



Universidad de Valladolid



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

INSTITUTO UNIVERSITARIO DE OFTALMOBIOLOGÍA APLICADA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

Curso Académico 2018-2019

**COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE
PROGRESIÓN DE MACULOPATÍA MIÓPICA
ENTRE POBLACIÓN CAUCÁSICA Y
ASIÁTICA. MODELOS MULTIESTADO DE LA
MIOPÍA PATOLÓGICA.**

**Alumna: Minal Belani Raju
Tutora: Dra. Rosa M. Coco Martín**

Valladolid, España, a 15 de Julio del 2019

Agradecimientos

A mi familia, porque a pesar de la distancia han sido un apoyo fundamental para mí en durante mi estadía en España.

A mi tutora, Dra. Rosa M. Coco Martín, por haber sido mi guía y por haberme dedicado tiempo y haberme estimulado y supervisado durante el trabajo, que sin ella, no existiría.

A la Dra. Itziar por su ayuda en el análisis estadístico.

Al Dr. Daniel de la Fuente, recién titulado, por su ayuda en la recolección de datos.

A mis amigos que me han brindado su apoyo durante este tiempo.

Y al IOBA, que me ha permitido el acceso a toda la información necesaria para realizar el trabajo.

ÍNDICE

Curriculum Vitae	4
1. Acrónimos.....	5
2. Resumen	7
3. Introducción	8
3.1 Epidemiología e importancia socio sanitaria	8
3.2 Conceptos generales.....	9
3.2.1 Concepto de miopía patológica	9
3.2.2 Patofisiología	9
3.2.3 Concepto y clasificación de maculopatía miópica	10
3.3 Los modelos multiestado	11
4. Justificación del estudio.....	11
5. Hipótesis y Objetivos	12
5.1 Hipótesis.....	12
5.2 Objetivo principal	12
5.3 Objetivos secundarios	12
6. Material y Metodología	13
6.1 Diseño del estudio	13
6.2 Aspectos éticos	13
6.3 Pacientes y criterios de inclusión y exclusión.....	13
6.4 Material.....	13
6.5 Variables analizadas	13
6.6 Análisis estadístico	14
7. Resultados.....	15
7.1 Estudio descriptivo de la muestra.....	15
7.2 Modelos Multi-Estado	20
7.2.1 Evolución a otra categoría	20
7.2.2 Evolución a lesiones plus desde C1, C2 y C3.....	22
7.3 Resumen de resultados de muestras asiáticas: dos japonesas y una china	24
8. Discusión	25
9. Conclusiones	29
10. Referencias bibliográficas	31
11. Anexos.....	33

1. ACRÓNIMOS

AV: Agudeza Visual

C0: Categoría cero

C1: Categoría uno

C2: Categoría dos

C3: Categoría tres

C4: Categoría cuatro

CEIC: Comité de Ética de la Investigación

CS: Categoría superior

D: Dioptrías

DM: Desviación estándar

ER: Error Refractivo

FO: Fondo de Ojo

FP: Factor de Protección

FR: Factor de Riesgo

LA: Longitud axial

Log-MAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución

META-PM: Meta-analysis of Pathologic Myopia

MM: Maculopatía Miópica

MP: Miopía Patológica

NVC: Neovascularización Coroidea

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OR: Odds ratio

P1: Lesión plus estrías de Ica

P2+3: Lesión plus neovascularización coroidea y mancha de Fuchs

P3: Lesión plus mancha de Fuchs

PIC: Coroidopatía Puntata Interna

RR: Riesgo relativo

2. RESUMEN

OBJETIVO: Describir la progresión de la Maculopatía Miópica (MM) en función de la edad en una serie española de pacientes con alta miopía mediante modelos multiestado definiendo los factores de riesgo (FR) de progresar de categoría y el de aparición de lesiones plus, y compararlas con las publicadas en población asiática. Calcular la tasa de progresión de MM en nuestra muestra y compararla con los resultados de una serie japonesa.

MÉTODOS: Estudio observacional de cohortes, retrospectivo y unicéntrico, y aplicación de modelos multiestado a esta muestra de pacientes con alta miopía. Se incluyeron pacientes con alta miopía (≤ -6 dioptrías) seguidos de forma consecutiva en una consulta de retina entre 2004 y 2008, mayores de 18 años y de raza caucásica. Las variables recogidas fueron: edad inicial y final, sexo, antecedentes familiares de miopía, agudeza visual (AV) inicial y final, error refractivo (ER) inicial y final, tiempo de seguimiento, y presencia o no de estafiloma. Se categorizó el estado de la mácula mediante retinografías de acuerdo a las recomendaciones del *Meta-analysis of Pathologic Myopia (META-PM) Study Group* (recogiendo la edad en que se producía el cambio de categoría). Esta ordena a los pacientes en categorías (C) de 0 a 4 y considera la presencia de lesiones plus (P) de 1 a 3. Luego se subdividieron los pacientes según presentasen o no MM de acuerdo a la misma clasificación y se hizo un estudio descriptivo del total de la muestra y de ambos subgrupos comparándolos. Por último, se calculó la tasa de progresión y se aplicaron modelos multiestado analizando la probabilidad de transición entre las distintas categorías mediante el estimador de Aalen-Johansen. Se utilizó el paquete estadístico R version 3.5.2 (R Core Team, 2019).

RESULTADOS: Se analizó un total de 220 ojos de 122 pacientes. La media de seguimiento fue de $12,73 \pm 5,81$ años (rango=5-47). Un 70,9% (n=156) fueron mujeres y el resto varones. Un 51,8% (n=114) fueron ojos derechos y el resto izquierdos. Un 44% (n=96 ojos) empeora su AV con el seguimiento, perdiendo de media 0,46 unidades logMAR (rango 0,1-2,6). La edad media es significativamente mayor en el grupo con MM que el que no tenía MM ($49,78 \pm 14,35$ vs. $43,83 \pm 13,77$ respectivamente, $p=0,0018$), el ER es significativamente menor en el grupo con MM comparado con el que no tenía MM ($-15,61 \pm 5,3$ vs. $-10,49 \pm 3,57$ respectivamente, $p < 0,0001$). La AV es significativamente peor en el grupo con MM que sin MM (logMAR: $0,54 \pm 0,57$ vs. $0,12 \pm 0,25$ respectivamente, $p < 0,0001$). La AV logMAR empeora a medida que aumenta la categoría o las lesiones plus. La tasa de progresión en el total de pacientes fue de 32,21 por 1000 ojos-año, y de 53,84 por 1000 ojos-año en pacientes con MM; y la tasa de progresión de la serie japonesa de Fang et al⁽¹⁾ fue de 47 por 1000 ojos-año para el total de la muestra, y de 75,3 por 1000 ojos-año en pacientes con MM. Progresaron 153 ojos de los 220 (69,1%). En las estimaciones de los modelos multiestado se observó que la probabilidad de aumentar de categoría se incrementaba con la edad y con la presencia de lesiones plus y progresaban a edades más tempranas si aparecía lesiones plus. También se encontró mayor tendencia a desarrollar lesiones plus en la población de este estudio que en las series asiáticas analizadas. Dentro de los FR de progresión caben destacar el sexo femenino, los antecedentes familiares, la peor AV inicial, el menor ER y la presencia de estafiloma macular extenso.

CONCLUSIONES: El 69,1% de los pacientes progresaron. La probabilidad de que la MM progrese es mayor con la edad y en presencia de lesiones plus. La progresión y la presencia de MM se asocian con peor AV. La tasa de progresión en el total de pacientes fue de 32,21 por 1000 ojos-año, siendo mayor en los pacientes con MM (53,84 por 1000 ojos-año); y siendo menor que la tasa de progresión publicada para la serie japonesa de Fang et al⁽¹⁾ que fue de 47 por 1000 ojos-año para el total de la muestra, y de 75,3 por 1000 ojos-año en los pacientes con MM.

3. INTRODUCCIÓN

La miopía es la anomalía ocular más frecuente a nivel mundial⁽²⁾. Es un defecto de refracción en el cual el punto focal de los rayos de luz paralelos provenientes de un teórico infinito, se encuentra delante de la retina, provocando una imagen borrosa de la realidad en visión lejana. Pero no todas las miopías son iguales, la miopía simple o fisiológica es la más prevalente y se considera una variante de la normalidad definida por un equivalente esférico mayor a -6 dioptrías (D). Por su parte, la alta miopía, o miopía magna se define como un error refractivo (ER) negativo con un equivalente esférico inferior a las -6 dioptrías y/o una longitud axial mayor de 26,5 mm⁽³⁾. Son los últimos los que desarrollan el característico estafiloma posterior en el fondo de ojo (FO), que es el hallazgo principal que nos permite definir la miopía como patológica (MP). Estos pacientes con estafiloma tienen más riesgo de desarrollar complicaciones maculares y en esta situación hablaríamos de maculopatía miópica (MM)⁽⁴⁾.

3.1. Epidemiología e importancia socio-sanitaria:

Existen pocos estudios que evalúen las características epidemiológicas de la miopía, la mayoría realizados en países de Asia Oriental. La prevalencia de miopía ha ido en aumento, especialmente en las comunidades asiáticas, llegando a afectar un 80-90% de adultos jóvenes⁽²⁾. La prevalencia estimada en el año 2010 en la población europea occidental ha sido de 28,5%⁽⁵⁾. Además, la miopía es más frecuente si hay otros miopes en la familia, en mujeres, cuanto mayor es el nivel de estudio y cuanto menor sea el tiempo que se dedica a realizar actividades al aire libre. Respecto a la MP, además de los factores antes mencionados, el riesgo de que la miopía acabe con un ER <-6D es mayor si la miopía comienza entre los 3 y los 6 años, si progresa más de 5 años seguidos y cuanto mayor sea la ratio longitud axial / diámetro corneal inicial⁽⁶⁾.

Se describe en la literatura que el año 2000, un 22,9% de la población a nivel mundial padecía de miopía, y un 2,7% padecía alta miopía. Si bien existen diferentes prevalencias dependiendo de la población, el país, la edad y etnia, existe una tendencia al aumento de esa prevalencia a nivel mundial⁽⁷⁾, así se estima que para el año 2050 un 49,8% de la población padecerá miopía y un 10% alta miopía⁽⁵⁾.

La MP es una de las principales causas de ceguera, afectando un 0,9 a 3,1% de la población asiática y a un 1% de la población australiana^(7, 8). Los factores clave que llevan al desarrollo de esta enfermedad son la elongación de la longitud axial y el estafiloma posterior⁽⁷⁾, como se mencionó previamente. Se ha visto que cuanto menor sea la edad de presentación, más probable es que aparezca una MP. Esto, junto con el aumento de la expectativa de vida ha llevado a que esta enfermedad sea una causa cada vez más importante de discapacidad visual.

Se ha estimado una prevalencia de 0,13% de discapacidad visual atribuible a MM el año 2015 a nivel mundial (afectando a un total de 10 millones de personas), dentro de la cual un 0,04% padecían ceguera, 3,3 millones de personas. Se estima que para el año 2050 a nivel mundial la discapacidad visual y la ceguera provocadas por MM aumenten a 0,57% (55,7 millones de personas) y 0,19% (18,5 millones de personas), respectivamente. Para Europa Occidental se estiman prevalencias de 0,09% y 0,02% de discapacidad visual y ceguera, respectivamente, para el año 2050⁽⁹⁾.

Esta patología, al ser una causa importante de discapacidad visual irreversible a nivel mundial y al ser bilateral, no sólo compromete las tareas diarias relacionadas directamente con la visión como la movilidad del individuo, las actividades básicas de la vida diaria (cuidado personal y doméstico, etc.), si no que también interfiere en la participación de la persona en la sociedad (empleo, ocio, educación, etc.)

comprometiendo así su calidad de vida⁽⁷⁾. De esta forma es capaz de generar dependencia de terceros, aumentando los costes sociosanitarios tanto directos como indirectos. Así, se estima un gran impacto económico global derivado de los errores refractivos no corregidos, con costes de 202 billones de USD anuales. En EEUU se gastan aproximadamente 16 billones de USD sólo en tratamientos para miopía⁽²⁾. Por lo tanto, y debido a que afecta a población en edad laboral activa, se considera un problema con gran trascendencia sociosanitaria.

3.2 Conceptos generales:

3.2.1 Concepto de miopía patológica

Se han descrito varias clasificaciones de la miopía a lo largo del tiempo pero una de las clásicas es la que hizo *Duke-Elder* en 1949⁽¹⁰⁾:

- Miopía simple: variante biológica normal por fracaso en el proceso de emetropización, aparece sobre los 5 años y se estabiliza en la adolescencia.
- Miopía degenerativa = patológica: se habla de este tipo de miopía cuando se observan cambios patológicos en el FO.

Por su parte, *Curtin* en 1985⁽¹¹⁾ describió los tipos de estafiloma y clasificó la miopía en:

- Miopía fisiológica: >-4D
- Miopía intermedia de -6 a -9 D:
 - Congénita: aparece asociada a enfermedades como retinopatía del prematuro (ROP), glaucoma congénito, ectopia cristalino, etc.
 - Escolar: inicio de 7 a 9 años
 - Adquirida: inicio en juventud o edad adulta

Miopía progresiva <-9D

Sin embargo, en la actualidad se admite ampliamente que cualquiera de los siguientes criterios serviría para definir a los pacientes con alta miopía, que serán los que probablemente desarrollen miopía degenerativa o patológica (MP)⁽¹²⁾:

- Biométrica: longitud axial (LA) >26mm
- Óptica: defecto refractivo \leq -6D
- Anatómica: presencia de estafiloma
- Clínica: aparición de alteraciones retinianas, incluida la MM

Aunque algunos autores ponen el punto de corte para hablar de MP en \leq -8D.

3.2.2 Patofisiología

Se ha visto que tanto la miopía simple como la MP están causadas por una combinación de factores ambientales y genéticos. El parámetro ambiental más estudiado, es el tiempo que dedican los niños a realizar actividades al aire libre, que parece proteger de la aparición de miopía^(3, 13). Los cambios patológicos en altos miopes comienzan en la edad infantil pero se hacen evidentes en la edad adulta^(3, 13). Se ha demostrado que una edad de inicio temprana y una mayor duración de la progresión de miopía es un factor predictor de desarrollar alta miopía en menores de 11 años⁽¹⁴⁾. Los factores ambientales, como la lectura y el trabajo en visión cercana, juegan un papel importante en el desarrollo de miopía, porque se asocian a una respuesta acomodativa insuficiente para objetos

cercanos. Esto localiza el plano de foco detrás de la retina, causando visión borrosa y estimulando un incremento en la longitud axial del ojo en un intento de desplazar la retina hacia el plano de enfoque en un fracaso del proceso activo de emetropización que debería producirse en la edad infantil⁽¹³⁾.

La excesiva elongación del globo ocular, que afecta fundamentalmente al polo posterior, resulta en estiramiento y subsecuente adelgazamiento coriorretiniano y escleral, lo que puede llevar al desarrollo de complicaciones maculares⁽³⁾. Así, en la MP se produce adelgazamiento escleral que puede provocar deformación del polo posterior, llevando a la formación de estafiloma posterior, descrito como una protrusión externa de todas las capas del ojo en la zona del polo posterior cuyo radio de curvatura es menor a la curvatura del ojo, y se considera patognomónico de la miopía patológica^(3, 4). Se ha encontrado una prevalencia de un 55,1% de estafiloma posterior en pacientes con alta miopía y se ha visto que su presencia implica un peor pronóstico visual⁽¹⁵⁾. *Ohno Matsui et al*⁽¹⁵⁾ han descrito distintos tipos de estafiloma posterior, en orden decreciente según frecuencia se encuentran: macular extenso, macular estrecho, inferior y nasal. Se demostró que no existe diferencia significativa en las longitudes axiales de los pacientes con distintos tipos de estafiloma y que los pacientes con cualquier tipo de estafiloma eran de mayor edad que aquellos que no lo tenían.

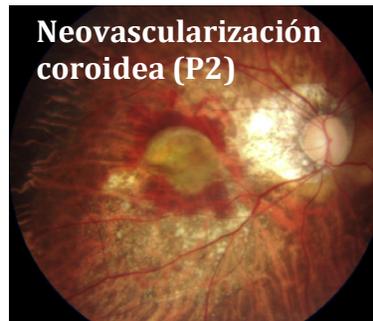
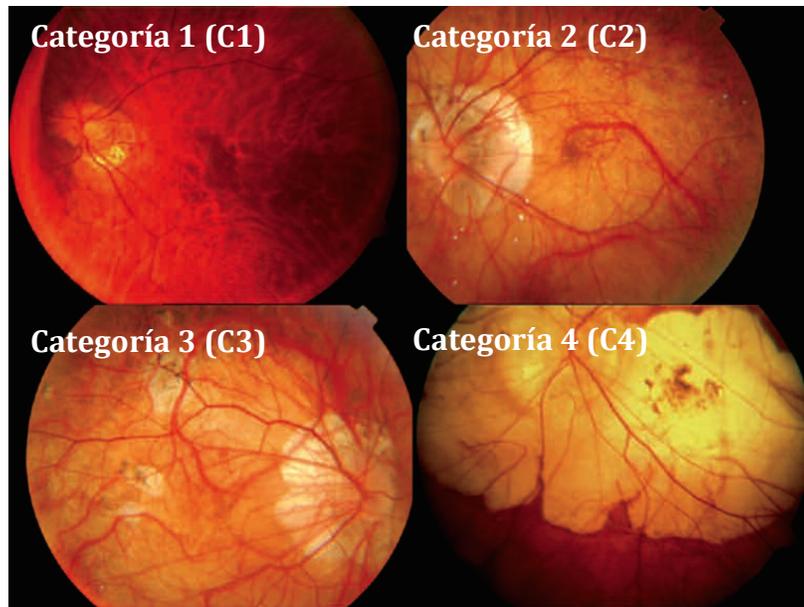
Las complicaciones maculares que conducen a la maculopatía miópica en la MP con estafiloma posterior son, entre otras, las estrías de laca, la atrofia coriorretiniana o las membranas neovasculares coroideas (NVC), cuya incidencia aumenta proporcionalmente con el aumento de la longitud axial del ojo^(3, 4). El tejido coriorretiniano adelgazado se asocia a mala perfusión retiniana que puede estimular el desarrollo de una NVC al inducir la aparición de factor de crecimiento vascular endotelial⁽³⁾. Esta NVC es una complicación que puede comprometer la visión al provocar daño irreversible de los fotorreceptores^(3, 4), y se han descrito prevalencias de 5 a 11% en pacientes con MP⁽¹⁶⁾. Cuando la NVC se cicatriza, se pigmenta y da lugar a la conocida mancha negra de Fuchs⁽³⁾.

3.2.3 Concepto y clasificación de maculopatía miópica:

Se define la maculopatía miópica como la presencia de lesiones en el área macular provocadas por la miopía^(4, 17). Tanto la maculopatía miópica como la miopía han sido definidas de forma distinta por diferentes grupos de investigación^(3, 4, 7, 18, 19). Es por esto que *Ohno Matsui et al* el año 2015 proponen una nueva definición y clasificación, basada en las anteriores y tras un análisis fotográfico de más de tres mil pacientes japoneses con alta miopía⁽¹⁷⁾.

Sistema de clasificación de MM propuesto por el *Meta-analysis of Pathologic Myopia Study Group (META-PM)*⁽¹⁷⁾:

Categoría 0 (C0)	•No lesiones maculares	
Categoría 1 (C1)	•Fondo de ojo atigrado	
Categoría 2 (C2)	•Atrofia coriorretiniana difusa	
Categoría 3 (C3)	•Atrofia coriorretiniana parcheada	
Categoría 4 (C4)	•Atrofia macular	
		Lesiones plus { <ul style="list-style-type: none"> •P1: Estrías de laca •P2: Neovascularización coroidea miópica •P3: Mancha de Fuchs



Además, en el *META-PM* se definió la presencia de MM ante cambios retinianos igual o más severos que la atrofia coriorretiniana difusa (\geq categoría 2) o por la presencia de alguna lesión plus. La ventaja teórica de esta clasificación es la gran repetibilidad intra e inter-observador en el análisis de las retinografías.

3.3. Los modelos multiestado

Los modelos multi-estado son análisis estadísticos muy útiles para conocer los cambios que se producen en el transcurso de una enfermedad. A través de estos modelos, un paciente en un momento determinado, será clasificado en uno de entre un número finito de estados (condiciones de una enfermedad). Entonces, una transición entre estados representa un cambio de estado en el proceso de la enfermedad, y el tiempo de la transición se corresponde con el momento en el que ese cambio ocurre⁽²⁰⁾.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Este trabajo es complementario del Trabajo de Fin de Grado titulado “Comparación de las tasas de progresión de la Maculopatía Miópica entre población caucásica y asiática” presentado por D. Daniel de la Fuente y disponible en el repositorio de la Universidad de Valladolid, y que no es igual a pesar de la similitud del título (título utilizado para solicitar la aprobación del CEIC). En el que se presentó un estudio descriptivo de la

misma muestra aunque menos exhaustivo, se calculó la tasa de progresión de la muestra total, y se presentaron los resultados de un análisis de regresión logística que no están en esta memoria. En él se observó que en el grupo con MM, la progresión se asociaba con el género femenino (odds ratio [OR], 3,407; $p=0,0047$) y un mayor ER (OR, 1,078; $p=0,047$), mientras que en el grupo de ojos sin MM al inicio del estudio, la progresión se asociaba con tener atrofia peripapilar (OR, 19,93; $p=0,009$), y como factor de protección con un menor ER (OR, 0,746; $p=0,0038$). Por último, la pérdida de AV se asoció con tener atrofia peripapilar (OR, 3,6905; $p=0,0465$). En ese Trabajo de Fin de Grado también se analizaron modelos multivariantes cuyos resultados no se incluyen aquí, encontrando que el que mejor explicaba la progresión de la MM era aquel que considera las variables de sexo, ER y AV inicial (AIC [Criterio de Información de Akaike] de 148.95).

Con estos dos trabajos juntos se pretende obtener nueva información sobre la progresión de la MM en población española, ya que hay pocos estudios hechos en esta línea en nuestro medio. Esto es importante ya que se sabe que hay diferencias raciales y que no se pueden extrapolar a nuestra población los resultados obtenidos en poblaciones de otros contextos geográficos. Además, definir el patrón de progresión de la MM podría ayudar a conocer mejor la enfermedad y determinar los momentos en que se deberían establecer intervenciones preventivas o terapéuticas, lo que podría llevar a una reducción de la morbilidad asociada a MP si se consiguiese implementar estas últimas. Comprobar si tanto el patrón de progresión como la tasa de progresión son distintas de otras poblaciones, también ayudará a conocer mejor nuestra propia población, y poder dar un pronóstico más exacto sobre la evolución que pueden seguir nuestros pacientes miopes. Por último, en la búsqueda bibliográfica no se han encontrado estudios multiestado para la degeneración macular miópica que ayudarían también a los dos propósitos definidos anteriormente.

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1 Hipótesis:

La tasa de progresión y la progresión en el tiempo de la MM en la población caucásica española no es igual a la de la población asiática.

5.2 Objetivo principal:

- Describir la progresión de la MM en función de la edad en una serie española de pacientes con alta miopía mediante un estudio multiestado definiendo el riesgo de progresar de categoría y el de aparición de lesiones plus así como determinar las covariables asociadas a cada transición, y compararlas con las publicadas en población asiática.

5.3 Objetivos secundarios:

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con alta miopía de esta muestra.
- Describir las características de los pacientes con y sin MM, categorizada según una escala internacional y compararlas con los datos publicados en otras series, con especial atención en una serie japonesa.
- Evaluar cómo afectan la edad o la progresión de la MM a la AV de estos pacientes.

- Calcular la tasa de progresión de la MM en nuestra muestra y compararla con los resultados de una serie japonesa

6. MATERIAL Y METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional de cohortes, retrospectivo, unicéntrico, que se presenta junto con un estudio multiestado.

6.2 Aspectos éticos:

Este trabajo se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013) y se contó con la aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA (Anexo 1) y del Comité Ético de Investigación Clínica del área de Salud Valladolid este (Anexo 2). No existen conflictos de interés ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

6.3 Pacientes y Criterios de inclusión y exclusión:

6.3.1 Pacientes:

Los pacientes analizados estaban identificados en una base de pacientes miopes consecutivos vistos entre 2004 y 2008 en la Unidad de Retina del IOBA.

6.3.2 Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de alta miopía (con error de refracción ≤ -6 dioptrías).
- Raza caucásica.
- Pacientes con retinografías de momentos separados al menos 5 años durante su seguimiento.

6.3.3 Criterios de exclusión:

- Presentar otra patología retiniana o coroidea que pudiera haber producido cambios en la retinografía no atribuibles exclusivamente a la alta miopía, incluida la historia de cirugía previa de desprendimiento de retina.
- Pobre calidad de las fotografías.

6.4 Material:

Las fotografías de fondo de ojo se realizaron con el retinógrafo TRC 50DX type IA (TOPCON Europe Medical .V. Netherlands) o un tomógrafo de coherencia óptica (OCT) modelo 3D OCT 2000 (TOPCON Europe Medical .V. Netherlands).

La toma de agudeza visual se realizó con optotipos retroiluminados ETDRS (Lighthouse New York, USA), transformándolas al logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR) según un procedimiento validado.

6.5. Variables analizadas:

Se realizó una hoja de recogida de datos que incluyó las siguientes variables: edad al inicio y final del seguimiento, sexo, ojo afectado, antecedentes familiares de miopía, AV inicial y en la última visita, ER en equivalente esférico al inicio y en el último control,

tiempo de seguimiento total, clasificación según categoría (recogiendo la edad en que se producía el cambio de categoría), presencia o ausencia de lesión plus y tipo con su edad de aparición, y presencia o no de estafiloma.

Se usaron las retinografías para clasificar el aspecto de la mácula en categorías desde 0 a 4 y presencia o ausencia de lesiones plus, según las recomendaciones del *Meta-analysis of Pathologic Myopia (META-PM) Study Group*⁽¹⁷⁾ descrita previamente en Introducción. Las manchas de Fuchs no se analizaron como lesiones independientes, ya que son el resultado cicatricial de la membrana coroidea neovascular miópica⁽³⁾ y por lo mismo se incluyeron en la misma categoría de lesión plus. También se analizó la presencia o ausencia de estafiloma y su tipo, según la clasificación de *Ohno Matsui et al*⁽¹⁵⁾ descrita previamente en Introducción.

Después y también tomando como referencia el *META-PM*, los pacientes fueron subdivididos en dos grupos, aquellos con MM, es decir, que tenían alteraciones maculares por la miopía (> categoría 2) y/o presencia de lesiones plus, y aquellos que no.

Las fotografías fueron clasificadas a la vez por 3 investigadores: una retinóloga experta (RC), un estudiante de medicina (DF) y la autora de este trabajo y residente de oftalmología (MB).

Debido a que no todos los pacientes cumplían el mismo tiempo de 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*⁽²¹⁾.

La progresión o evolución de maculopatía miópica para el análisis multiestado se definió como un aumento en la categoría, la aparición de una lesión plus y el aumento de la atrofia parcheada o de la atrofia peripapilar.

6.6 Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo del total de los pacientes y de los 2 grupos para todas las variables de estudio, obteniendo media y desviación estándar de las variables cuantitativas continuas, y calculando frecuencia y porcentaje para las variables categóricas.

Para la comparación entre el grupo con MM y sin ella se comprobó la normalidad utilizando el contraste de Kolmogorov-Smirnov y 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 Leven, 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. 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 el análisis de la progresión se utilizó el test chi-cuadrado. La tasa de progresión se calculó teniendo en cuenta las recomendaciones de *Jabs*⁽²¹⁾ en ojos-año, debido a que hubo diferencias en el tiempo de seguimiento entre individuos. 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 ó 2 ojos seguidos durante 6 meses ó 0,5 ojos seguidos durante 2 años.

Finalmente, se aplicaron modelos multi-estado al total de la muestra de 220 ojos miopes. En este caso, se recogió la edad a la que la miopía evolucionaba hacia un estadio más avanzado y grave de enfermedad, lo que permitió calcular la probabilidad de evolución según la edad. Se plantearon dos modelos:

1. La evolución a “otra categoría”: Al inicio del seguimiento, un ojo se clasifica en cuatro categorías distintos dependiendo de su retinografía, desde C1 a C4. Desde este momento el ojo puede evolucionar a categorías más graves de la enfermedad (C2 a C3, por ejemplo).
2. Dentro de cada categoría se ajusta otro modelo a las lesiones plus, de forma que desde la categoría sin lesiones (C3 sin plus, por ejemplo) es posible evolucionar a plus 1 o plus 2 (para este estudio se han agrupado dentro de plus 2, a las lesiones plus 2 y plus 3 ya que las plus 3 son las plus 2 cicatrizadas) o desde plus 1 a plus 2.

El ajuste de los modelos multiestado se lleva a cabo estimando riesgos no paramétricos a partir de modelos de Cox. La evolución se caracteriza a través de las probabilidades de transición entre estados, representando el riesgo de que ocurra una transición en un momento determinado. Se asume que la evolución puede describirse asignando cada individuo a un estado en cada momento y que la probabilidad de transición depende del estado actual en el que se encuentre el sujeto. Se estiman las probabilidades de transición utilizando el estimador de Aalen-Johansen.

Se incorporan covariables a los modelos para tratar de explicar diferencias entre las distintas evoluciones posibles de la enfermedad. Las covariables analizadas han sido: sexo, antecedentes familiares de miopía, AV y ER en la primera visita, presencia o no de estafiloma y tipo de estafiloma y presencia o ausencia de atrofia parapapilar. Se evalúan las asociaciones entre estas características y cada transición utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox para identificar si actúan o no como factor de riesgo o de protección de evolución a otra categoría y/o de aparición de lesiones plus.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en R version 3.5.2 (Great Truth) (R Core Team 2019, Vienna, Austria), utilizando el Paquete Estadístico mstate. Se estableció el nivel de significación con un *P* valor menor a 0,05.

7. RESULTADOS

7.1 Estudio descriptivo de la muestra:

De una muestra inicial de 212 individuos obtenidos de una base de datos de pacientes vistos de manera consecutiva en consulta de retina del IOBA entre los años 2004 y 2008, 67 pacientes no se pudieron evaluar, por falta de retinografías en 2 momentos separadas al menos 5 años, por lo que 145 pacientes fueron evaluables (290 ojos). De ellos, 70 ojos pertenecientes a 42 pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos: seguimiento inferior a 5 años (n=25), defecto de refracción $\geq -6D$ (n=25), antecedente de desprendimiento de retina (n=10), diagnóstico de Coroidopatía punteada interna (n=4) o de Glaucoma (n=2), y 1 ojo respectivamente por agujero macular, prótesis, retinopatía escleropetaria y antecedentes de trauma ocular.

Por lo tanto, se incluyeron en el estudio 220 ojos (114 OD, 106 OI) de 122 pacientes, 85 mujeres (69,67%) y 37 varones (30,33%). El seguimiento medio fue de $12,73 \pm 5,81$ años (rango 5-47). Tenían antecedentes familiares de miopía patológica 73 individuos (59,84%). Un 92,7% (204 ojos) presentó atrofia parapapilar y un 92,7% (n=204) de los ojos analizados tenía estafiloma, siendo el más frecuente el macular extenso en un 67,6% (n=138) y el menos frecuente el nasal (3,9%, n=8), presentando el 15,2% (n=31) un estafiloma macular estrecho y 13,2% (n=27) un estafiloma inferior. Veintinueve ojos (13,2%) asociaban otra patología, la más frecuente la ambliopía, correspondiendo a un 44,8% (n=13 ojos). La edad media de presentación de las estrías de laca (n=43) fue de $47,25 \pm 13,11$ años, y la de las NVC (n=48) de $53,97 \pm 16,47$ años.

La AV, la edad, el ER y la categorización según el *META-PM* que presentaron los pacientes al inicio y al final del seguimiento se presentan en la Tabla 1. En ella se observa que al final del seguimiento disminuye la cantidad de ojos en categorías 0, 1 y 2, y aumenta el número en las categorías 3 y 4, a la vez que aparecen más lesiones plus. Cabe destacar que en la categoría 1 predomina la lesión plus 1 y en la categoría 4 predomina la lesión plus 2+3.

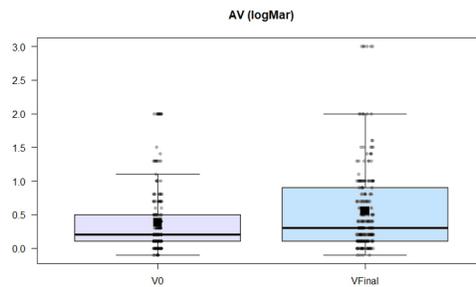
TABLA 1. Características generales de la población de estudio al inicio y al final del seguimiento.

CARACTERÍSTICAS	INICIO	FINAL
Número de ojos	220	220
Edad (años)		
Media+DM	48,18 \pm 14,1	60,29 \pm 13,96
Rango	18/87	29/92
Error refractivo (Equivalente esférico en dioptrías)		
Media+DM	-13,71 \pm 5,33	-14,71 \pm 5,69
Rango	-30/-6	-33/-6
AV (logMAR)		
Media+DM	0,38 \pm 0,52	0,55 \pm 0,65
Rango	-0,1/2	-0,1/3
Maculopatía miópica		
Categoría 0 (FO normal)	20 (9,1%)	0
Categoría 1 (FO atigrado)	74 (33,6%)	63 (28,6%)
Categoría 2 (atrofia difusa)	64 (29,1%)	49 (22,3%)
Categoría 3 (atrofia parcheada)	49 (22,3%)	61 (27,7%)
Categoría 4 (atrofia parcheada que afecta a fóvea)	13 (5,9%)	47 (21,4%)
Estrías de laca	22 (10%)	43 (19,5%)
NVC miópica/mancha Fuchs +atrofia relacionada	48 (21,9%)	78 (35,5%)

DM = desviación estándar; AV=Agudeza Visual; LogMar=logaritmo del ángulo mínimo de resolución; FO=fondo de ojo; NVC=neovascularización coroidea.

En la Figura 1 se presentan la AV inicial y final del total de la muestra, siendo la diferencia entre ellas estadísticamente significativa (p-valor <0,0001).

FIGURA 1: Agudeza Visual al inicio y al final en escala logMAR



AV = Agudeza visual; V0 = primera visita; Vfinal = última visita

Un total de 96 ojos (44%) empeora su AV durante el seguimiento, perdiendo de media 0,46 unidades logMAR (rango 0,1-2,6). Un 46,3% (n=101) no cambia. El 9,6% (n=21) que mejora su AV lo hace debido a que es intervenido de cirugía de catarata, patología muy frecuente en miopes con la edad media de esta muestra.

Otro dato importante es que dentro de los que presentaron peor AV en el mejor ojo (en este caso AV escala decimal $\leq 0,3$) se encontró un mayor número de individuos con >50 años (n=11; 22,92%) que ≤ 50 años (n=6; 8,22%). Las diferencias entre ambos grupos fueron significativas ($p < 0,05$).

En la Tabla 2 se muestran las características de los pacientes que presentaron MM comparados los que no la presentaban. En ella se observa que la edad media y la AV son significativamente mayores en el grupo con MM, mientras que el ER es significativamente menor en el grupo con MM. No hubo diferencias en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos.

TABLA 2. Características basales sistémicas y oculares de la población de estudio, diferenciadas entre pacientes miopes sin y con Maculopatía Miópica

CARACTERÍSTICAS	MIOPE SIN MM	MIOPE CON MM	P VALOR
Número de ojos y %	82 (37,3%)	138 (62,7%)	
Edad inicial (años)			0,0018
Media+DM	43,83+13,77	49,78+14,35	
Rango	18/74	19/87	
Error refractivo inicial			<0,0001
Media+DM	-10,49+3,57	-15,61+5,3	
Rango	-21/-6	-30/-6	
AV inicial (logMAR)			<0,0001
Media+DM	0,12+0,25	0,54+0,57	
Rango	-0,1/2	-0,1/2	
Seguimiento (años)			0,9169
Media+DM	12,33 +4,4	12,97 +6,5	
Rango	5/21	5/47	

MM=Maculopatía miópica. DM = desviación estándar; AV= Agudeza Visual; LogMar= logaritmo del ángulo mínimo de resolución; FO=fondo de ojo.

En la tabla 3 se presentan datos sólo de ojos con MM al inicio del estudio. Se aportan en ella las características de los ojos clasificados en función de la categoría de MM o de si tenían añadida una lesión plus. También se presentan las tasas de progresión que presentaron los pacientes en función de estas categorías basales.

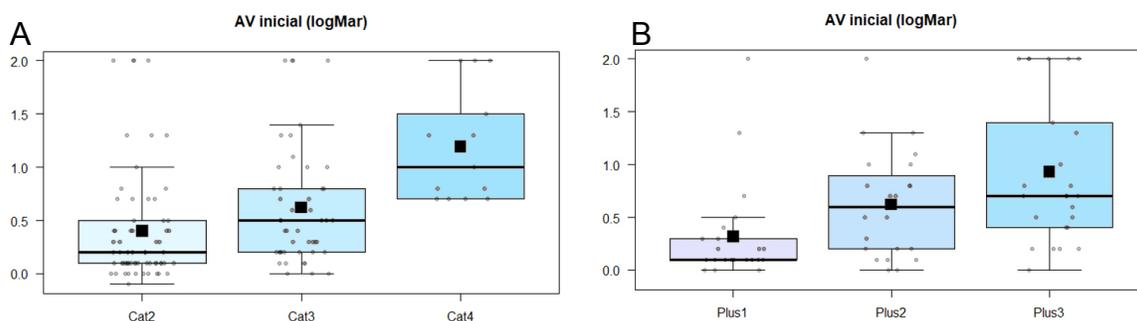
TABLA 3. Características basales de los ojos para cada categoría y lesiones Plus, en ojos con Maculopatía Miópica					
Maculopatía miópica modificada según META-PM ⁽¹⁷⁾	Categoría 2 (atrofia difusa)	Categoría 3 (atrofia parcheada)	Categoría 4 (atrofia parcheada que afecta a fovea)	Lesión Plus1: Estrías de laca	Lesión Plus 2+3: NVC miópica + mancha de Fuchs
Número de ojos	64	49	13	22	48
Edad inicial (años)					
Media+DM	50,31+14,44%	51+14,95%	54,46+9,82	47,27+15,3	48,04+16,44
Rango	21/87	19/80	34/67	21/74	19/87
Seguimiento (años)					
Media+DM	11,34+4,29	15,45+8,76	13,23+4,62	10,73+3,93	14,74+9,51
Rango	5/27	5/47	9/21	5/18	5/47
Error refractivo					
Media+DM	-15,11+5,13	-16,43+5,28	-16,56+5,86	-15,32+4,72	-15,62+6,17
Rango	-30/-6	-30/-6	-27/-8	-25/-5	-30/-6
AV inicial (logMAR)					
Media+DM	0,4+0,53	0,62+0,56	1,19+0,53	0,32+0,48	0,78+0,6
Rango	-0,1/2	0/2	0,7/2	0/2	0/2
Tasa de progresión: ojos/años por 1000	104,45	163,5	561,83	421,41	393,71

DM = desviación estándar; AV = Agudeza Visual; LogMAR = logaritmo del ángulo mínimo de resolución; NVC = Neovascularización Coroidea.

En ella se observa que no hay diferencias significativas en la edad, ni en el ER entre las distintas categorías o lesiones plus. El tiempo de seguimiento es significativamente mayor en la categoría 3 que en la categoría 2, con un $p=0,01$, pero no hay diferencias significativas en el tiempo de seguimiento entre las lesiones plus. La AV inicial fue significativamente peor en la categoría 4 que en el resto de categorías; el p -valor fue $<0,0001$ con respecto a la categoría 2 y $p=0,0027$ con respecto a la categoría 3. La AV inicial es significativamente mayor (en escala logMar) en lesiones plus 2+3, que en lesiones plus 1 ($p=0,0022$).

En la figura 2A se observa gráficamente que la AV logMAR aumenta (empeora) a medida que aumenta la categoría, y en la figura 2B que sucede lo mismo con lesiones plus.

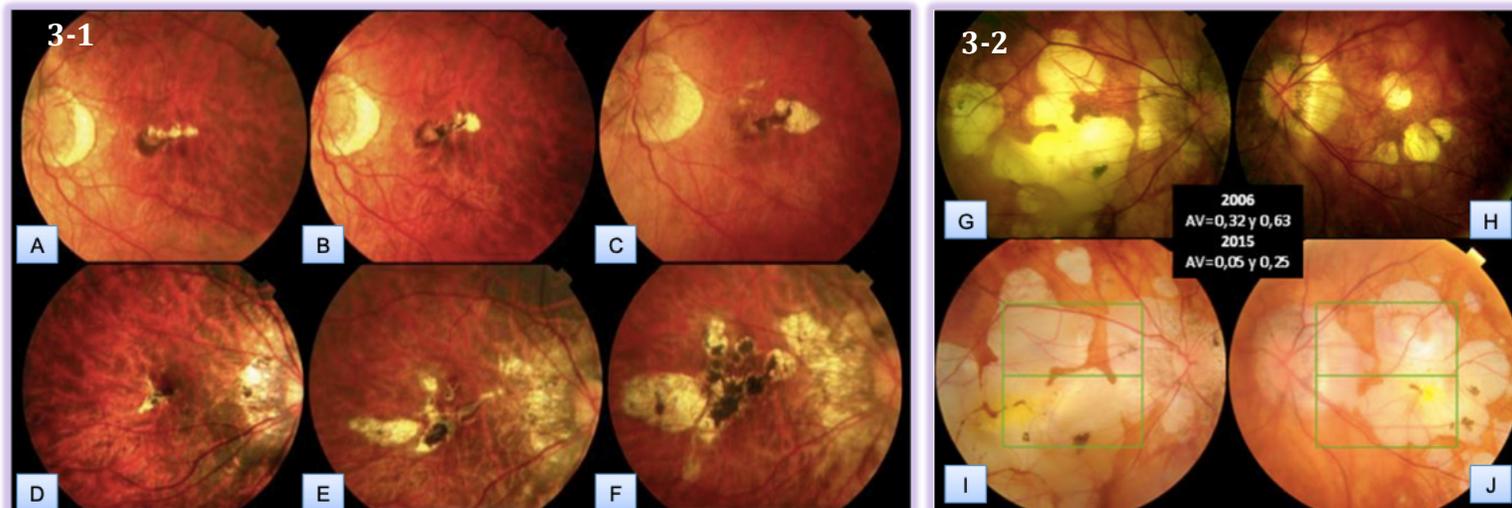
FIGURA 2 A y B: Agudeza Visual en escala logMAR según categoría y lesión plus de Maculopatía Miópica



Cat2 = Categoría 2; Cat3 = Categoría 3; Cat4 = Categoría 4; AV = agudeza visual

En la Figura 3-1 se observa el caso de un paciente que desarrolla NVC en ambos ojos (3A y 3D) y cómo evolucionan a manchas de Fuchs (3B y 3E), que corresponden a su etapa cicatricial, y eventualmente a atrofia perilesional (3C y 3F). En la Figura 3-2 se observa la evolución desde C3 (atrofia parcheada) en 3G y 3H a C4 (atrofia macular) en 3I y 3J en ambos ojos y la consecuente disminución de AV.

FIGURA 3: Retinografías que ilustran dos patrones de progresión en pacientes con Maculopatía Miópica.



AV = agudeza visual. 3-1: Progresión de lesiones plus 2+3 en ojo derecho (A, B y C) a lo largo de 12 años y ojo izquierdo (D, E y F). 3-2: Progresión desde C3 a C4 en ojo derecho (G e I) y ojo izquierdo (H y J) a lo largo de 9 años.

De los 220 ojos, 152 ojos (69,1%) progresaron durante el seguimiento; y de los 138 que presentaron MM en la visita inicial progresaron 101 (73,2%).

La tasa de progresión en este grupo de estudio fue de 32,21 por 1000 ojos-año; en

los pacientes con MM fue de 53,84 por 1000 ojos-año y en los pacientes sin MM fue de 79,18 por 1000 ojos-año. La categoría en que se observó una mayor tasa de progresión fue la 1 (tasa de progresión de 784,86 por 1000 ojos-año), siendo la categoría 2 la que menos progresó. Con respecto a la lesiones plus, los pacientes que presentaron estrías de laca tuvieron mayor tasa de progresión (Tabla 3).

7.2 Modelos Multiestado

7.2.1 Evolución a otra categoría:

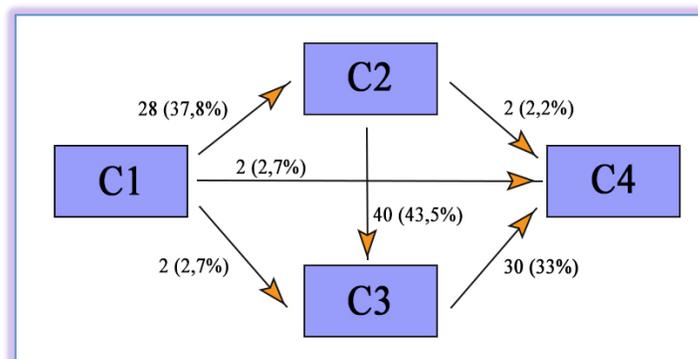
Se ordenaron a los pacientes incluidos en el estudio en distintas categorías de acuerdo a las imágenes de retinografía. En la visita basal de los 220 ojos hubo un 33,6% (n=74) en C1, un 29,1% (n=64) en C2, un 22,3% (n=49) en C3 y un 5,9% (n=13) en C4. Pero teniendo en cuenta el total de ojos en cada categoría en distintos momentos de la progresión de la MM para hacer el estudio multiestado, se obtuvo la siguiente distribución:

- C1 (n=74):
 - un 37,8% (n=28) evolucionó a C2
 - un 2,7% (n=2) evolucionó a C3
 - un 2,7% (n=2) evolucionó a C4
- C2 (n=92):
 - un 43,5% (n=40) evolucionó a C3
 - un 2,2% (n=2) evolucionó a C4
- C3 (n=91):
 - un 33% (n=30) evolucionó a C4

Debido a un n pequeño en la evolución desde C4, no se pudo realizar estudio estadístico multiestado de esta categoría.

En la Figura 4 podemos observar la estimación de esta evolución que arroja el modelo multiestado.

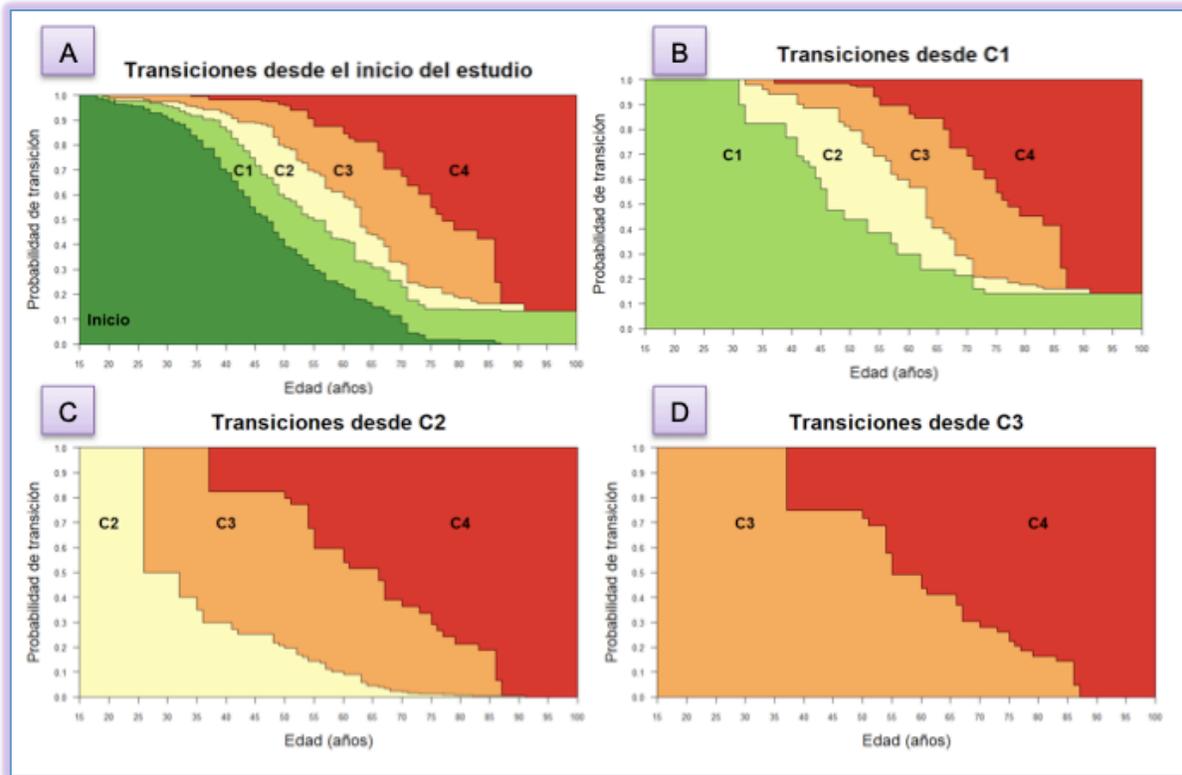
FIGURA 4: Estimación del riesgo de evolución entre las distintas categorías



C1 = Categoría 1; C2 = Categoría 2; C3 = Categoría 3; C4 = Categoría 4

En la Figura 5 se presenta la probabilidad de transición entre las distintas categorías en función de la edad inicial analizada con el estimador de Aalen-Johansen.

FIGURA 5: Transiciones según la edad inicial



C1 = Categoría 1; C2 = Categoría 2; C3 = Categoría 3; C4 = Categoría 4. La distancia entre curvas adyacentes representa la probabilidad de estar en la categoría correspondiente.

Las conclusiones que se pueden extraer de la Figura 5 son:

- En las transiciones del total de la muestra, mirando la progresión desde la visita inicial (Figura 5A), se observa que hasta los 35-40 años, la probabilidad de evolucionar a C1 se mantiene estable en las distintas edades, en torno a 0,15-0,2. En torno a esa misma probabilidad se evoluciona a C2 entre los 45 y 65 años. La evolución a C3 tiene una probabilidad en torno al 0,40 entre los 65 y 75 años, y es muy baja (<0,2) hasta los 50 años. La probabilidad de evolucionar a C4 es prácticamente 0 hasta los 55 años, aumentando a medida que aumenta la edad.
- En el gráfico de transiciones desde C1 (Figura 5B) se observa como entre los 45 a 55 años la probabilidad de evolucionar a C2 es máxima (0,4). La probabilidad de evolucionar a C3 es mayor (0,4) entre 63 y 74 años y muy baja hasta los 50 años (0,2). A partir de los 75 años la probabilidad de evolucionar a C4 supera el 0,5.
- En el gráfico de transiciones desde C2 (Figura 5C) se muestra que hasta los 25 años la probabilidad de evolucionar es nula y hasta los 40 la de evolucionar a C4 es nula. Entre los 25-30 años la probabilidad de evolucionar a C3 es máxima (en torno a 0,5), mientras que la probabilidad de evolucionar a C3 es >0,5 a partir de los 65 años.
- En el gráfico de transiciones desde C3 (Figura 5D) se ve que hasta los 40 años la probabilidad de evolucionar a C4 es nula. A partir de los 70 la probabilidad de evolucionar a C4 es > 0,7.

Con respecto a las variables que se analizaron para evaluar si eran factores de riesgo (FR) o de protección (FP) de la progresión, se encontró:

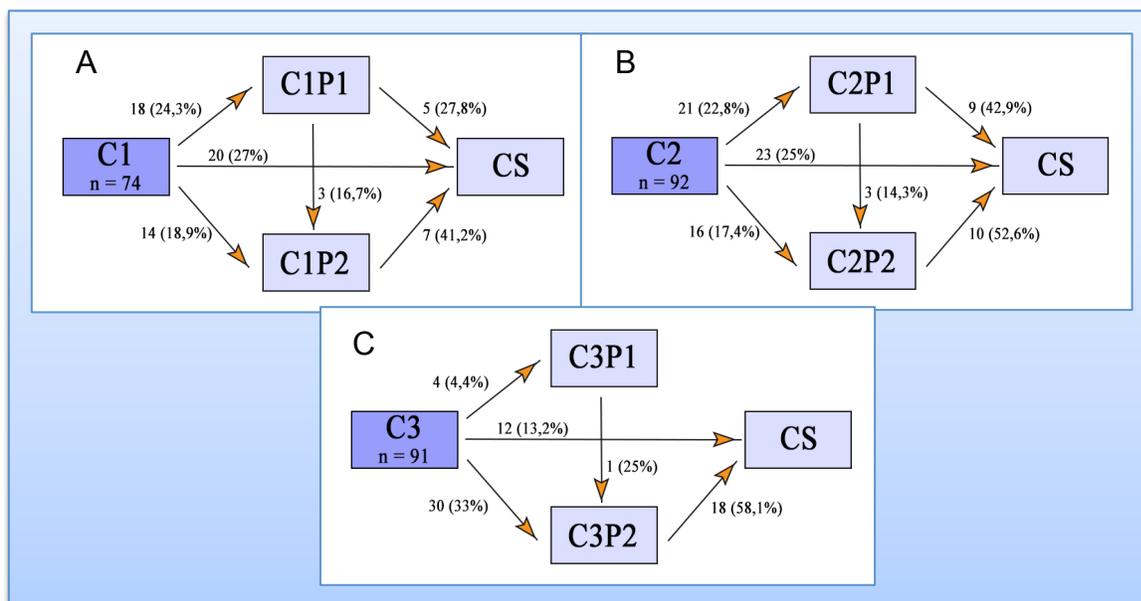
- El género femenino aumentó el riesgo de evolucionar a C1 en 2,05 veces (RR=2,054; p-valor=0,0008).
- Tener antecedentes familiares de miopía aumentó el riesgo de evolucionar a C3 1,9 veces (RR=1,913; p-valor=0,0412).
- Una peor AV inicial aumentó el riesgo de evolucionar a C4 en 5,8 veces (RR=5,8; p-valor<0,0001).
- Aumentar en una unidad el ER, es decir, disminuir en una dioptría la miopía, actuó como FP en la evolución hacia C3 y C4, disminuyendo el riesgo en 1,1 veces (RR=0,9; p-valor<0,05) y en la evolución desde C1 a C2, disminuyendo el riesgo 1,13 veces (RR=0,888; p-valor=0,0014).
- Aquellos pacientes con estafiloma macular extenso tuvieron 9,5 veces más riesgo de evolucionar a C2 (RR=9,495; p-valor=0,0003).

7.2.2 Evolución a lesiones plus:

Se analizaron las transiciones desde C1 a C1 con lesión plus 1 (C1P1), a C1 con lesión plus 2 (lesión plus 2 y 3) (C1P2) y a otra categoría superior (CS). Desde C1P1 a C1P2 o CS y desde C1P2 a CS. Se realizó lo mismo en las categorías 2 y 3. Debido a un n pequeño en la evolución a lesiones plus desde C4, no se pudo realizar estudio estadístico multiestado de esta categoría.

En la Figura 6 podemos observar la estimación del riesgo de evolución.

FIGURA 6: Estimación del riesgo de evolución a lesiones plus desde cada categoría (A desde C1, B desde C2 y C desde C3)



C1 = Categoría 1; C1P1 = Categoría 1 + Lesión "plus" 1; C1P2 = Categoría 1 + Lesión "plus" 2+3; C2 = Categoría 2; C2P1 = Categoría 2 + Lesión "plus" 1; C2P2 = Categoría 2 + Lesión "plus" 2+3; C3 = Categoría 3; C3P1 = Categoría 3 + Lesión "plus" 1; C3P2 = Categoría 3 + Lesión "plus" 2+3; CS = Categoría superior.

En las Figuras 7 y 8 (ANEXO 3) se puede observar la probabilidad de transición entre las distintas categorías con lesiones plus utilizando el estimador de Aalen-Johansen. A continuación se resumirán las probabilidades de transición que se grafican en las figuras de este ANEXO en función de la categoría en la visita inicial.

Evolución a lesiones plus y categoría superior desde la Categoría 1: Hubo una progresión del 70,2% (n=52) de los ojos que se encontraron en C1 al inicio hacia lesión plus y categoría superior (CS).

P1 aparece con un 0,1 de probabilidad entre los 47-48 años. P2+3 aparece en un 0,1 entre los 53 y 57 años y en un 0,16 entre los 86-87 años. En mayores de 70 años la probabilidad de avanzar de categoría es $>0,6$. Desde C1P1 la probabilidad de evolucionar a P2+3 entre los 32-40 años es mayor de 0,25, y la probabilidad de evolucionar a otra categoría es mayor de 0,6 a partir de los 60 años. Si tenemos P2+3 la probabilidad de evolucionar a CS es $>0,7$ a partir de los 45 años.

Con respecto al estudio de las covariables para determinar FR o FP, se encontró que disminuir en una dioptría la miopía inicial disminuye el riesgo de evolucionar desde C1 a C1P1 1,25 veces (RR=0,803; p-valor $<0,0001$) y a CS 1,28 veces (RR=0,78; p-valor $<0,0001$). La presencia de estafiloma macular extenso aumentó el riesgo de evolucionar desde C1 a una categoría superior en 8,2 veces (RR=8,177; p-valor=0,0009).

Evolución a lesiones plus y categoría superior desde Categoría 2: Se evidenció una progresión del 65,2% (n=60) de los ojos desde la categoría 2 hacia lesión plus y CS.

La probabilidad de desarrollar lesión P1 a los 45 años es de 0,1 y de desarrollar lesión P2+3 es de 0,1 entre los 49-50 años. La probabilidad de cambiar de categoría es de 0,7 a partir de los 70 años, pero si hay P1 esto sucede a partir de los 32 años (0,75) y si hay lesiones P2+3 esto sucede a partir de los 52 años (0,7).

El único FP encontrado fue la peor AV inicial que se asoció a una disminución en el riesgo de evolucionar desde C2 a una categoría superior en 5,68 veces (RR=0,176; p-valor=0,0339).

Evolución a lesión plus y categoría superior desde Categoría 3: Un total, un 50,6% (n=46) de los ojos en categoría 3 progresaron a categoría 4 o desarrollaron lesiones plus.

La probabilidad de presentar P2+3 es de 0,1 entre los 49-55 años y de 0,2 entre los 70 y los 75 años. A partir de los 54 años la probabilidad de cambiar de categoría desde C3 es $>0,1$, y a partir de los 75 años en torno a 0,5. Los pacientes con P2+3 tienen una probabilidad de evolucionar a CS $>0,75$ a partir de los 55 años.

Ser mujer aumenta el riesgo de evolucionar desde C3 a CS en 4,3 veces (RR=4,284; p-valor=0,021). Una peor AV inicial aumenta el riesgo de evolucionar a C3P2+3 en 2,15 veces (RR=2,15; p-valor=0,0124). Aumentar en una unidad el ER inicial, es decir, disminuir en una dioptría la miopía, actuó como FP en la evolución hacia CS, disminuyendo el riesgo en 1,17 veces (RR=0,858; p-valor=0,0211).

Del total de 47 individuos en C4, sólo 3 evolucionan a C4P2+3. Con un n tan pequeño no se pudo estudiar estadísticamente las transiciones a lesiones plus desde C4.

Los principales patrones de evolución en este estudio son: la evolución de estrías de laca a atrofia parcheada en 13 de 22 ojos con estrías de laca al inicio (59,1%), evolución de C1, C2 y C3 con lesión plus 2+3 (NVC miópica y mancha de Fuchs) a categoría superior (41,2%, 52,6% y 58,1% respectivamente), desarrollo de atrofia parcheada desde atrofia difusa (43,5%), atrofia difusa (C2) desde FO atigrado (37,8%), compromiso macular desde atrofia parcheada (33%) y evolución de lesión plus 2+3 a C4 (37,2%).

7.3 Resumen de resultados de muestras asiáticas: dos japonesas y una china:

La Tabla 4 presenta el resumen de los resultados de este trabajo y otras series con el fin de permitir compararlas.

TABLA 4. Resumen de resultados de series asiáticas y el presente trabajo en el total de población incluida en los estudios

Autores y País	Fang et al⁽¹⁾ (Japón)	Hayashi et al⁽²²⁾ (Japón)	Yan et al⁽²³⁾ (China)	Presente trabajo (España)
N ojos (pacientes)	810 (432)	806 (429)	110 (71)	220 (122)
Edad inicial (años)				
Media+DM	42,3+16,8	41,1+16,7	56,2+9,5	48,18 +14,1
Rango	3/85	4/74	40/78	18/87
ER (en dioptrías)				
Media+DM	-13,3+4,8	-13,4+4,9	-9,53+3,7	-13,71+5,33
Mínimo	≤-8	≤-8	≤-6	≤-6
Seguimiento (años)				
Media+DM	18,7+7,1	12,7+6,2	10	12,11+4,62
Mínimo	10	5	10	
Progresión a MM (total)	58,6%	40,6%	35,5%	69,1%
Progresión desde C1	63,7%	13,4%	19%	70,2%
Progresión desde C2	97,4%	49,2%	71%	65,2%
Progresión desde C3	100%	70,3%	100%	50,6%
Patrones de progresión (%)				
1. Atrofia peripapilar a C2	31,6%			
2. C1 a C2		10,1%	15%	37,8%
3. C2 a C3		19,4%	13%	43,5%
4. C3 a C4	4,4%	67,6%	100%	33%
5. P1 a C3	57%	42,7%	50%	59,1%
6. NVC a C4	92,7%			37,2%
7. C1 a P1		2,9%		

DM = desviación estándar; ER = error refractivo; MM = Maculopatía miópica; C1 = Categoría 1; C2 = Categoría 2; C3 = Categoría 3; C4 = Categoría 4; CS = categoría superior; P1 = estrías de laca; P2+3 = neovascularización coroidea+mancha de Fuchs; NVC = Neovascularización Coroidea.

Fang et al⁽¹⁾ estimaron también las tasa de progresión: obtuvieron una tasa de progresión de 47,0 por 1000 ojos-año del total de pacientes estudiados, de 75,3 y 18,1 por 1000 ojos-año en ojos con MM al inicio y sin MM al inicio respectivamente. Se encontró

progresión en el 58,6% de los ojos estudiados. Esto es, una tasa de progresión superior a la nuestra a pesar de una proporción menor de ojos que progresan en su estudio. Los principales FR para la progresión que encontraron fueron la edad avanzada, la mayor longitud axial y el desarrollo de atrofia peripapilar.

Yan et al⁽²³⁾ encontraron que los principales FR de evolución fueron mayor longitud axial, mayor edad, presencia de estafiloma y ser mujer. Ni *Yan et al*⁽²³⁾ ni *Hayashi et al*⁽²²⁾ calcularon tasas de progresión.

Ya que no hemos usado datos reales de progresión, si no estimaciones, hemos sumado las estimaciones de las progresiones desde C1, C2 y C3.

8. DISCUSIÓN

La MM es una enfermedad que aún presenta muchos desafíos, tanto en su definición como en su estudio. Su evaluación y clasificación es un reto debido a su amplia variabilidad clínica su evaluación y clasificación es un reto. Por ello, es importante utilizar definiciones y clasificaciones estandarizadas y consensuadas, para poder realizar estudios que sean comparables entre sí. Así, por ejemplo cambios de $\pm 0,25D$ en la definición del ER pueden producir cambios en la prevalencia o cambios en las asociaciones encontradas para FR o FP⁽²⁴⁾.

En este estudio se evidenció una mayor prevalencia de alta miopía en mujeres en comparación con hombres, lo que concuerda con todos los datos previamente publicados^(8, 22, 25, 26). También se observa una altísima prevalencia de estafiloma en este estudio (92,7%), mayor que la descrita en otras poblaciones con alta miopía (23% a 55%)^(15, 27, 28). Esto probablemente se debe a dos causas: en nuestra población las retinografías se realizan principalmente ante alteraciones de FO en pacientes sintomáticos, por lo que no todos los pacientes con alta miopía vistos en consultas tenían fotografías de FO y por ende, los normales seguramente fueron excluidos del estudio por la ausencia de retinografías. Además, es posible que no se hayan detectado todos los estafilomas en los otros trabajos, puesto que si la retinografía no es lo suficientemente amplia, no se reconocen los estafilomas grandes.

La atrofia peripapilar se encontró en más del 90% de los ojos estudiados en este trabajo, mientras que *Chang et al*⁽²⁸⁾ observaron una prevalencia de 81,2% para esta alteración, y la describieron como el hallazgo más frecuente en ojos con alta miopía.

Como es de esperar, a lo largo del seguimiento disminuyeron los ojos en las categorías 0, 1 y 2 dado que hay un número muy elevado de individuos que progresaron y consecuentemente aumentaron los que se encuentran en las categorías 3 y 4 más avanzadas (Tabla 1), evolución que también se ha visto en otros estudios^(8, 26), aumentando la prevalencia de lesiones plus al final del seguimiento en comparación con el inicio⁽³⁰⁾.

Por otra parte, se obtuvo una prevalencia de un 10% de estrías de laca al inicio del estudio, que coincide con los datos encontrados por *Ohno Matsui et al* en Japón⁽³⁰⁾ y por *Choudhury et al* en población china que vivía en EEUU⁽²⁹⁾, en el contexto de pacientes con alta miopía (15,7% y 9,5% respectivamente). En el presente estudio se observó que el número de ojos con NVC miópica+mancha de Fuchs (P2+3) aumentó de 21,9% al inicio del estudio a 35,5% tras completar el seguimiento (Tabla 1), por lo que estas lesiones

aumentaron un 13,6%; valor similar al observado por *Ohno Matsui et al* (10,2%) en una muestra que completó un seguimiento de 10 años⁽³⁰⁾.

Como también es de esperar, la AV es significativamente peor al final del seguimiento (Figura 1), empeorando en un 44% de los ojos. Es peor también en pacientes con mayor edad, cambios descritos previamente también por otros autores como *Shih et al*⁽²⁶⁾.

El grupo con MM de nuestro estudio (n=138; 62,7%) tiene un mayor ER y peor AV que el grupo sin MM (especialmente en C4 y lesión P2+3), lo que ya se había publicado^(1, 8, 26) y también empeora la AV al ir aumentando de categoría y/o al aparecer nuevas lesiones plus, especialmente la NVC miópica, lo que ya había sido descrito ampliamente en la literatura^(1, 22, 26) y que se ha podido comprobar en este estudio.

No se observaron diferencias significativas en la edad entre categorías o lesiones plus en ojos con MM (Tabla 3), a pesar de que esta relación sí se ha demostrado en otros artículos^(22, 25, 26, 29). Sin embargo, la edad sí fue significativamente mayor en el grupo con MM que en el grupo sin MM (Tabla 2), lo que indica que existe una relación entre ambas variables, como se describe también en dos series japonesas y una de Singapur^(1, 26, 28).

En nuestro estudio se obtuvo una progresión en el 69,1% del total de pacientes con alta miopía, en el 73,2% de los ojos con MM y en el 62,2% de los ojos sin MM. No obstante, el porcentaje de ojos que progresa que encuentra *Fang et al*⁽¹⁾ en la serie japonesa seguida durante 18 años es de 58,6% del total de ojos estudiados. Por lo tanto, es mayor la progresión en la serie española. Lo contrario sucede con la tasa de progresión de MM, ya que la tasa de progresión fue mayor en el grupo de pacientes japoneses, lo que implica que a pesar de que un menor porcentaje de pacientes asiáticos progresan, sí lo hacen más rápidamente que los pacientes caucásicos incluidos en nuestro estudio. Las diferencias descritas con respecto a la progresión entre este estudio y el de *Fang et al*⁽¹⁾ se pueden deber a que ellos incluyeron miopías de ER menor a -8 dioptrías y en el presente estudio se incluyó pacientes con ER \leq -6 dioptrías. Esto explica que en este estudio haya más ojos en categorías 0 y 1, y por lo tanto, la progresión tenga la posibilidad de ser mayor. Otra diferencia entre ambas series es que el seguimiento mínimo en nuestro estudio fue de 5 años y en la serie japonesa fue de 10 años a pesar de lo cual nosotros obtuvimos un mayor porcentaje de ojos que progresan. No obstante, es importante destacar también que uno de nuestros criterios de inclusión fue que el paciente tuviese retinografías realizadas para ser incluido en el estudio, y en nuestro ambiente laboral estas imágenes se realizan en su mayoría ante pacientes sintomáticos, y por lo tanto, con más probabilidades de tener patología macular, mientras que los japoneses las toman de manera habitual en las revisiones de pacientes miopes. Además ellos incluyen niños mayores de 3 años, obteniendo una media de edad de 42,3 años (rango=3-85), en comparación con nuestra media de edad, de 48,18 años (rango=18-87), lo que probablemente explica su mayor tasa de progresión (mayor velocidad).

En nuestro caso y en el de la serie japonesa, la categoría que presentó menor tasa de progresión fue la categoría 2, seguida por orden creciente por las categorías 3 y 4. La categoría 1 fue la que mostró mayor tasa de progresión en este estudio, a diferencia de *Fang et al*⁽¹⁾ en el que progresó más la categoría 4. Esta diferencia se debe probablemente a que ellos consideran dentro de los criterios de evolución en C4 el aumento del tamaño de la lesión, mientras que en este estudio no se incluyó la medición del tamaño de la atrofia, si no la aparición de lesión plus 1 ó 2+3 como criterio de

progresión. Hay que tener en cuenta que cuanto más avanzada se encuentra la enfermedad en un paciente, menos probable es que progrese, así, los pacientes con categoría 4 no pueden avanzar de categoría, aunque sí pueden presentar lesiones plus 2 ó 3 nuevas.

La progresión es mayor en esta serie de pacientes que en otras aunque se haya realizado un seguimiento mínimo de sólo 5 años, pero nuestra media de seguimiento fue lo suficientemente prolongada (12,11 años), y sólo la serie de *Fang et al*⁽¹⁾ fue mayor, con 18,7 años. Así en el estudio de *Hayashi et al*⁽²²⁾ realizado en Japón se obtuvo una progresión del 40,6% hacia la MM en altos miopes con un seguimiento medio también de 12 años; en el de *Vongphanit et al*⁽⁸⁾ realizado en una población australiana de pacientes miopes se describe una progresión hacia MM en el 17,4% pero con un seguimiento de sólo 5 años; y en el de *Liu et al*⁽¹⁹⁾, realizado en una población china con alta miopía y un seguimiento de 5 años, se obtuvo una progresión de 11% a MM que aumenta a 35,5% al completar 10 años de seguimiento de la misma población de ojos con alta miopía⁽²³⁾. Lo más probable es que estas diferencias entre los estudios se deba principalmente a las discrepancias que existen en cuanto a la definición de MM entre estos estudios, pues sólo *Fang et al*⁽¹⁾ usó la clasificación META-PM. Además, el estudio realizado en la población australiana incluyó pacientes con refracciones ≤ -1 , por lo que es lógico que haya habido una menor progresión hacia la MM que en nuestra serie. Por su parte, el estudio realizado en Beijing incluye pacientes con menos miopía que el nuestro, con una media de ER de -9,53 D, lo que puede influir en la discrepancia encontrada en la progresión con este estudio.

Respecto al estudio multiestado resulta de utilidad cuando nos encontramos ante una enfermedad que puede evolucionar de distintas maneras, es decir, que se puede encontrar en diferentes estados intermedios antes de que se produzca el resultado final en cualquier momento⁽²⁰⁾. La miopía patológica se trata de una de estas enfermedades, ya que, una vez clasificada dentro de una categoría, esta puede avanzar a otra categoría dentro de un grupo de opciones, puede desarrollar un tipo específico de lesión plus o no evolucionar. Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio multiestado para la MM, lo que puede ayudar a establecer un pronóstico más definido de la enfermedad en nuestra población. Al analizar de este modo la evolución entre distintas categorías cabe destacar que si bien cualquier categoría puede evolucionar a cualquier otra, este cambio tiende a seguir un patrón.

Con el estimador de Aalen-Johansen en nuestra muestra se encontró una probabilidad a evolucionar de C1 a C2 del 37%, de C2 a C3 del 43% y de C3 a C4 de un 33%, mientras que el 59% de las estrías de laca evolucionarían a C3 y más de un tercio de los pacientes con NVC desarrollarían atrofia macular (Figura 4 y Tabla 4), y estos patrones de progresión han sido descritos también por *Yan et al*⁽²³⁾ y *Hayashi et al*⁽²²⁾. En el estudio de *Yan et al*⁽²³⁾ no hubo progresión desde C1 a C1P2 y sólo un 1% evolucionó a C1P1, siendo la progresión a categoría superior de un 17%. *Hayashi et al*⁽²²⁾ muestra valores similares (2,9% a C1P1; 0,4% a C1P2 y 10,1% a CS). Una diferencia similar a lo que ocurre en el patrón de progresión de la categoría 1 se evidencia en el de la categoría 2 con respecto al estudio realizado por *Yan et al*⁽²³⁾, por *Hayashi et al*⁽²²⁾ y por *Fang et al*⁽¹⁾. Un mayor porcentaje evoluciona a lesiones plus en este estudio, mientras que en los realizados por los tres autores recién mencionados la progresión tiende a ser principalmente hacia una categoría superior (Figura 6). Esto evidencia una diferencia de patrón de progresión entre la población española y la asiática, con una mayor tendencia a desarrollar lesiones plus en la primera, lo que es importante, pues dada la elevada

prevalencia de la MP en orientales, la mayor parte de las publicaciones disponibles están hechas en esas poblaciones, disponiendo menos datos de población caucásica.

Desde la C2 sin plus un 17,4% de los ojos desarrolló NVC miópica+mancha de Fuchs y desde C3 sin plus lo hizo un 33%, lo que evidencia una mayor predisposición a P2+3 al aumentar de categoría (Figura 6). Lo mismo se observa en el estudio de *Ohno Matsui et al*⁽³⁰⁾ (C2: 3,7% vs C3: 20%). En ambas categorías, la edad de aparición de la lesión es similar. Del mismo modo, los ojos en C3 mostraron mayor tendencia a desarrollar P2+3 (NVC+Mancha de Fuchs) que P1 o a evolucionar a categoría superior. Sólo un 4,4% desarrolló lesión P1. En el estudio de *Fang et al*⁽¹⁾ ningún paciente lo hizo. *Hayashi et al*⁽²²⁾ describe, al igual que nuestro estudio y el de *Fang et al*⁽¹⁾, que las estrías de laca tienden a aparecer en etapas más tempranas de maculopatía (C1, C2) y P2+3 en etapas más tardías.

La progresión desde cada categoría a lesión plus o categoría superior disminuyó al aumentar de categoría como se observa en la Figura 6 y Tabla 4, lo contrario a lo que describe *Yan et al*⁽²³⁾. Esto se debe probablemente a que nuestra población al ser más joven que la suya, evoluciona inicialmente desde categorías más bajas. La media de edad de los participantes en el estudio mencionado es casi 10 años mayor a la nuestra. *Hayashi et al*⁽²²⁾ describe una progresión que sigue un patrón similar a *Yan et al*⁽²³⁾ e incluye miopes con ER ≤ -8 , por lo que probablemente el seguimiento se inicia desde estadios más avanzados de la enfermedad. *Fang et al*⁽¹⁾ describe lo mismo y también incluye miopías de ≤ -8 en su estudio. Esta gran importante disparidad entre población asiática y española se puede deber a las diferencias entre los estudios descritas, pero también puede deberse a la diferencia entre estos dos tipos de poblaciones.

Con respecto a los patrones de evolución en todos los estudios analizados (*Fang et al*⁽¹⁾, *Hayashi et al*⁽²²⁾ y *Yan et al*⁽²³⁾), incluyendo el presente, como se ve en la tabla 4, predominan: desarrollo de atrofia difusa desde FO atigrado (C1 a C2), evolución desde atrofia difusa a parcheada (C2 a C3), extensión de atrofia parcheada a compromiso macular (C3 a C4), formación de atrofia parcheada desde estrías de laca y evolución a compromiso macular desde NVC miópica.

En la Figura 5 se observa que la probabilidad de evolucionar en cada categoría aumenta con la edad, igual que lo encontrado por *Fang et al*⁽¹⁾, y este aumento de edad se relaciona no sólo con el aumento de progresión, si no que con una mayor probabilidad de evolucionar a categorías más altas.

En esta población de estudio, en todas las categorías es mayor la probabilidad de evolucionar a lesión plus que a una categoría superior en pacientes jóvenes, pero al aumentar de edad es más probable evolucionar a CS. Cabe destacar que en la C1 los pacientes con lesión P2+3 evolucionan a una categoría superior con menor edad que los pacientes con lesión plus P1. Lo contrario ocurre en la categoría 2. En general, los pacientes con lesión plus evolucionan a categorías superiores con menor edad. En nuestro criterio, estos resultados ponen de manifiesto que en los jóvenes el mayor problema es la aparición de NVC, mientras que en mayores el problema más importante que conduce a la pérdida visual es la atrofia parcheada que acaba afectando al área macular. Estos datos no son comparables con otras series, puesto que en nuestro conocimiento no se han publicado análisis multiestado que evalúen la progresión en función de la edad de la MM.

El hecho de que una peor AV actúe como FP de evolución desde C2 a una categoría superior y como FR de lesión plus desde C3 y FR de evolución a C4 se explica porque probablemente la mayoría de estos pacientes que tienen peor AV se encuentren en estadios avanzados de la enfermedad, y no en C0 ni C1, por lo que evolucionan a la siguiente categoría. Por su parte, el estafiloma macular extenso aumenta la probabilidad de evolucionar a C2, lo que se puede explicar porque su presencia asocia una peor evolución de la enfermedad.

En general, el sexo femenino y un menor ER actúan como FR y FP respectivamente, en todas las categorías. En cambio, se ha visto que tener antecedentes familiares de miopía y una peor AV son factores de mal pronóstico en categorías superiores.

Medrano⁽⁴⁾ *et al*, *Fang et al*⁽¹⁾ y *Yan et al*⁽²³⁾, al igual que en este estudio, describen que ser mujer y la edad aumentan el riesgo de evolucionar a una categoría superior.

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que sea un estudio retrospectivo, lo que puede provocar sesgos al faltar datos en la historia clínica. Además, no hubo una n suficiente para poder realizar un análisis estadístico de la evolución desde la categoría 4. Sin embargo, es un estudio con más de 100 pacientes con un seguimiento de más de 12 años que pueden ser representativos de nuestra población, aunque sesgados posiblemente a tener una mayor tasa de Maculopatía miópica debido al requisito de que debían tener retinografías. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estas retinografías se pueden obtener con bastante frecuencia en pacientes con alta miopía al hacer OCTs de control.

Sería interesante contar con más estudios que realicen análisis multiestado de esta enfermedad, y que además incluyan un mayor n para poder evaluar la progresión de la categoría 4, así como un seguimiento más prolongado e incluyendo pacientes desde la infancia. Es importante fijar una definición de la MP y una clasificación de consenso de la MM que podría ser la del *META-MP study group* o la de *Medrano et al*, pero sería bueno que todos los investigadores usasen la misma para obtener resultados comparables entre las distintas series publicadas. Del mismo modo es conveniente realizar más trabajos que aporten datos sobre las características de la población y el comportamiento de la progresión que son específicas de nuestra población. Así se podría obtener mayor información que oriente sobre el momento en que se deberían establecer intervenciones preventivas o terapéuticas y se podría conocer con mayor exactitud el pronóstico de la maculopatía miópica en nuestros pacientes de raza caucásica.

9. CONCLUSIONES

1a. Respecto a la progresión de la MM en función de la edad, cuanto mayor es la edad, mayor es la probabilidad de transición a una categoría superior. Las lesiones plus se tienden a presentar en pacientes de menor edad. Se observó una mayor progresión en las categorías más bajas. La presencia de lesiones plus aumentó el riesgo de evolución, facilitando la progresión a categorías más altas cuanto menor es la edad.

1b. Los FR de progresión fueron ser mujer, tener antecedentes familiares de miopía y la presencia de estafiloma macular extenso. La disminución en una dioptría de la miopía actuó como FP.

1c. La población española tiene mayor tendencia a desarrollar lesiones plus que la asiática, aunque en ambas se observa un patrón de progresión predominante, desde C1 a C2 (37%), de C2 a C3 (43%), de C3 a C4 (33%), de estrías de laca a C3 (59%) y de NVC miópica a C4 (37,2%). Las lesiones P1 tienden a aparecer en etapas más tempranas de maculopatía, y las lesiones P2+3 lo hacen en etapas más tardías.

2. En este estudio se evidenció una mayor prevalencia de alta miopía en mujeres (69,67%) y de los pacientes que tenían antecedentes familiares de miopía (59,84%). La presencia de atrofia peripapilar y estafiloma se observó en más del 90% de los ojos estudiados. La AV empeoró significativamente tras el seguimiento y en pacientes de mayor edad con alta miopía. Se obtuvo una prevalencia de 62,7% de MM.

3. La presencia de MM, como se ha definido en este estudio, se asocia a mayor grado de miopía y a peor AV. Además, los pacientes con MM tienen mayor edad que los que no tienen MM. Dentro del grupo de MM, la AV es significativamente peor en la C4 respecto a las otras y en lesiones P2+3 que en lesiones P1. Estas mismas características se observan en las series asiáticas analizadas, que además logran demostrar que existen diferencias significativas en la edad entre categorías y lesiones plus en ojos con MM.

4. La AV es significativamente peor en pacientes de mayor edad y también lo es en los que presentan MM en comparación a los que no la desarrollan. Empeora tras el seguimiento, y al aumentar de categoría o tras la aparición de lesiones plus. Es incluso peor en lesiones P2+3 que en lesiones P1.

5a. Respecto a la tasa de progresión en el total de pacientes fue de 32,21 por 1000 ojos-año, siendo mayor en los pacientes con MM, 53,84 por 1000 ojos-año que en los que no tenían MM, 79,18 por 1000 ojos-año.

5b. La tasa de progresión es menor en nuestra población que en la población japonesa⁽¹⁾: 47 por 1000 ojos-año en pacientes con alta miopía y 75,3 por 1000 ojos-año en pacientes con MM. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que ha progresado en este estudio ha sido mayor que el descrito en poblaciones asiáticas y en la población australiana.

6. Se necesitan más estudios similares con n mayores y seguimientos más prolongados incluyendo pacientes desde la infancia en población caucásica para comparar los resultados con la asiática, pero los datos obtenidos en este estudio permiten confirmar que existen diferencias entre nuestra muestra y las asiáticas.

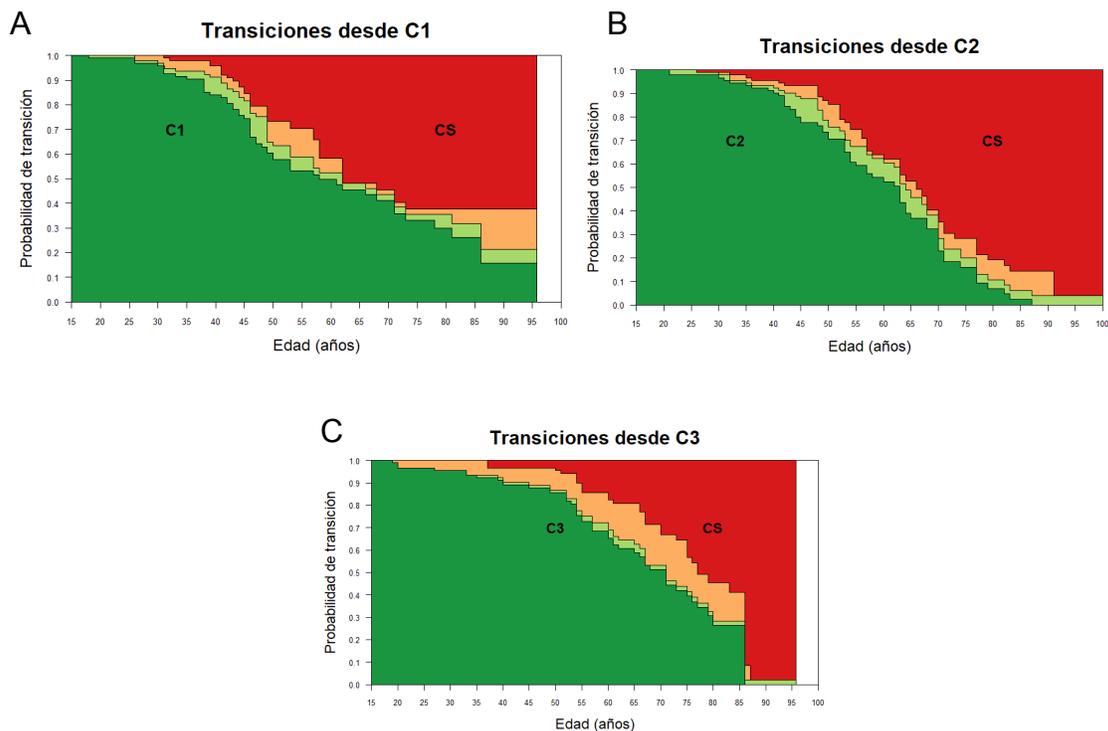
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, et al. Progression of Myopic Maculopathy during 18-Year Follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125:863-77.
2. Modjtahedi BS, Ferris FL, 3rd, Hunter DG, Fong DS. Public Health Burden and Potential Interventions for Myopia. *Ophthalmology*. 2018;125:628-30.
3. Kumar A, Chawla R, Kumawat D, Pillay G. Insight into high myopia and the macula. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65:85-91.
4. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, Garcia-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res*. 2019;69:80-115.
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*. 2016;123:1036-42.
6. Tideman JWL, Polling JR, Jaddoe VVW, Vingerling JR, Klaver CCW. Environmental Risk Factors Can Reduce Axial Length Elongation and Myopia Incidence in 6- to 9-Year-Old Children. *Ophthalmology*. 2019;126:127-36.
7. 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*. 2015;35:465-75.
8. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*. 2002;109:704-11.
9. 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*. 2018;102:855-62.
10. Duke-Elder WS, ed. *Text-book of Ophthalmology*. London: Henry Kimpton; 1949.
11. Curtin BJ, ed. *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*. Philadelphia: Harper & Row, 1985.
12. Montero JA, Ruiz Moreno JM. Maculopatía Miópica. In: Armada FA, Encinas JL, García J, Gómez-Ulla F, Ruiz JM, Vilaplana D, eds. *Patología y Cirugía de la Mácula*. Madrid: MAC LINE, S.L., 2010.
13. Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2018;44:231-47.
14. Chua SY, Sabanayagam C, Cheung YB, Chia A, Valenzuela RK, Tan D, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36:388-94.
15. 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*. 2017;37:477-86.
16. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:289-96.

17. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CM, Saw SM, Verhoeven VJ, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:877-83 e7.
18. Pastore MR, Capuano V, Bruyere E, Miere A, Corbelli E, Querques L, et al. Nine-Year Outcome of Ranibizumab Monotherapy for Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. *Ophthalmologica*. 2018;239:133-42.
19. 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*. 2010;117:1763-8.
20. Schmoor C SM, Finke J, Beyersmann J. . Competing risks and multistate models. *Clin Cancer Res*. 2013;19:12-21.
21. Jabs DA. Improving the reporting of clinical case series. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:900-5.
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*. 2010;117:1595-611, 611 e1-4.
23. 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*. 2018;125:1253-63.
24. Cumberland PM, Bountziouka V, Rahi JS. Impact of varying the definition of myopia on estimates of prevalence and associations with risk factors: time for an approach that serves research, practice and policy. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1407-12.
25. Gozum N, Cakir M, Gucukoglu A, Sezen F. Relationship between retinal lesions and axial length, age and sex in high myopia. *Eur J Ophthalmol*. 1997;7:277-82.
26. Shih YF, Ho TC, Hsiao CK, Lin LL. Visual outcomes for high myopic patients with or without myopic maculopathy: a 10 year follow up study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:546-50.
27. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*. 1992;12:127-33.
28. Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, Lin X, Cheung GC, Gazzard G, et al. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:991-9 e1.
29. 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*. 2018;187:34-42.
30. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:570-3.

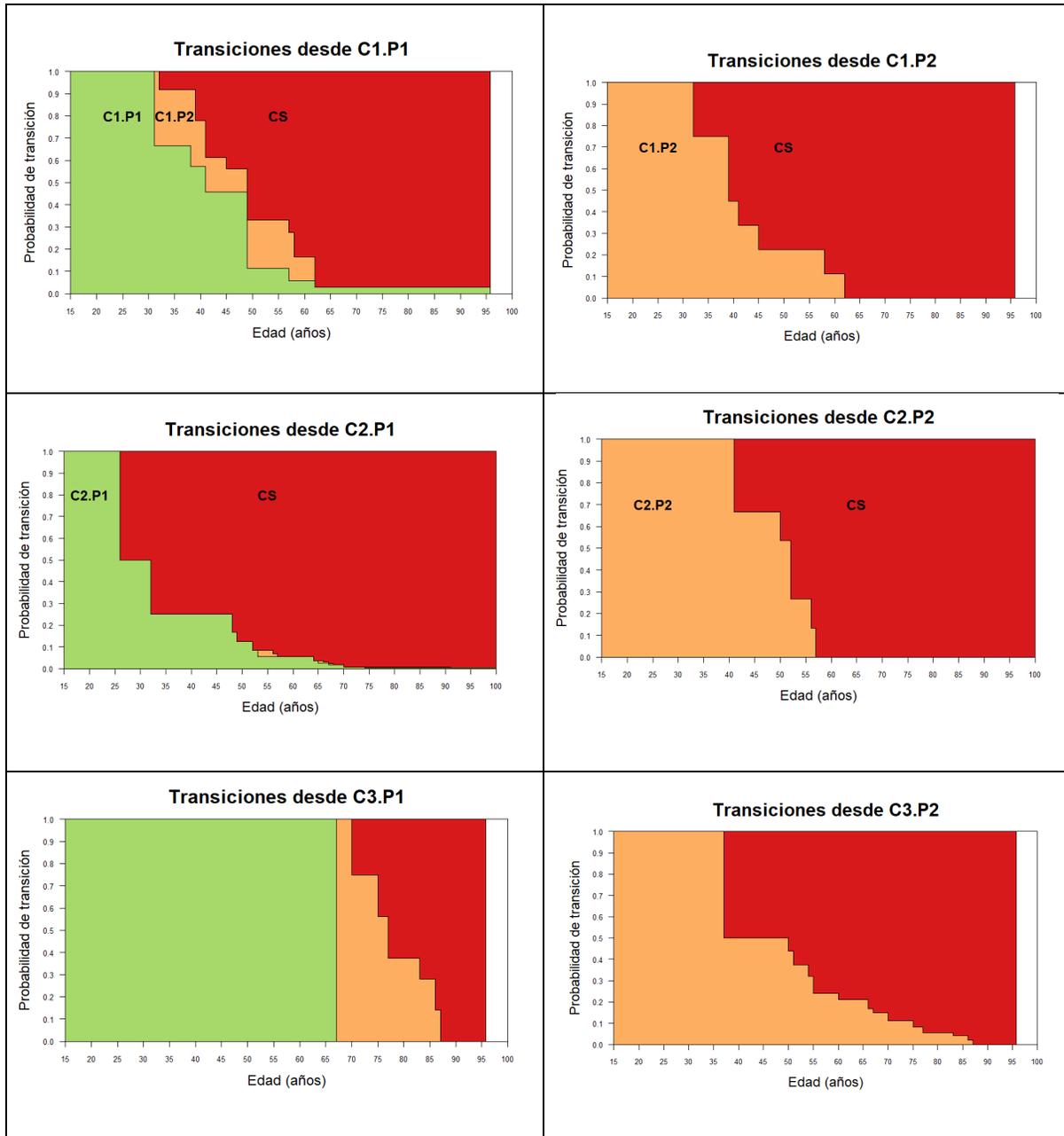
ANEXO 3

FIGURA 7: Gráficos de 3 plots según el estado basal y la probabilidad de evolución a distinta categoría con lesión plus



A: C1 = Categoría 1 (color verde); C1P1 = Categoría 1 + Lesión “plus” 1 (color pistacho); C1P2 = Categoría 1 + Lesión “plus” 2+3 (color naranja); CS = Categoría superior (color rojo).
 B: C2 = Categoría 2 (color verde); C2P1 = Categoría 2 + Lesión “plus” 1 (color pistacho); C2P2 = Categoría 2 + Lesión “plus” 2+3 (color naranja); CS = Categoría superior (color rojo).
 C: C3 = Categoría 3 (color verde); C3P1 = Categoría 3 + Lesión “plus” 1 (color pistacho); C3P2 = Categoría 3 + Lesión “plus” 2+3 (color naranja); CS = Categoría superior (color rojo).
 La distancia entre curvas adyacentes representa la probabilidad de estar en la categoría correspondiente.

FIGURA 8: Gráficos de 2 y 3 plots según el estado basal y la probabilidad de evolución a distinta categoría con lesión plus



C1P1 = Categoría 1 + Lesión “plus” 1 (color pistacho); C1P2 = Categoría 1 + Lesión “plus” 2+3 (color naranja); C2P1 = Categoría 2 + Lesión “plus” 1 (color pistacho); C2P2 = Categoría 2 + Lesión “plus” 2+3 (color naranja); C3P1 = Categoría 3 + Lesión “plus” 1 (color pistacho); C3P2 = Categoría 3 + Lesión “plus” 2+3 (color naranja); CS = Categoría superior (color rojo). La distancia entre curvas adyacentes representa la probabilidad de estar en la categoría correspondiente.