



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en retina

Curso 2014-2015

**ESTUDIO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA
ATROFIA RETINIANA EN PACIENTES CON
CORIORRETINOPATÍA SEROSA CENTRAL
TRATADOS CON TERAPIA FOTODINÁMICA**

María Ángeles Sierra Rodríguez

Tutor: Dr. Javier A. Montero Moreno

AGRADECIMIENTOS

Primero y como más importante, me gustaría agradecer sinceramente a mi tutor, el Dr. Javier A. Montero, su esfuerzo y dedicación.

Al Profesor Jose Carlos Pastor y a todo el equipo de retina del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación han sido fundamentales para mi formación en retina y para realizar este trabajo.

A su manera, han sido capaces de ganarse mi lealtad y admiración, así como sentirme en deuda con ellos por todo lo recibido durante este año.

A mis compañeras y amigas, Iratxe, Laura y Rosalba, por los momentos compartidos y el apoyo mutuo.

A mi familia y a Rodrigo, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy y su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

ÍNDICE GENERAL

1. Índice general	3
2. Abreviaturas	4
3. Resumen	5
4. Introducción	6
5. Hipótesis	15
6. Objetivo	15
7. Pacientes, Material y Métodos	15
8. Resultados	19
9. Discusión	25
10. Conclusiones	30
11. Referencias	31
12. Anexo 1: Informe del Comité ético de investigación clínica	33

LISTADO DE ABREVIATURAS

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

CSC: Coriorretinopatía serosa central

AFG: Angiografía fluoresceínica

ICG: Verde de indocianina

AF: Autofluorescencia

OCT: Tomografía de coherencia óptica

AV: Agudeza visual

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

TFD: Terapia fotodinámica

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

NVC: Neovascularización coroidea

ERG: Electrorretinograma

MER: Membrana epirretiniana

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

CFT: Espesor foveal central

FSR: Fluido subretiniano

RESUMEN

Título: Estudio sobre la evolución de la atrofia retiniana en pacientes con coriorretinopatía serosa central tratados con terapia fotodinámica.

Objetivo: Demostrar la correlación entre la atrofia retiniana posterior al tratamiento de la coriorretinopatía serosa central (CSC) con terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y los distintos factores asociados: edad del paciente, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, dosis de verteporfina empleada, número de sesiones necesarias para la completa reabsorción del fluido subretiniano.

Método: Estudio retrospectivo e intervencionista de casos consecutivos, no aleatorizados. Se siguieron un total de 57 ojos de 56 pacientes afectados de CSC tratados con TFD. Se agrupó a los pacientes en función de la dosis de verteporfina empleada (dosis media o estándar) y en función del tiempo de evolución al que se les aplicó el tratamiento con TFD (< 6 meses y > 6 meses). Se evaluó la mejor agudeza visual corregida (MAVC) mediante escala de optotipos ETDRS, grosor foveal central (CFT) en OCT y número de recurrencias como indicadores de resultados.

Resultados: En 22/22 ojos tratados con TFD a dosis completa se produjo una resolución completa del fluido subretiniano (FSR), en 1/22 ojos se produjo una reactivación posterior y un paciente desarrolló una membrana neovascular coroidea tras la TFD. 25/28 ojos tratados con TFD a dosis media consiguieron una mácula seca, en 3/25 ojos se produjo una resolución parcial y 5/28 ojos tuvieron recidivas posteriores. 7/57 ojos estudiados tuvieron una resolución parcial del FSR tras tratamiento con TFD a dosis media, consiguiéndose una mácula seca en 7/7 ojos con un segundo tratamiento con TFD estándar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el cambio del CFT antes y después de la TFD, ni al comparar el CFT basal y final entre los pacientes tratados con TFD a dosis media y los tratados con TFD a dosis completa. En el Grupo < 6 meses y en el Grupo > 6 meses, el CFT basal y final del ojo con CSC resultó ser menor que en el ojo adelfo sano de forma estadísticamente significativa. La MAVC mejoró en todos los grupos estudiados de forma significativa, aunque no se obtuvieron diferencias entre grupos. Se obtuvo una correlación negativa estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución al que se inicia tratamiento con TFD y el CFT.

Conclusiones: La TFD estándar podría ser más eficaz que la TFD a dosis media, con una mayor tasa de éxito y un menor número de recurrencias. El CFT final en pacientes con CSC depende de forma significativa del tiempo de evolución del desprendimiento de retina neurosensorial y no de la dosis de verteporfina empleada.

1. INTRODUCCIÓN

En 1866, Von Graefe describió por primera vez una enfermedad de la mácula caracterizada por desprendimientos serosos recurrentes, a la que llamó *retinitis central recurrente*. En 1955, Bennet aplicó el término *retinopatía central serosa* y Maumenee demostró mediante angiografía fluoresceínica (AFG) que el desprendimiento de mácula procedía de la fuga a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR). En 1967, Gass describió la patogenia y las características clínicas de la enfermedad, y la llamó *coroidopatía central serosa idiopática*. El nombre que se acepta en la actualidad es el de *coriorretinopatía serosa central* (CSC), debido a que la enfermedad parece afectar tanto a la coroides como a la retina.

La CSC puede presentarse en tres formas clínicas. La presentación más frecuente es la CSC típica o clásica, que suelen padecer pacientes jóvenes y se caracteriza por una o más fugas aisladas a nivel del EPR detectables durante la AFG que van a producir un desprendimiento seroso agudo de la retina neurosensorial. El segundo tipo de CSC se caracteriza por una disfunción difusa del EPR asociada con la presencia de una pequeña cantidad de fluido subretiniano de forma crónica (Epiteliopatía pigmentaria difusa de la retina, EPR descompensado o CSC crónica). Existe un tercer tipo de presentación mucho menos frecuente, que se caracteriza por desprendimientos de retina ampollosos generalmente localizados en cuadrantes inferiores.

Existen varias teorías para explicar la fisiopatología de la CSC, aunque todavía no está completamente aclarada. Basándose en los hallazgos fluoresceínicos, una de las hipótesis sugiere que el líquido fluye desde la coroides hacia el espacio subretiniano a través de uno o varios defectos en las estrechas uniones intercelulares del EPR dando lugar al desprendimiento del EPR y de la retina sensorial en casos de CSC activa. Con el cese de estos puntos de fuga desaparece el desprendimiento. Otra teoría que intenta explicar la patogenia de la CSC es que las células del EPR afectadas pierden su polaridad normal y bombean fluido en una dirección anómala desde la coroides hacia la retina, produciendo un desprendimiento neurosensorial.

Con la llegada de la angiografía con verde de indocianina (ICG) se ha puesto de relieve la importancia de la circulación coroidea en la patogénesis de la CSC y se han introducido nuevas consideraciones teóricas. La angiografía con ICG ha demostrado la presencia de áreas multifocales de hiperpermeabilidad vascular coroidea en pacientes con CSC. Esta hiperpermeabilidad coroidea va a someter a las células del EPR a una presión hidrostática excesiva provocando la alteración mecánica de la barrera del EPR y el paso de fluido hacia el espacio subretiniano (desprendimiento neurosensorial). La CSC se asocia con frecuencia a eventos estresantes previos y personas con personalidad tipo A. También se ha relacionado con niveles de cortisol elevados, por lo que su incidencia es mayor en pacientes con enfermedad de Cushing, pacientes en tratamiento con corticoides y en mujeres durante el embarazo, estado en el que se incrementa el nivel de cortisol libre endógeno circulante. De hecho, las formas particularmente graves de CSC se asocian a afecciones sistémicas como son la enfermedad renal en estadios avanzados, transplante de órganos, embarazo, uso de corticoides exógenos, hipercortisolismo endógeno (síndrome de Cushing), hipertensión sistémica, apnea del sueño, lupus eritematoso sistémico, enfermedad por reflujo gastroesofágico y el uso de psicofármacos. Además, Cotticelli et al demostraron una asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la CSC. La prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 78% en pacientes con CSC en comparación con una prevalencia del 44% en el grupo control.

Múltiples estudios han implicado de manera concluyente el efecto de los corticoesteroides en el desarrollo de la CSC. Carvalho-Recchia et al demostraron en un estudio prospectivo de casos y controles que el 52% de los pacientes con CSC habían estado en tratamiento con corticoides dentro del primer mes antes de la presentación frente al 18% de los sujetos control (1). El mecanismo de acción de los corticoides y las catecolaminas en la CSC no está del todo aclarado aunque se sabe que los niveles elevados de cortisol y catecolaminas afectan a la autorregulación de la circulación coroidea al aumentar la vasoconstricción, la fragilidad e hiperpermeabilidad capilar. Además los corticoides pueden producir un daño directo sobre las células del

EPR o sobre sus uniones intercelulares, retrasando el proceso reparador de las células dañadas, así como revertir la polaridad de las células del EPR.

Una alteración prolongada en la microcirculación de la coriocapilar va a producir finalmente una fuga de fluido hacia el espacio subretiniano. En un principio, las células del EPR son capaces de mantener su integridad y bombear fluido desde la retina hacia la coroides, pero el estrés prolongado terminará causando un fallo y pérdida de la función. En ocasiones, se va a producir la reparación espontánea y la reabsorción del fluido; sin embargo, la perpetuación de la alteración microcirculatoria conduce a un nuevo daño y a la recurrencia del proceso. Esta teoría explica algunas de las características clínicas de la CSC.

El mejor conocimiento de las manifestaciones clínicas de la CSC ha permitido mejorar nuestro conocimiento acerca de su demografía. En el pasado, se consideraba que la CSC era una enfermedad predominantemente de hombres entre los 30 y 50 años. La incidencia global en hombres frente a mujeres en numerosas publicaciones fue aproximadamente de 8 o 9 a 1, pero la incidencia en mujeres aumenta con la edad. Existe poca información acerca de la prevalencia y los hallazgos clínicos en adultos mayores, pero a partir de los resultados de estudios realizados se puede considerar la CSC una enfermedad que, aunque típica de varones adultos jóvenes, es más frecuente entre mujeres y adultos mayores de lo que se pensaba tradicionalmente. Parece existir además una predisposición racial, dado que este cuadro presenta una mayor incidencia entre personas de raza blanca, hispanoamericanos y posiblemente asiáticos, y una tasa extremadamente baja en afroamericanos. La forma más grave de CSC se produce con más frecuencia en individuos procedentes del sur de Asia y en descendientes de hispanoamericanos.

Los pacientes con CSC debutan típicamente con un cuadro agudo unilateral de visión borrosa, metamorfopsia (especialmente micropsia), discromatopsia, hipermetropización y escotoma central, así como pérdida de la sensibilidad del contraste. La agudeza visual (AV) suele estar reducida a 75 – 60 letras, pero con frecuencia llega a 85 letras con corrección óptica

hipermetrópica. En la exploración biomicroscópica del fondo de ojo se encuentra un desprendimiento neurosensorial de la retina en forma de una ampolla transparente bien delimitada en el polo posterior.

La realización de pruebas complementarias de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT), la angiografía fluoresceínica, la angiografía con ICG y la autofluorescencia (AF) resultan de gran ayuda para confirmar el diagnóstico. La OCT muestra la presencia de líquido subretiniano, desprendimiento del EPR y atrofia retiniana después de una enfermedad crónica, es especialmente útil para identificar desprendimientos neurosensoriales sutiles, incluso subclínicos, y proporciona una medida objetiva del curso clínico, reduciendo por tanto la necesidad de angiografías. El hallazgo angiográfico típico en la AFG es la presencia de uno o varios puntos de fuga hiperfluorescentes a nivel del EPR. En aproximadamente el 10% de los casos, la tinción asciende dentro del desprendimiento neurosensorial en un patrón "en humo de chimenea". Suele haber uno o dos puntos de fuga, aunque pueden ser múltiples. En el caso de la CSC crónica, la angiografía muestra un patrón de hiperfluorescencia moteada y tractos de EPR atrófico, sin puntos de fuga definidos.

La ICG es un técnica de gran utilidad que ha contribuido a aumentar los conocimientos acerca de la CSC. Un hallazgo muy habitual es la hiperpermeabilidad coroidea durante la angiografía con ICG, que se manifiesta como áreas hiperfluorescentes (que se visualizan mejor en la fase media del angiograma). Estas áreas de hiperfluorescencia no sólo se corresponden con los puntos de fuga apreciados en la AFG, sino que también aparecen en áreas que parecen clínicamente normales, así como en ojos contralaterales no afectados. Además, varios estudios con electroretinograma (ERG) multifocal han demostrado una disfunción difusa bilateral en el ojo adelfo aparentemente sano (2).

La AF ha demostrado ser una herramienta útil para diferenciar entre CSC aguda y crónica. En los casos agudos la AF es normal, salvo en los puntos de fuga que aparecen hipofluorescentes. En los casos de cronificación la AF puede ofrecer una mayor información en forma de imágenes claras de áreas

con hiperautofluorescencia. En las formas crónicas, las áreas de hiperautofluorescencia son indicativas de un daño crónico en el EPR, mientras que las zonas de hipoautofluorescencia revelan la atrofia del EPR. De igual forma, esta herramienta ofrece información sobre la funcionalidad, relacionando la AF con la AV. La normalización de la AF se considera un indicador de resolución del cuadro clínico, así como un elemento predictivo de recuperación de una buena función visual, mientras que la hipoautofluorescencia macular central se asocia a la pérdida de AV.

Como norma general, el desprendimiento neurosensorial en la CSC se resuelve espontáneamente en los primeros 3 meses, con retorno a una visión casi normal o normal, pero se producen recurrencias en aproximadamente un tercio a la mitad de los casos tras el primer episodio, y el 10% de los pacientes puede presentar tres o más recurrencias. Tras la resolución del cuadro, se puede observar una cicatriz del EPR. Sin embargo, un subconjunto importante de pacientes puede avanzar a una forma crónica recurrente de la enfermedad con pérdida visual permanente, en forma de una epitelopatía difusa del EPR, atrofia foveal, cicatrización y neovascularización coroidea secundaria.

Se han investigado numerosos tratamientos para la CSC crónica, incluyendo la terapia farmacológica, la fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica con verteporfina (Visudyne®, Novartis) (TFD). Se ha propuesto el papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la modulación de la permeabilidad vascular, formando un enfoque terapéutico racional para la CSC crónica y se ha intentado el tratamiento con fármacos anti-VEGF en pequeñas series de casos con cierto éxito, pero hay otros datos que sugieren que la terapia con anti-VEGF puede no ser útil para el tratamiento de la CSC crónica. No se ha podido establecer la eficacia de la terapia anti-VEGF para el tratamiento de la CSC crónica como monoterapia o terapia coadyuvante.

Por lo general, la fotocoagulación con láser acorta la evolución de la enfermedad, acelerando la reabsorción de fluido. Sin embargo, no tiene efectos en la agudeza visual final. Debido a que la CSC normalmente es una enfermedad autolimitada y el tratamiento con láser puede asociarse a complicaciones, en particular cuando se aplica muy cerca de la fóvea

(escotomas persistentes, neovascularización (NVC) secundaria, pérdida visual retardada e irreversible por agrandamiento progresivo de la atrofia retiniana), los expertos recomiendan el láser como tratamiento de primera línea sólo en determinadas circunstancias, como la presencia de puntos o áreas de fuga alejados del área central. La fotocoagulación con micropulsos de láser diodo subumbral se ha estudiado como un refinamiento de la terapia con láser para la CSC, mostrando al menos en fases iniciales resultados prometedores.

La TFD consiste en la infusión intravenosa de una medicación fotosensibilizante (verteporfina) que es posteriormente activada mediante su irradiación local con un láser. Tiene un efecto directo sobre la circulación coroidea causando la reducción del flujo sanguíneo en la coriocapilar hiperpermeable. Basándose en el mecanismo propuesto de que existe un aumento de la permeabilidad vascular coroidea en la CSC crónica, la TFD dirigida podría ser un enfoque terapéutico racional, por lo que en el año 2003 comenzó a utilizarse la TFD con verteporfina en el marco de la CSC. En estos tratamientos se emplearon los parámetros previamente descritos para el tratamiento de la NVC secundaria a Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) en los ensayos TAP (Treatment of Age Macular Disease with PDT),(3). Según este protocolo, se administra una dosis de verteporfina de $6\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal del paciente mediante una infusión intravenosa de un total de 30 mL durante un total de 10 minutos. Quince minutos después del inicio de la infusión, se aplica láser diodo de una longitud de onda de 698 nm sobre la zona de la lesión, con un flujo de energía de $50\text{ J}/\text{cm}^2$ y una intensidad de $600\text{mW}/\text{cm}^2$ durante un total de 83 segundos (3) (TFD Estándar).

Utilizando estos parámetros, el primer estudio realizado por Yannuzzi et al (4) sobre la TFD guiada por angiografía ICG para el tratamiento de la CSC crónica fue sumamente importante puesto que no se conocía previamente un tratamiento eficaz para la CSC crónica y supuso un punto de partida al demostrar mejoras tanto visuales como anatómicas en un conjunto de pacientes con enfermedad refractaria y de larga evolución. Posteriormente se llevaron a cabo más estudios que continuaron aportando evidencia de la eficacia de la TFD para la CSC crónica (5) (6) ; sin embargo, es concebible pensar que el protocolo de dosis competa estándar de TFD desarrollado

inicialmente para el tratamiento de la NVC en la DMAE con el objetivo de mantenerla inactiva durante un período de tiempo lo más largo posible, pueda no resultar el más adecuado cuando se utiliza para la CSC crónica, ya que la TFD va a producir daño endotelial coriocapilar, hipoperfusión e isquemia. Los efectos secundarios de tratamiento con TFD para la CSC incluyen isquemia coroidea, NVC secundaria y alteraciones crónicas del EPR (atrofia retiniana y manchas pigmentarias). Los efectos funcionales y clínicos de las alteraciones del EPR después del tratamiento no son claros. Lai et al estudiaron el ERG multifocal, antes y después del tratamiento con TFD, en pacientes con NVC secundaria a DMAE, NVC miópica, NVC idiopática y CSC. Los autores encontraron disminuciones transitorias del ERG que se normalizaron al cabo de un mes pero los resultados son difíciles de aplicar específicamente a la CSC ya que sólo 2/17 pacientes incluidos en el estudio estaban diagnosticados de CSC (7).

Varios investigadores han estudiado las modificaciones al protocolo estándar de TFD en un intento de minimizar los potenciales efectos adversos. Se ha propuesto una disminución de la fluencia (25 J/cm^2) o de la dosis de verteporfina. Reibaldi et al (8) realizaron un estudio prospectivo no aleatorizado en el que compararon la eficacia de la TFD estándar (fluencia completa) con la eficacia de la TFD a media fluencia (*low flow*) para el tratamiento de la CSC crónica. Posteriormente, evaluaron dicha eficacia utilizando microperimetría. Esta dosis de media fluencia ya había sido evaluada previamente por Miller et al (9) en la Fase I y II de los ensayos para la NVC por DMAE. En ambos estudios realizados por Reibaldi et al se aportaron datos que apoyan que la TFD a media fluencia consigue resultados comparables a la TFD con fluencia completa y disminuye los efectos adversos por hipoperfusión coroidea. Tras Reibaldi, otros investigadores estudiaron el uso de la TFD a media fluencia para el tratamiento de la CSC crónica, reproduciendo todos ellos las conclusiones de Reibaldi.

Además del cambio de fluencia, Chan et al (10) estudiaron modificaciones adicionales del protocolo de TFD para el tratamiento de la CSC crónica, como la disminución de la dosis de verteporfina (3 mg/m^2 en lugar de 6 mg/m^2) y del tiempo de activación láser tras el inicio de la infusión (10 minutos en lugar de

los 15 minutos habituales). Chan obtuvo resultados similares a los publicados para la TFD estándar, así como para la TFD a media fluencia, concluyendo que el uso de dosis media de TFD (3 mg/m²) puede ser un tratamiento eficaz para la CSC crónica. Un grupo de investigadores estudió los efectos de aplicar TFD con un tercio de la dosis de verteporfina, pero obtuvo peores resultados en comparación con la aplicación de TFD a dosis media para el tratamiento de la CSC crónica (11). Kempton y Adelman (12), estudiaron la combinación de dosis media de verteporfina con un aumento del tiempo de activación láser tras la infusión (30 minutos en lugar de los 15 minutos estándar), permitiendo una mayor acumulación de verteporfina en los vasos patológicos, concluyendo que la activación retardada puede ser beneficiosa en pacientes con CSC crónica tratados con TFD.

Recientemente, se ha estudiado una nueva modificación en el protocolo estándar de TFD para el tratamiento de la CSC crónica. Nicolo et al (13), realizaron un estudio comparando la eficacia y seguridad de la TFD a media fluencia vs TFD a dosis media de verteporfina. Ambas modalidades de tratamiento demostraron ser seguras y eficaces, sin embargo, parece que los pacientes tratados con TFD a dosis media de verteporfina mantuvieron la mácula seca durante más tiempo que los pacientes tratados con TFD a media fluencia. En otro estudio realizado posteriormente, los investigadores concluyeron que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambas formas de tratamiento (14).

Se ha demostrado en múltiples estudios que la TFD como tratamiento para la CSC crónica es eficaz y relativamente segura, pero los cambios inducidos en retina y coroides por la terapia son desconocidos. Los avances en imágenes de la retina (OCT, AF) y las pruebas funcionales (ERG multifocal, microperimetría) han permitido entender mejor los cambios anatómicos y funcionales post-tratamiento inducidos por la TFD en la CSC crónica, aportando datos objetivos sobre los cambios producidos en retina y coroides tras aplicar tratamiento con TFD modificada (15). Con estos estudios se hace evidente que las modificaciones en el protocolo estándar de TFD dan como resultado una disminución de la probabilidad de efectos adversos, tales como

cambios del EPR, al tiempo que demuestra eficacia en la mejora de los resultados visuales y anatómicos.

Desde que en 2003 se introdujo la TFD para el tratamiento de la CSC crónica, solo se han realizado 3 ensayos controlados aleatorios, uno para formas agudas y 2 para formas crónicas, y 28 nuevos estudios que cumplieron con los criterios STROBE (Strengthening The Reporting of OBservational studies in Epidemiology) (16). Según los resultados de estas investigaciones, podemos afirmar con suficiente evidencia científica que la TFD es una opción útil para el tratamiento de la CSC crónica a corto plazo. Sin embargo, la mayoría de estudios publicados, se ven sesgados por la ausencia de un grupo control que permita confirmar la supuesta mejoría respecto a la evolución natural de la enfermedad y carecen de un seguimiento suficiente como para sacar conclusiones sobre la eficacia y seguridad a largo plazo.

Teniendo en cuenta que los estudios realizados hasta la fecha no son suficientemente robustos como para tener claros cuales son los efectos secundarios sobre la retina y la coroides a largo plazo, pensamos que existe la posibilidad de que la atrofia retiniana final post-tratamiento así como el efecto terapéutico de la TFD en pacientes con CSC, puedan verse influenciados de manera importante por el tiempo de evolución al que se inicia la TFD más que por las modificaciones en el protocolo de la TFD estándar aplicadas, aspecto que, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no se ha investigado hasta ahora. Casi en la totalidad de estudios publicados, consideran la posibilidad de tratamiento con TFD en aquellos pacientes en los que no se ha producido resolución espontánea a los 6 meses de evolución de la patología. Pretendemos analizar mediante la realización de este estudio, si el tratamiento antes de los 6 meses de evolución resulta en una menor atrofia retiniana final comparado con los pacientes en los que se mantiene una actitud conservadora hasta los 6 meses de evolución o más.

2. HIPÓTESIS

La atrofia retiniana post-tratamiento de la CSC mediante TFD con verteporfina guarda relación con el tiempo de evolución previo de la CSC y no con la dosis de verteporfina empleada.

3. OBJETIVO

Demostrar la correlación entre la atrofia retiniana posterior al tratamiento de la CSC con TFD con verteporfina y los distintos factores asociados: edad del paciente, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, dosis de verteporfina empleada, número de sesiones necesarias para la completa reabsorción del fluido subretiniano.

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 56 pacientes que recibieron TFD en la consulta de Retina del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre los años 2009 y 2014.

El protocolo del estudio y la recopilación de datos relativos a todos los pacientes afectados por CSC y tratados con TFD, fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid y se ha llevado a cabo teniendo en cuenta la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de *Protección de Datos* de Carácter Personal, BOE núm. 298, de 14-12-1999, pp. 43088-4309). Se obtuvo el consentimiento informado para el tratamiento con TFD de todos los pacientes.

El diagnóstico de CSC se realizó mediante funduscopia con lente indirecta de 78 dioptrías tras midriasis, AFG (VISUPAC, Carl Zeiss Meditec Inc, San Leandro, CA, EE.UU) y OCT (Stratus OCT Versión 3.1, y Cirrus HD-OCT Versión 5.2.1.12, Carl Zeiss Meditec Inc, San Leandro, CA, EE.UU). El espesor

foveal central (CFT) se determinó utilizando el programa de cubo macular. El dispositivo escanea un cuadrado de 6x6 mm centrado en la fóvea, que consta de 128 exploraciones horizontales en modo A con una resolución de 512 puntos cada una. El CFT, definido como el espesor medio de la retina neurosensorial en una zona central de 1 mm de diámetro, se calculó utilizando el software de la OCT. Se examinaron las exploraciones y se compararon con la AFG para determinar la relación mutua y la naturaleza de los hallazgos, y así confirmar el diagnóstico y guiar el tratamiento. La OCT se realizó en todos los controles para monitorizar la evolución del fluido subretiniano y el CFT tras la aplicación de la TFD.

Se ofreció tratamiento con TFD a los pacientes que presentaban una CSC con fluido subretiniano en la zona central de la mácula. Se realizó el tratamiento antes de los 6 meses de evolución en aquellos pacientes con consideraciones ocupacionales especiales que requerían una mejoría rápida de la AV, en pacientes con un solo ojo, en pacientes que habían experimentado una pérdida visual permanente debido a un desprendimiento macular no tratado en el ojo contralateral y en aquellos pacientes con desprendimiento macular recurrente que ya tenían una pérdida visual permanente por el episodio inicial.

Para su inclusión en el estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

- Diagnóstico de CSC mediante exploración oftalmológica.
- Confirmación del diagnóstico mediante OCT que mostrara la presencia de líquido subretiniano y/o desprendimiento del EPR con afectación de la fóvea.
- Confirmación angiográfica que mostrara uno o varios puntos de fuga de fluoresceína así como la presencia de un daño significativo en el EPR, especialmente a nivel subfoveal, presumiblemente causado por CSC.
- Ausencia de mejoría espontánea o inducida por tratamiento empírico (benzodiazepinas, diuréticos, antiinflamatorios...)
- Obtención de consentimiento informado para recibir tratamiento con TFD.

- Ausencia de contraindicación formal de tratamiento mediante TFD según se describe en la ficha técnica de Visudyne®.

Quedaron excluidos de la selección los pacientes que presentaran alguna de las siguientes condiciones:

- Presencia de neovascularización coroidea o alguna otra patología coriorretiniana que pudiera afectar a la AV y/o a la estructura de la fovea: Membrana epirretiniana (MER), NVC o miopía patológica con estafiloma posterior.

- Antecedentes de cirugía intraocular (excepto la cirugía de catarata no complicada).

- CSC única con afectación extramacular.

- Seguimiento inferior a 6 meses tras tratamiento con TFD.

Habitualmente en la misma semana de la AFG, y nunca más tarde de 10 días desde su realización, se llevó a cabo el tratamiento con TFD.

Tras la obtención del consentimiento informado por escrito, y comprobar el peso y la estatura, y que el paciente estaba en condiciones de cumplir con las instrucciones de protección lumínica necesarias tras el tratamiento, se procedió a la administración del fármaco.

De forma retrospectiva se dividió a los pacientes en dos grupos dependiendo de la dosificación de verteporfina recibida: un grupo de pacientes recibió tratamiento con TFD a media dosis de verteporfina (3 mg/m²) y otro grupo a dosis completa (6 mg/m²) de forma no aleatorizada en función del criterio de un único médico. En ambos grupos se realizó la infusión a lo largo de 10 minutos utilizando una bomba para infusión. A los 10 minutos del comienzo de la infusión y 5 minutos después de su final, se aplicó el láser activador a una energía de 50 J/cm² durante 83 segundos en un spot circular único sobre la zona de fuga identificada mediante AFG, utilizando una lente de contacto amplio (Widefield, Ocular Instruments, Bellevue, USA). El tamaño del spot se determinó como el tamaño más pequeño suficiente para cubrir el punto de fuga activa detectada en las fases tempranas de la AFG y 500 µm alrededor de ésta con el fin de asegurar el tratamiento completo de la zona de fuga y

contrarrestar los posibles movimientos del haz de luz y del paciente. En aquellos casos en los que se observaban varios puntos de fuga, se agrandó el tamaño del spot para intentar englobar todas ellas en una única sesión.

Finalmente se instruyó a los pacientes acerca de la necesidad de permanecer protegidos de la luz natural y de fuentes intensas de luz artificial durante las siguientes 48 horas, protegiendo sus ojos con unas gafas de sol de baja transmitancia (4%).

El criterio para realizar retratamientos fue la persistencia de fluido subretiniano en la mácula OCT en los controles posteriores a la TFD realizados cada 3 meses.

VARIABLES ESTUDIADAS:

- Edad
- Sexo
- Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) con optotipos ETDRS a 4 metros antes de recibir tratamiento con TFD, a los 6 meses y en la última visita más allá de los 12 meses de seguimiento.
- Tiempo de evolución (meses) al que se inicia tratamiento con TFD.
- CFT al mes del tratamiento con TFD, a los 6 meses y en la última visita.
- Dosis de verteporfina empleada (Media: 3 mg/m²; Completa: 6 mg/m²).
- Número de sesiones necesarias para la completa reabsorción del fluido subretiniano.
- Resolución parcial o completa.
- Tiempo de seguimiento tras TFD (meses).
- Reactivaciones posteriores.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Con el fin de analizar los cambios del CFT en función del tipo de TFD aplicada, se agrupó a los pacientes según la dosis de verteporfina infundida: el Grupo 1 estaba formado por pacientes tratados con TFD a dosis completa, el Grupo 2 por pacientes tratados con TFD a dosis media. Se consideró además un Grupo 3 formado por pacientes tratados inicialmente

con TFD a dosis media que posteriormente precisaron repetir el tratamiento a dosis completa por fracaso del primero.

Además, para analizar los cambios en el CFT según el tiempo de evolución de la CSC al que se aplica la TFD, se realizó una segunda agrupación de los pacientes en función de su tiempo de evolución en dos categorías: un grupo formado por pacientes que se trataron con TFD antes de los 6 meses de evolución, y un segundo grupo formado por pacientes tratados después de más de 6 meses de evolución.

Se realizó un estudio de estadística descriptiva así como de la significación de los cambios registrados en la MAVC y el CFT mediante test de Student de dos colas para datos cuantitativos apareados y no apareados para las variables de distribución normal, y de Chi cuadrado para datos cualitativos. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Por último se realizó un estudio de correlación para analizar la relación entre el tiempo de evolución y la MAVC y el CFT. La estadística se realizó mediante el software SPSS® versión 21.0.0.0 para Macintosh (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU).

5. RESULTADOS

Se recogieron e incluyeron datos de 57 ojos de 56 pacientes, de los cuales 41 eran hombres (73,2%) y 15 eran mujeres (26,7%). La edad media de los pacientes era de 47,8 (DE 9,8), con un rango de entre 31 y 80 años y una mediana de 48 años. El seguimiento medio total fue de 19,2 meses (DE 12, rango 6-46). Veintidós ojos recibieron tratamiento con TFD a dosis completa de verteporfina (Grupo 1), 28 ojos se trataron con TFD a dosis media (Grupo 2) y 7 ojos con TFD mixta (media/completa) (Grupo 3). Los datos demográficos de los grupos 1 y 2 están recogidos en la Tabla 1 (se excluyen los datos del Grupo 3 por su pequeño tamaño muestral).

Tabla 1. Comparación de los datos demográficos entre los dos grupos en función del tipo de TFD aplicada.

Variables	Grupo 1 (n=22)	Grupo 2 (n=28)	Valor P
Edad (media \pm DE) (rango)	44.5 \pm 7.4 32-58	49.2 \pm 9.0 33-66	0.052 ^x
Sexo (varón/mujer)	17/5	19/9	0.15 ^{xx}
Seguimiento (media \pm DE) (meses)	13 \pm 10.4	21.3 \pm 11.5	0.01 ^x
Número de tratamientos (media \pm DE)	1.2 \pm 0.40	1.1 \pm 0.25	0.17 ^x
Número de ojos con resolución completa del FSR	22/22	25/28	0.06 ^{xx}
Número de ojos con reactivación posterior	1/22	5/28	0.06 ^{xx}

Notas: ^xTest de Student para datos no apareados. ^{xx} Test de la Chi Cuadrado. **Abreviaturas:** n, número de casos; DE, desviación estándar; FSR, fluido subretiniano.

En el Grupo 1, en 22/22 de los ojos se produjo una resolución completa del fluido subretiniano (FSR) tras el tratamiento. En un ojo se produjo una reactivación a los 6 meses de haber desaparecido el FSR. Después de la TFD a dosis completa, un paciente desarrolló una membrana neovascular yuxtafoveal que se trató con 3 inyecciones de bevacizumab, logrando el cierre de la membrana neovascular y la recuperación de la AV (17).

En el Grupo 2, en 25/28 de los ojos se produjo una resolución completa del FSR tras el tratamiento con TFD a media dosis de verteporfina. Tres pacientes no respondieron, o lo hicieron de forma parcial, al no resolverse por completo el FSR durante el período de seguimiento (18.6 meses); los tres pacientes rechazaron más tratamientos. En cinco ojos se produjo una reactivación en los 6 meses siguientes tras haber desaparecido el FSR o durante el seguimiento posterior.

Siete ojos (Grupo 3) de los 57 estudiados tuvieron una resolución parcial del FSR tras tratamiento con TFD a dosis media, por lo que se les aplicó un segundo tratamiento con TFD a dosis completa, consiguiéndose así la resolución completa del FSR en 7/7 ojos (100%).

Los CFTs antes y después del tratamiento con TFD están recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Espesor foveal central antes y después de la TFD y comparación entre los dos grupos.

	CFT basal (μm) (valor \pm DE)	CFT final (μm) (valor \pm DE)	Valor P
Grupo 1 (TFD a dosis completa)(n= 22)	224.5 \pm 38.8	219.71 \pm 49.0	0.5⁺
Grupo 2 (TFD a dosis media)(n= 28)	221.1 \pm 41.3	221.8 \pm 49.0	0.9⁺
Valor P	0.8^x	0.9^x	

Notas: ⁺Test de Student para datos apareados. ^xTest de Student para datos no apareados.

Abreviaturas: CFT, espesor foveal central; n, número de casos; DE, desviación estándar.

Los datos de la MAVC antes y después de la TFD están recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. MAVC antes y después de la TFD y comparación entre los dos grupos según tipo de tratamiento.

	Grupo 1 (n= 22) (TFD a dosis completa)	Grupo 2 (n= 28) (TFD a dosis media)	
	MAVC (nº de letras) (valor \pm DE)	MAVC (nº de letras) (valor \pm DE)	Valor P
Basal	71.5 \pm 13.8	70.8 \pm 8.7	0.8^x
Final	75 \pm 13.2	79.1 \pm 7.9	0.2^x
Valor P	0.3⁺	0.00003⁺	

Notas: ^xTest de Student para datos no apareados. ⁺Test de Student para datos apareados.

Abreviaturas: MAVC, mejor agudeza visual corregida; n, número de casos; DE, desviación estándar.

Análisis de los datos agrupados por tiempo de evolución

Del total de ojos evaluados, el tratamiento se realizó antes de los 6 meses de evolución de la CSC en 27 ojos y después de los 6 meses de evolución en 30 ojos. Los datos demográficos de los grupos <6 meses y >6 meses están recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de los datos demográficos en función del tiempo de evolución al que se aplica la TFD.

Variables	Grupo <6 m (n=27)	Grupo >6 m (n=30)	Valor P
Edad (valor \pm DE) (rango)	46.4 \pm 10.5 (32 – 80)	45.4 \pm 9.3 (31 – 69)	0.6 ^x
Sexo (varón:mujer)	19/8	23/7	
Seguimiento medio (meses) (valor \pm DE)	12.4 \pm 8.7	9.5 \pm 14.0	0.05 ^x
Número de tratamientos (valor \pm DE)	1.1 \pm 0.42	1.1 \pm 0.52	0.7 ^x

Notas: ^xTest de Student para datos no apareados. **Abreviaturas:** n, número de casos; DE, desviación estándar; FSR, fluido subretiniano.

Los datos referentes a los cambios en CFT antes y después de la TFD están recogidos en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. CFT antes y después de la TFD según el tiempo de evolución.

	CFT basal (μ m) (valor \pm DE)	CFT final (μ m) (valor \pm DE)	Valor P
Grupo <6 meses de evolución) (n= 27)	233.3 \pm 33.1	228.71 \pm 41.3	0.8 ⁺
Grupo >6 meses de evolución) (n= 30)	202.0 \pm 52.6	182.5 \pm 53.2	0.4 ⁺
Valor P	0.04 ^x	0.02 ^x	

Notas: ⁺Test de Student para datos apareados. ^xTest de Student para datos no apareados. **Abreviaturas:** CFT, espesor foveal central; n, número de casos; DE, desviación estándar.

Tabla 6. Comparación del CFT entre ojo con CSC y ojo adelfo.

	CFT basal (μm) (valor \pm DE)	CFT basal adelfo(μm) (valor \pm DE)	Valor P	CFT final (μm) (valor \pm DE)	CFT final adelfo (μm) (valor \pm DE)	Valor P
Grupo <6 meses (n= 27)	233.3 \pm 33.1	260.8 \pm 30.8	0.0017^x	228.71 \pm 41.3	260.5 \pm 30.9	0.02^x
Grupo >6 meses (n= 30)	202.0 \pm 52.6	251.9 \pm 37.2	0.0028^x	182.5 \pm 53.2	248.5 \pm 37.1	0.002^x

Notas: ⁺Test de Student para datos apareados. ^xTest de Student de dos colas para datos no apareados. **Abreviaturas:** CFT, espesor foveal central; n, número de casos; DE, desviación estándar.

Los datos de la MAVC antes y después de la TFD están recogidos en la Tabla 7.

Tabla 7. Mejor agudeza visual corregida antes y después de la Terapia Fotodinámica y comparación entre dos grupos según el tiempo de evolución.

	Grupo<6 meses (n=27)	Grupo>6 meses (n=30)	
	MAVC (nº de letras) (valor \pm DE)	MAVC (nº de letras) (valor \pm DE)	Valor P
Basal	70.2 \pm 11.1	65.9 \pm 12.9	0.3^x
Final	74.4 \pm 12.1	70.9 \pm 13.0	0.3^x
Valor P	0.01⁺	0.006⁺	

Notas: ^xTest de Student para datos no apareados. ⁺ Test de Student para datos apareados. **Abreviaturas:** MAVC, mejor agudeza visual corregida; n, número de casos; DE, desviación estándar.

Los datos del estudio de correlación están recogidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Estudio de correlación entre el tiempo de evolución al que se inicia tratamiento con TFD y la MAVC a 1 año/ final y el CFT inicial/final.

TFD DOSIS COMPLETA		MAVC a 1 año	MAVC final	CFT inicial (μm)	CFT final (μm)
Tiempo de evolución (meses)	Correlación de Pearson	-0.325*	-0.293*	-0.425**	-0.557**
	Significación (bilateral)	0.014	0.027	0.001	0.000
TFD DOSIS MEDIA		MAVC a 1 año	MAVC final	CFT inicial (μm)	CFT final (μm)
Tiempo de evolución (meses)	Correlación de Pearson	-0.302	-0.318	-0.449**	-0.632**
	Significación (bilateral)	0.126	0.106	0.019	0.000

Notas: *La correlación es significativa a nivel 0.05 (bilateral). **La correlación es significativa a nivel 0.01 (bilateral).

6. DISCUSIÓN

Hemos realizado un estudio retrospectivo para analizar la evolución de la atrofia retiniana en pacientes con CSC tratados con TFD antes y tras 6 meses de evolución.

Numerosos estudios defienden la efectividad de la TFD induciendo la reabsorción del fluido subretiniano a largo plazo (4, 5, 10, 12, 18-22). Yannuzzi y col. (4) obtuvieron una resolución completa del desprendimiento neurosensorial en 12 de 20 ojos estudiados (60%) e incompleta en 8 ojos (40%), Piccolino y col. (5) consiguieron una mácula seca en 12 ojos (75%) de 16 estudiados, y una resolución incompleta en 2 (12,5%). En otro estudio retrospectivo sobre TFD estándar para el tratamiento de la CSC crónica realizado por Silva y col. (20), en el 93.4% de los ojos se produjo una resolución completa del FSR al final de los 4 años de seguimiento.

Se desconoce el mecanismo exacto de la TFD en el tratamiento de la CSC, pero se postula que produce una hipoperfusión coriocapilar a corto plazo y una remodelación vascular coroidea a largo plazo, lo que lleva a una disminución de la congestión de la coroides, la hiperpermeabilidad vascular y la fuga extravascular (6). Sin embargo, la TFD estándar en el tratamiento de la CSC no está exenta de complicaciones y puede aumentar el riesgo de atrofia del EPR, isquemia coroidea y NVC secundaria (5, 6, 23). Por ello, muchos investigadores han realizado estudios modificando diferentes parámetros de la TFD estándar en un intento de minimizar el riesgo de complicaciones pero manteniendo la efectividad requerida para tratar la CSC (8, 10, 18, 21, 22, 24, 25). Una forma de modificar el protocolo de la TFD es reducir la dosis de verteporfina (10, 22, 26). En un ensayo clínico, Chan y col. (10) obtuvieron una resolución completa del fluido en el 79.5% y en el 94.9% de los ojos tratados con TFD a media dosis al mes y a los 12 meses, respectivamente, con tan solo una recurrencia. Recientemente, Karakus y col. (19) publicaron los resultados de un estudio a largo plazo utilizando TFD a media dosis para el tratamiento de la CSC crónica. A los 12 meses de seguimiento, los 27 ojos incluidos en el estudio mantenían la mácula seca. Dos ojos tuvieron una reactivación posterior a los 24 y a los 36 meses. Reibaldi y col. (18) observaron una resolución

completa del fluido en el 91% de los ojos tratados con TFD a media dosis a los 12 meses, con tan solo una recurrencia. A día de hoy, no existe un protocolo de TFD para el manejo de la CSC de forma efectiva y que reduzca al mínimo el daño sobre el EPR, ya que no hay datos consistentes que apoyen la superioridad de alguno de estos protocolos de tratamiento, principalmente por el escaso número de pacientes incluidos, el reducido tiempo de seguimiento y la falta de grandes ensayos aleatorizados comparativos.

Un metanálisis reciente de nueve estudios (27) incluyendo 63 CSC agudas y 256 crónicas, definidas como la persistencia del desprendimiento neurosensorial > 3 meses, concluyó que la TFD a media dosis es tan efectiva como la TFD estándar y que podría disminuir significativamente la isquemia coroidea regional causada por la TFD.

En nuestro estudio, el 100% de los ojos tratados con TFD estándar consiguieron la completa resolución del fluido. Tan solo un ojo tuvo una reactivación a los 6 meses del tratamiento y un ojo se complicó con una MNV coroidea (17). La resolución del FSR en nuestra serie es comparable a la de otras series publicadas con anterioridad, que también obtuvieron un 100% de efectividad (28) (29) (30). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con TFD a media dosis de verteporfina se consiguió una mácula seca en un 89.2% de los ojos, mientras que un 10,7% no respondieron al tratamiento o lo hicieron de forma parcial. Cinco de los 28 ojos tratados con TFD a media dosis (17.8%) se reactivaron a lo largo del tiempo de seguimiento. Estas observaciones sugieren que la TFD estándar podría ser más eficaz que la TFD a dosis media al tener una mayor tasa de éxito y un menor número de recurrencias, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Sorprendentemente, no hay estudios a largo plazo (>12 meses) que evalúen la tasa de recurrencias, el beneficio de los retratamientos y la tasa de efectos adversos tras un único o múltiples tratamientos con TFD (31).

Nuestros resultados son parcialmente compatibles con los del estudio retrospectivo realizado por Fujita y col. (22), aunque nuestro tamaño muestral es más reducido. En dicho estudio incluyeron 204 ojos con CSC crónica tratados con TFD a dosis media, consiguiendo una mácula seca en el 89.2% de

los ojos a los 12 meses del tratamiento, mientras que en el 5.4% de los ojos persistió el FSR a lo largo del período de seguimiento y un 5.9% tuvo recurrencias posteriores.

El grupo de pacientes tratado con TFD a dosis completa obtuvo una mayor tasa de éxito y un menor número de recurrencias que el grupo tratado con TFD a dosis media, aunque con una diferencia estadísticamente no significativa ($p=0.06$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el cambio del CFT antes y después de la TFD, ni al comparar el CFT basal y final entre ambos grupos.

Tanto en el Grupo 1 como en el Grupo 2 hubo una tendencia a la mejoría de la MAVC al final del seguimiento con respecto a la MAVC basal, que resultó estadísticamente significativa para el grupo 2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad ni en el número de tratamientos recibidos entre los dos grupos. La diferencia en el seguimiento medio rozó la significación. Igualmente, tanto en el Grupo <6 meses como en el Grupo >6 meses hubo una mejoría significativa en la MAVC al final del seguimiento, sin que se observaran diferencias en la MAVC entre los pacientes que se trataron antes de los 6 meses de evolución y los tratados después de los 6 meses.

En cuanto al CFT, el resultado basal y final del ojo con CSC resultó menor que el del ojo adelfo sano de forma estadísticamente significativa en todos los grupos. No obtuvimos una diferencia significativa en el CFT entre los pacientes tratados con TFD estándar y los tratados con TFD a media dosis de verteporfina al final del tratamiento, por lo que no se produjo una atrofia secundaria al tratamiento con TFD o por progresión de la enfermedad. En el Grupo <6 meses, tanto el CFT basal como el CFT al final del seguimiento fueron mayores que el CFT basal y final del Grupo >6 meses, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. En ambos grupos, el CFT final fue menor que el CFT basal antes del tratamiento con TFD, pero el análisis estadístico no resultó significativo.

Tanto en los pacientes tratados con TFD a dosis completa como en los pacientes tratados con dosis media se apreció una correlación negativa y estadísticamente significativa, entre el tiempo de evolución al que se inició el

tratamiento y el CFT, es decir, cuanto mayor es el tiempo de evolución al que se inicia tratamiento, menor es el CFT. Se ha observado además una correlación negativa entre el tiempo de evolución al que se inicia el tratamiento y la MAVC; sin embargo, tan solo fue significativa en el grupo de pacientes tratados con TFD a dosis completa.

Estas observaciones son compatibles con el estudio de Silva y col. (20), en el que el CFT basal medio era de $163\mu\text{m}$ ($\text{DE}=46\mu\text{m}$) y tan solo un 17% de los ojos tenían un CFT $>200\mu\text{m}$, mostrando una reducción del CFT pretratamiento. A los 48 meses, el CFT medio fue de $163\mu\text{m}$ ($\text{DE}=46\mu\text{m}$), y solo un 13% de los ojos mostraban un espesor retiniano $>200\mu\text{m}$. Por tanto, pensamos que la atrofia retiniana final en pacientes con CSC depende de forma significativa del tiempo que permanece el desprendimiento seroso del neuroepitelio antes del tratamiento, produciéndose daños irreversibles en el EPR y la retina, y que la TFD no produce una atrofia adicional. Silva y col. (20) apoyan esta hipótesis en su estudio, en el que no encontraron cambios retinianos significativos tras la TFD y el espesor se mantuvo estable a lo largo de todo el período de seguimiento. Además, en nuestro estudio, hemos observado una correlación significativa entre el tiempo de evolución al que se inicia tratamiento con TFD y el CFT final. En base a estas observaciones, pensamos que la atrofia retiniana se produce mientras permanece el FSR, y que al aplicar un tratamiento eficaz que consigue una mácula seca, se detiene la progresión de la atrofia. Esto explicaría por qué el CFT basal de los ojos con CSC es significativamente inferior al CFT del ojo contralateral sano y que los pacientes que se trataron más allá de los 6 meses tengan una mayor atrofia retiniana final que los pacientes que se trataron antes, independientemente de la dosis de verteporfina empleada.

La pérdida visual en pacientes con CSC también se atribuye a la persistencia crónica del desprendimiento neurosensorial en la mácula central (32) y el grado de discapacidad visual depende de la duración del fluido bajo la mácula: cuanto antes se reabsorba el fluido, menor es el riesgo de que se dañe la capa de fotorreceptores. Liu y col.(33) observaron una fuerte correlación entre la MAVC a los 6 meses y la MAVC basal y lanzan la hipótesis de que probablemente, los pacientes con peor AV tienen mayor atrofia retiniana inicial,

lo que conlleva a un peor resultado visual después de la TFD. Sin embargo, en nuestro estudio, no obtuvimos una diferencia significativa entre los pacientes que se trataron antes de los 6 meses de evolución y los que se trataron después, pero todos tuvieron una mejoría estadísticamente significativa con respecto a la MAVC basal. A pesar de esto, los resultados de nuestro estudio y de Silva y col. relativos al CFT mencionados previamente, así como las observaciones de Liu y col. sobre la MAVC en función del tiempo de evolución al que se aplica la TFD, sugieren el beneficio del tratamiento precoz de la CSC crónica antes de que se produzcan cambios irreversibles en el EPR y la retina y consolidan que la TFD, tanto a dosis media como a dosis completa, es un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la CSC.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que podrían afectar a las conclusiones finales, incluyendo su naturaleza retrospectiva, el pequeño tamaño muestral y la ausencia de un grupo control. Además, no se han obtenido datos del espesor coroideo ni se ha realizado un seguimiento con ICG y AF, que habría sido una buena herramienta para evaluar la atrofia retiniana. Muchos investigadores continúan intentado establecer un protocolo de TFD efectivo con los mínimos efectos adversos. Nuestro estudio puede ofrecer indicaciones útiles para diseñar futuros estudios prospectivos randomizados para este propósito.

7. CONCLUSIONES

La TFD estándar podría ser más eficaz que la TFD a dosis media, con una mayor tasa de éxito y un menor número de recurrencias.

La atrofia retiniana final post-tratamiento en pacientes con CSC depende de forma significativa del tiempo que permanece el desprendimiento seroso del neuroepitelio y no de la dosis de verteporfina empleada.

El tratamiento precoz de la CSC crónica es beneficioso para preservar la agudeza visual y evitar que se produzcan cambios irreversibles en el EPR y la retina.

REFERENCIAS

1. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrao S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1834-7.
2. Marmor MF, Tan F. Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(2):184-8.
3. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1329-45.
4. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003;23(3):288-98.
5. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003;23(6):752-63.
6. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(12):1453-8.
7. Lai TY, Chan WM, Lam DS. Transient reduction in retinal function revealed by multifocal electroretinogram after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(5):826-33.
8. Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, Russo A, Cannemi V, Uva MG, et al. Low-fluence photodynamic therapy in longstanding chronic central serous chorioretinopathy with foveal and gravitational atrophy. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(1):154-8.
9. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(9):1161-73.
10. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2008;28(1):85-93.
11. Uetani R, Ito Y, Oiwa K, Ishikawa K, Terasaki H. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2012;26(5):640-9.
12. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(7):869-74.
13. Nicolo M, Eandi CM, Alovisi C, Grignolo FM, Traverso CE, Musetti D, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):1033-7.
14. Kim YK, Ryoo NK, Woo SJ, Park KH. Comparison of visual and anatomical outcomes of half-fluence and half-dose photodynamic therapy in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015.
15. Fujita K, Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Mizutani Y, Mizota A, et al. Correlation of integrity of cone outer segment tips line with retinal sensitivity after half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):579-85.

16. Eriktila OC, Crosby-Nwaobi R, Lotery AJ, Sivaprasad S. Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28(8):944-57.
17. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Fernandez-Munoz M. Intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization following photodynamic therapy in central serous choroidopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(4):503-5.
18. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 149(2):307-15 e2.
19. Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, Kirandi EU, Demirok A. Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye (Lond)*. 2013;27(5):612-20.
20. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, Montero JA, Gregorio T, Cachulo ML, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a 4-year follow-up study. *Retina*. 2013;33(2):309-15.
21. Tseng CC, Chen SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2015.
22. Fujita K, Imamura Y, Shinoda K, Matsumoto CS, Mizutani Y, Hashizume K, et al. One-year outcomes with half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(3):555-61.
23. Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(1):52-6.
24. Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, Lv YS, Li CA, Liu GD, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*. 2009;29(8):1155-61.
25. Alkin Z, Perente I, Ozkaya A, Alp D, Agca A, Aygit ED, et al. Comparison of efficacy between low-fluence and half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:685-90.
26. Nicolo M, Zoli D, Musolino M, Traverso CE. Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):474-80.e1.
27. Ma J, Meng N, Xu X, Zhou F, Qu Y. System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):e594-601.
28. Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F, Silva R, Montero JA, Arevalo JF, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 88(3):371-6.
29. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Yuen KS, Liu DT, Chan CK, et al. Treatment of choroidal neovascularization in central serous chorioretinopathy by photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):836-45.
30. Ober MD, Yannuzzi LA, Do DV, Spaide RF, Bressler NM, Jampol LM, et al. Photodynamic therapy for focal retinal pigment epithelial leaks secondary to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2088-94.
31. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015.
32. Piccolino FC, de la Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):87-99.
33. Liu CF, Chen LJ, Tsai SH, Lai CC, Chan WC, Wu WC, et al. Half-dose verteporfin combined with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(5):400-5.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a ROSA CONDE VICENTE, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Río Hortega, Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité, en su reunión del día 30 de Marzo de 2015, ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación titulado: **“Estudio sobre la evolución de la atrofia retiniana en pacientes con coriorretinopatía serosa central tratados con terapia fotodinámica”**, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del Proyecto y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el Proyecto.

Y que este Comité acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado en el Hospital Universitario Río Hortega, por la **Dra. Sierra Rodríguez** como Investigadora Principal.

Lo que firmo en Valladolid, a 31 de Marzo de 2015.

Fdo. Rosa Conde Vicente
Secretario CEIC

