



FACULTAD
DE MEDICINA



COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE PROGRESIÓN DE LA MACULOPATÍA MIÓPICA ENTRE POBLACIÓN CAUCÁSICA Y ASIÁTICA

TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO 2018-2019

AUTOR: Daniel de la Fuente Gómez

TUTORA: Dra. Rosa María Coco Martín



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia

COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE PROGRESIÓN DE LA MACULOPATÍA MIÓPICA ENTRE POBLACIÓN CAUCÁSICA Y ASIÁTICA

RESUMEN

Objetivos. Describir el patrón y calcular la tasa de progresión de la Maculopatía Miópica en una serie española de pacientes con Miopía Patológica y comparar los resultados con los de una serie japonesa.

Métodos. El diseño del estudio es un estudio observacional retrospectivo unicéntrico. La población de estudio fueron pacientes con Alta Miopía que fueron seguidos durante 5 años o más mediante retinografías. Las variables analizadas incluyeron edad, sexo, Agudeza Visual (AV), error refractivo (ER), tiempo de seguimiento, y presencia de atrofia peripapilar. Las características funduscópicas de la mácula se clasificaron de acuerdo con el metanálisis de Miopía Patológica (META-PM).(1) Se calculó la tasa de progresión, y se hizo un análisis de regresión logística y un estudio multivariante.

Resultados. El estudio incluyó 220 ojos de 122 pacientes, 85 mujeres (69.67%) y 37 varones (30.33%), edad media de 48.18 ± 14.1 años y un seguimiento medio de 12.11 ± 4.62 años. La tasa de progresión de maculopatía miópica fue de 32.21 por 1000 ojos-año. Dentro del grupo con maculopatía miópica ($n=138$ ojos), la progresión de la maculopatía miópica (MM) se asoció con el género femenino (odds ratio [OR], 3.407; $p=0.0047$) y un ER mayor (OR, 1.078; $p=0.047$). Del grupo de ojos miopes sin maculopatía miópica al inicio del estudio ($n=82$ ojos), la progresión fue asociada con tener atrofia peripapilar (OR, 19.93; $p=0.009$), y como factor de protección tener un menor ER inicial (OR, 0.746; $p=0.0038$). La pérdida de AV fue asociada principalmente con tener atrofia peripapilar (OR, 3.6905; $p=0.0465$). El mejor modelo multivariante que explica la progresión de la maculopatía miópica es aquel que considera las variables de sexo, ER y AV inicial (AIC [Criterio de Información de Akaike] de 148.95).

Conclusiones. La tasa de progresión obtenida en pacientes miopes caucásicos es menor a la obtenida en el estudio de la serie japonesa *Fang et al*(2). Los principales factores de riesgo para la progresión en ojos con MM fueron el sexo femenino y mayor ER inicial. Y en los ojos sin MM al inicio fue la atrofia parapapilar. La AV disminuye a mayor progresión de la enfermedad, identificándose la atrofia parapapilar como principal factor de riesgo de esa pérdida de visión.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	4
3. OBJETIVOS	4
3.1. Objetivo principal:	4
3.2. Objetivos secundarios:	4
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
4.1. Diseño del estudio.....	5
4.2. Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión.	5
4.3. Materiales.....	5
4.4. Metodología del estudio	5
4.5. Análisis estadístico.....	6
5. RESULTADOS	7
6. DISCUSIÓN.....	14
7. CONCLUSIONES.....	17
8. AGRADECIMIENTOS.....	18
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
ANEXO 1	21
ANEXO 2	22
ANEXO 3.....	23

1. INTRODUCCIÓN

La miopía es un defecto de refracción en el que los rayos paralelos de luz, con la acomodación relajada, se enfocan delante de la retina. Es el trastorno ocular más frecuente en el ser humano. Su prevalencia alcanza a casi el 30% de la población mundial, afectando en el año 2010 al 28.5% de la población europea y del 85% al 90% de adultos jóvenes en muchas comunidades asiáticas. Para el año 2050 se predice un aumento hasta el 49.8% de la población a nivel mundial. Todo ello implica un gran impacto económico global derivado de la falta de corrección de los errores refractivos y de las complicaciones de la enfermedad, pues se estiman costes de 202 billones de USD anuales.(3–6)

La alta miopía es una importante causa de pérdida de visión, especialmente en población joven. Se define como un error refractivo negativo, con un equivalente esférico superior a las -6 dioptrías y/o una longitud axial mayor de 26.5 mm. Son estos pacientes los que tienen más riesgo de desarrollar patología macular y llamamos maculopatía miópica (MM) a la aparición de lesiones características en el polo posterior.(7–9) Y es precisamente la presencia de patología macular la que hace que definamos esa miopía como miopía patológica (MP).

La MP es un problema epidemiológico importante, pues es la principal causa de baja visión y ceguera en aproximadamente el 7% de los individuos en población europea (10,11) y el 12-27% de los individuos en población asiática.(12–15) En población latinoamericana la MM es la 3ª causa más frecuente de ceguera.(16) También se ha publicado que 10 millones de personas tenían discapacidad visual por MM en 2015, y de ellos 3.3 millones estaban ciegos. Y se estima que en el 2050 si no se hace ninguna intervención al respecto, la discapacidad visual por MM crecerá a 55.7 millones, de los que 18.5 millones estarán ciegos.(17)

Esta patología al ser bilateral compromete la vida diaria y actividades básicas del individuo, afectando directamente a su calidad de vida.

Existen varias investigaciones que han sido realizadas con el propósito de determinar los cambios en el tiempo de la maculopatía miópica. Estas describen la tasa de progresión obtenida tras el seguimiento de un grupo de pacientes durante 5 años como the *Blue Mountains Eye Study*(18) que estima una tasa del 17.4% en población australiana, el *Beijing Eye Study*(19–21) con una tasa del 11% en población china, y otros como *A Natural History Study*(22), que demuestra que el 40% de los ojos con alta miopía desarrollaron maculopatía miópica durante 12.7 años en pacientes

japoneses. El mayor problema a la hora de realizar comparaciones entre distintas poblaciones como la caucásica y la asiática, como es el objetivo de nuestro estudio, es la falta de un sistema de clasificación en común pues en cada publicación se clasifican las cosas de distintas maneras. Para paliar esta limitación, el Meta-analysis of Pathologic Myopia Study Group (META-PM)(1,23) propuso un nuevo sistema para la clasificación de la maculopatía miópica, en el cual nos basaremos para poder comparar las poblaciones.

Nuestro estudio se basa fundamentalmente en un estudio de investigación realizado recientemente por *Fang et al*(2) En él, atendiendo a ese nuevo sistema de clasificación,(1) obtiene el patrón de la tasa de progresión de un grupo de pacientes japoneses con una base genética y condiciones ambientales muy similares con un seguimiento mínimo de 18 años. Este estudio observacional retrospectivo servirá como referencia a la hora de obtener nuestra tasa de progresión en nuestro grupo de pacientes, y posteriormente realizaremos una comparación de ambos a la par que describiremos las características de nuestra población.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La progresión de la miopía patológica en población caucásica no es igual a la de la población asiática.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal: Describir el patrón y calcular la tasa de progresión de la Maculopatía miópica en una serie española de pacientes con Miopía Patológica y comparar los resultados con los de una serie japonesa.

3.2. Objetivos secundarios:

-Describir las características de aquellos pacientes que desarrollan Maculopatía miópica, categorizada según una escala internacional.

-Calcular la tasa de progresión de las diferentes categorías.

-Definir factores de riesgo y/o de protección para esa progresión mediante un análisis de regresión logística.

-Evaluar cómo afecta la progresión a la AV mediante un análisis de regresión logística.

-Realizar un estudio multivariante de las variables que afectan a la progresión.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico.

4.2. Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión.

Individuos de raza caucásica (españoles) que se han revisado en un centro especializado en patología de retina como es el IOBA (Instituto de Oftalmobiología Aplicada). Se incluyeron pacientes miopes con error refractivo superiores a -6D y que tuvieran retinografías de momentos separados al menos 5 años durante su seguimiento. Obtenidos de una base de pacientes consecutivos entre 2004 y 2008. Fueron criterios de exclusión presentar otra enfermedad retiniana o coroidea, pobre calidad de las fotografías e historias de cirugía previa de DR.

4.3. Materiales

Para la evaluación de la agudeza visual (AV) se midió con optotipos retroiluminados ETDRS (Lighthouse New York, USA); y para la toma de retinografías se utilizó tanto un tomógrafo de coherencia óptica (OCT), modelo 3D OCT 2000 (Topcon Europe Medical B.V. Netherlands) de retina central, como un retinógrafo TRC 50DX type IA (Topcon Europe Medical B.V. Netherlands).

4.4. Metodología del estudio

Se recogieron las variables: edad, sexo, error refractivo (ER), tiempo de seguimiento, presencia de atrofia peripapilar, Agudeza Visual (AV) [*transformada al logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR) utilizando un procedimiento validado*] (la AV en logMAR funciona a la inversa que la escala decimal, por lo que a mayor cifra peor AV), FO bajo midriasis, y retinografías. Se usaron estas retinografías para clasificar el aspecto de mácula en pacientes con Miopía > -6D, de acuerdo a las recomendaciones del *Meta-analysis of Pathologic Myopia (META-PM) Study Group* modificada según la clasificación internacional que clasifica los pacientes en 4 categorías y 3 lesiones plus (*Figura 1. Anexo 1*). (1) Las manchas de Fuchs (lesión plus 3) se analizaron como lesiones independientes, a pesar de ser el resultado cicatricial de la membrana coroidea neovascular miópica (lesión plus 2). También se analizó el tipo de estafiloma. (24)

Después y también basándonos en el estudio META-PM(1) los pacientes fueron subdivididos en dos grupos, aquellos que presentaban Maculopatía Miópica (MM), es decir, que tenían alteraciones maculares por la miopía (Categoría ≥ 2 y/o presencia de lesiones plus), y aquellos que no. Los últimos incluían sólo los pacientes con

categorías 0 y 1 y que no presentaban lesiones plus. Se definió la progresión de la Maculopatía miópica como un aumento en la categoría y/o la aparición de una lesión plus. Las fotos fueron clasificadas a la vez por 3 investigadores: una retinóloga experta (RC), una residente de Oftalmología (MB) y el autor de este trabajo (DF).

Como no todos los pacientes tenían el mismo seguimiento se definió la tasa de progresión en Ojos/Año, calculada como la ratio del número de eventos dividida por la suma de ojos en el periodo de seguimiento, según el procedimiento recomendado por Jabs.(25)

4.5. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la distribución de las principales variables calculando las medias y desviaciones estándar. Para la comparación entre el grupo con MM y sin ella se usó la t-Student para variables cuantitativas comprobando la normalidad y la homogeneidad de varianza entre poblaciones mediante el contraste de Brown-Forsythe y una modificación del test de Levene, y en caso de rechazar esta hipótesis se aplicó el contraste de Welch. Cuando no fue posible asumir la normalidad se usó la U de Mann-Whitney, y para comprobar la normalidad se utilizó el contraste de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cualitativas se utilizó el chi-cuadrado para comprobar la independencia entre el grupo y el test exacto de Fisher cuando se observaron problemas de convergencia.

Para comparar las categorías y las lesiones plus entre el grupo de MM y miopes sin MM, se usó el ANOVA comprobando la normalidad y homogeneidad de la varianza entre poblaciones mediante el contraste de Levene, aplicando el ANOVA de Welch en caso de rechazar esta hipótesis. También se comprobó la normalidad en los residuos usando el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comprobar la hipótesis alternativa se usó el test de Tukey cuando se pueden asumir varianzas iguales y el de Games-Howell en caso contrario. Si aun así no se conseguía normalidad en los residuos se convierte la variable en dependiente y se usó una aproximación paramétrica.

Para el análisis de la progresión se utilizó el chi-cuadrado. Se comparan los dos grupos según la progresión en relación a las características basales y finales y para ello se usa la misma metodología descrita para la comparación de categorías y lesiones Plus. Además se ajustaron modelos de regresión logística multivariante considerando como variable dependiente la progresión, y como posibles predictores de la misma el sexo, la edad, el error refractivo, la AV y la presencia de atrofia parapapilar. También se considera el tiempo de seguimiento como factor de confusión. Estos modelos nos arrojarán una odds-ratio (OR) de forma que si el valor es >1

corresponde a un factor asociado a la progresión, mientras que si es <1 se trata de un factor de protección. Si el valor fuera >5 indicaría problemas de colinealidad. Este análisis se hizo en el grupo con MM y sin ella.

La tasa de progresión se calculó teniendo en cuenta las recomendaciones de Jabs(25) en ojos-año. La tasa en ojos-año se calcula como el número de ojos que progresan dividido por el número de ojos-año, de forma que un ojo-año es 1 ojo seguido durante 1 año o 2 ojos seguidos durante 6 meses o 0.5 ojos seguidos durante 2 años. Por último para analizar la relación de la AV y la progresión se evaluó la diferencia entre la AV inicial y la final utilizando el test de Wilcoxon.

Se estableció el nivel de significación con un P valor menor a 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico R versión 3.5.2 (20/12/2018).

5. RESULTADOS

De una base de datos de 212 pacientes, 32 pacientes fueron no evaluables, por falta de fotografía de fondo de ojo, y 180 fueron evaluables (290 ojos). De ellos, 70 ojos pertenecientes a 42 pacientes fueron excluidos, por falta de seguimiento ($n=25$), defecto de refracción no $\geq -6D$ ($n=25$), desprendimiento de retina ($n=10$), PIC ($n=4$), Glaucoma ($n=2$), y 1 ojo respectivamente por agujero macular, prótesis, retinopatía esclopetaria y trauma ocular.

Se han estudiado 220 ojos (114 OD, 106 OI) de 122 pacientes, 85 mujeres (69.67%) y 37 varones (30.33%), 73 de ellos tenían antecedentes familiares de miopía patológica (59.84%). El seguimiento medio fue de 12.11 ± 4.62 años (rango 5-31). La media del error refractivo inicial fue de $-13 \pm 5.33D$ (rango -30/-6), y la final de -14 ± 5.69 (rango -33/-6), la diferencia entre ambas es estadísticamente significativa. La mayoría de los ojos ($n=204$, 92.7%) tenían estafiloma, siendo el tipo más frecuente el macular extenso ($n=138$, 67.6%), 31 ojos (15.2%) tenían un estafiloma macular estrecho, 27 un estafiloma inferior (13.2%) y 8 ojos un estafiloma nasal (3.9%). Además 204 ojos presentaron atrofia peripapilar. La AV en equivalente norma logMAR inicial fue de 0.38 ± 0.52 (rango -0.1-2) y la final de 0.55 ± 0.64 (rango -0.1-3). Otro dato importante es que hay un mayor número de individuos con peores AV en el grupo de los >50 años tanto por ojos ($p=0,005$) como por la mejor AV del paciente ($p<0,05$) y tanto en la visita final como en la inicial (*Figura 2. Anexo 2*). Además 96 ojos (44%) empeoran con el seguimiento, perdiendo de media 0,3 unidades logMAR (rango 0.1-2.6) siendo la diferencia entre la AV inicial y la final estadísticamente significativa ($p<0,0001$).

La edad media al comienzo del seguimiento fue de 48.18 ± 14.1 años con un rango de 18-87 años, y en la visita final fue de 60.29 ± 13.96 años con un rango de 29-92 años. En la *Figura 3* se representa la edad en cada categoría de Maculopatía Miópica, y en la *Figura 4* la edad en cada categoría a la que los pacientes presentaron una lesión plus.

FIGURA 3

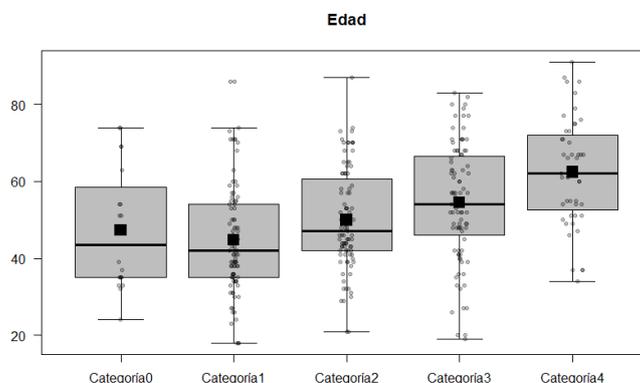
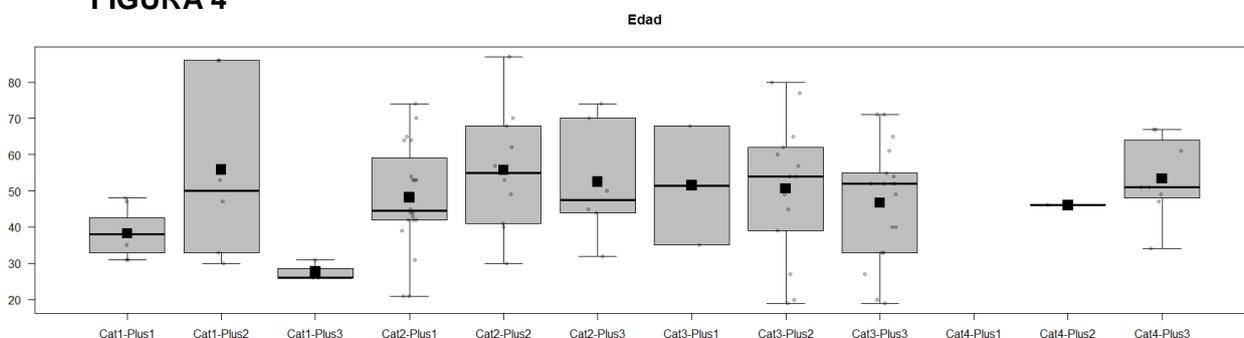


FIGURA 4



Veintinueve ojos presentaron otras patologías asociadas, siendo la más frecuente la ambliopía por anisometropía (n=13).

TABLA 1. Características sistémicas y oculares de la población de estudio, diferenciadas entre pacientes con alta miopía sin y con Maculopatía Miópica.

CARACTERÍSTICAS	TOTAL DE PACIENTES	MIOPE SIN MM	MIOPE CON MM	P VALOR
Número de ojos y %	220	82 (37.3%)	138 (62.7%)	
Edad inicial (años)				0.0018
Media±DT	47.56±14.39	43.83±13.77	49.78±14.35	
Rango	18/87	18/74	19/87	
Error refractivo				<0.0001
Media±DT	-13.71±5.33	-10.49±3.57	-15.61±5.3	
Rango	-30/-6	-21/-6	-30/-6	
AV inicial (logMAR)				<0.0001
Media±DT	0.38±0.52	0.12±0.25	0.54±0.57	
Rango	-0.1/2	-0.1/2	-0.1/2	
Seguimiento (años)				0.9169
Media±DT	12,73 ±5.81	12.33 ±4.4	12.97 ±6.5	
Rango	5/47	5/21	5/47	
Tasa de progresión (1000 ojos-año)	32.21	79.18	53.84	

MM=Maculopatía miópica. DT= desviación típica; AV= Agudeza Visual; LogMar= logaritmo del ángulo mínimo de resolución.

La edad media es significativamente mayor en el grupo con MM, representada gráficamente (*Figura 5. Anexo 2*). El error refractivo es significativamente menor (más negativo) en el grupo con MM. La AV (en logMar), es significativamente mayor en el grupo con MM.

TABLA 2. Características iniciales de los ojos para cada categoría y lesiones Plus, en ojos con Maculopatía Miópica

Maculopatía miópica modificada según el META PM(1)	Categoría 2 (atrofia difusa)	Categoría 3 (atrofia parcheada)	Categoría 4 (atrofia macular)	P valor	Estrías de laca	CNV miópica	Mancha de Fuchs
Número de ojos	64	49	13		22	23	25
Edad inicial (años)							
Media±DT	50.31±14.44	51±14.95	54.46±9.82		47.27±15.3	49.7±18.38	46.52±14.05
Rango	21/87	19/80	34/67		21/74	19/87	20/71
Seguimiento (años)				0.014			
Media+DT	11.34±4.29	15.45±8.76	13.23±4.62		10.73±3.93	14.74±9.51	14.44±8.55
Rango	5/27	5/47	9/21		5/18	5/46	6/47
Error refractivo				0.3594			
Media±DT	-15.11±5.13	-16.43±5.28	-16.56±5.86		-15.32±4.72	-14.36±4.93	-15.62±6.17
Rango	-30/-6	-30/-6	-27/-8		-25/-5	-28/-8	-30/-6
AV inicial (logMAR)				<0.0001			
Media±DT	0.4±0.53	0.62±0.56	1.19±0.53		0.32±0.48	0.62±0.51	0.93±0.69
Rango	-0,1/2	0/2	0,7/2		0/2	0/2	0/2
Tasa de progresión: ojos/años por 1000							
	104.45	163.5	561.83		421.41	393.71	382.97

DT= desviación típica; AV= Agudeza Visual; LogMar= logaritmo del ángulo mínimo de resolución CNV= neovascularización coroidea

No hay diferencias significativas en la edad, ni en el error refractivo entre las distintas categorías o lesiones plus. El tiempo de seguimiento es significativamente mayor en la categoría 3 que en la categoría 2 ($p=0.01$). No hay diferencias en el tiempo de seguimiento entre las lesiones plus. La tasa de progresión más elevada fue Categoría 1 + lesión plus (784.86 por 1000 ojos-año). La AV logMAR inicial es significativamente mayor en la categoría 4, respecto a la categoría 2 ($p<0.0001$) y 3 ($p=0.0027$), gráficamente en la *Figura 6*. Con una fuerte significación se observa que la AV logMAR aumenta a medida que aumenta la categoría, *Tabla 2*. Visualmente a su vez se muestra en la *Figura 10*. Hay diferencias significativas en la AV logMAR entre las lesiones plus ($p=0.0022$), que aumenta a mayor lesión plus, como se demuestra en la *Figura 7*. La AV logMAR inicial es significativamente mayor en lesiones plus 3, que en

lesiones Plus 1 ($p=0.0014$). Respecto a la relación entre la progresión y la visión, se observa que los ojos con categoría 3 que empeoran es significativamente mayor que los de categorías <2 ($p=0.0154$). Al igual que en el caso de la lesión Plus 2, donde la proporción de ojos que empeoran su AV es significativamente mayor ($p=0.0335$).

FIGURA 6

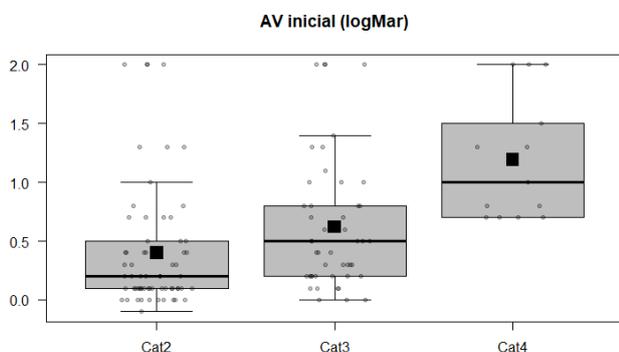


FIGURA 7

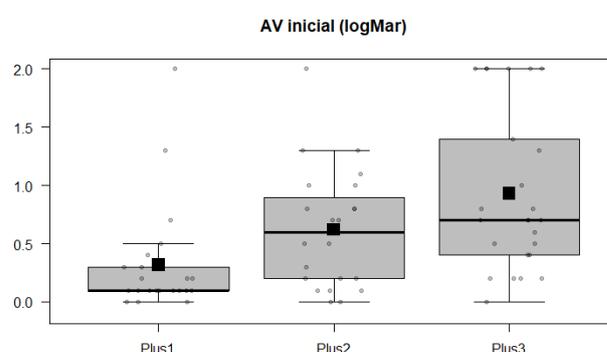


TABLA 3. Comparación entre grupo que progresa y grupo que no progresa en ojos con Maculopatía Miópica.

Características	Ojos que progresan N= 101 (73.19%)	Ojos que NO progresan N= 37 (26.81%)	P valor
Visita Inicial			
Edad media \pm DM	50 \pm 14.64	49.16 \pm 13,69	0.546
Sexo, N y %	83 F (82.2%) 18 M (17.8%)	22 F (59.5%) 15 M (40.5%)	0.0109
Error refractivo, media \pm DT	-15.12 \pm 5.18	-16.97 \pm 5.46	0.112
AV, media \pm DT	0.53 \pm 0.56	0.59 \pm 0.63	0.8805
Última visita			
Edad, media \pm DM	63.42 \pm 13.14	60.92 \pm 13.12	0.2677
Error refractivo, media \pm DT	-16.01 \pm 5.39	-18.13 \pm 5.76	0.1139
AV, media \pm DT	0.8 \pm 0.69	0.7 \pm 0.72	0.2468
Aparición o aumento de atrofia peripapilar N y %	98 (97%)	35 (94.6%)	
Seguimiento, media \pm DT	13.42 \pm 7.11	11.76 \pm 4.36	0.3535

N=número; DT= desviación típica; F=femenino; M=masculino; %= porcentaje; AV= Agudeza visual

Los pacientes con maculopatía miópica se observa que progresan 3 veces más respecto los que no, *Tabla 3*. La proporción de mujeres (F) es significativamente mayor en el grupo que progresa. La proporción de ojos que terminan en las categorías 3 se quedan al borde de la significación estadística ($p=0,09$). De entre los ojos que progresan, se encuentra que la probabilidad de quedar con una AV logMAR final ≥ 1.0 es mayor en individuos que progresan hasta categoría 3 ($p<0.0001$) y en los que desarrollan lesiones Plus 3 ($p<0,0001$). Esta progresión de las lesiones se puede ver en las *Figura 8 y 9*. El p-valor asociado al grupo de ojos sin lesiones plus se queda al

borde de la significación, con una proporción de ojos con AV logMAR final ≥ 1.0 menor. Tras ajustar el modelo de regresión logística para cada una de las variables, se identificaron como factores de riesgo ser mujer (OR, 3.407; IC 95%, 1.457-7.968; $p=0.0047$) y un error de refracción mayor (OR, 1.078; IC 95%, 1.001-1.1615; $p=0.047$). No se encontraron relación con la progresión al analizar las variables edad inicial, AV inicial o atrofia peripapilar.

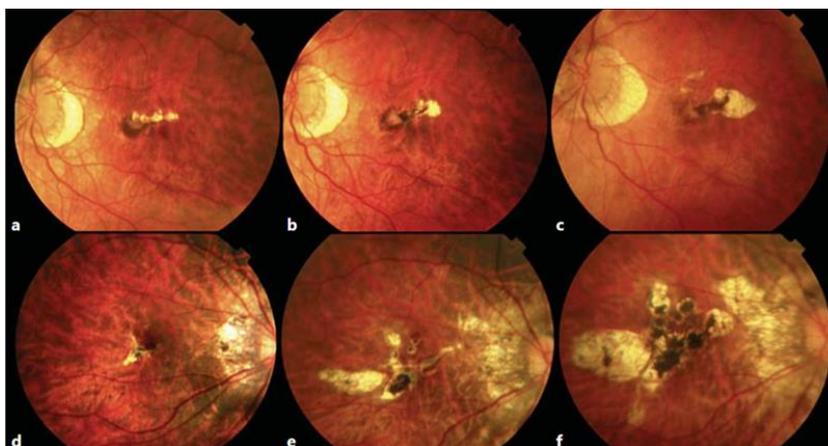


Figura 8. Retinografías en las que se muestran la progresión de izquierda a derecha en OI (a,b,c) y en OD (d,e,f) de un paciente a lo largo de su seguimiento. Membranas neovasculares coroideas en fase activa (tejido fibrovascular que puede sangrar), cicatricial (macha negra de Fuchs) que tras los años desarrolla atrofia perilesional.

TABLA 4. Comparación entre grupo que progresa y grupo que no progresa en ojos sin Maculopatía Miópica.

Características	Ojos que progresan N=51	Ojos no progresan N=31	P valor
Visita Inicial			
Edad, media \pm DT	43.57 \pm 12.51	44.26 \pm 15.83	
Sexo, N y %	34F (66.7%) 17M (33.3%)	17F (54.8%) 14M (45.2%)	
Error refractivo, media \pm DT	-11.18 \pm 3.8	-9.37 \pm 2.87	0.0282
AV logMAR, media \pm DT	0.13 \pm 0.31	0.1 \pm 0.14	0.486
Última visita			
Edad, media \pm DT	55.88 \pm 12.86	56.61 \pm 16.9	0.9733
Error refractivo, media \pm DT	-12,3 \pm 4,76	-10,42 \pm 3,56	0.0857
AV logMAR, media \pm DT	0.2 \pm 0.33	0.14 \pm 0.17	0.7751
Aparición o aumento de atrofia peripapilar, N y %	48 (94.1%)	23 (74.2%)	0.0171
Seguimiento, años \pm DT	12.31 \pm 4.92	12.35 \pm 3.44	0.9122

N=número; DT= desviación típica; F=femenino; M=masculino; %= porcentaje; AV= Agudeza visual

El error refractivo inicial es significativamente mayor en el grupo que progresa, y el final se queda al borde de la significación estadística. En cambio sí se observa una variabilidad mayor en el grupo que progresa ($p=0.0381$). En la última visita se

comprueba que la proporción de ojos que progresan es significativamente mayor entre los que desarrollan o sufren aumento de la atrofia peripapilar. En cuanto al seguimiento de este grupo de pacientes, se observa una variabilidad mayor en el grupo que progresa ($p=0.0032$). Tras ajustar el modelo de regresión logística para cada una de las variables, se identificaron como factores de riesgo tener atrofia peripapilar (OR, 19.93; IC 95%, 2.117-187.68; $p=0.009$), y como factores de protección, empezar en la categoría 1 (OR, 0.04; IC 95%, 0.004-0.379; $p=0.005$) y tener menor error de refracción inicial (OR, 0.746; IC 95%, 0.6121-0.909; $p=0.0038$).

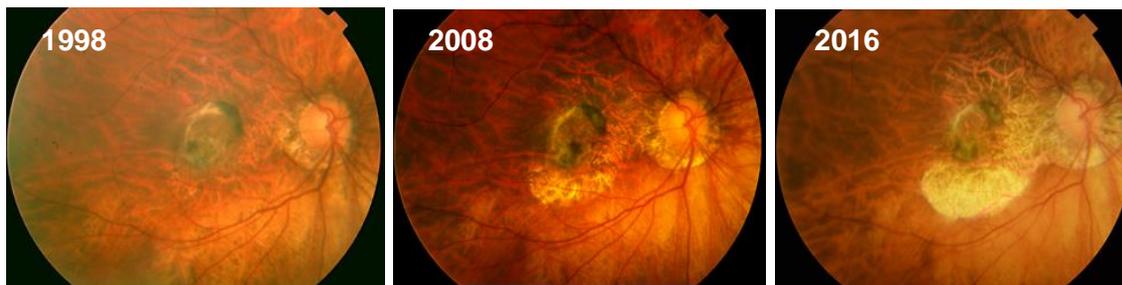


Figura 9. Retinografías en las que se muestran la progresión de izquierda a derecha lo largo de 18 años de seguimiento en OD. Donde se puede ver el paso de Lesión Plus 2 a 3, y la atrofia perilesional tras la CNV.

RELACIÓN DE AV CON LA PROGRESIÓN

Mediante un modelo de regresión logística, como variable dependiente se considera la variable empeora la AV, se identifica como factor de riesgo tener atrofia parapapilar (OR, 3.6905; IC 95%, 1.0206-13.3445; $p=0.0465$). Al hacer un modelo multivariante que incluía las variantes señaladas en metodología se observa que el modelo que mejor explica la AV final, es aquel que tiene en cuenta las variables edad y atrofia peripapilar, con un AIC de 299.97, *Tabla 5*. En el ajuste del modelo multivariante, la OR para atrofia parapapilar es 3.5957.

En cuanto a la AV final y la progresión, se rechaza la hipótesis de igualdad de proporciones en la categoría de no progresión y en la 3, donde la proporción de ojos con AV logMAR final ≥ 1.0 es significativamente menor ($p<0.0001$) y mayor respectivamente ($p<0.0001$), *Figura 10*. El p-valor asociado a los ojos que terminan en la categoría 1 se queda al borde de la significación, con una proporción menor de ojos con AV logMAR ≥ 0.1 . Se rechaza la hipótesis de igualdad de proporciones en las lesiones Plus1 y Plus3. En el primer caso la proporción de ojos que terminan con una AV logMAR final ≥ 1.0 es significativamente menor ($p=0.0224$), mientras que en el segundo caso es significativamente mayor ($p<0.0001$). El p-valor asociado al grupo de ojos sin lesiones plus se queda al borde de la significación, con una proporción de ojos con AV logMAR final ≥ 1.0 menor.

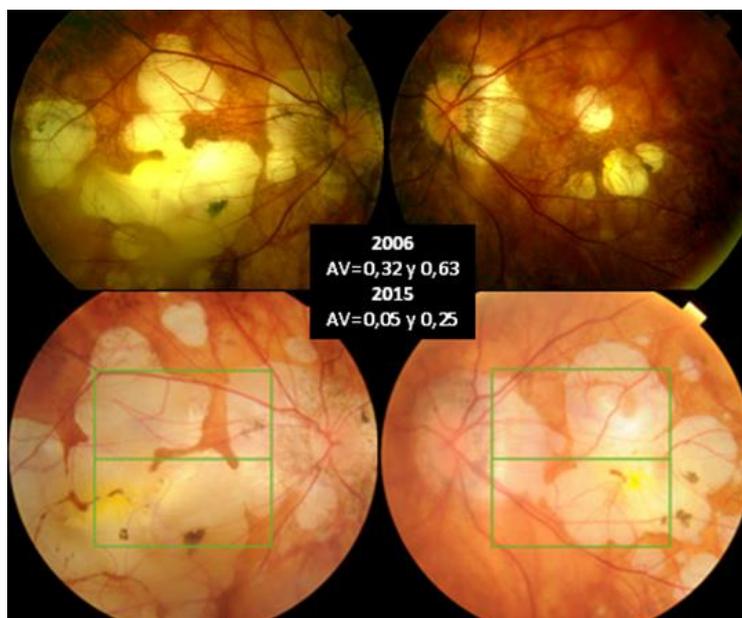


Figura 10. Retinografías tomadas en 2006 y 2015 tanto OD como OI en el que se comprueba esa pérdida de AV (escala decimal) tras 9 años de progresión. Viendo la relación de esa pérdida de AV con ese aumento de atrofia en zona macular.

TABLA 5

	Int.	Seg.	Edad	Sexo	Prog	ER	Atrofia	AIC
M0	✓	✓						303.1
M1	✓	✓					✓	300.17
M2	✓	✓	✓				✓	299.97
M3	✓	✓	✓			✓	✓	300.8
M4	✓	✓	✓		✓	✓	✓	301.6
M5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	303.6

MODELO MULTIVARIANTE MM Y NO MM

Al hacer un modelo multivariante que incluya las variantes antes señaladas en pacientes con maculopatía miópica se observa que el mejor modelo es aquel que incluye las variables sexo, error refractivo y AV inicial, obteniendo un AIC (Criterio de Información de Akaike) de 148.95, *Tabla 6*. Tras ajustar el modelo las variables de seguimiento y del sexo son las que obtienen valores significativos, observándose OR, 1.09, (IC 95%, 1.0007-1.1979; $p < 0.05$) y una OR 4.19 (IC 95%, 1.705-10.294; $p = 0.0018$) respectivamente. Para el error refractivo inicial la OR se quedó al borde de la significación siendo 1.07.

TABLA 6

	Int.	Seg.	Edad	Sexo	ER	AV	Atrofia	AIC
M0	✓	✓						162.5
M1	✓	✓		✓				156.51
M2	✓	✓		✓		✓		150.01
M3	✓	✓		✓	✓	✓		148.95
M4	✓	✓		✓	✓	✓	✓	149.42
M5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	151.1

En cambio al hacer el modelo multivariante de pacientes que comienzan sin MM el mejor modelo es aquel que tiene en cuenta las variables error refractivo y atrofia peripapilar obteniendo un AIC de 90.56, *Tabla 7*. Tras ajustar el modelo se observaron como factores de protección la Categoría 1 (OR, 0.026; IC 95%, 0.0027-0.259; $p=0.0018$) y el error refractivo inicial (OR, 0.79; IC 95%, 0.65-0.97; $p=0.024$) mientras que la atrofia peripapilar fue un factor de riesgo (OR, 11.10; IC 95%, 1.1147-110.568; $p<0.05$).

TABLA 7

	Int.	Seg.	Cat.	Edad	Sexo	ER	AV	Atrofia	AIC
M0	✓	✓	✓						104.2
M1	✓	✓	✓			✓			94.69
M2	✓	✓	✓			✓		✓	90.56
M3	✓	✓	✓		✓	✓		✓	92.23
M4	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	93.96
M5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	95.87

6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio en ojos con miopías superiores a -6D, obtuvimos una progresión de 152 ojos (69.1%) de los 220 de la muestra. La progresión en los ojos con MM fue de 101 (73.19%). Y la tasa de progresión fue de 32.21 por 1000 ojos-año, siendo de 53.84 por 1000 ojos-año en aquellos ojos con MM al inicio y de 79.18 por 1000 ojos-

año en aquellos ojos miopes sin MM al inicio del estudio. La progresión de *Fang et al*(2) fue del 58.6% de los ojos estudiados y una tasa de progresión de 47.0 por 1000 ojos-año. Obteniendo una tasa de progresión de 75.3 y 18.1 por 1000 ojos-año en ojos con MM al inicio y sin MM al inicio respectivamente. Siendo una tasa de progresión superior a la nuestra a pesar de una proporción menor de ojos que progresan en su estudio. Las diferencias encontradas se pueden deber a que *Fang et al*(2) incluyeron pacientes con miopías de error refractivo $> -8D$ y a que el seguimiento medio en la serie Japonesa fue de 18 años, con un mínimo de 10 años. Respecto al nuestro que ha sido un seguimiento medio de 12 años, con un mínimo de 5 años. Además nuestra serie incluía sólo pacientes adultos (>18 años), mientras que la de *Fang et al*(2) incluía niños (>3 años). También puede deberse a que nuestra serie está sesgada a aquellos pacientes que tenían retinografías, y esta prueba se hace más cuando vemos patología macular, que si la exploración de ojo es normal. En cuanto a otros estudios, nuestros resultados son difíciles de comparar, debido a nuestras diferencias en cuanto a definición tanto de miopía patológica, como de tasa de progresión(18,19,21,22). Sin embargo, según las diferentes categorías iniciales de los ojos con maculopatía miópica, la tasa de progresión más alta presentada fue por aquellos ojos que presentaban atrofia macular al inicio, seguido por atrofia parcheada al inicio y atrofia difusa al inicio. La tasa de progresión de la serie japonesa presentaba el mismo orden de nuestro estudio, lo que significa que presentar dichas lesiones en el fondo de ojo al inicio del estudio concuerda con la progresión que presentará la enfermedad. La diferencia encontrada en la categoría 2, es debido a que en el estudio de *Fang et al*(2) considera dentro de esa categoría los aumentos de atrofia parcheada que nosotros no registramos en nuestra base de datos. La tasa de progresión más elevada encontrada en nuestro estudio fueron aquellos ojos que presentaron un fondo de ojo teselado con una lesión plus (784.86 por 1000 ojos-año).

Los factores de riesgo para la progresión de maculopatía miópica fueron ser mujer y un error refractivo mayor, sin encontrar relación al analizar las variables edad inicial, AV inicial o atrofia peripapilar. Entre ellos, ser mujer estaba asociado con la progresión sólo en aquellos ojos que ya presentaban maculopatía miópica al inicio del estudio, no se encontró relación entre los pacientes que sólo presentaban alta miopía sin MM. Esto sugiere que el sexo femenino puede estar asociado a la progresión en estadíos más avanzados de la miopía; tal como sucede en otros estudios incluida la serie japonesa.(2)

Un error refractivo mayor supuso un factor de riesgo para la progresión en aquellos ojos con MM, y el presentar un error refractivo menor al inicio, un factor de protección

frente a la progresión en aquellos ojos miopes sin MM. Esto significa que el ER es directamente proporcional a la progresión de la enfermedad.

La edad no se encontró como factor de riesgo en cuanto a la progresión, ni hubo diferencias significativas entre las distintas categorías y lesiones como en la serie japonesa(2). Sin embargo la edad media era significativamente mayor ($p=0.0018$) en el grupo con MM al comienzo del estudio, 49.78 años frente a 43.83 en ojos sin MM. Esto sugiere que sí que existe una relación de la edad y el estadio de la enfermedad, pero no por ello un aumento en la progresión proporcional a la edad. Por otra parte, el estudio de *Fang et al*(2) presenta una edad media inferior en ambos grupos, 47.7 años en ojos con MM y 32.4 años en ojos sin MM. Esto puede ser debido a la inclusión de niños en su estudio. La edad media al inicio del seguimiento de nuestro estudio fue de 47.56 años valores similares a los de *Fang et al*(2) con 42.3 años. En cambio manejamos rangos muy diferentes, siendo los nuestros desde los 18 hasta los 87 años, a diferencia de los japoneses desde los 3 hasta los 85 años, estos incluyen un período fundamental en el aumento del error refractivo como es la infancia y la adolescencia. La diferencia de los resultados puede deberse a esto.

No se encontró relación entre la atrofia peripapilar y la progresión en aquellos ojos que presentaban MM, a diferencia de los que no presentaban MM en los que la presencia o aparición de atrofia peripapilar fue un factor determinante ($OR= 19.93$; $p=0.009$). Esta relación se confirma con los resultados del modelo de regresión logística ($OR= 3.69$; $p=0.0465$). Los resultados de la serie japonesa(2) también revelaron una fuerte asociación de la progresión de MM con el desarrollo o aumento de zonas γ y δ parapapilares, recogiendo su aumento en el seguimiento. Estos hallazgos concuerdan con el estudio observacional de *Jonas et al*(26) en el que medían el diámetro de la zona γ parapapilar, la longitud axial y el aumento del número de lesiones atróficas coriorretinianas.

La disminución de la AV (aumento de su valor en escala logMAR) guarda una fuerte relación a medida que progresa la maculopatía ($p<0.0001$). Al igual que sucede en relación a las lesiones plus ($p=0.0022$). Esta relación aparece exactamente igual en la serie japonesa.(2) Sin embargo, existen diferencias en las AV iniciales tanto en las distintas categorías como lesiones, pudiendo ser debido a las propias diferencias mencionadas anteriormente entre nuestros estudios.

Esa fuerte relación que encontramos en ambos estudios, respecto a la AV con la progresión de maculopatía, resultando significativa en la atrofia macular y neovascularización miópica activa (Plus 2) y cicatricial (Plus 3) se habían encontrado

ya en otros estudios publicados previamente (27,28). Esta progresión de neovascularización coroidea (CNV) en zona macular a lo largo del tiempo desarrollará atrofia retiniana incluso tras tratamiento como ya se había demostrado.(29,30) Se observa a su vez que la relación entre la progresión y la pérdida de visión es mayor tanto en la atrofia parcheada como en la CNV. En aquellos ojos que progresan con maculopatía miópica la pérdida de AV es mayor en los ojos que progresaron a lesiones atróficas parcheadas (Categoría 3) y en los que desarrollaron lesiones cicatriciales de CNV (Plus 3). Esto subraya la importancia de las lesiones neovasculares coroideas (CNV) en el progreso de la MM y la pérdida de AV. Confirmando un patrón de progresión íntimamente relacionado con el estudio realizado por *Hayashi et al*(22) tal como se muestra en el diagrama de la *Figura 11. Anexo 2*, obtenido del mismo estudio en el que analizaron el patrón de progresión de maculopatía miópica en 806 ojos durante más de 12 años.

Según los resultados obtenidos tras el estudio multivariante se comprueba que el sexo femenino guarda una fuerte relación a la progresión de MM, y las variables que mejor explican la pérdida de AV son la atrofia peripapilar y la edad. La edad se explica porque a mayor seguimiento y progresión de la enfermedad mayor pérdida visual.

Este año (2019) un estudio realizado por *J. Ruiz-Medrano et al*(7) propuso una nueva clasificación y sistema de calificación (ATN) de la maculopatía miópica. Este nuevo sistema está basado en tres factores clave: atrofia (A), tracción (T) y neovascularización (N). Incluyendo de esta forma las tres alteraciones miópicas más importantes, permitiendo una clasificación de forma más sencilla y sistemática. Este sistema no altera la clasificación de los cambios de atrofia actual, que es la empleada en nuestro estudio (1). Pero sí incluye nuevos componentes como son el traccional y el neovascular, tal como se refleja en la *Tabla 5. Anexo 3*. Estos componentes que incorpora son elementos claves en el desarrollo de la enfermedad y la progresión de MM. Sería muy útil analizar y comprobar si guardan relación con la progresión y alteración de la AV como lo guardan aquellos elementos analizados en nuestro estudio.

7. CONCLUSIONES

- La progresión en nuestra serie de pacientes miopes caucásicos (32.21 por 1000 ojos-año) es inferior al estudio de *Fang et al* (47.0 por 1000 ojos-año).(2)
- Los ojos que más progresaron en nuestro estudio fueron aquellos ojos que presentaron un fondo de ojo atigrado (Categoría 1) con una lesión plus (784.86 por 1000 ojos-año).

- La edad media, la AV logMAR y el ER son significativamente mayores en el grupo con MM. La AV disminuye a medida que aumentan la categoría y la lesión plus.
- La lesión en ojos con MM más frecuente encontrada fue la atrofia coriorretiniana difusa (Categoría 2).
- Los factores de riesgo para la progresión de MM encontrados fueron el sexo femenino y un ER mayor, como factor de protección se encontró un menor ER inicial. Se observó que la atrofia parapapilar supuso un factor de riesgo determinante para la progresión en aquellos ojos que no padecían MM al inicio.
- La AV disminuye a medida que progresa la enfermedad. Mediante un modelo de regresión logística que explicase la progresión en relación a la AV se identificó la atrofia parapapilar como principal factor de riesgo.
- En el modelo multivariante se encontró que las variables que mejor explicaban la progresión en ojos con MM fueron el sexo, el ER y la AV inicial. Y en ojos sin MM el ER y la atrofia parapapilar.

8. AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Rosa María Coco Martín, ya que sin su ayuda, consejos y supervisión no habría podido llevar a cabo este Trabajo de Fin de Grado. A la Dra. Minal Belani, por su ayuda en la recogida de datos. A Itziar por la ayuda en la elaboración de la estadística. Y finalmente, al IOBA, que sin su colaboración no habría podido acceder a los datos y fotografías de los pacientes, necesarios para elaborar el estudio.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw S-M, Verhoeven VJM, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. mayo de 2015;159(5):877-883.e7.
2. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, et al. Progression of Myopic Maculopathy during 18-Year Follow-up. *Ophthalmology*. 1 de junio de 2018;125(6):863-77.
3. Modjtahedi BS, Ferris FL, Hunter DG, Fong DS. Public Health Burden and Potential Interventions for Myopia. *Ophthalmology*. 1 de mayo de 2018;125(5):628-30.
4. Leo S-W, Young TL. An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *J AAPOS*. abril de 2011;15(2):181-9.

5. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 1 de mayo de 2016;123(5):1036-42.
6. Verkicharla PK, Ohno-Matsui K, Saw SM. Current and predicted demographics of high myopia and an update of its associated pathological changes. *Ophthalmic Physiol Opt*. septiembre de 2015;35(5):465-75.
7. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res*. 1 de noviembre de 2018;
8. Ohno-Matsui K. Pathologic Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. diciembre de 2016;5(6):415-23.
9. Kumar A, Chawla R, Kumawat D, Pillay G. Insight into high myopia and the macula. *Indian J Ophthalmol*. febrero de 2017;65(2):85-91.
10. Cedrone C, Nucci C, Scuderi G, Ricci F, Cerulli A, Culasso F. Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies. *Eye*. junio de 2006;20(6):661-7.
11. Buch H, Vinding T, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment according to World Health Organization and United States criteria in an aged, urban Scandinavian population: The Copenhagen City Eye Study1. *Ophthalmology*. 1 de diciembre de 2001;108(12):2347-57.
12. Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, et al. Causes of Blindness and Visual Impairment in Urban and Rural Areas in Beijing: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 1 de julio de 2006;113(7):1134.e1-1134.e11.
13. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y. Prevalence and Causes of Low Vision and Blindness in a Japanese Adult Population: The Tajimi Study. *Ophthalmology*. 1 de agosto de 2006;113(8):1354-1362.e1.
14. Hsu W-M, Cheng C-Y, Liu J-H, Tsai S-Y, Chou P. Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. enero de 2004;111(1):62-9.
15. Choudhury F, Meuer SM, Klein R, Wang D, Torres M, Jiang X, et al. Prevalence and Characteristics of Myopic Degeneration in an Adult Chinese American Population: The Chinese American Eye Study. *Am J Ophthalmol*. marzo de 2018;187:34-42.
16. Cotter SA, Varma R, Ying-Lai M, Azen SP, Klein R. Causes of Low Vision and Blindness in Adult Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 1 de septiembre de 2006;113(9):1574-82.
17. Fricke TR, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Naduvilath TJ, Ho SM, et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *Br J Ophthalmol*. julio de 2018;102(7):855-62.

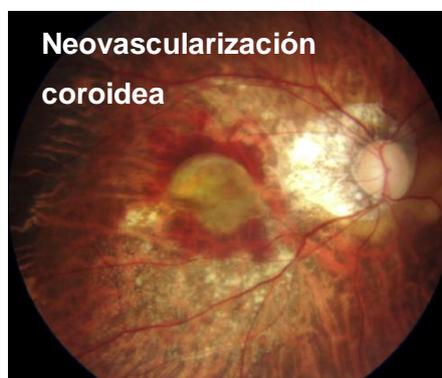
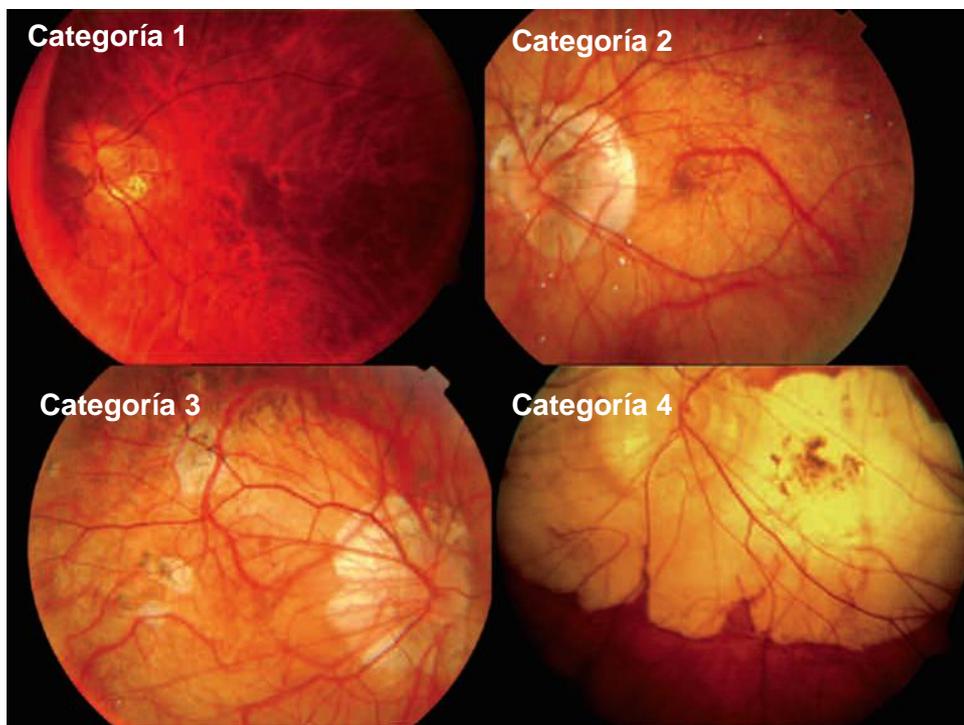
18. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*. 1 de abril de 2002;109(4):704-11.
19. Yan YN, Wang YX, Yang Y, Xu L, Xu J, Wang Q, et al. Ten-Year Progression of Myopic Maculopathy: The Beijing Eye Study 2001–2011. *Ophthalmology*. 1 de agosto de 2018;125(8):1253-63.
20. Xu L, Li Y, Wang S, Wang Y, Wang Y, Jonas JB. Characteristics of highly myopic eyes: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. enero de 2007;114(1):121-6.
21. Liu HH, Xu L, Wang YX, Wang S, You QS, Jonas JB. Prevalence and Progression of Myopic Retinopathy in Chinese Adults: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 1 de septiembre de 2010;117(9):1763-8.
22. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. agosto de 2010;117(8):1595-611, 1611.e1-4.
23. Ohno-Matsui K, Lai TYY, Lai C-C, Cheung CMG. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2016;52:156-87.
24. Ohno-Matsui K, Alkabes M, Salinas C, Mateo C, Moriyama M, Cao K, et al. Features of posterior staphylomas analyzed in wide-field fundus images in patients with unilateral and bilateral pathologic myopia. *Retina (Philadelphia, Pa)*. marzo de 2017;37(3):477-86.
25. Jabs DA. Improving the reporting of clinical case series. *Am J Ophthalmol*. mayo de 2005;139(5):900-5.
26. Jonas JB, Fang Y, Weber P, Ohno-Matsui K. Parapapillary gamma and delta zones in high myopia. *Retina (Philadelphia, Pa)*. mayo de 2018;38(5):931-8.
27. Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. Macular Bruch Membrane Holes in Highly Myopic Patchy Chorioretinal Atrophy. *Am J Ophthalmol*. junio de 2016;166:22-8.
28. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*. diciembre de 1984;91(12):1573-81.
29. Farinha CL, Baltar AS, Nunes SG, Figueira JP, Pires IA, Cachulo ML, et al. Progression of myopic maculopathy after treatment of choroidal neovascularization. *Ophthalmologica*. 2014;231(4):211-20.
30. Kasahara K, Moriyama M, Morohoshi K, Yoshida T, Simada N, Nagaoka N, et al. Six-year outcomes of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in patients with pathologic myopia. *Retina (Philadelphia, Pa)*. junio de 2017;37(6):1055-64.

ANEXO 1

FIGURA 1. Clasificación empleada en el estudio según criterios del META-PM(1)

Categoría 0	•No lesiones maculares	
Categoría 1	•Fondo de ojo atigrado	
Categoría 2	•Atrofia coriorretiniana difusa	Lesiones plus {
Categoría 3	•Atrofia coriorretiniana parcheada	
Categoría 4	•Atrofia macular	

- 1. Estrías de laca
- 2. Neovascularización coroidea miópica
- 3. Mancha de Fuchs



ANEXO 2

FIGURA 2. AV en relación con la edad (≤ 50 años y >50 años)

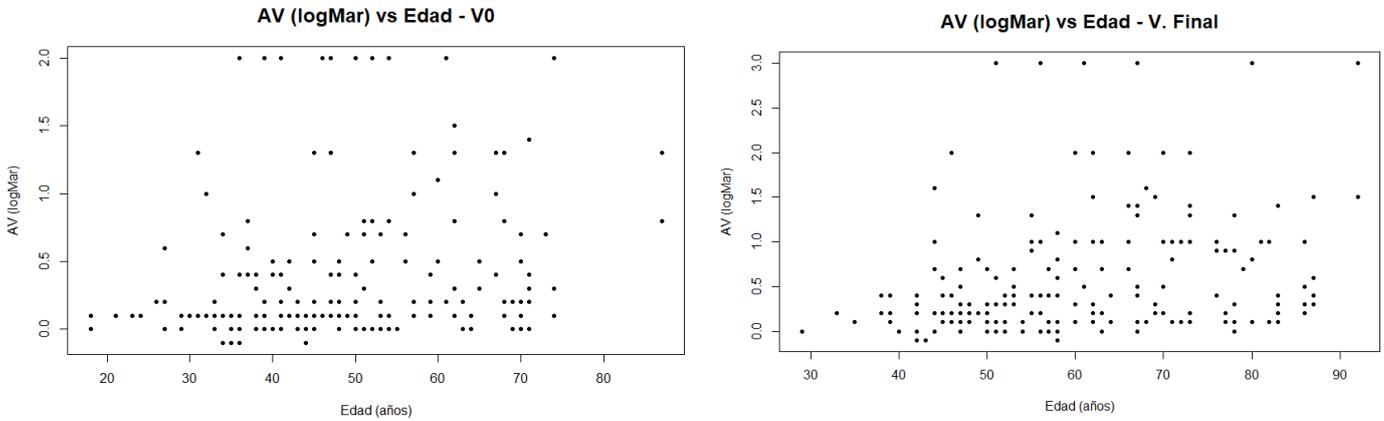


FIGURA 5. Edad al comienzo del seguimiento (años)

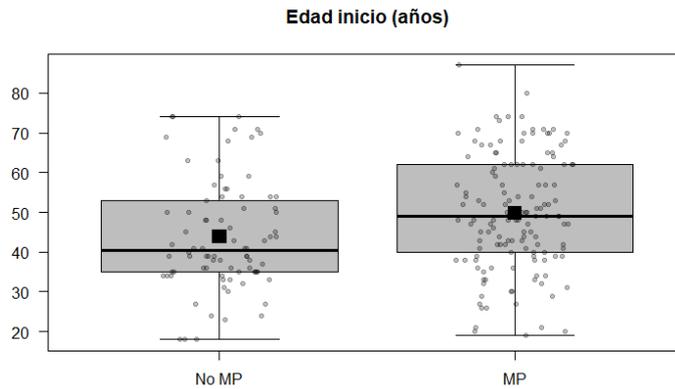
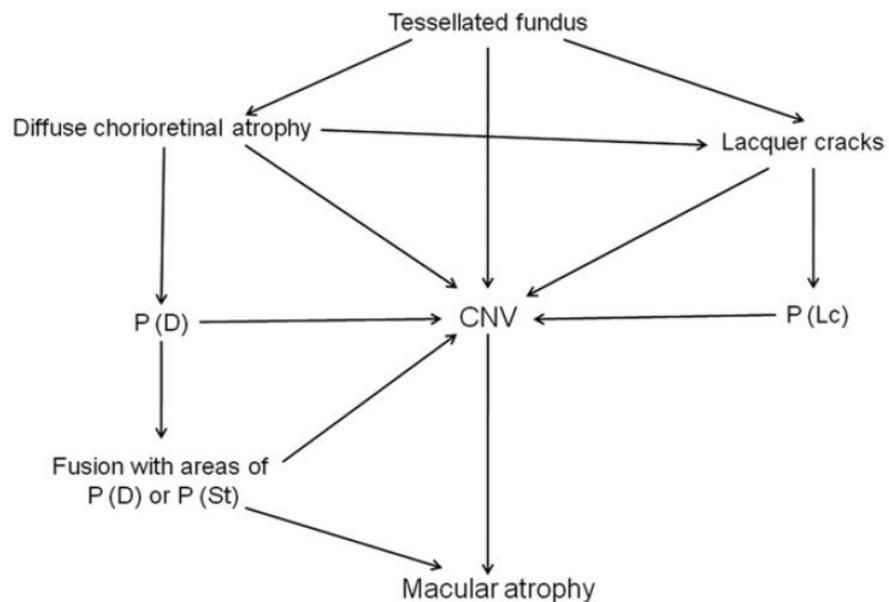


FIGURA 11. Esquema sobre el patrón de progresiones de lesiones en MM.



ANEXO 3

TABLA 5. Clasificación ATN modificada del estudio de J. Ruiz-Medrano et al(7)

Componente atrófico (A)	Componente traccional (T)	Componente neovascular (N)
A0: no lesiones en la retina	T0: no tracción macular	N0: no NVC
A1: fondo de ojo atigrado	T1: foveosquiasis interna o externa	N1: estrías de laca maculares
A2: atrofia coriorretiniana difusa	T2: foveosquiasis interna + externa	N2a: NVC activa
A3atrofia coriorretiniana parcheada	T3: desprendimiento foveal	N2s: cicatriz/mancha de Fuchs
A4: atrofia macular completa	T4: AM de grosor completo	
	T5: AM + desprendimiento de retina	

NVC: Neovascularización coroidea; AM: Agujero macular