jonas JB. Optic disc -Fovea distance, axial length and parapapillary zones. The Beijing eye study 2011. PLoS ONE. 2015; 10(9).

¹⁵⁰ Jones BW, Watt CB, Frederick JM, Baehr W, Chen CK, Levine EM, Marc RE. Retinal remodeling triggered by photoreceptor degenerations. Journal of Comparative Neurology. 2003; 464(1): 1–16.

¹⁵¹ Bartol-Puyal FD, Isanta C, Ruiz-Moreno Ó, Abadia B, Calvo P, Pablo L, Radhakrishnan H. Distribution of Choroidal Thinning in High Myopia, Diabetes Mellitus, and Aging: A Swept-Source OCT Study. J Ophthalmol. 2019. 1-9.

¹⁵² Chalam KV, Sambhav K. Choroidal thickness measured with swept source optical coherence tomography in posterior staphyloma strongly correlates with axial length and visual acuity. Int J Retin Vitro. 2019; 5(1).

¹⁵³ Ye J, Shen M, Huang S, Fan Y, Yao A, Pan C, Shao Y. Visual acuity in pathological myopia is correlated with the photoreceptor myoid and ellipsoid zone thickness and affected by choroid thickness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019; 60(5): 1714–1723.

¹⁵⁴ Smirnov VM, Marks C, Drumare I, Defoort-Dhellemmes S, Dhaenens CM. Severe retinitis pigmentosa with posterior staphyloma in a family with c.886C>A p.(Lys296Glu) RHO mutation. Ophthalmic Genet. 2019; 40(4): 365–368.

¹⁵⁵ El Ouafi N, Rafai MA, Fadel H, Gam I, Slassi I. [Bilateral idiopathic orbital myositis]. Rev Neurol. 2006; 162(6–7): 750–752.

¹⁵⁶ Sun J, Wang J, You R, Wang Y. Is the Retinal Vasculature Related to β -Peripapillary Atrophy in Nonpathological High Myopia? An Optical Coherence Tomography Angiography Study in Chinese Adults. J Ophthalmol. 2018.

¹⁵⁷ Dotsenko VL, Namazova IK, Neshkova EA. [Pseudoexfoliative syndrome. Possible role of C-reactive protein and autoantibodies in the pathogenesis of the disease]. Voprosy Meditsinskoi Khimii. 1987; 33(5): 125–131.

¹⁵⁸ Mutlu M, Yuksel N, Takmaz T, Dincel AS, Bilgihan A, Altlnkaynak H. Aqueous humor pentraxin-3 levels in patients with diabetes mellitus. Eye (Basingstoke). 2017; 31(10): 1463–1467.

¹⁵⁹ Wong CW, Yanagi Y, Tsai AS, Shihabuddeen WA, Cheung N, Lee SY, Cheung CM. Correlation of axial length and myopic macular degeneration to levels of molecular factors in the aqueous. Sci Rep. 2019; 9(1).

¹⁶⁰ Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, Drack AV, Stone EM, Tucker BA, Mullins RF. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: Implications for pathophysiology and therapy. Prog Retin Eye Res. 2015; 45: 1–29.

¹⁶¹ Zhu D, Yang DY, Guo YY, Zheng YF, Li JL, Warnig B, Jonas JB. Intracameral interleukin 1 β , 6, 8, 10, 12p, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor and axial length in patients with cataract. PLoS ONE. 2015; 10(2).

¹⁶² Yuan J, Wu S, Wang Y, Pan S, Wang P, Cheng L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes. Sci Rep. 2019; 9(1).

¹⁶³ Zhu X, Zhang K, He W, Yang J, Sun X, Jiang C, Lu Y. Proinflammatory status in the aqueous humor of high myopic cataract eyes. Expl Eye Res. 2014; 142: 13–18.

¹⁶⁴ Lin HJ, Wei CC, Chang CY, Chen TH, Hsu YA, Hsieh YC, Wan L. Role of Chronic Inflammation in Myopia Progression: Clinical Evidence and Experimental Validation. EBioMedicine. 2016; 10: 269–281.