






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona
Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas
Departamento de Cirugía

Características de los agujeros maculares tratados quirúrgicamente con y sin depósitos preoperatorios del epitelio pigmentario de la retina y su valor pronóstico respecto de la recuperación de la retina externa y agudeza visual final

Rodolfo Nicolás Bolados Ugrinovic

Tesis Doctoral, 2020

Directores:

Daniel Velazquez Villoria
Miguel Ángel Zapata Victori
José García-Arumí

Tutor:

Prof. José García-Arumí

Barcelona, 2020

© 2020 Rodolfo Nicolás Bolados Ugrinovic

© 2020 Universitat Autònoma de Barcelona

JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Servicio del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Catedrático de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que RODOLFO BOLADOS UGRINOVIC, Licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología, Máster en patología retino-vascular y tumores retinianos por la Universidad Autónoma de Barcelona; ha trabajado bajo mi dirección, habiendo obtenido y estudiado personalmente el material del trabajo titulado

“CARACTERÍSTICAS DE LOS AGUJEROS MACULARES (AM) TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE CON Y SIN DEPÓSITOS PREOPERATORIOS DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA (EPR) Y SU VALOR PRONÓSTICO RESPECTO DE LA RECUPERACIÓN DE RETINA EXTERNA Y AGUDEZA VISUAL FINAL”

Estudio que termina en el día de la fecha con todo aprovechamiento, habiéndolo revisado el que suscribe y estando conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral

Y para que conste a todos los efectos, firmo la presente en

Barcelona, 13 de septiembre del 2020

DANIEL VELÁZQUEZ VILLORIA, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología del Hospital POVISA departamento de Vítreo-Retina y “Honorary Research Fellow” en Moorfields Eye Hospital (Londres),

CERTIFICA:

Que RODOLFO BOLADOS UGRINOVIC, Licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología, Máster en patología retino-vascular y tumores retinianos por la Universidad Autónoma de Barcelona; ha trabajado bajo mi dirección, en el transcurso del proyecto de Tesis Doctoral titulado

“CARACTERÍSTICAS DE LOS AGUJEROS MACULARES (AM) TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE CON Y SIN DEPÓSITOS PREOPERATORIOS DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA (EPR) Y SU VALOR PRONÓSTICO RESPECTO DE LA RECUPERACIÓN DE RETINA EXTERNA Y AGUDEZA VISUAL FINAL”

Habiendo supervisado personalmente el trabajo efectuado, así como la redacción y presentación de este, considero que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser difundido ante el tribunal designado, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a todos los efectos, firmo la presente en:

Barcelona, 13 de septiembre del 2020

MIGUEL ÁNGEL ZAPATA VICTORI, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón departamento de Vítreo-Retina y Profesor asociado de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que RODOLFO BOLADOS UGRINOVIC, Licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Oftalmología, Máster en patología retino-vascular y tumores retinianos por la Universidad Autónoma de Barcelona; ha trabajado bajo mi dirección, en el transcurso del proyecto de Tesis Doctoral titulado

“CARACTERÍSTICAS DE LOS AGUJEROS MACULARES (AM) TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE CON Y SIN DEPÓSITOS PREOPERATORIOS DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA (EPR) Y SU VALOR PRONÓSTICO RESPECTO DE LA RECUPERACIÓN DE RETINA EXTERNA Y AGUDEZA VISUAL FINAL”

Habiendo supervisado personalmente el trabajo efectuado, así como la redacción y presentación de este, considero que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el tribunal designado, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a todos los efectos, firmo la presente en:

Barcelona, 13 de septiembre del 2020

“Las grandes cosas no se hacen por impulso, sino por una serie de pequeñas cosas reunidas”

Vincent Van Gogh

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José García-Arumí, jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y Catedrático de la Universidad Autónoma de Barcelona, por dirigir y apoyar la realización de este proyecto, por traspasarme ya desde residente su pasión por la Retina, y por ser mi referencia en cuanto al manejo de excelencia de pacientes con patología Vítreo-retiniana.

Al Dr. Daniel Velázquez Villoria por ser además de un pilar fundamental en la realización de esta tesis, un amigo entrañable. Apoyándome desde el principio en la elaboración de los fundamentos de esta tesis doctoral y alentándome con cada paso que daba. Su dedicación ha sido constante realizando la revisión completa de este trabajo.

Al Dr. Miguel Ángel Zapata por su estímulo, orientación, consejo y continuo apoyo a lo largo de mi etapa de formación como residente y en la elaboración de este trabajo.

A los adjuntos de los departamentos de retina de los hospitales Vall d'Hebrón y Bellvitge de Barcelona, quienes no dudaron en apoyar la realización de este trabajo desde el comienzo. Especial mención a quienes me han motivado siempre a seguir en el campo de la investigación clínica; el Dr. Padrón, Dr. Arias y Dr. Caminal.

A los residentes y "fellows" de ambos hospitales, con especial mención a la Dra. María Baradad y Álvaro Fernandez-Vega, por su continua ayuda en la búsqueda y continua monitorización de nuestros pacientes.

Finalmente, a mi esposa, la Dra. Nadine Hahner quien además de ser una excelente mamá de nuestros pequeños Violetta y Leon, me ha apoyado y ayudado en la elaboración de este proyecto desde el comienzo. Gracias sobre todo por su entendimiento y paciencia.

Este proyecto no habría sido posible sin todos vosotros

Mi más sincero agradecimiento a todos

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	17
1. JUSTIFICACIÓN.....	19
2. HIPÓTESIS.....	25
3. OBJETIVOS.....	29
4. INTRODUCCIÓN	33
4. 1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	35
4.1.1 EL AGUJERO MACULAR DE LA RETINA.....	35
4.1.2 HISTORIA	35
4.1.3 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE AGUJEROS MACULARES IDIOPÁTICOS	36
4.1.3.1 Prevalencia	36
4.1.3.2 Incidencia ojo contralateral.....	37
4.1.3.3 Factores de riesgo	37
4.1.3.4 Factores pronósticos de agujeros maculares	38
4.1.4 FISIOPATOLOGÍA DESDE EL DESPRENDIMIENTO DEL VITREO POSTERIOR HASTA LA FORMACIÓN DEL AGUJERO MACULAR	44
4.1.4.1 Tracción Vitreomacular	44
4.1.4.2 Quiste foveal.....	44
4.1.4.3 Contracción del córtex vítreo premacular	45
4.1.4.4 Tomografía de Coherencia Óptica	45
4.1.4.5 Cambios precoces anteriores al desprendimiento del vítreo posterior	55
4.1.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMAGENOLÓGICAS DEL AGUJERO MACULAR.....	56
4.1.5.1 Cambios precoces en tejido foveal (Estadio 0 Agujero macular)	56
4.1.5.2 Agujero macular inminente	58
4.1.5.3 Estadio 2 agujero macular	60
4.1.5.4 Estadio 3 agujero macular	62
4.1.5.5 Estadio 4 agujero macular	63
4.1.6 CLASIFICACIÓN AGUJERO MACULAR.....	64
4.1.6.1 Clasificación del agujero macular según GASS y estudio de tracción vítreo-macular	64
4.1.6.2 Nueva clasificación del agujero macular basada en la tomografía de coherencia óptica.....	65
4.1.7 AGUJERO MACULAR Y MEMBRANA EPIRETINIANA	69
4.1.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	69
4.1.8.1 Agujeros maculares lamelares.....	69
4.1.8.2 Pseudo- Agujero Macular (PAM)	71
4.1.8.3 Otras imágenes redondeadas foveolares	71
4.1.9 AGUJERO MACULAR NO IDIOPÁTICO O SECUNDARIO	72
4.1.9.1 Trauma orbitario y alta miopía	72
4.1.9.2 Alta miopía	73
4.2 CIRUGÍA DEL AGUJERO MACULAR	73
4.2.1 ELIMINACIÓN DE TRACCIÓN VÍTREA EN LOS BORDES DEL AGUJERO MACULAR	73
4.2.3 PROCESO DE CURACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA.....	74
4.2.4 PRINCIPIOS Y TÉCNICAS DE LA CIRUGÍA DEL AGUJERO MACULAR.....	75
4.2.4.1 Desprendimiento del Vítreo Posterior	75
4.2.4.2 Vitrectomía extensa	75
4.2.4.3 Pelado de la Membrana Epirretiniana.....	76
4.2.4.4 Pelado de la Membrana Limitante Interna.....	76
4.2.4.5 Colorantes	77

4.2.4.6 Tipos tamponadores utilizados.....	78
4.2.4.7 Uso de adyuvantes en la curación.....	79
4.2.4.8 Complicaciones postoperatorias.....	80
4.2.4.9 Posicionamiento Postoperatorio.....	80
4.3 RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DEL AGUJERO MACULAR	81
4.3.1 RESULTADOS ANATÓMICOS.....	81
4.3.2 RESULTADOS DE ACUERDO CON EL TAMAÑO DEL AGUJERO	81
4.3.3 RESULTADOS SEGÚN EL PELADO DE LA MEMBRANA LIMITANTE INTERNA.....	82
4.3.4 RESULTADOS SEGÚN EL POSICIONAMIENTO POSTOPERATORIO.....	83
4.4 DISEÑO DE LAS TABLAS DE AGUDEZA VISUAL	84
4.5 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	87
4.5.1 DESPREDIMIENTO DE RETINA	87
4.5.2 CATARATAS	88
4.5.3 DEFECTOS DEL CAMPO VISUAL (CV).....	88
4.5.4 AGUJERO MACULARES REABIERTOS	89
4.6 VITREOLISIS: UN TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO EN EL AGUJERO MACULAR.....	89
5.MATERIAL Y MÉTODO	92
5.1 MATERIAL	94
5.1.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y PACIENTES	94
5.1.1.1 Criterios de Inclusión	95
5.1.1.2 Criterios de Exclusión	95
5.1.2 ANAMNESIS.....	96
5.1.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	97
5.1.3.1 Agudeza Visual y Refracción.....	97
5.1.3.2 Exploración Oftalmológica pre y post operatoria.....	98
5.1.3.3 Tomografía de Coherencia Óptica.....	99
5.1.3.3.A OCT preoperatorio.....	102
5.1.3.3.B OCT postoperatorio	105
5.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA	108
5.2.1 PREPARACIÓN PREOPERATORIA	108
5.2.2 ANESTESIA	108
5.2.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	109
5.2.4 TRATAMIENTO POSTOPERATORIO.....	112
5.2.5 EXPLORACIONES POSTOPERATORIAS.....	112
5.3 ANÁLISIS POSTOPERATORIO CUALITATIVO DE LA RETINA EXTERNA	113
5.3.1 VALORACIÓN DE LA VELOCIDAD DE RESTAURACIÓN DE LAS LÍNEAS HIPERREFLECTIVAS EN RETINA EXTERNA.....	113
5.4 ESTADÍSTICA.....	114
6. RESULTADOS	117
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:	119
6.1.1 SEXO	119
6.1.2 EDAD	120
6.1.4 ESTADO DEL CRISTALINO.....	121
6.2 RESULTADOS PREOPERATORIO.....	123
6.2.1 CLASIFICACIÓN DEL AGUJERO MACULAR.....	123
6.2.1.1 Tamaño del agujero macular.....	123
6.2.1.2 Clasificación agujero macular según Gass	124
6.2.2 OCT PREOPERATORIO	125

6.2.2.1 Valores preoperatorios agujero macular: Base-Altura-Diámetro mínimo	125
6.2.2.2 Depósitos del epitelio pigmentario de la retina en la base del agujero macular	126
6.3 RESULTADOS QUIRÚRGICOS	128
6.3.1 TIPO DE CIRUGÍA	128
6.3.2 TAMPONADORES	128
6.3.3 COMPLICACIONES	129
6.4 RESULTADOS POSTOPERATORIOS.....	129
6.4.1 OCT POSTOPERATORIO	129
6.4.2 AGUDEZA VISUAL POSTOPERATORIA (LogMAR)	130
6.4.3 GROSOR RETINIANO Y COROIDEO.....	131
6.4.4 RECUPERACIÓN DE RETINA EXTERNA A LOS 3 Y 6 MESES.....	133
6.5 ESTADÍSTICA INFERENCIAL: PRUEBA DE HIPÓTESIS.....	137
6.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS	138
6.5.2 VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	141
6.5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	146
6.5.4 VELOCIDAD DE REGENERACIÓN DE FOTORRECEPTORES	148
7. DISCUSIÓN.....	151
7.1 RESPECTO DEL DISEÑO, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES	153
7.2 RESPECTO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	153
7.3 RESPECTO DE LOS HALLAZGOS DEL OCT Y LA FUNCIÓN VISUAL.....	155
7. 4. LIMITACIONES	166
8. CONCLUSIONES.....	169
9. BIBLIOGRAFÍA.....	173

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AM	Agujero macular idiopático
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
MLI	Membrana limitante interna
MLE	Membrana limitante externa
EZ	Zona de los elipsoides
VPP	Vitrectomía pars plana
OCT-SS	Tomografía de coherencia óptica de barrido
OCT-SD	Tomografía de coherencia óptica dominio tiempo
DVP	Desprendimiento del vítreo posterior
PSF	Pseudofaquia
FACO	Facoemulsificación de la catarata
Sin D-EPR	Sin depósitos del epitelio pigmentario de la retina
Con D-EPR	Con depósitos del epitelio pigmentario de la retina
BCVA	Mejor agudeza visual
TVM	Tracción vítreo-macular
DR	Desprendimiento de retina
IAM	Índice agujero macular
AML	Agujero macular lamelar
MER	Membrana epirretiniana

1. JUSTIFICACIÓN



1. JUSTIFICACIÓN

El Agujero Macular (AM) es una de las principales patologías retinianas quirúrgicas que pueden cursar con la pérdida permanente de la agudeza visual si no se trata de manera oportuna. Durante los últimos años los avances en la cirugía vitreoretiniana y las mejoras en la tecnología de "screening" mediante principalmente la incorporación de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), han permitido mejorar el pronóstico visual en estos pacientes. Importantes progresos en las técnicas quirúrgicas, especialmente a partir de la incorporación de nuevos vitreotomos de alta velocidad de corte, mejoras en la fluídica y la introducción de nuevos dispositivos valvulados de microcirugía ("*Small Gauge Vitrectomy*"), han permitido lograr un cierre anatómico en > 85% de los casos en la primera cirugía. A pesar de la elevada tasa de éxito de cierre quirúrgico postoperatoria la agudeza visual sigue siendo poco predecible y muy variable según las series consultadas.^{1,2} El principal parámetro estudiado como representante de la función visual es la agudeza visual.

La pérdida de la visión central se supone secundaria al daño funcional de los fotorreceptores en la zona foveolar.¹ Numerosos estudios han intentado encontrar los factores clínicos condicionantes del grado de recuperación funcional, siendo los más ampliamente aceptados la agudeza visual preoperatoria y la cronicidad del agujero macular, interpretada principalmente como cambios a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) en la fundoscopia.³ Otros factores implicados son el tamaño, el Índice Agujero Macular (IAM: altura/diámetro de la base); definido como la relación entre la tracción antero-posterior y el diámetro de la base (tracción tangencial), diámetro de la base y mínimo; y altura de los bordes.^{4,5} La edad y el estado refractivo son factores involucrados en el pronóstico visual, de tal forma, que

pacientes menores de 65 años y emétopes tienen mayor probabilidad de una recuperación funcional completa.

Los avances en la tomografía de coherencia óptica (OCT) con el uso de nuevas modalidades tipo EDI ("Enhanced Deep Imaging") en tomógrafos de dominio espectral (SD), además de la reciente incorporación de tecnología de elevada longitud de onda de 1050 nm, "Swept Source" (OCT-SS), han permitido mayor penetrancia en los tejidos y una mejor caracterización de la retina externa en estos pacientes.⁶⁻⁹ Es así, como con esta tecnología de alta resolución puede acercarnos a los cambios anátomo-patológicos que se producen en el centro de la fovea, ya que permite obtener imágenes con resolución de 3 a 5 micras, así como la cuantificación de los diámetros del AM y caracterización de la presencia, ausencia ó alteraciones de la retina externa nunca estudiada. Diferentes trabajos, han reflejado la utilidad del OCT en el AM tratado con Vitrectomía.¹⁰⁻¹³ Existen, por tanto, nuevos factores pronósticos OCTs dependientes tales como la indemnidad de las líneas hiperreflectivas de la retina externa,¹⁴ la presencia de tejido hiperreflectivo en la retina neurosensorial postoperatoria en el centro del agujero macular, catalogado como tejido glial.¹⁵ Estos nuevos parámetros pretenden ayudar al clínico a valorar de mejor manera el pronóstico funcional postoperatorio, debido a la no siempre existe correspondencia entre el éxito quirúrgico y la agudeza visual postoperatoria.

La principal justificación de nuestro estudio es la de tratar de determinar un nuevo factor preoperatorio respecto de la imagen obtenida con OCT-SS, a nivel de la base del agujero macular, que nos aporte valor pronóstico respecto del cierre del agujero macular y de la agudeza visual postoperatoria.

Cuando se realiza la Vitrectomía vía pars plana para el tratamiento quirúrgico del AM es imperativo el desarrollo de un desprendimiento vítreo posterior

(DVP), pelado de la Membrana Limitante Interna (MLI) y el uso de un agente tamponador al final de la cirugía para eliminar las fuerzas de tracción anteroposterior y tangencial, que son fisiopatológicamente las causantes de esta enfermedad. Además, el uso de gas y el posicionamiento en decúbito prono permite el aislamiento de la zona foveal de líquido; permitiendo de esta forma una correcta reestructuración de la retina.¹⁶ No existe consenso respecto del gas tamponador a utilizar, ni de la cantidad de días empleados en reposo en decúbito prono según las diferentes series.

Los sorprendentes avances en tecnología de imagen retiniana hacen prever que finalmente se podrá caracterizar cada AM preoperatoriamente y valorar su recuperación postoperatoria basándose principalmente en el estudio anatómo-patológico valorable con la tecnología OCT.

2. HIPÓTESIS



2. HIPÓTESIS

En este trabajo de investigación se plantean las siguientes hipótesis:

- a. La tomografía de coherencia óptica swept-source (OCT SS) es una modalidad de diagnóstico por imagen que permite estudiar con gran detalle y de forma cuantitativa y cualitativa la anatomía retiniana en los casos de agujero macular; tanto en el periodo preoperatorio como en el postoperatorio.
- b. El análisis cuantitativo y cualitativo de la anatomía foveal mediante OCT SS en el periodo preoperatorio permitiría identificar determinados parámetros que guarden correlación con la función visual final de los pacientes intervenidos de agujero macular.
- c. La detección de anomalías hiperreflectivas e irregulares sobre el epitelio pigmentario de la retina (también denominados depósitos del EPR) en la base del agujero macular mediante la tomografía de coherencia óptica Swept-Source en el periodo preoperatorio podría caracterizar aquellos casos de peor recuperación funcional a pesar de realizar una cirugía anatómicamente exitosa.

3. OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

1. Determinar si la presencia de depósitos de EPR en el periodo preoperatorio guarda relación con el tamaño del agujero macular.
2. Determinar si la presencia de depósitos de EPR en el periodo preoperatorio guarda relación con la restauración estructural de la anatomía foveal en el postoperatorio de pacientes intervenidos de agujero macular.
3. Determinar si la presencia de depósitos de EPR en el periodo preoperatorio guarda relación con la recuperación funcional de pacientes intervenidos de agujero macular.
4. Evaluar la relevancia clínica del examen mediante OCT SS preoperatorio como factor pronóstico de la recuperación funcional en pacientes intervenidos de agujero macular.

4. INTRODUCCIÓN



4. INTRODUCCIÓN

4. 1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

4.1.1 EL AGUJERO MACULAR DE LA RETINA

El agujero macular (AM) es una apertura del espesor completo de la retina neurosensorial que se desarrolla en la fovea. En la mayoría de los casos es idiopático, debido a la adherencia y tracción anormal vitreofoveal. El rol del córtex vítreo en la patogénesis del AM se comprende con las observaciones biomicroscópicas desarrolladas por JD Gass.¹⁷ La aparición de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) mostraba el desprendimiento parcial del la hialoides posterior, permitiendo reforzar la idea de una tracción anormal vitreofoveal. La aparición de OCT "Spectral Domain" (SD) aportaba más detalles respecto de los cambios iniciales inducidos por la tracción vitreofoveal. Los AM han sido descritos desde el siglo XIX, sin embargo, no fueron ampliamente estudiados hasta que Kelly y Wendel¹⁸ demostraron que con la cirugía de Vitrectomía Pars Plana (VPP) combinada con desprendimiento del córtex vítreo e intercambio fluido-gas se lograban cerrar la gran mayoría de AM. El éxito de esta cirugía fue gradualmente incrementando con el paso de los años, y actualmente es una de las cirugías más exitosas vitreoretiniana.

4.1.2 HISTORIA

El agujero macular fue descrito por primera vez en 1869 por Knapp¹⁹ secundario a un trauma ocular. Noyes²⁰ (1871) describió detalles oftalmoscópicos en un caso traumático, y Ogilve (1900) fue el primero en utilizar el término: "agujero en la mácula".²¹ A principios de siglo XX, Kuhnt²²

(1900) y Coats²³ (1907) sugirieron que el origen del AM era degenerativo, sin embargo, fue Zeeman²⁴ (1912) y Lister²⁵ (1924) los primeros que atribuyeron el origen de esta patología a la tracción vitreoretiniana. La historia moderna del agujero macular comenzó con J.D. Gass quien propuso un sistema de estadiaje desde la simple adherencia del córtex vítreo hasta el AM de espesor completo basado en las observaciones biomicroscópicas.²⁶⁻²⁸ Kelly y Wendel¹⁸ desarrollaron por primera vez con éxito la cirugía del AM; y Hee y Puliafito,⁷ fueron los primeros en describir el agujero macular a partir de OCT.^{29,30}

4.1.3 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE AGUJEROS MACULARES IDIOPÁTICOS

4.1.3.1 Prevalencia

La prevalencia de AM reportados en la literatura varía ampliamente. Fue de 3.3/1000 en el "Baltimore Eye Study";³¹ 0.2 /1000 en el "Blue Mountains Study";³² 0.9/1000 en el "Beijing study"³³ y 1.7/1000 en un estudio en el sur de India.³⁴ En el "Beaver Dam study", la prevalencia fue de 2.9/1000 citado por McCannel et al.³⁵ La incidencia del AM fue estudiada en Minnesota (USA) y han encontrado que ocurre en 7.8 personas de cada 100000 habitantes/ año, con una ratio entre mujeres y hombres de 3.3:1. EL AM fue bilateral en el 11.7% de los pacientes.³⁵

4.1.3.2 Incidencia ojo contralateral

La incidencia de AM Bilaterales varía entre un 5-16%. Akiba y col ³⁶ (1992), encontraron que en un 16.6% de los pacientes tuvieron un AM en el ojo contralateral y que la proporción aumentaba hasta el 36.8% cuando el ojo contralateral presentaba un “quiste o punto central amarillo” en la fundoscopia. No se presentaron AM cuando el desprendimiento del vítreo fue total. En un estudio retrospectivo por Lewis y col, ³⁷ la incidencia fue de 13% en 4 años. Otro estudio prospectivo por Ezra y col. ³⁸ mostró una prevalencia de 15.6% en 5 años. En 2004, Chan y col ³⁹ propusieron el concepto de estadio 0 para referirse al AM en ojo contralateral con perfil macular normal en el OCT, pero con una hialoides posterior aún adherida al centro de la fovea. En su estudio prospectivo de 94 ojos contralaterales, AM sólo se presentaron en el 4.5% de los casos sin visible adherencia vitreofoveal y 42% de los casos con AM estadio 0. Sin embargo, Chan y col, tuvieron sus limitaciones debido a que la calidad de imagen de la retina interna en el OCT no estaba suficientemente desarrollada como para asegurar la no adherencia vitreofoveal. En el 2011, Takahashi y col. ⁴⁰ seleccionaron 42 ojos contralaterales con adherencia vitreofoveal (AVF) de 176 pacientes con AM y los examinaron mediante OCT3. AM se presentó en el 11.9% de estos ojos durante un seguimiento de 5 años.

4.1.3.3 Factores de riesgo

La edad ≥ 65 años y sexo femenino, fueron los únicos dos factores de riesgo sistémicos relevantes identificados. Muchos autores encontraron estos factores entre el 67-72% de los casos de AM. ⁴¹⁻⁴³

4.1.3.4 Factores pronósticos de agujeros maculares

El cierre quirúrgico del AM no siempre significa una buena agudeza visual postoperatoria, por lo tanto; se ha puesto énfasis en determinar la geometría preoperatoria del agujero macular, tratando de inferir no sólo el éxito de cierre quirúrgico, sino también las características en el OCT que hacen peor el pronóstico visual final.³⁰ AM de mayor tamaño de base ensombrecen el pronóstico visual final. IP y col,⁴⁴ obtuvieron cierres en el 92% de AM < 400 micras, mientras que bajaba al 56% en aquellos de > 400 micras. Kusuhara y col estudiaron el "índice AM" (IAM), definido por la relación entre la tracción anteroposterior y el diámetro de la base (tracción tangencial) encontrando que era un buen elemento para predecir el resultado funcional postquirúrgico. Ojos con IAM > 0,5 obtenían mejores AV que ojos bajo 0,5.⁵

Haritoglou y col. estudiaron la correlación entre la AV postoperatoria y los diámetros de la base, diámetro mínimo, altura y el factor de forma, encontrando significación estadísticamente negativa con el diámetro de la base y la altura, y mala correlación con el factor de forma del AM; cuestionando que este último tuviera validez como factor predictivo.¹² Ullrich y Haritoglou⁴ encuentran una correlación débil entre la AV postoperatoria y el factor de forma del AM. Por el contrario, Kusuhara encuentra que sólo el IAM tiene correlación significativa con la visión postoperatoria. El IAM factor de forma del AM representan prácticamente lo mismo.⁵

Además del IAM definido por Kusuhara, se pueden calcular dos nuevos índices (Sociedad Española de Retina y Vítreo, SERV) con las tres medidas que podemos obtener del AM como son: el diámetro mínimo, la altura de los bordes y el diámetro de la base en el preoperatorio. El Índice de los diámetros (ID: diámetro mínimo/diámetro de la base) que podría indicar la intensidad de la tracción tangencial ocasionada por la proliferación glial (el diámetro mínimo

se relaciona con esta tracción y es igual a la base del AM cuando es máxima) y el Índice de tracción (IT: altura/diámetro mínimo) que indicaría la relación entre la hidratación/tracción anteroposterior y la tangencial.

Encontraron una correlación negativa entre la AV postoperatoria y el diámetro mínimo y el diámetro de la base, encontrando mejores visiones en pacientes con valores altos de ID ($p=0,04$) y IAM ($p=0,03$), pero no con IT ($p=0,91$). El estudio con la curva ROC ($p=0,05$) para determinar factores pronósticos validos fue significativo solamente para el diámetro mínimo y el ID, indicando que ambos parámetros pueden ser usados como factores pronósticos. Podemos establecer un buen pronóstico si el diámetro mínimo es menor de 311 micras y el ID mayor de 1,4. Ambos tiene buena especificidad y una aceptable sensibilidad.⁴⁵ Ullrich también encontró buena correlación con el diámetro mínimo.⁴

De acuerdo con los resultados publicados hasta la fecha el diámetro mínimo es el mejor dato que podemos emplear en el estudio preoperatorio del AM con OCT como factor pronóstico, encontrando disparidad entre los resultados publicados por los diferentes autores sobre los demás factores analizados.

La resolución axial del OCT "*Time-Domain*" (TD) de 10 micras no identifica bien la reflexión de la línea de unión entre el segmento interno (IS) y el segmento externo (OS) de los fotorreceptores o de la membrana limitante externa (MLE). Por el contrario, los sistemas OCT "*Spectral-Domain*" y "*Swept Source*" (con resolución de 5-6 micras) permiten identificar con claridad estas estructuras de la retina externa.

Ni el grosor foveal ni su morfología han demostrado tener una buena correlación con la AV postoperatoria, por lo que su estudio se ha abandonado

en este aspecto; pero, por el contrario, otros estudios han descrito una buena correlación entre la AV postoperatoria y la integridad de la unión IS/OS de los fotorreceptores (actual Zona Elipsoides=ZE).⁴⁶

Un estudio inicial con OCT TD y posteriormente otros estudios con OCT SD y SS establecieron esta correlación, de manera que cuando se obtenía una reconstitución completa en el estudio con OCT de la línea de unión IS/OS de los fotorreceptores el paciente obtenía buena agudeza visual postoperatoria y lo contrario, cuando no se reconstituía esta línea la visión era pobre.^{47,48} La alta resolución con OCT SD y SS permite estudiar las características microestructurales de la retina y establecer una correlación entre la integridad de los fotorreceptores y la AV tras el cierre quirúrgico del AM.^{49,50}

Estos estudios emplearon como base de determinación de la integridad de la capa de los fotorreceptores, la restauración a nivel de la línea de unión IS/OS de los fotorreceptores.

Por el contrario, otro estudio posterior no encontró esta correlación. El estudio de la integridad de la línea de unión IS/OS no puede ser asociado siempre con el daño y por lo tanto con la AV postoperatoria, ya que la integridad de la línea de reflexión de la unión IS/OS destacaría el estado de los fotorreceptores en el momento del examen, pero no la supervivencia de la célula, que es más crítico para predecir la recuperación visual. Esto podría explicar los diferentes resultados descritos con OCT SD en la predicción de la AV.⁴⁸⁻⁵⁰

La línea de reflexión de la MLE se identifica de manera fácil en el OCT SD y SS, la cual representa el límite entre la capa nuclear externa y el mioide del segmento interno de los fotorreceptores, podría ser un buen parámetro para evaluar el grado de cambios microestructurales de la capa de fotorreceptores.

En un estudio realizado por Wakabayashi y col, en el que establecen tres grupos según los hallazgos obtenidos en el estudio con OCT en el postoperatorio de AM con MLE y línea IS/OS íntegra (Grupo A), MLE íntegra y no íntegra en la línea de unión IS/OS (Grupo B) y grupo C con ambas líneas no íntegras, encuentran que aunque la AV en el preoperatorio no se diferenciara significativamente entre los tres grupos ($P=0,137$), la AV a los 3 meses eran mejor significativamente en los grupos A y B, ambos con MLE íntegra, respecto del grupo C.¹⁴ Por el contrario, entre los Grupos A y B la diferencia no era significativa. Estos resultados sugieren a los autores que es la integridad de la MLE a nivel de la fóvea es el parámetro que mejor se correlaciona con la agudeza visual final postoperatoria; mejor que la línea de la línea IS/OS. En un trabajo realizado en España se obtuvieron similares resultados, indicando que el principal predictor de AV postoperatoria era la reconstitución de la MLE.⁵¹

Una publicación posterior de un estudio al respecto, correlaciona la segunda banda hiperreflectiva obtenida en la OCT (denominada previamente como IS/OS) con la porción elipsoide de los segmentos internos de los fotorreceptores.⁸ Spaide y Curcio han descrito la correspondencia de la anatomía de la retina externa tal y como se “ve” en la SD-OCT con estudios anatomopatológicos. De las cuatro líneas o bandas hiperreflectivas que se pueden obtener en la exploración con SD-OCT al estudiar la retina externa, los autores confirman que la banda más interna y la más externa corresponden con la membrana limitante externa (MLE) y con el Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) como se consideraba hasta la fecha, Sin embargo, la segunda línea previamente atribuida a la unión de los segmentos internos con los segmentos externos de los fotorreceptores, denominada IS/OS, parece corresponder con los elipsoides de los segmentos internos (ESI), conteniendo

las mitocondrias y responsable de la fuente de energía de la célula. De igual manera la tercera banda parece corresponder a los procesos apicales del EPR. Si este estudio es confirmado por otros autores, añadiría mayor evidencia al papel en la clínica de esta segunda banda ESI y tendría mas justificación que su ausencia, que implicaría la falta de fuente energética de la célula, implicase peor función visual y viceversa.

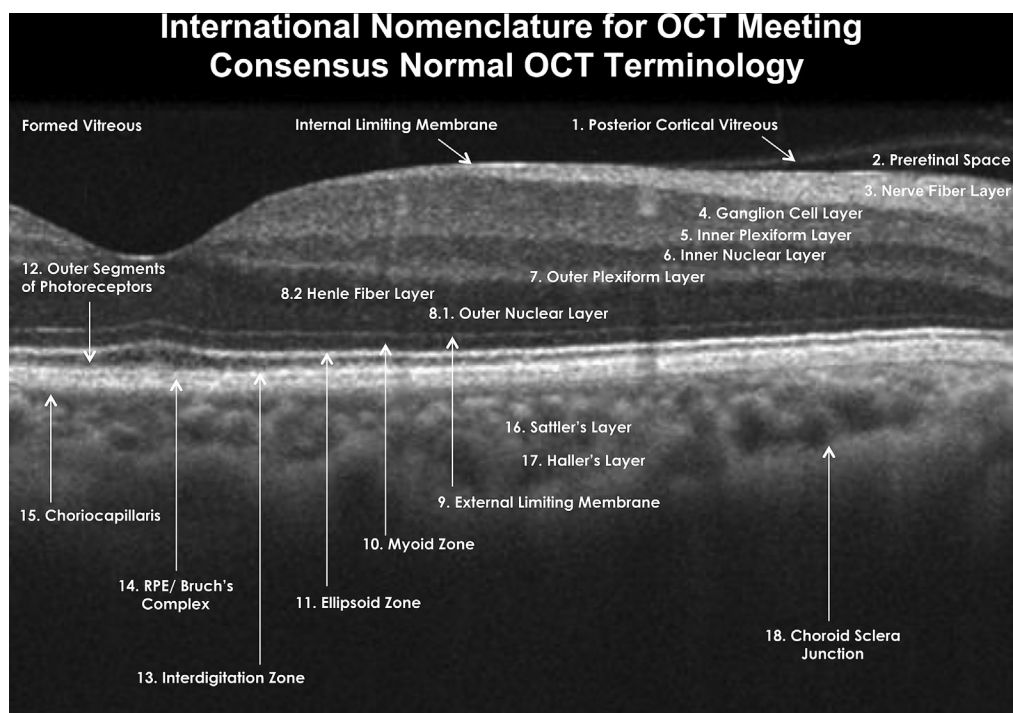


Figura 1. Consenso de líneas hiperreflectivas a partir de imágenes obtenidas en OCT. Según la publicación de Staurenghi y col.⁵² las 4 líneas hiperreflectivas corresponderían de anterior a posterior en: 1. MLE, 2. Zona elipsoides, 3. Zona de interdigitación, 4. EPR/membrana de Bruch.⁵²

Finalmente, recientemente se ha realizado un estudio anatomopatológico utilizando técnicas de inmunohistoquímica para finalmente poder demostrar de forma fidedigna a que corresponde cada línea observada "in vivo" a través de técnicas OCT; con respecto a análisis "in vitro".⁵³ Resumiendo las 4 líneas involucradas en retina externa hiperreflectivas serían las siguientes:

1. Membrana Limitante Externa (MLE): Integrado por las células de Müller con microvilli.
2. Zona Elipsoides (EZ)
3. Células del epitelio Pigmentario de la Retina (EPR): Corresponden a fagosomas.
4. Células del EPR: Corresponden a mitocondrias del EPR

Por otro lado, se encontró que el diámetro mínimo preoperatorio no sólo se correlaciona con la AV final sino también con la restauración postoperatoria de la línea MLE. De manear similar el diámetro de la base del AM se correlaciona con la AV final y la restauración de la línea ESI (Capa Elipsoides).⁵⁴

Con respecto a las líneas hiperreflectivas del AM postoperatorias podemos concluir según los datos publicados en la literatura^{8,14,51,54} que: la reconstrucción de la línea Elipsoides es un factor pronóstico de buena agudeza visual en el postoperatorio de la cirugía del AM, que el diámetro de la base del AM y el diámetro mínimo están inversamente correlacionados con el resultado visual final y; que la recuperación postoperatoria de la MLE se asocia a un menor diámetro mínimo preoperatorio y la de la línea Elipsoides con un menor diámetro de la base. Parece ser que la recuperación de los elipsoides no puede ser posible sin una recuperación previa de la MLE, considerando que está formada por complejos de unión de las membranas celulares de células de la glía, células de Müller y fotorreceptores; por lo tanto, cumple un rol crucial en la recuperación anatómica, permitiendo el cierre del AM con la consiguiente recuperación del complejo MLE-Elipsoides. Dos estudios recientes realizados por Baba y Reibaldi,^{55,56} parecen señalar la asociación entre “depósitos hiperreflectivos” sobre el EPR en el preoperatorio del AM y la imposibilidad de la regeneración de la retina externa en el

postoperatorio del AM; obteniendo peores agudezas visuales postoperatorias.

4.1.4 FISIOPATOLOGÍA DESDE EL DESPRENDIMIENTO DEL VITREO POSTERIOR HASTA LA FORMACIÓN DEL AGUJERO MACULAR

4.1.4.1 Tracción Vitreomacular

La tracción vitreomacular (TVM) ha sido siempre la causa fisiopatológica probable del AM, sin embargo, no ha sido hasta el descubrimiento del OCT que se ha visualizado con mayor detalle de forma rutinaria la interfaz vitreomacular. En 1952 Grignolo proveía evidencia histológica de la fuerte adherencia vitreomacular en la fóvea.⁵⁷ Las observaciones biomicroscópicas del opérculo también hacían pensar en la fuerte adherencia vitreomacular y en la tracción anteroposterior que probablemente sería la causa del AM⁴³.

4.1.4.2 Quiste foveal

La existencia de un quiste foveal en el ojo contralateral de un paciente con AM fue demostrado histológicamente por Kornzweig⁵⁸ en 1950 y Frangieh⁵⁹ en 1981. Posteriormente Bronstein⁶⁰ y McDonnell analizaron ojos contralaterales en AM concluyendo que los quistes maculares idiopáticos en ojos contralaterales y AM, son parte del mismo desorden; y describieron el rol importante del cuerpo vítreo en su formación. Kishi y col.⁶¹, utilizando un escáner oftalmoscopio láser dedujeron en 1995 que la formación quística foveal se debía a la tracción vítrea, que se constituía en el "Primer paso" en la formación del AM. En 1998, Folk y col.⁶², utilizaron la fotografía en lámpara de hendidura para demostrar la existencia de un quiste foveal en ojo contralateral, considerando esta condición como pre-AM. Esto último fue confirmado en el mismo año por Hee y Puliafito, utilizando OCT demostraron por primera vez,

que el córtex vítreo se mantenía adherido al techo de un quiste foveal. El quiste foveal aparecía entonces como un cambio inicial en la estructura foveal que predisponía con elevado riesgo a la formación de un AM.^{6,63}

4.1.4.3 Contracción del córtex vítreo premacular

En 1988, Gass reviso los hallazgos biomicroscópicos del AM y propuso una nueva interpretación respecto del córtex vítreo en la patogénesis del AM. Nació así, los estadios del AM que iban desde una simple adherencia foveal, hasta el AM de espesor completo. El proceso de formación del AM fue dividido en 4 estadios clínicos, los cuales son usados actualmente, a pesar de los cambios en su interpretación debido al nacimiento del OCT. Finalmente, Gass propuso un abordaje quirúrgico que consistía en la disección inicial de la hialoides posterior de estos pacientes tratando de evitar la formación de un agujero macular de espesor completo.¹⁷

4.1.4.4 Tomografía de Coherencia Óptica

Desde la introducción del primer OCT el año 1991 las consultas de oftalmología han experimentado un cambio sustancial en el estudio de las diferentes patologías; especialmente la retina. Esta nueva tecnología ha permitido el análisis de tejidos biológicos de forma no invasiva con elevado detalle, combinando resolución axial (1-10 micras) y penetración (1-2 mm). El funcionamiento de la OCT es similar al del ecógrafo, con la diferencia de que en aquel se utiliza luz en lugar de ondas acústicas.

La OCT es especialmente útil en oftalmología, dada la facilidad con que la luz alcanza las estructuras oculares en el segmento anterior y posterior. La ventaja en su aplicación en oftalmología es que la luz incide de forma directa sobre el tejido, sin la necesidad de utilizar un transductor. Para ello se precisa un medio

óptico suficientemente transparente que permita obtener una señal detectable. Es una prueba de no contacto en la que el paciente debe mirar un punto de fijación externo o interno.

Como se mencionó anteriormente, el funcionamiento de la OCT es similar al del ecógrafo. La diferencia está en el tipo de onda empleada en la exploración. En la ecografía se utilizan los ultrasonidos para poder visualizar las estructuras intraoculares y medir las distancias entre ellas. Por el contrario, las técnicas ópticas de imagen como la OCT se basan en la utilización de la luz, lo que permite obtener una resolución de las imágenes 10 veces superior a las ecográficas. La desventaja principal de este tipo de técnica es que la luz se refleja o es absorbida casi en su totalidad por la mayoría de los tejidos biológicos. Por lo tanto, la OCT se limita a los órganos accesibles ópticamente. La OCT representa un método ideal en oftalmología dado el fácil acceso de la luz al ojo. Además, para su empleo no es imprescindible el contacto directo con el globo ocular, lo cual le proporciona una ventaja adicional.

La OCT se basa en el interferómetro de Michelson y la interferometría está basada en un principio análogo al de la ultrasonografía, pero que sustituye las ondas acústicas por haces de luz. Hay que recordar que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, siendo esta diferencia la que permite medir estructuras y distancias en la escala de hasta 10 micras (en contraste con la escala de 100 micras característica del ultrasonido).

En OCT, un rayo de luz es dirigido al tejido del cual se debe obtener la imagen y la estructura interna es medida de forma no invasiva, midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras. Se consigue realizando

medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas. La información final es mostrada como una imagen topográfica bidimensional.

El principio de interferometría de baja coherencia en el que se basa es un método que puede ser empleado para medir distancias con alta precisión, midiendo la luz reflejada desde los tejidos. Una luz está compuesta por un campo eléctrico y magnético que oscila o varía periódicamente en tiempo y espacio. La luz se propaga a una velocidad que varía en función del medio en que se encuentra. Cuando combinamos dos rayos de luz se observa el fenómeno de la interferencia: los campos de ambos se podrán adicionar constructiva o destructivamente en función de la fase relativa de sus oscilaciones (si se adicionan en fase o fuera de fase, respectivamente).

El interferómetro óptico suma dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz: el de referencia y el de señal. Los rayos se recombinan y el resultante llega al detector, que medirá su potencia. Si se varía la posición del espejo de referencia, podremos medir los ecos de luz que viene de las diferentes estructuras oculares en estudio.

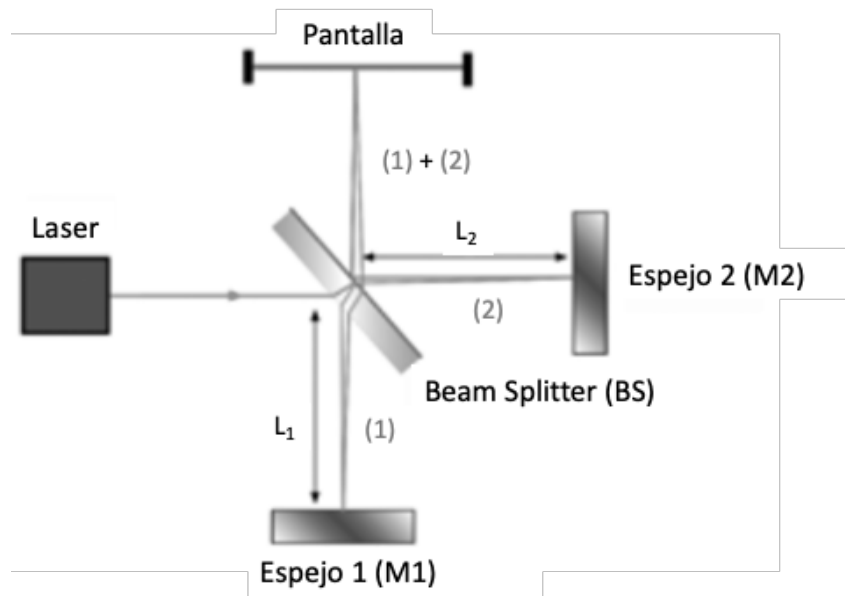


Figura 2. Interferómetro de Michelson. Esquema representa el funcionamiento basado en un divisor de fuente de luz y un espejo de referencia conocido.

El interferómetro de Michelson está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector. El primero es un láser de diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 a 830 nm, según la generación del equipo). Este haz se divide en dos haces en el divisor, uno de los cuales irá dirigido al espejo de referencia, que se encuentra a una distancia conocida, y el otro a la retina. Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y, cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector. Como se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar a la que está la estructura de la retina que ha generado un reflejo que coincide con el reflejo que proviene del espejo de referencia. Se realiza una grafica con las diferentes distancias recibidas por el fenómeno de interferencia y se obtiene una imagen en sentido axial (A-scan). El registro repetido de múltiples

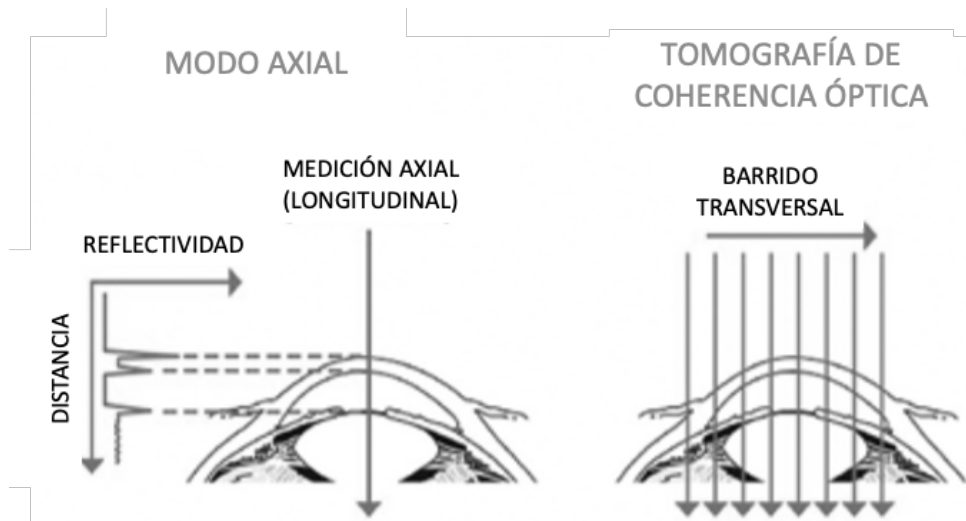


Figura 3. Imagen que muestra como a partir de múltiples A-scans obtenemos una imagen en un plano.

A-scan contiguos y su alineación apropiada permite construir una imagen bidimensional (la tomografía).

Cada A-scan abarca una profundidad de 2 mm y se compone de 500 a 1024 puntos, según el equipo. En los protocolos de barrido rápido, la resolución de cada tomograma radial se encuentra por debajo del máximo posible, pero tienen la gran ventaja de permitir la obtención de los seis tomogramas radiales en un solo barrido, con la consecuente mejora en su centrado y la ventaja adicional de la rapidez en la realización de la prueba.

Una imagen tomografía individual está compuesta por un total de puntos que fluctúa entre 50.000 y 524.288, según el modelo del equipo utilizado, el protocolo y las características del barrido. La resolución transversal calculada es de aproximadamente 20 micras y está en relación no sólo con el número de A-scan por tomograma, sino también con la longitud de éstos; en consecuencia, un mayor número de A-scan distribuidos en una menor longitud generará la mayor resolución transversal posible.

Un dato para tener en cuenta es que la técnica está limitada por opacidades de los medios oculares, como la hemorragia de vítreo, catarata o turbidez vítrea. Pero no está afectado por aberraciones oculares o pupila poco dilatada.

Cada medida longitudinal muestra el comportamiento de una porción de tejido frente a un haz de luz y se expresa en función de la reflectividad presente. Si es alta implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, exudados lipídicos, fibrosis), mientras que si es baja expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de luz (edema, cavidades quísticas). Las imágenes resultantes vienen expresadas en una falsa escala de color donde el espectro blanco-rojo señala una alta reflectividad, mientras el azul-negro corresponde a una baja reflectividad.

Por lo tanto, la OCT es un método especialmente sensible para el estudio de la retina y particularmente para el estudio de la mácula. Gracias a su gran resolución podemos detectar y realizar el seguimiento de patologías maculares, ya que hasta ahora ninguna técnica había sido tan precisa.

Actualmente, el OCT se puede dividir según el sistema que utilice: *Time-domain* (dominio temporal) y *Fourier domain* (SD-OCT: dominio espectral; y SS-OCT: Swept source, fuente de barrido)

El método de dominio temporal es el original de la OCT, crean una imagen seccional mediante la medición del tiempo de retardo del eco y la intensidad reflejada y dispersada de la luz o el sonido.

En este caso el interferómetro de Michelson, el brazo de referencia tiene un espejo en movimiento que puede ser escaneado en dirección axial. Dado que la distancia a la que se encuentra el espejo de referencia puede conocerse, podemos localizar la distancia a la que se encuentra la estructura de la retina que ha producido un reflejo que ha coincidido con el reflejo proveniente del espejo de referencia.

En el método Fourier (Spectral domain y swept source) la imagen se obtiene de información mediante la evaluación del espectro de la interferencia entre la luz reflejada y un espejo estacionario. Aquí la longitud del brazo de referencia es fija. Las interferencias que se obtienen para diferentes longitudes de onda simultáneamente y la luz de salida del interferómetro se analizan con un espectrómetro (por eso dominio espectral). El espectrómetro resuelve estas interferencias de las diferentes profundidades simultáneamente usando una transformada de Fourier (debido a la relación de Fourier la exploración de la profundidad puede ser inmediatamente calculada por una transformada de Fourier (TF) de los espectros adquiridos, sin necesidad de movimiento del brazo de referencia), y por último la señal es detectada por un fotodiodo seguido por la digitalización. Si cambiamos la fuente de luz a 1056nm damos lugar al "OCT de barrido", denominado Swept source y que permite mayor definición y penetración en los tejidos oculares. En la actualidad, el dominio espectral es el que se impone en todos los aparatos de OCT. El principal motivo es que la profundidad de la exploración puede calcularse inmediatamente por una transformada de Fourier de los espectros adquiridos, sin movimiento del brazo de referencia. Esta característica mejora la velocidad de formación de imágenes de manera espectacular, mientras que las reducidas pérdidas de información durante la exploración hacen mejorar la

relación señal a ruido, respecto al dominio temporal. La detección en paralelo en múltiples longitudes de onda limita el alcance de detección, mientras que en el caso del dominio espectral se usa el ancho de banda espectral completo y esto establece una mejor resolución axial.

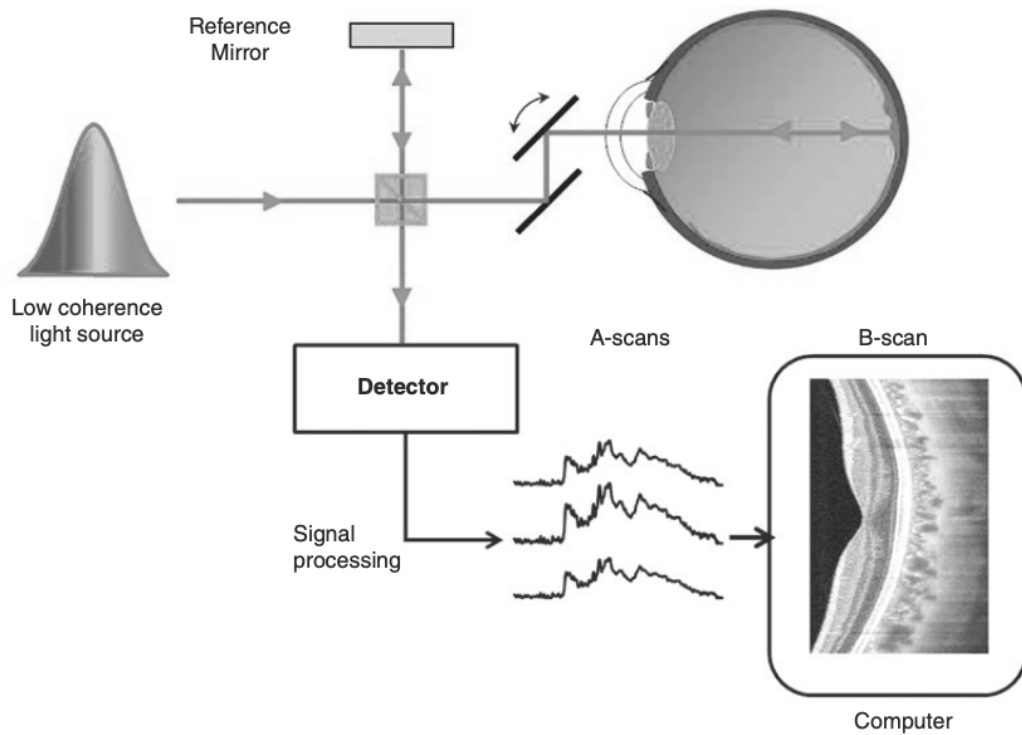


Figura 4. Esquema representativo de OCT-SS tritón en donde se aprecia el espejo de referencia a una distancia conocida, permitiendo la toma de imágenes a una velocidad mayor.

En nuestro trabajo hemos utilizado el OCT swept source DRI Triton (Topcon Corporation, Tokio, Japan) que utiliza una longitud de onda de 1056nm. La velocidad de scan es de 100kHz y la resolución de profundidad de 8 micras. Provee además de imagen en 3D y "en face". Mapa de grosores es obtenido automáticamente:

1. Grosor retiniano
2. Capa de fibras nerviosas (RNFL)
3. Células ganglionales (GCL)+ Plexiforme interna (IPL)
4. Capa de fibras nerviosas + GCL+IPL
5. Coroides

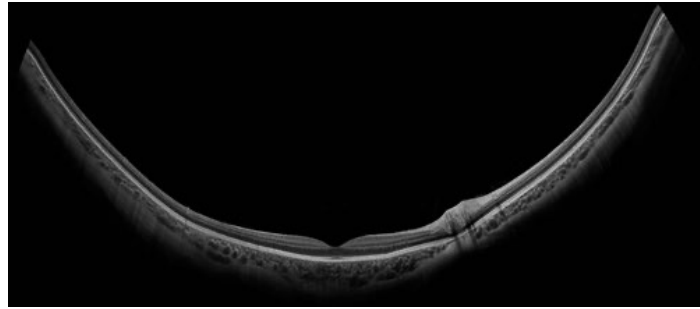


Figura 5. OCT-SS puede producir imágenes tan grandes como 12x9mm, obteniendo los 136° centrales del polo posterior.

Este OCT cuenta con una base normativa con las cuales compara sus mediciones. La versión Plus puede además realizar angiografía fluoresceínica (AF), filtro rojo y autofluorescencia. Recientemente ha incorporado el módulo de Angio-OCT.

Tritón es parte de la tercera generación de OCTs. La primera generación fue desarrollada en Massachusetts Institute of Technology por Jim Fujimoto, David Huang, Michael Hee y otros; hace más de 20 años. Este era Time domain, por tanto, la toma de imágenes requería un tiempo mayor. Su resolución era de entre 10-20 micras. Posteriormente fue desarrollado el Fourier domain (SD-OCT). La resolución mejoró hasta 8 micras, con una velocidad de 20-70 kHz. Finalmente se desarrolló el modelo con el cual hemos trabajado, con una fuente de luz de elevada longitud de onda (1050 nm), capaz de barrer un tejido y eliminando la necesidad de espectrómetro; llegando a una velocidad de 100 kHz. Posee más penetración de tejidos, permitiendo la visualización completa

de la coroides y además sortear con éxito opacidad de medios (ej. Catarata, hemovitreo ó gas intravítreo). Es capaz, además, de mantener la misma resolución desde el gel vítreo hasta la coroides.

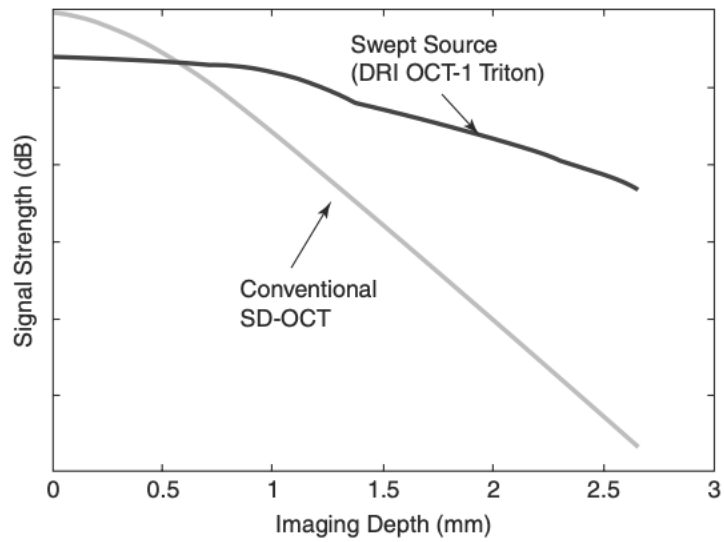


Figura 6. Gráfico que muestra la mayor sensibilidad de OCT-SS debido a su elevada penetrancia en los tejidos, a diferencia de el OCT-SD.

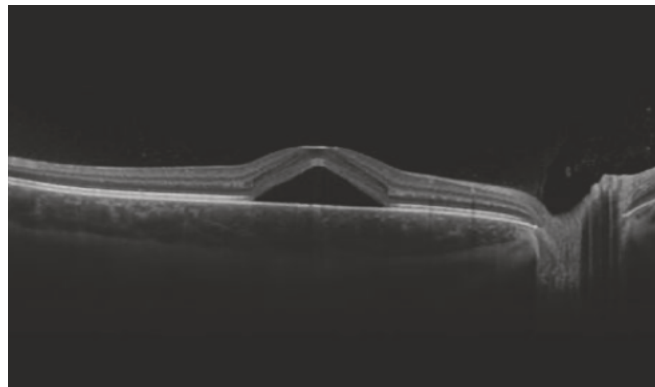


Figura 7. Imagen que muestra la gran resolución de OCT-SS a cualquier nivel en polo posterior.

Por primera vez, el OCT ha sido capaz de mostrar de forma rutinaria el estatus de la hialoides posterior a nivel de la fovea. Se ha demostrado que el quiste foveal corresponde a una condición pre- agujero macular. Además, la tecnología "Spectral Domain-OCT" ha logrado dilucidar pequeños cambios a nivel foveal anteriores a la formación del quiste foveal⁶⁴⁻⁶⁶. Estos pequeños cambios entregan la base para que Chan y col. el año 2004 acuñaran el concepto de AM estadio 0.⁶⁷

4.1.4.5 Cambios precoces anteriores al desprendimiento del vítreo posterior

El desprendimiento del vítreo posterior no está todavía completamente comprendido, sin embargo, se ha avanzado con la incorporación del OCT. Está ampliamente aceptado que con el paso de los años se produce una licuefacción del gel vítreo, con formación de lagunas intravítreas; que terminan en el desprendimiento del córtex de la hialoides posterior, permitiendo finalmente el acceso del gel licuefactado directamente al espacio prerretiniano.^{68,69} Sin embargo, estudios de OCTs y Ultrasonografía han demostrado que el proceso de DVP comienza tempranamente y gradualmente alrededor de la fovea y que luego con el paso de los años se produce el anillo de Weiss.⁷⁰

Las últimas estructuras en separarse de la hialoides posterior son la fovea y el nervio óptico. La razón de este DVP sigue siendo poco clara, sin embargo, se cree que se produce debido a una tracción anteroposterior que sigue la disposición de las fibras de colágeno en el cuerpo vítreo. Otra explicación podría ser el paso del vítreo licuefactado a partir de la bolsa premacularis hacia en espacio prerretiniano debido a una hialoides posterior fina, sumado a los movimientos oculares los que finalmente produjeran el DVP.⁷¹⁻⁷³ Ambos mecanismos podrían estar implicados en la generación del DVP completo.

4.1.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMAGENOLÓGICAS DEL AGUJERO MACULAR

4.1.5.1 Cambios precoces en tejido foveal (Estadio 0 Agujero macular)

Sobre la base de observaciones realizadas con OCT en ojos contralaterales en pacientes con AM, se pudo demostrar a menudo la presencia de un DVP parcial alrededor de la fóvea.^{6,7,63} Chan y col.³⁹ propusieron a partir de estudios realizados en ojos contralaterales de pacientes con AM, denominar "*Desprendimiento del vítreo parcial perifoveal*" a aquellos casos con quiste foveal; correspondiendo al estadio 0 del AM (Fig. A y B). Actualmente gracias al aporte de SD-OCT ha sido posible caracterizar de forma fácil cambios estructurales a nivel foveal antes de la presencia de un DVP completo.⁶⁵

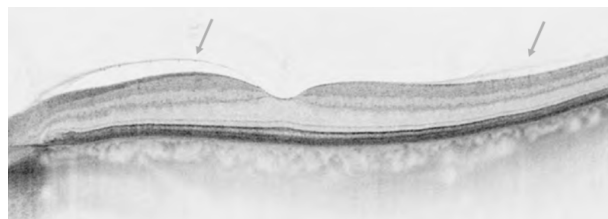


Figura 8. Ojo contralateral en paciente con agujero macular donde se aprecia la el DVP parcial (flechas).

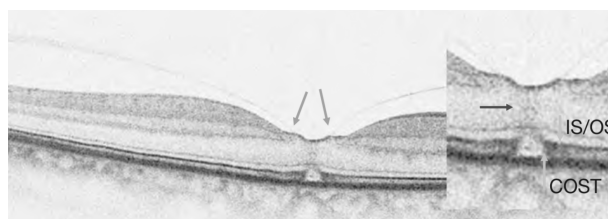


Figura 9. Adherencia de la Hialoides posterior a nivel foveal con desprendimiento de los segmentos externos de los fotorreceptores (COST) y persistencia de la unión segmentos externos e internos de los fotorreceptores (IS-OS).

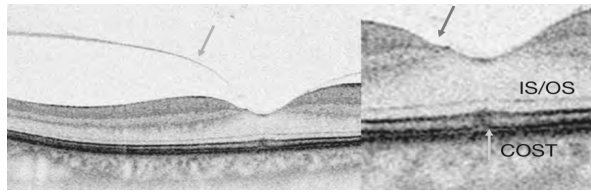


Figura 10. Tracción Hialoides posterior a nivel foveal por DVP parcial (flecha azul) con desprendimiento de segmentos externos e internos de fotorreceptores: IS-OS (flecha amarilla); además de línea hiperreflectiva vertical columna a nivel de retina neurosensorial (flecha roja).

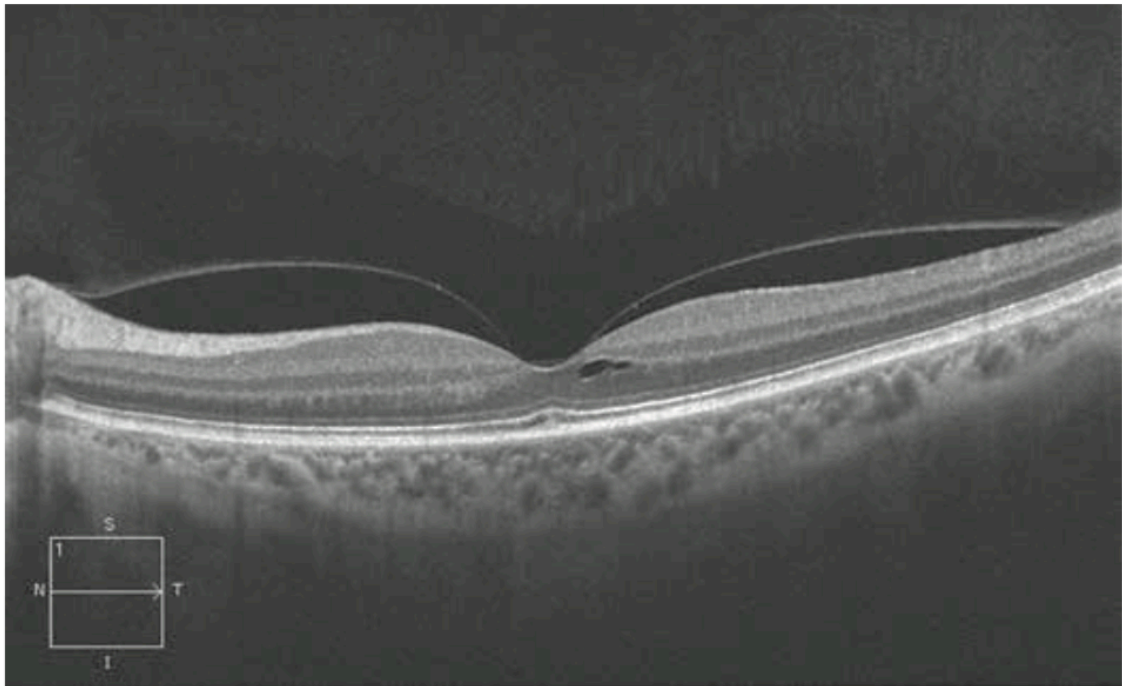


Figura 11. DVP parcial con quiste foveal retina interna.

4.1.5.2 Agujero macular inminente

Estadio 1A

El estadio 1A fue definido por Gass como un "Spot amarillo" en el centro de la fovea y pérdida de la depresión foveal normal, sin una completa separación entre la hialoides posterior y la retina neurosensorial. Se pensó que este spot amarillo correspondía a un desprendimiento seroso central temprano en la foveola.⁷⁴

El OCT permitió mostrar que el estadio 1A estaba caracterizado por la presencia de un quiste central foveal. La fovea se encontraba elevada debido a la tracción ejercida por la hialoides posterior aún adherida en el centro, pero desprendida en la zona periférica,^{6,63} quedando algunas fibras de Henle visibles, pero la retina externa aún intacta.^{40,63} Además en algunos casos el SD-OCT ha demostrado que la línea de los elipsoides (EZ) puede encontrarse elevada o interrumpida en la foveola. Takahashi y col⁶⁶, demostraron que el "spot amarillo" podría deberse a un desprendimiento temprano de los segmentos externos de los conos; incluso antes de la presentación de afectación de retina interna o quistes.

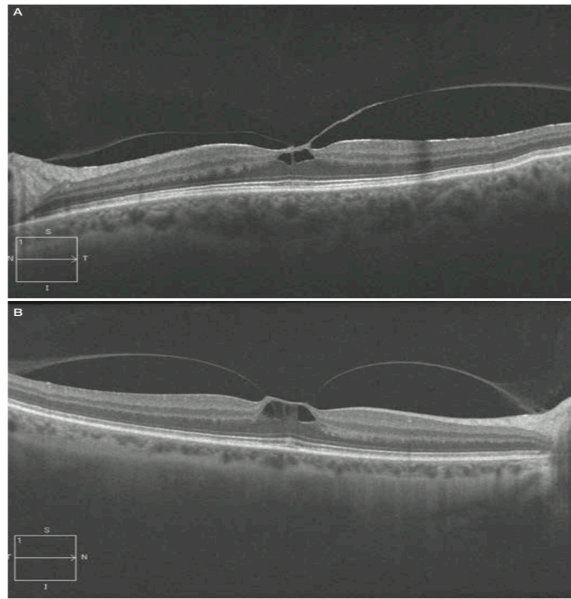


Figura 12. Agujero macular inminente.

Estadio 1B

El estadio 1B fue llamado por Gass como AM oculto,⁷⁴ quien caracterizaba este estadio como la combinación del anillo foveal amarillo, ausencia de desprendimiento de la hialoides posterior foveolar y pérdida de la depresión foveal normal. El OCT ha demostrado que la hialoides posterior se encuentra desprendida de la mácula, excepto en el centro de la fovea. Los quistes de la retina interna caracterizan al estadio 1A y corresponden a la completa interrupción de la retina externa sobre el EPR.^{6,40,63,66,75} El estadio 1B corresponde al anillo amarillo observado en el centro de la fovea debido al edema de la retina externa; y es por esta afectación de la retina externa que se le denomina AM oculto.⁶³

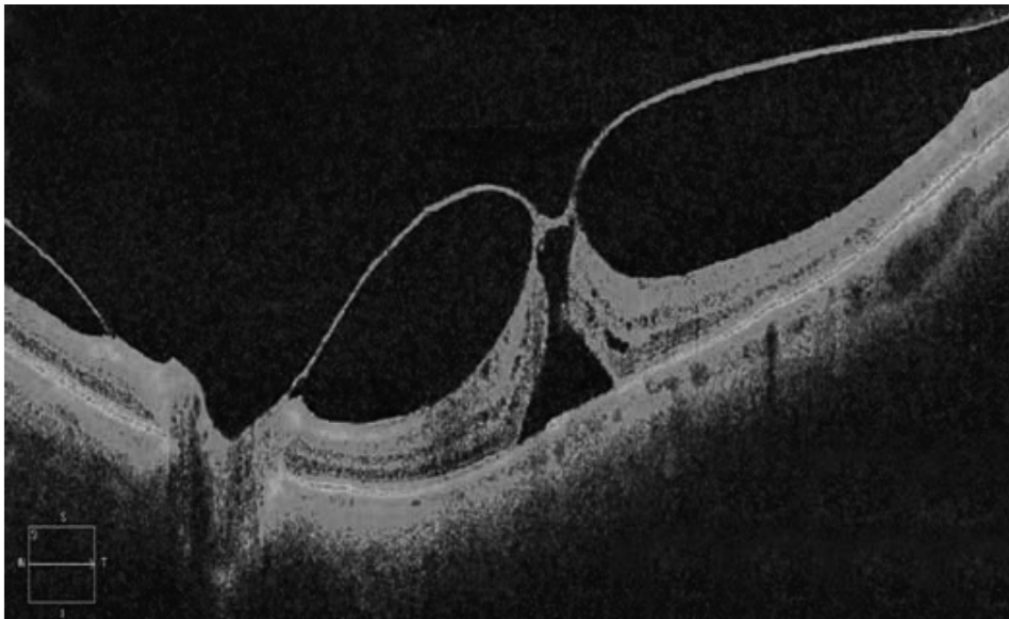


Figura 13. Agujero macular oculto.

4.1.5.3 Estadio 2 agujero macular

El estadio 2 del AM (Fig.3) fue descrito como un defecto retiniano foveal, excéntrico, oval y con forma de herradura dentro del anillo amarillo.^{74,76} Este fue interpretado como una rotura foveolar debido al vítreo premacular contraído, sin producirse pérdida de la retina a nivel foveal.⁷⁴ Sin embargo, el OCT ha mostrado que se ha producido un desprendimiento parcial de la Hialoides posterior a nivel foveolar, generando un opérculo puesto en dirección oblicua aún adherido a la retina neurosensorial.^{6,7} Recientemente Takahashi y col. demostraron que algunos elementos neuronales se encuentran formando parte del opérculo generado.^{66,77} Esto corrobora las observaciones de EZRA, quien encontró en 2/3 de los opérculos examinados la presencia de conos.⁷⁸

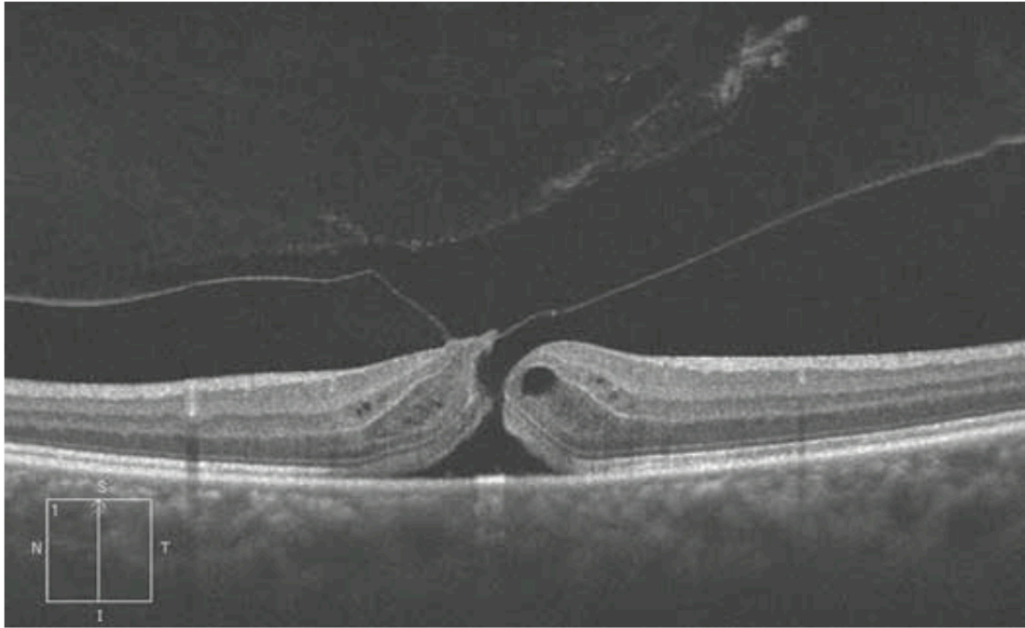


Figura 14. Agujero macular estadio 2. Hialoides posterior aún adherida a uno de los bordes agujero macular.

4.1.5.4 Estadio 3 agujero macular

Según la definición de Gass, el estadio 3 del AM corresponde a una pérdida de la retina central de más de 400 micras de diámetro, con un elevamiento de los bordes del anillo generado, con o sin presencia del opérculo y sin la presencia del anillo de Weiss. El OCT ha demostrado que en estos casos la HP está completamente separada de la mácula, es decir, sin conexión con los bordes del AM, pero aún adherida a la papila óptica. OCT ha demostrado que los diámetros del estadio 3 AM varían enormemente. Los AM estadio 2 tienden a ser de menor diámetro que los de estadio 3, sin embargo, grandes AM estadio 2 y pequeños AM estadio 3 no son infrecuentes.^{66,79} El tamaño del AM se vuelve entonces irrelevante según esta caracterización realizada por Gass.

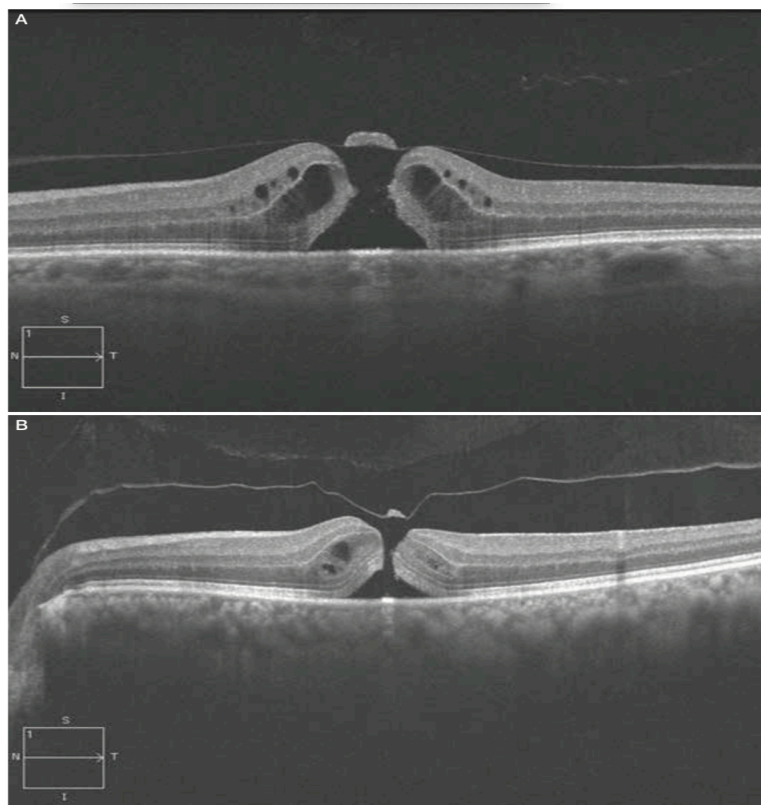


Figura 15. A y B. Agujero macular estadio 3. Hialoides posterior totalmente desprendida del polo posterior y presencia de opérculo flotando sobre agujero macular.

4.1.5.5 Estadio 4 agujero macular

El estadio 4 corresponde a un DVP completo con la presencia del anillo de Weiss. El OCT no es capaz de focalizar todo el vítreo desprendido, por lo que es imperativo la realización de la fundoscopia con el fin de confirmar la presencia del anillo de Weiss.

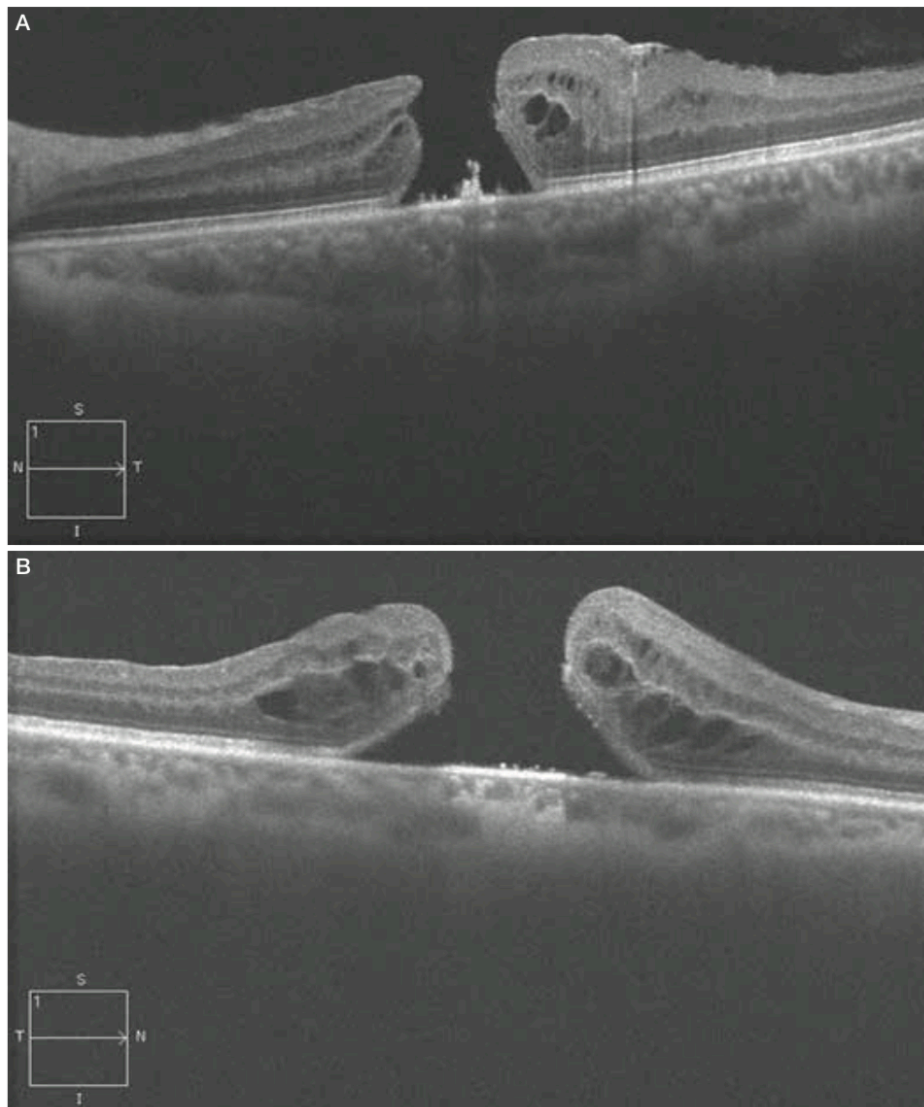


Figura 16. A y B. agujero macular estadio 4. Hialoides posterior desprendida completamente del polo posterior, mácula y papila.

4.1.6 CLASIFICACIÓN AGUJERO MACULAR

4.1.6.1 Clasificación del agujero macular según GASS y estudio de tracción vítreo-macular

La clasificación del AM ha ido evolucionando desde que Gass (1988) publicara la primera clasificación clínica, para luego modificarla él mismo el año 1995 y finalmente contar con aportes de Chan y col (2004) en cuanto al AM estadio 0. La aparición del OCT hizo posible un mejor estudio de la internase vítreo retiniana, permitiendo realizar el estudio: "International Vitreomacular Traction Study Group" (IVMT) en 2013; lo cual vino a complementar la clasificación del AM basado en el aporte del OCT.

Clasificación de Gass	Hallazgos OCT	Clasificación IVTS
Estadio 0	Mínimos cambios en el contorno foveal, con desprendimiento del córtex vítreo perifoveal sin tracción	AVM
Estadio 1A: AM inminente	Quistes foveales y desprendimiento sensorial foveolar asociados a desprendimiento perifoveal con tracción de la hialoides posterior sobre la membrana limitante interna foveal	TVM
Estadio 1B	Quiste en retina externa que provoca rotura en la capa de conos. Desprendimiento perifoveal de la hialoides posterior	TVM
Estadio 2: AM pequeño	AM de espesor completo pequeño, con rotura parcial de la pared interna del quiste. Desprendimiento parcial de la hialoides que todavía está adherida al opérculo	AMEC pequeño/ mediano con TVM
Estadio 3: AM grande	AM de mayor tamaño. Desprendimiento total de la hialoides posterior a nivel del área macular, que persiste adherida a la papila. En ocasiones, opérculo libre adherido a hialoides posterior	AMEC mediano/ grande con TVM
Estadio 4: AM de espesor completo con DPV	Desprendimiento posterior del córtex vítreo total, en ocasiones no se visualiza la hialoides mediante OCT. Tamaño del agujero más grande con halo de desprendimiento de la retina externa en muchas ocasiones	AMEC pequeño/ mediano/ grande sin TVM

AM: agujero macular; AMEC: agujero macular de espesor completo; AVM: adhesión vitreomacular; DPV: desprendimiento posterior de vítreo; IVTS: International Vitreomacular Traction Study; OCT: tomografía de coherencia óptica; TVM: tracción vitreomacular.

Figura 17. Comparación entre clasificación AM según Gass y estudio de tracción vítreo-macular.

4.1.6.2 Nueva clasificación del agujero macular basada en la tomografía de coherencia óptica

Estudios con OCT y observaciones de ecografía B dinámica demuestran que el proceso del desprendimiento posterior de vítreo se inicia gradualmente en el polo posterior alrededor de la fovea^{70,80} relativamente pronto, años antes de la aparición del anillo de Weiss. La adhesión a nivel de la papila y la mácula es la más fuerte, y la última en liberarse.

Duker et al. han publicado recientemente una nueva clasificación internacional de la TVM y el AM⁸¹. Esta nueva clasificación se basa en las OCT como método más fiable y de rutina, pudiendo definirse anatómicamente, cuantitativamente y con una alta reproducibilidad. La clasificación se basa en el tamaño del agujero, la presencia o ausencia de TVM, y la causa.

Agujero macular de espesor completo	
Por tamaño	Pequeño (< 250)
	Mediano (> 250 y ≤ 400)
	Grande (> 400)
Por presencia de TVM	Presente
	Ausente
Por patogenia	Primario (TVM)
	Secundario (otras causas)
<i>TVM: tracción vitreomacular.</i>	

Figura 18. Diferentes clasificaciones de AM: tamaño, etiopatogenia, y presencia de Tracción vítreo-macular.

Según el tamaño del agujero macular

La medida de la mínima apertura del agujero predice el pronóstico del tratamiento anatómico, tanto sea con vitreolisis enzimática o con cirugía. El tamaño del AM se puede estimar usando la función del *cáliper* en las SD-OCT, trazando una línea paralela al epitelio pigmentario en el centro de la fovea, de borde a borde, en la zona de menor diámetro. Según esta medición, el AM puede ser pequeño, mediano o grande.

Se considera un AM pequeño por debajo de 250 micras y este tamaño está basado en estudios que muestran que es relativamente frecuente el cierre espontáneo de estos agujeros, que el cierre con cirugía vitreoretiniana y taponamiento con gas se acerca al 100 %, y que son los que mejor responden a la vitreolisis farmacológica. En el estudio multicéntrico aleatorizado que evaluó la eficacia de la vitreolisis enzimática con ocriplasma en la TVM y en el AM (MIVI-TRUST Study Group), que evaluó la eficacia de la vitreolisis enzimática con ocriplasma en la TVM y en el AM, cerca del 60 % de los AM con este tamaño y TVM se cerraban con inyección única de ocriplasma.⁸²

Un agujero mediano se considera entre 250 y 400 micras. Los estudios realizados en AM de este tamaño cifran el éxito anatómico con cierre del agujero > 90 % de los casos. El tratamiento farmacológico también puede ser efectivo, pero en menor porcentaje que con los agujeros pequeños.

Un agujero grande se considera cuando su diámetro menor es > 400 micras y afecta a casi la mitad de los casos. La cirugía con pelado de la membrana limitante interna (MLI) se asocia también a una tasa de cierre anatómico alto

90-95 %), pero la eficacia disminuye al 75 % si no se disecciona la MLI. En pocos casos de AM grandes tratados mediante vitreolisis farmacológica se ha comunicado efectividad anatómica.

Según el estado del vítreo

Se evaluará si existe presencia o ausencia de TVM y la amplitud de la adhesión. Se considera focal por debajo o igual a 1500 micras, y extensa por encima de 1500 micras.⁸¹ Solamente los AM con TVM pueden ser considerados para el tratamiento de la vitreolisis farmacológica.

Según la causa

Según criterios de OCT, un AM puede ser considerado primario (idiopático) cuando se produce por una tracción vítreo secundaria a desprendimiento anómalo de la hialoides posterior. Un AM secundario se produce por cualquier otra causa y no tiene TVM previa concurrente. Sin embargo, la tracción vítreo también es muy importante en algunos AM considerados secundarios, como el AM traumático o el AM miópico. En el AM traumático, si bien el trauma contuso es el agente etiológico, se produce una compresión axial anteroposterior brusca que provoca una expansión ecuatorial. La deformación del globo ocular induce una onda de choque anteroposterior y se produce una tracción anteroposterior vítreo brusca. Esta tracción, unida a la estrecha adherencia de la hialoides a nivel foveal y a la debilidad foveal por ausencia de vasos y adelgazamiento retiniano, junto a la diferente elasticidad y resistencia al trauma de las diferentes estructuras oculares, produce en algunos casos un AM inmediato y en otros casos un AM diferido unos días.⁸³

El AM puede asociarse a edema y necrosis foveal poscontusión, lo que empeora notablemente el pronóstico. El AM traumático puede asociarse a

otras lesiones coroideas, rotura de la membrana de Bruch, *commotio retinae*, retinopatía esclopetaria o desgarros periféricos. El pronóstico visual dependerá no solamente del cierre anatómico del AM, sino también de la localización de las otras lesiones. Si los cambios en el epitelio pigmentario o la rotura coroidea afectan la fovea, el pronóstico será peor. Un porcentaje relativamente alto de estos AM cerrará espontáneamente (cercano al 30 %), por lo que es conveniente esperar unos dos meses antes de pensar en el tratamiento quirúrgico.^{84,85}

En el AM miópico también se produce una contracción tangencial córtex vítreo premacular, pero con características diferenciales respecto al AM idiopático: debido a la vitreosquisis posterior que sufren estos pacientes, se produce la formación de un engrosamiento hialoideo en la cara posterior del bolsillo precortical vítreo y una tracción anteroposterior que puede asociarse a retinosquisis, que aumenta por la presencia del estafiloma posterior muy común en miopía alta, y la atrofia coroideoretiniana posterior disminuye la adherencia de la unión entre retina y epitelio pigmentario.^{86,87} Por todos estos factores, la efectividad en el tratamiento disminuye. En un alto porcentaje de AM estadio 3 o 4 de la clasificación de Gass, o de más de 400 micras de la nueva clasificación, se observa una membrana epirretiniana que ejerce una tracción tangencial centrípeta y aumenta el tamaño del agujero. En estos pacientes, el único tratamiento posible es la cirugía con disección de la membrana epirretiniana y de la MLI, que puede estar contraída debajo de la membrana epirretiniana y evitar el cierre anatómico correcto. En estos casos, no es útil la vitreolisis farmacológica.

4.1.7 AGUJERO MACULAR Y MEMBRANA EPIRETINIANA

Una membrana epirretiniana (MER) puede cubrir por completo la superficie macular incluyendo el agujero. La mejor visualización se realiza con fotografías de reflectancia azul.⁸⁸ La frecuencia de estas MER aumenta con el estadio, duración y tamaño del agujero.^{88,89} Sin embargo, estas no afectan el pronóstico visual final postoperatorio una vez que se remueven completamente durante la cirugía.

4.1.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del AM desde la aparición del OCT ha dejado de ser un problema debido a que caracteriza con mucho detalle la zona foveolar. Es así, como muestra claramente cuando estamos frente a la presencia de agujeros lamelares y pseudo agujeros maculares. La presencia de edema macular, así como la presencia de microagujeros podría ser difícil de diferenciar de agujeros maculares completos de carácter idiopático.

4.1.8.1 Agujeros maculares lamelares

El término "agujero macular lamelar" (AML) fue introducido por Gass en 1975 para caracterizar una lesión macular que se producía tras la abertura de un quiste central foveal en el contexto de edema macular. Este término fue usado para referirse al estadio más avanzado de un edema macular y para referirse a un AM abortado.^{63,90} Con la introducción del OCT apareció otra definición de AM lamelar para referirse a la contracción de una MER que producía un adelgazamiento de la retina neurosensorial.⁹¹

Histología del Agujero macular lamelar

Frangieh y col.²⁹ describieron la histología de 17 casos de AML de varias etiologías. Los casos fueron caracterizados como adelgazamiento de la retina neurosensorial, debido a la pérdida parcial de la capa nuclear interna, dejando el EPR y línea de fotorreceptores intacta. También en los bordes de AML se encontraron restos de MER.^{92,93}

Biomicroscopía

En la biomicroscopía los AML difieren de los AM de espesor completo debido a que ellos raramente son redondos sino más bien bi o trilobulados. El centro es de color rojizo igual que en los AM completos, sin embargo, sus bordes son finos y no sobreelevados y gruesos como en los AM de espesor completo. El signo de Watzke es negativo, sin embargo, debemos considerar que AM de pequeño tamaño pueden cursar con este signo negativo.⁹⁴

Tomografía de Coherencia Óptica

Los AML se forman debido a una avulsión del techo de un quiste foveal, produciendo finalmente un defecto de las capas internas de la retina. Este quiste se habría producido secundario a una TVM o debido a un edema macular quístico resultado. Esta lesión se caracteriza de acuerdo con el OCT como un adelgazamiento irregular del techo de la fovea en ausencia de una membrana epirretiniana.⁹⁰ También con el uso de OCT de alta resolución, Witkin y col.⁹¹ de lograron caracterizar a los Pseudo-agujeros maculares, los cuales se producían secundario a fuerzas mixtas centrífugas y centrípetas, produciendo engrosamiento y adelgazamiento de la foveal.

4.1.8.2 Pseudo- Agujero Macular (PAM)

El término PAM fue acuñado por Allen y Gass⁹⁵ en 1976 para designar al agujero macular formado por la contracción centrípeta de una MER. Esta contracción produce una verticalización de los bordes de la depresión foveal. La visión puede permanecer relativamente conservada, sin la presencia de microescotomas.

Tomografía de Coherencia Óptica

El exámen con OCT hace fácil del diagnóstico de PAM, mostrando un engrosamiento de la mácula contraída por una MER, con forma de "U" o "V". No existe pérdida de retina neurosensorial.⁹⁰

4.1.8.3 Otras imágenes redondeadas foveolares

Quistes foveales

El OCT y la angiografía fluoresceínica (AGF) facilitan la diferenciación de los agujeros maculares de espesor completo de los quistes foveales que pueden presentarse en otras patologías como edema macular quístico, retinosquisis ligada a X o telangiectasia macular tipo 2.

Microagujeros

El término "Microagujeros" fue acuñado por Cairns⁹⁶ en 1988, mucho tiempo antes de la aparición del OCT para lesiones rojizas oscuras en el centro de la fovea con un diámetro de entre 50-150 micras de diámetro. Ninguna de estas lesiones se transformó luego en un AM. Retrospectivamente, es difícil determinar el tipo de caso al cual corresponden. No se sabe a que podrían corresponder de acuerdo con el OCT. Douglas y col.⁹⁷ presentaron una serie de casos utilizando OCT, logrando determinar que en realidad no existían

microagujeros. Zambarakji y col.⁹⁸ estudiaron casos similares a los descritos por Cairns en la fundoscopia, a través de OCT, logrando determinar que probablemente existía un microagujero en la capa de fotorreceptores en el centro de la fovea. Este podría ser el resultado de un cierre espontáneo incompleto del AM.⁷⁹ Sin embargo, otras enfermedades pueden causar similares roturas en la foveola debido a la disrupción de los segmentos externos e internos (IS/OS) de los fotorreceptores. Esta puede presentarse en enfermedades tales como el síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes, como secuela de una retinopatía solar o después de una exposición a algunos tipos de drogas.⁹⁹

4.1.9 AGUJERO MACULAR NO IDIOPÁTICO O SECUNDARIO

4.1.9.1 Trauma orbitario y alta miopía

Los agujero maculares secundarios ocurren usualmente en niños y hombres jóvenes debido a accidentes en el trabajo o casa; y también debido a traumas durante juegos de balón.^{100,101} Estos son debidos a una compresión axial del globo ocular con una consecuente expansión ecuatorial y ruptura retiniana foveal. Este agujero puede ir asociado a otras lesiones como la ruptura de la membrana de Bruch o coroidea, commotio retinae, esclopetaria o roturas periféricas retinianas. El pronóstico visual no sólo depende del cierre del agujero macular, sino también del tipo de lesión asociada y topografía retiniana. Por ejemplo, una ruptura coroidea que pasa a través de la fovea tiene o una atrofia foveal secundaria a trauma tiene un escaso pronóstico visual. El agujero macular traumático puede también cerrar espontáneamente dentro de las primeras semanas.^{84,85,102}

4.1.9.2 Alta miopía

Los agujeros maculares son una de las complicaciones más frecuentes de la alta miopía, junto al estafiloma posterior y atrofia coroidea. La patogénesis puede ser diferente a la de ojos no miopes, debido a que a menudo pueden presentar córtex vítreo aún adherido a la superficie de la retina. Algunos de estos AM ocurren posterior a un empeoramiento de la foveosquiasis.¹⁰³ Otros permanecen asintomáticos y son descubiertos sólo con tecnología OCT.¹⁰⁴ A pesar de las mejoras en la extracción del gel vítreo y pelado de la membrana limitante interna, el pronóstico visual postoperatorio sigue siendo más bajo que el de un agujero macular idiopático.⁸⁷

4.2 CIRUGÍA DEL AGUJERO MACULAR

Kelly y Wendel fueron los primeros en realizar exitosamente la cirugía del AM y presentaron sus resultados de 51 casos en 1991.¹⁸ Su porcentaje de éxito fue de un 58% con una técnica que combinaba una Vitrectomía extensa, desprendimiento de la hialoides posterior, pelado de cualquier membrana epirretiniana alrededor del agujero, intercambio fluido-gas y posicionamiento en decúbito prono postoperatorio. Dos años después en una serie de 170 ojos el éxito descrito fue de un 73%.¹³ La remoción de del gel vítreo realizada por Bustros en agujeros maculares inminentes demostró prevenir la formación de un agujero macular de espesor completo.¹⁰⁵

4.2.1 ELIMINACIÓN DE TRACCIÓN VÍTREA EN LOS BORDES DEL AGUJERO MACULAR

Durante un largo tiempo se creyó que al realizar la Vitrectomía se eliminaba la tracción en los bordes del agujero macular. El OCT modificó esta visualización

de la patología, ya que mostró que el vítreo sólo ejerce tracción en los bordes del AM en el estadio 2 debido al opérculo aún adherido a los bordes del AM, pero no en estadios 3 y 4. La eliminación de la adherencia del vítreo a los bordes del AM se ha producido en algunos casos de forma espontánea,

logrando un cierre del AM.⁷⁹ Esta separación también ha sido descrita mediante vitreolisis.⁸² Según la mayoría de expertos en retina, en la mayoría de los casos de AM (Estadios 3 y 4), el rol de la Vitrectomía se sitúa en la capacidad de introducir dentro de la cavidad vítrea un gas o permitiendo maniobras como el pelado de las MER y MLI.

El rol del gas en la cirugía del AM ha sido ampliamente discutido. El rol ampliamente aceptado ha sido que ayudaría a deshidratar los bordes del AM y prevendría el paso de fluido.¹⁰⁶ El uso de gas incrementaría la tasa de éxito hasta en un 90% para AM grandes.

4.2.3 PROCESO DE CURACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Se ha demostrado en modelos animales y humanos que el cierre del agujero macular se debe a la proliferación de células gliales que se produce una vez liberada las tracciones. Estudios anatomopatológicos de 4 ojos con AM cerrados quirúrgicamente mostraron que el cierre del AM se debió a la proliferación de las células de Müller, pero que persistía un defecto residual en la capa de fotorreceptores que medía entre 16-250 micras.¹⁰⁷

En un modelo animal de conejo se logró producir un AM con un seguimiento histológico diario. Se demostró que, en el cuarto día posterior al uso del gas, se producía una proliferación de células gliales a partir de los bordes del AM. Al séptimo día el AM estaba completamente cerrado por tejido glial.¹⁰⁸

El OCT ha sido ocasionalmente utilizado a través de aceite de silicona¹⁰⁹ o burbuja de gas.^{110,111} Estas observaciones han demostrado que al día posterior a la cirugía los bordes del AM se encuentran planos y se va reduciendo de tamaño, para cerrarse completamente al tercer día.

4.2.4 PRINCIPIOS Y TÉCNICAS DE LA CIRUGÍA DEL AGUJERO MACULAR

4.2.4.1 Desprendimiento del Vítreo Posterior

El desprendimiento de la hialoides posterior es crucial en los estadios 2 y 3 del AM. El en estadio 2 la HP permanece unida a los bordes del opérculo y en estadios 3 la HP sólo permanece unida a la papila óptica. El concepto de producir un desprendimiento del vítreo posterior a la Vitrectomía del "CORE" fue introducido en los años 80 por el grupo liderado por Ron Michels. Histopatológicamente se demostraba que la estructura separada de la superficie de la retina correspondía al córtex vítreo.¹¹² Varias herramientas se han utilizado para lograr este DVP, entre las cuales podemos mencionar la aspiración con cánula rígida o flexible, uso de microcuchillo de vitreorretina¹¹³, pinzas¹¹⁴ y aspiración directa con el vitreotomo. La manera más fácil de producir el DVP total parece ser utilizando la aspiración con el vitreotomo directamente en las fibras que van hacia el anillo de weiss. La mejor manera de visualizar la HP es utilizando triamcinolona diluida posterior a la Vitrectomía del CORE (núcleo).

4.2.4.2 Vitrectomía extensa

No existen pruebas respecto de si es mejor la Vitrectomía completa que la parcial. Una Vitrectomía completa es aquella en la que se produce un desprendimiento del vítreo en los cuatro cuadrantes hasta el ecuador, además del afeitado de la base del vítreo. Una Vitrectomía extensa asegura un mayor

volumen de gas postoperatorio y por lo tanto un mayor tiempo de taponamiento. El afeitado de la base del vítreo, especialmente en la zona inferior también reduce la presencia de roturas retinianas postoperatorias y desprendimientos de retina secundarios, debido a que se disminuyen las tracciones que pueden ser ejercidas por las interacciones entre la burbuja de gas y remanentes vítreos.

4.2.4.3 Pelado de la Membrana Epirretiniana

Se debe hacer un pelado de la MER alrededor del AM cuando está presente.^{88,89} La MER es habitualmente muy tenue y friable. Esta puede ser retirada brotando la superficie de la retina o mediante el uso de pinzas. Habitualmente se encuentra adherida firmemente a la zona más engrosada de los bordes de AM. Si utilizamos un colorante de membrana limitante interna (MLI) como el azul brillante y existe una MER, esta última aparece con una captación en negativo. Por último, en algunos casos de MER puede ser retirada en bloque con la MLI.

4.2.4.4 Pelado de la Membrana Limitante Interna

La primera vez que se utilizó el pelado de la MLI como una forma de aumentar la tasa de éxito del AM fue en 1997 por el grupo de Eckardt y col.¹¹⁵ Esta técnica ha sido posible debido al uso de colorantes y pinzas especiales para el pelado de la MLI. El pelado de la MLI se realiza de forma circular, creando entonces la "Maculorexis".¹¹⁶ El área de pelado macular es aún objeto de debate.

4.2.4.5 Colorantes

El uso de colorantes para teñir la MLI y MER, también conocido como “Cromovitrectomía”,¹¹⁷ ha hecho que el pelado de la superficie de la retina se realice de manera más precisa, completa y menos traumática.

Verde de Indocianina e infracianina

El verde de Indocianina (VI) fue introducido por Kadonosono y col.¹¹⁸ en el 2000 para teñir la MLI y todavía se utiliza ampliamente a pesar de cierta toxicidad producida en la retina. Se ha descubierto daño en el EPR y defectos del campo visual por el uso de este colorante; razón por la cual se ha reducido la concentración de 0,5% a 0,125% e incluso 0,05%, lo cual produce una tinción de la superficie de la retina más pálida pero aún útil. Engelbrecht y col.¹¹⁹, observaron cambios a nivel del EPR en el 50% de los casos utilizando VI al 0,12%. Un metaanálisis respecto del pelado de la MLI en 837 casos mostró que el pronóstico visual fue peor utilizando VI en dosis de 0,5%. La osmolaridad del VI quizás sea el responsable de la toxicidad retiniana. Se demostró que una dosis de 0,05% con una osmolaridad de 290 osmoles, no fue tóxico a nivel del EPR cuando se dejaba sobre la superficie de la retina un tiempo menor que 30 segundos.¹²⁰ Se postula que la infracianina, al ser isoosmolar podría ser menos tóxica que el VI.¹²¹ Sin embargo, infracianina también penetra en las células de EPR y permanece durante meses posterior a la cirugía y al igual que el VI¹²², tiñe los axones de las células ganglionales.^{123,124}

Finalmente se ha demostrado que la luz intraocular usada durante la Vitrectomía asociado al uso de VI ha demostrado aumentar el riesgo de toxicidad retiniana, por lo tanto, esta debería apagarse cuando se usa el colorante.¹²⁵ La opinión de los cirujanos de vitreoretina permanece dividida

respecto a este tema. En conclusión, el VI debería utilizarse sólo en bajas concentraciones 0,025-0,05 (0,25-0,5 mg/ml) y durante un tiempo muy corto.

Azul tripán (AT)

Este colorante tiñe de buena forma las MER, pero es menos efectivo cuando se trata de la MLI. Se puede aumentar la efectividad en la tinción al ponerlo luego del intercambio fluido-aire. Alternativamente, se puede mezclar isovolumétricamente con glucosa al 10%, generando de esta forma un AT pesado, que caerá más fácil sobre el polo posterior y que posterior al contacto con la superficie de la retina durante 2 minutos ¹²⁶ se logra visualizar la superficie de la retina. El AT no ha mostrado toxicidad en las células del EPR y tejido neuronal. ¹²⁷

Azul brillante (AB)

El azul brillante (AB) es un colorante selectivo de la MLI y otorga una buena tinción en una solución isoosmolar de 0,25mg/ml (0,025%). Estudios animales han otorgado un buen perfil de seguridad¹²⁸ y parece ser la mejor alternativa al VI.^{129,130}

4.2.4.6 Tipos tamponadores utilizados

Gases utilizados cirugía agujero macular

Varios tipos diferentes de gases han sido utilizados en la cirugía del agujero macular, los cuales incluyen C3F8, C2F6, SF6 y aire. El racionamiento a la hora de utilizar un gas u otro se basa en la duración de la burbuja intraocular. Si pensamos que los AM se cierran entre 3 a 7 días, hace falta sólo una gran burbuja de gas para producir un aislamiento en la zona foveal. Este es el caso de C2F6 al 17%, manteniendo la cabeza erguida y un 70% del volumen de la cavidad vítrea. El interés no está en la duración del gas intraocular, sino en la

velocidad de reabsorción de este, es así, como en la mayoría de los casos el uso del SF6 20% es más que suficiente; asociado al posicionamiento en decúbito prono durante ese tiempo.

Aceite de Silicona (AS) en el agujero macular

El aceite de silicona se ha utilizado como taponador en aquellos pacientes en los cuales no se puede obtener un reposo "Face-Down" (decúbito prono), pacientes que necesitan viajar en avión y en aquellos donde ha fallado el uso de gas en una primera cirugía.¹³¹⁻¹³⁴ El uso de AS como taponador no obtuvo mejores resultados anatómicos que el gas, ni peores agudezas visuales postoperatorias.¹³⁵⁻¹³⁷ Consecuentemente, el uso de AS debe evitarse en la cirugía del AM como primer abordaje.¹³⁸

4.2.4.7 Uso de adyuvantes en la curación

Tan pronto como comenzó la cirugía del AM, adyuvantes fueron introducidos en la cirugía con la intención de ayudar a la curación de la mácula. El primero en introducirse fue el TGF-Beta ("Factor de crecimiento transformante Bovino") obteniendo buenos resultados postoperatorios.¹³⁹ Estos resultados no se repitieron con el TGF-beta recombinante.¹⁴⁰ El suero autólogo no ha probado su efectividad en ayudar al cierre del AM,¹⁴¹ sin embargo, el concentrado de plaquetas autólogo ha demostrado aumentar el cierre del AM postquirúrgico.¹⁴² Sin embargo, estos adyuvantes no se utilizan rutinariamente.

4.2.4.8 Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones postoperatorias son raras, sin embargo, si se producen son derivadas debido a las adherencias del vítreo y al pelado de la MLI. En estadios 2 y 3 del AM el vítreo aún se encuentra adherido al polo posterior, por lo tanto, se pueden producir roturas retinianas a nivel ecuatorial y paravasculares. También el afeitado de la base del vítreo puede ocasionar roturas retinianas, sin embargo, actualmente debido a las mejoras de los nuevos vitreotomos principalmente con el aumento de la cantidad de cortes por segundo y mejoras en la fluídica, estos se presentan raramente.¹⁴³ Se describen 10-20% de roturas retinianas periféricas durante la cirugía del AM.¹⁴⁴ Por tanto, es imprescindible previo al intercambio fluido-aire revisar la periferia a fin de verificar la indemnidad de la retina en la base del vítreo y de esta manera evitar la producción del un desprendimiento de retina¹⁴⁵ realizando fotocoagulación o crioterapia en las roturas.

Complicaciones del pelado de la MLI como compresión del EPR puntual o defectos fasciculares deben ser evitados mediante un abordaje meticuloso. Una tinción efectiva hace más seguro el pelado durante la cirugía. Petequias y sangramientos son relativamente frecuentes durante la tracción tangencial en el pelado de la MLI.

4.2.4.9 Posicionamiento Postoperatorio

Kelly y Wendel consideraron para el éxito de la cirugía del AM al menos 1 semana de reposo estricto "Face-Down"¹⁸. Estudios respecto a la suspensión o reducción del posicionamiento comenzaron con Tornambe y col en 1997¹⁴⁶. Estos aseguraban que el posicionamiento no era necesario cuando el volumen de gas era el adecuado capaz de cubrir el AM, logrando de esta manera el aislamiento del AM del fluido en la cavidad vítrea. Los mismos autores

discutieron el efecto negativo de la larga duración del agujero en la tasa de éxito. Actualmente debiese reservarse la no necesidad de posicionamiento en aquellos AM pequeños.

Se debe tener en cuenta el posicionamiento con el objetivo de mantener aislado al AM del agua de la cavidad vítrea, por lo tanto, no sólo depende de cantidad de gas dentro del ojo, sino también la cantidad de Vitrectomía realizada, faquectomía asociada, estanqueidad de las esclerotomías y velocidad de reabsorción del gas. Respecto de cual de los gases elegir un parámetro para considerar es el tiempo en producir la curación total del AM, lo cual viene otorgado principalmente por el tamaño del AM. Otro punto importante es explicar la necesidad de no dormir en decúbito supino durante la noche.

4.3 RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DEL AGUJERO MACULAR

4.3.1 RESULTADOS ANATÓMICOS

En 1991 Kelly y Wendel¹⁸ publicaron una serie de 52 pacientes con éxito de cierre del AM del 58%, pero un año después en una serie de 170 pacientes la tasa de éxito subió al 73%.¹³ El 1996 un trabajo prospectivo realizando Vitrectomía mostró una tasa de éxito del 69%.¹⁴⁷ Actualmente la tasa de éxito es del 85%.^{16,138}

4.3.2 RESULTADOS DE ACUERDO CON EL TAMAÑO DEL AGUJERO

El concepto de éxito quirúrgico en el AM de acuerdo con el tamaño emergió en el año 2002 con las publicaciones de Ip y col.⁴⁴; y Ullrich y col.⁴ Ip mostró que la tasa de éxito se elevaba al 92% para AM < 400 micras, pero sólo del

56% para AM >400 micras. Ambos medidos con OCT. En una serie de casos de AM se publicó el cierre espontáneo en aquellos < 200 micras.⁷⁹ En un trabajo comparando de la inyección de ocriplasma versus placebo, de demostró una tasa de éxito del 58,3% para aquellos AM de < 250 micras.⁸² Todos estos trabajos lograron introducir el concepto de la individualización de cada paciente y su tratamiento.

4.3.3 RESULTADOS SEGÚN EL PELADO DE LA MEMBRANA LIMITANTE INTERNA

Eckardt y col.¹¹⁵ fueron los primeros en introducir el concepto de pelado de la MLI aumentando de esta forma la tasa de éxito postquirúrgico. Posteriormente un gran número de estudios retrospectivos, han reportado tasas de éxito de entre el 87-100%.^{10,148-150} Algunos estudios han comparado el no pelado de la MLI versus el pelado de MLI arrojando para el primer caso tasas de éxito de entre el 77-89%; y para el segundo grupo de pacientes tasas de entre el 92-97%.¹⁵⁰⁻¹⁵² Kumanagai obtuvo en un estudio de 175 pacientes retrospectivo una tasa de éxito del 92% para aquellos casos en los que se realizó pelado de la MLI y del 81% de éxito en 417 sin pelado de la MLI. Además, realizó la observación que para AM > 400 micras el pronóstico fue significativamente peor que aquellos de < de 400 micras. Estudios prospectivos randomizados realizando o no pelado de la MLI han sido publicados con tasas de éxito del 84-92% para aquellos con pelado de la MLI, comparando con aquellos sin pelado de la MLI con tasa de 32-48%.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Estos últimos resultados coinciden con los encontrados por Kelly y Wendel el año 1991 (58%).

Tayadoni y col, publicaron una serie de casos de 84 pacientes donde la tasa de éxito fue del 100% en aquellos en que se realizó pelado de la MLI; y del

83,3% en aquellos sin pelado de la MLI. Sin embargo, este principio no aplicaba para AM de < 400 micras donde el porcentaje de cierre fue del 100% en ambos grupos. En AM de > 400 micras las diferencias aumentaban en aquellos en los que se realizaba pelado de la MLI (100% cierre con pelado MLI y 73,3% en aquellos sin pelado de la MLI). Otro estudio de 80 pacientes con AM > 400 micras mostraron el éxito del pelado de la MLI (94,9%) versus sin pelado de la MLI (73,2%).¹⁵⁶

4.3.4 RESULTADOS SEGÚN EL POSICIONAMIENTO POSTOPERATORIO

Desde el inicio de la cirugía del agujero macular el posicionamiento "face-down" al menos durante 1 semana era crucial dentro del postoperatorio. Sin embargo, Tornambe y col en 1997 encontraron tasas de éxito del 79% sin uso del posicionamiento.¹⁴⁶ En un estudio prospectivo comparando el posicionamiento "face-down" versus posición sentado, se encontraron mejores tasas de cierre en aquellos donde se mantuvo el posicionamiento "face-down", sin embargo, las tasas fueron iguales cuando los AM fueron de < 400 micras, lo que indicaría que en agujeros maculares pequeños el posicionamiento no es estrictamente necesario.¹⁶ Otro estudio similar estudiando sólo AM de < 400 micras obtuvo tasa de éxito del 90% sin diferencias en ambos grupos.¹⁵⁷ Parece ser que lo importante es asegurar un correcto volumen de gas intraocular para asegurar el cierre del AM; al menos durante 3-7 días. AM > 400 micras necesitan por ende "face-down" y uso de gases de largo taponamiento.

Respecto de la agudeza visual teóricamente, la luz procedente de una fuente puntual lejana, al ser enfocada en la retina debería ser infinitamente pequeña. Sin embargo, dado que el sistema del cristalino del ojo no es perfecto, tal punto sobre la retina tiene normalmente un diámetro total de unas 11 micras,

incluso cuando la resolución óptica del sistema es máxima. No obstante, es más brillante en el centro y se va ensombreciendo hasta desaparecer hacia los bordes. El diámetro medio de los conos en la fóvea de la retina es aproximadamente de 1,5 micras, la séptima parte de diámetro del punto luminoso. Sin embargo, como el punto de luz tiene el centro brillante y los bordes sombreados, una persona puede distinguir dos puntos distintos, si sus centros están a una distancia de dos micras, distancia ligeramente mayor al ancho de los conos.

La agudeza visual normal de un ojo humano para discriminar fuentes puntuales de luz es de unos 45 segundos de arco. Es decir, cuando dos puntos de luz inciden en el ojo con un ángulo entre ellos de al menos 45 segundos de arco, son reconocidos como dos puntos en lugar de uno. Esto significa que una persona con AV normal, que mira a dos focos puntiformes de luz a una distancia de 10 metros, apenas puede distinguir los 2 puntos como entidades individuales cuando están a una distancia de 1,5-2mm. Dado que la fóvea tiene menos de 0,5mm; la AV máxima se da en sólo 3 grados de todo el campo visual. Por fuera de ésta, la AV se reduce de entre 5-10 veces y se va haciendo cada vez más pobre al aproximarse a la periferia. La AV es la medida universalmente utilizada de función visual, como se ha mencionado previamente. Existen 2 dimensiones más que tienen importancia en relación con el estímulo visual: el color y el contraste.

4.4 DISEÑO DE LAS TABLAS DE AGUDEZA VISUAL

Optotipos

Los más comunes, requieren que el sujeto identifique letras en filas de tamaño creciente (Snellen). La prueba de la C Landolt se ha recomendado como el estándar a partir del cual otras pruebas se podrían comparar. La ventaja es que

todos los optotipos tienen el mismo grado de dificultad, es útil para analfabetos y sensible para el error refractivo astigmático. El ETDRS contiene las letras de Sloan y fue desarrollado para el “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”. Es útil para AV bajas.



Figura 19. Tabla de agudeza visual del estudio “Early Treatment Retinopathy Study”.

Composición de la tabla

Las tablas deberían seguir una progresión uniforme de las letras, típicamente 0.1 unidad de logaritmo (o 26%) de reducción de tamaño entre líneas. Esta progresión uniforme asegura que la pérdida de una línea tendrá igual significado en cualquier punto de la tabla y a cualquier distancia. Debe haber también el mismo número de letras por línea, e igual espaciado dentro y entre las líneas. Se debe registrar como AV la última línea con al menos 2/3 de las letras correctamente identificadas, o poner la última línea entera más el número de letras de la siguiente. La forma más precisa es registrar el número de letras contestadas correctamente. El método más común de anotar la AV es con la fracción de Snellen, el numerador es la distancia en la que se ha registrado la prueba y el denominador el tamaño relativo de la letra en

términos de la distancia en la cual el ancho del optotipo tendría un ángulo visual de 1 minuto. Para evitar que las medidas inferiores a 20/200 sean registradas en forma de contar dedos, podemos acercar el paciente a la tabla y llegar a registrar hasta AV de 5/200 de forma cuantitativa. Para simplificar la comparación de AV medidas a diferentes distancias, podemos utilizar el mínimo ángulo de resolución (MAR). El MAR es el ángulo visual correspondiente a la anchura del optotipo en minutos de arco y es equivalente al recíproco de la fracción de Snellen. LA AV suele convertirse a LogMAR. La escala LogMAR aumenta a medida que empeora la AV.

Distancia de medida de agudeza visual

La distancia de trabajo tiene poco efecto en la AV final. Hay debate si los 20 pies deberían ser transformados en metros. La escuela británica mide la AV a 6 metros, mientras que la americana lo hace a 4 metros. Las tablas deben tener una adecuada iluminación (mínimo de 0,85) y contraste.

Snellen	Snellen			
Pies	Metros	Angulo visual	LogMar	Escala decimal
20/10	6/3	0.5	-0.3	2
20/15	6/4.5	0.75	-0.1	1.5
20/20	6/6	1.0	0.0	1
20/25	6/7.5	1.25	0.1	0.8
20/30	6/9	1.5	0.2	0.7
20/40	6/12	2	0.3	0.5
20/50	6/15	2.5	0.4	0.4
20/60	6/18	3.0	0.5	0.3
20/80	6/24	4.0	0.6	
20/100	6/30	5.0	0.7	0.2
20/120	6/36	6.0	0.8	
20/150	6/45	8.0	0.9	
20/200	6/60	10.0	1.0	0.1
20/400	6/120	20.0	1.3	0.05

Figura 20. Equivalencias de agudeza visual entre los diferentes modelos de medida.

Se hace difícil estimar la agudeza visual postoperatoria en estos pacientes debido a la alta prevalencia de cataratas postoperatoria, sin embargo, el estudio macular es fácilmente caracterizable a través de OCT. Scott y col.¹⁵⁸ encontraron que posterior a la extracción de la catarata la mediana de AV fue de 20/40 y que el 58% de los pacientes tuvieron una AV \geq 20/40. Haritoglou y col.¹² encontraron una mejora de 20/100 a 20/40 posterior a la extracción de la catarata. En algunos casos posterior al cierre del AM se ha detectado un microescotoma detectado por microperimetría.^{94,159} La agudeza visual mejora generalmente por las mejoras respecto de la estabilidad en la fijación.

Correlación anatómica y visual

Los agujeros maculares grandes y de larga data fueron los principales factores pronósticos en cuanto a la AV postoperatoria.¹⁶⁰ Actualmente las técnicas quirúrgicas han mejorado y el pelado de la MLI en AM grandes se realiza de mejor manera; incluso AM de larga data se benefician de la cirugía.¹⁶¹ Sin embargo, a pesar del mejor pronóstico actual de cierre del AM, la agudeza visual sigue siendo peor en estos pacientes debido al tejido glial que se produce y que deja una cicatriz en el centro del AM. Se ha correlacionado el grosor foveal de retina neurosensorial y la indemnidad de la capa de fotorreceptores en el OCT para asegurar un mejor pronóstico visual.^{46,162}

4.5 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

4.5.1 DESPREDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina (DR) puede ser una complicación para cualquier cirugía vitreoretiniana. Durante el comienzo de la cirugía del AM la tasa de DR fue $> 14\%$,¹⁶³ principalmente debido a la producción de pequeñas roturas

retinianas inferiores que se producían debido a la interacción de restos vítreos y la burbuja de gas en la posición sentado. En recientes publicaciones la tasa de DR es < 2%^{157,164,165}, probablemente debido a la mejor visualización de la base del vítreo inferior durante la cirugía y las mejoras en el volumen de Vitrectomía realizada. Por otro lado, algunos autores aún encuentran una alta proporción de DR posterior a la cirugía de MER.¹⁴⁵

4.5.2 CATARATAS

La catarata es una complicación común posterior a la Vitrectomía en pacientes > 60 años. Esto explica la gran tasa de catarata posterior a la cirugía del AM. La tasa de pseudofaquia a los 3 o 5 años posterior a la cirugía del AM es del 85-98%.^{158,166} Esta información ha hecho que muchos cirujanos de retina realicen procedimientos combinados, es decir, Vitrectomía más facoemulsificación en el mismo tiempo quirúrgico. Muselier y col.¹⁶⁷ en un estudio comparativo demostraron que no existían diferencias en cuanto a la AV y complicaciones en ambos grupos. La catarata probablemente será removida posterior o durante la cirugía del AM, sin embargo, esta última acorta el periodo de recuperación visual.

4.5.3 DEFECTOS DEL CAMPO VISUAL (CV)

Defectos del campo visual ínfero-temporales sectoriales fueron los primeros descritos en pacientes jóvenes que fueron sometidos a una Vitrectomía con intercambio fluido-gas¹⁶⁸; y fueron atribuidos al daño producido en la capa de fibras nerviosas en la zona nasal del nervio óptico, el cual se habría producido al realizar el pelado del vítreo cortical adherido en esa zona.¹⁶⁹ Otra hipótesis es la deshidratación de la zona nasal del nervio óptico producida durante el intercambio fluido-aire.¹⁷⁰ En un estudio prospectivo en 1997,

defectos del CV fueron observados en un 23% de los casos; pero en otro estudio publicado el 2001 la incidencia fue sólo del 1%.¹⁷¹ De cualquier forma, estos defectos del CV no afectan significativamente la agudeza visual final en la cirugía del AM.

4.5.4 AGUJERO MACULARES REABIERTOS

La reapertura del AM puede ocurrir a lo largo de meses o años. Ha sido encontrado gracias al estudio con OCT en un 5-7% de los casos.^{172,173} Este hecho continua siendo poco claro y se postula que podría deberse a la formación de una MER alrededor del AM cerrado, hecho que se sugiere podría deberse a la inflamación producida posterior a la cirugía de cataratas. El pelado sistemático de la MLI parece eliminar el riesgo de reapertura del AM.^{11,174} La reapertura del AM podría ser una complicación específica de AM grandes¹⁴⁹, en los cuales la tasa de éxito de la cirugía aumenta notablemente con el pelado de la MLI. En la re-operación debemos identificar restos de MLI o MER que persistan en el polo posterior y ampliar el pelado. Si esto no está presente incluso podría bastar el intercambio fluido-aire para cerrar el AM.

4.6 VITREOLISIS: UN TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO EN EL AGUJERO MACULAR

La Ocriplasma (ThromboGenicsNV, Leuven, Bélgica) es una plasmina recombinante que posee un dominio catalítico igual que la plasmina humana. Se ha usado para realizar la vitreolisis. Se ha usado en numerosos estudios para producir un desprendimiento del vítreo posterior completo.¹⁷⁵

5.MATERIAL Y MÉTODO



5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 MATERIAL

5.1.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y PACIENTES

Diseño de estudio:

Estudio multicéntrico realizado en dos hospitales de la provincia de Barcelona, incorporando pacientes del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y Hospital Universitario de Bellvitge.

Pacientes:

De septiembre de 2015 a diciembre del 2018, han sido evaluados un total de 80 ojos de 76 pacientes afectados de agujero macular, tratados de forma consecutiva mediante vitrectomía pars plana, pelado de membrana limitante interna y taponamiento interno con gas en los departamentos de retina de los hospitales universitarios: Vall'hebrón y Bellvitge, todos ellos con cierre primario del AM.

Finalmente se han incluido en el análisis 63 ojos de 63 pacientes con agujero macular primario idiopático, debido a que 11 pacientes permanecieron fágquicos al sexto mes de seguimiento, 1 pacientes con pérdida en el seguimiento y 1 paciente con estudio postoperatorio incompleto. Tanto la miopía elevada, como la presencia de cristalino al sexto mes de seguimiento obligó a descartar estos pacientes, debido a que actúan como factores de confusión independientes a la hora de valorar la agudeza visual postoperatoria.

Se estudió a todos los pacientes en el preoperatorio y en el postoperatorio en el 1 día, 7 días, 1 mes, 3 meses, 6 meses.

5.1.1.1 Criterios de Inclusión

- AM primario fágquicos y pseudofágquicos intervenidos mediante VPP, pelado de membrana limitante interna y taponamiento con gas como primera cirugía.

5.1.1.2 Criterios de Exclusión

- AM secundarios: trauma, desprendimiento de retina e inflamación ocular.
- Alta miopía: >6 Dioptrías o confirmada por la presencia de estafiloma posterior o fundoscopia (coroidosis miópica).
- Fracaso de la cirugía primaria en el cierre anatómico del agujero macular.
- Coexistencia de otra patología retiniana que pueda condicionar una disminución de la agudeza visual (Ej. Degeneración macular, edema macular secundario a oclusión vena central de la retina, retinopatía diabética, telangiectasias, historia de ambliopía, etc.)
- Daño nervio óptico que justifique una disminución de la agudeza visual (ej. atrofia de nervio óptico o glaucoma avanzado).
- Incapacidad de mantener posicionamiento postoperatorio en decúbito prono.
- Baja calidad de imagen OCT debido a falta de transparencia de medios o incapacidad de fijación durante la realización de la prueba.
- Seguimiento incompleto en las visitas de control.
- Imposibilidad de exploración de la agudeza visual.
- Pacientes fágquicos al final del periodo de seguimiento.

5.1.2 ANAMNESIS

Se realizó según el mismo protocolo en todos los pacientes. Se estudiaron las siguientes variables:

- Datos de Filiación: edad, sexo, antecedentes patológicos, lateralidad, medicación sistémica o tópica en curso.
- Intervenciones oculares previas.

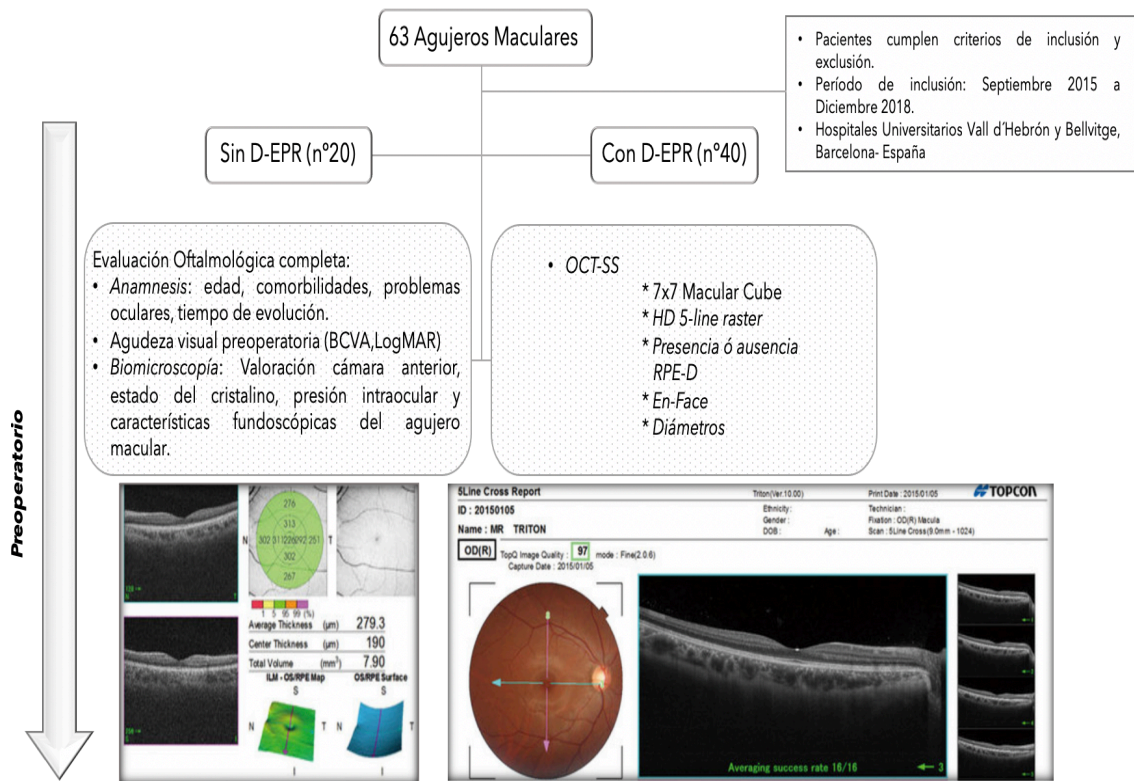


Figura 21. Distribución de los grupos estudiados y exámenes realizadas.

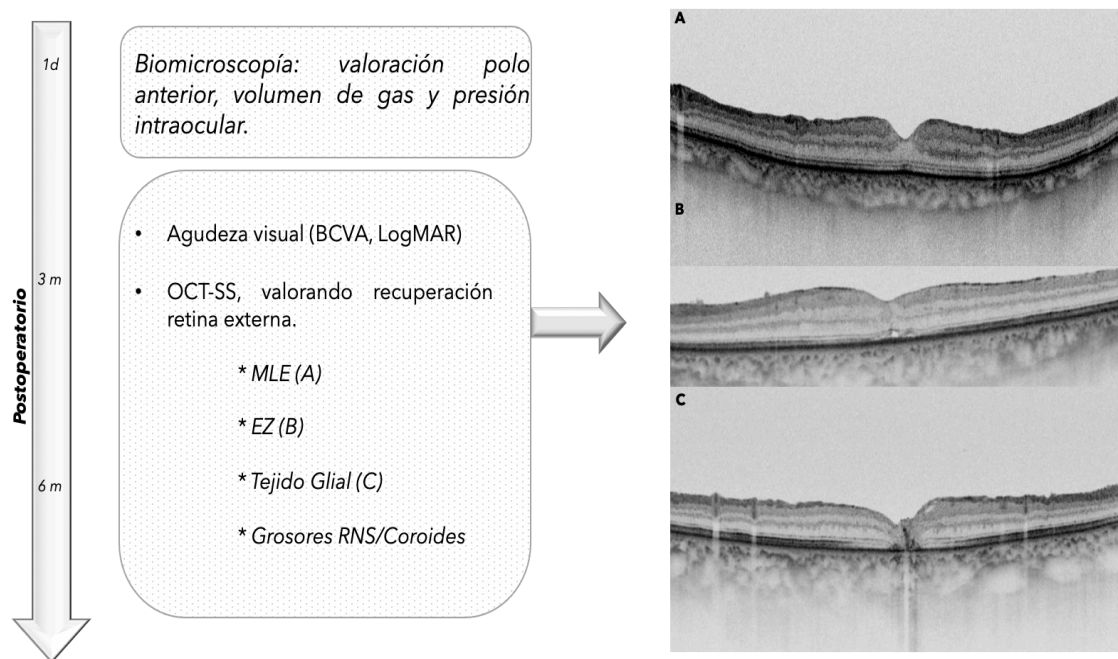


Figura 22. Exámenes postoperatorios realizados en los grupos de estudio.

5.1.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1.3.1 Agudeza Visual y Refracción

La agudeza visual fue realizada por personal especializado de optometría, utilizando el Optotipo Snellen a 3 metros y utilizando el sistema decimal para anotar las agudezas visuales pre y post operatorias, con y sin agujero estenopeico. Posteriormente para efectos de estudio estadístico la agudeza visual fue convertida al equivalente logarítmico de mínimo ángulo de resolución (LogMAR) para crear una escala de AV lineal con el fin de poder realizar el cálculo estadístico. Además, en el estudio preoperatorio se analizó la refracción del paciente. Asimismo, para efecto del análisis estadístico la agudeza visual de contar dedos y movimiento de manos, les fueron asignados valores en escala LogMAR de 2.0 y 3.0 respectivamente.

La refracción fue estimada a partir de Autorefractómetro en modo automático.

E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
F E L O P Z D	7	20/25
D E F P O T E C	8	20/20
L E F O D P C T	9	
F D P L T C E O	10	
P E Z O L C F T D	11	

Figura 23: Tabla de Snellen de agudeza visual.

5.1.3.2 Exploración Oftalmológica pre y post operatoria

Realizada por oftalmólogos especialistas en retina en ambos centros. En ambos hospitales fueron valorados los siguientes parámetros:

Exploración Oftalmológica Preoperatoria

Segmento anterior, explorado mediante biomicroscopía:

- Estado del cristalino
- Reacción de cámara anterior
- Presión intraocular
- Presencia de Pseudofaquia

Segmento posterior, explorado mediante fundoscopia utilizando lentes de no contacto tipo Super Field y de contacto tipo Volk Quadraspheric (Volk Optical, Inc; Ohio, USA):

- Estado de la Hialoides posterior
- Características fenotípicas del AM: elevación de bordes, alteración del epitelio pigmentario contiguo al AM, presencia de membrana epirretiniana, etc
- Estado del nervio óptico
- Descripción del polo posterior (estafilomas, DMAE, etc)

Exploración oftalmológica Postoperatoria

Segmento anterior, explorado mediante biomicroscopía:

- Estado del cristalino
- Reacción de cámara anterior
- Presión intraocular
- Segmento posterior
- Determinación del volumen de gas intraocular
- Complicaciones

5.1.3.3 Tomografía de Coherencia Óptica

Se utilizó OCT Topcon Swept-Source Triton (Topcon Corporation, Tokyo, Japón) bajo las mismas circunstancias de dilatación (dilatación máxima tras

aplicar 1 gota de tropicamida colirio en tres ocasiones). Se realizó preoperatoriamente y a los 3 y 6 meses postoperatorio.

OCT-SS-Triton :100.000 scans axiales por segundo con una resolución axial de 5 micras, usando longitud de onda de 1050 nm. La alta penetración de la luz de swept source puede visualizar fácilmente y de manera clara todas las capas del ojo, como son retina externa, coroides y la esclera. Otra de las ventajas de Swept Source es que puede visualizar tanto el vítreo como la coroides en una sola la necesidad de escáneres combinados de coroides/vítreo que tanto tiempo conllevan. En una sola imagen, se muestran con todo detalle, el vítreo y la coroides. DRI OCT Triton mejora la visualización de estructuras periféricas de la retina y patologías profundas. DRI OCT Triton detecta automáticamente 7 interfaces, incluida la interfaz coroides/esclerótica. La exploración bidimensional de 12 mm cubre el área macular y el disco óptico en una sola captura. Además, posee la capacidad de realizar un "Macular Cube" de 7x7 mm y obtener imágenes de alta resolución en cubo de campo amplio 12x9mm incluyendo disco óptico.

Patrones utilizados:

Realizados preoperatoriamente y a los 3 y 6 meses postoperatorios.

- Patrón "Macular cube" 7x7 mm,512x256 ojo afecto, DRI-OCT triton (Topcon)
- Patrón "5 Line-cross", DRI-OCT triton (Topcon)

El patrón "Macular Cube" viene determinado por la realización de 256 cortes horizontales de 512 A-escáneres que determinan un volumen de un cubo de 7x7 mm centrado en la fovea en el OCT TOPCON Tritón. Dicho modo de adquisición de imágenes cuantifica el volumen total de la región macular con la denominación "Total Volume". Dicho parámetro representa el volumen total

de la retina neurosensorial (delimitado por MLI y EPR) dentro del área del mapa de ETDRS (resultado de multiplicar toda el área del mapa de ETDRS por la profundidad de la retina capturada dentro de esta área). El modo "Macular thickness" también nos proporciona el espesor del punto central del mapa ETDRS, denominado como "Center thickness". Además de forma informatizada se puede obtener también en ambos aparatos el grosor coroideo. Esta técnica se utilizó para describir los grosores de retina neurosensorial y grosor coroideo pre y postoperatoriamente.

Se han definido los depósitos preoperatorios del agujero macular como aquellas lesiones hiperreflectivas e irregulares sobre la base del agujero macular. A partir de lo anterior, se ha realizado un análisis cualitativo sobre las imágenes obtenidas en HD, función "5 line raster" de manera de poder determinar a partir de 2 observadores independientes la presencia de depósitos preoperatorios del agujero macular.

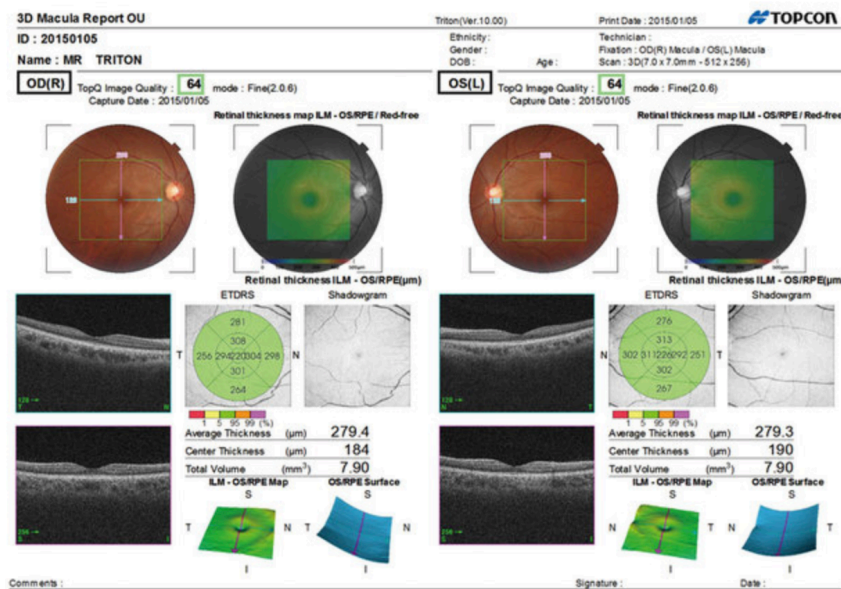


Figura 24. OCT-SS triton "Macular Cube" 7X7

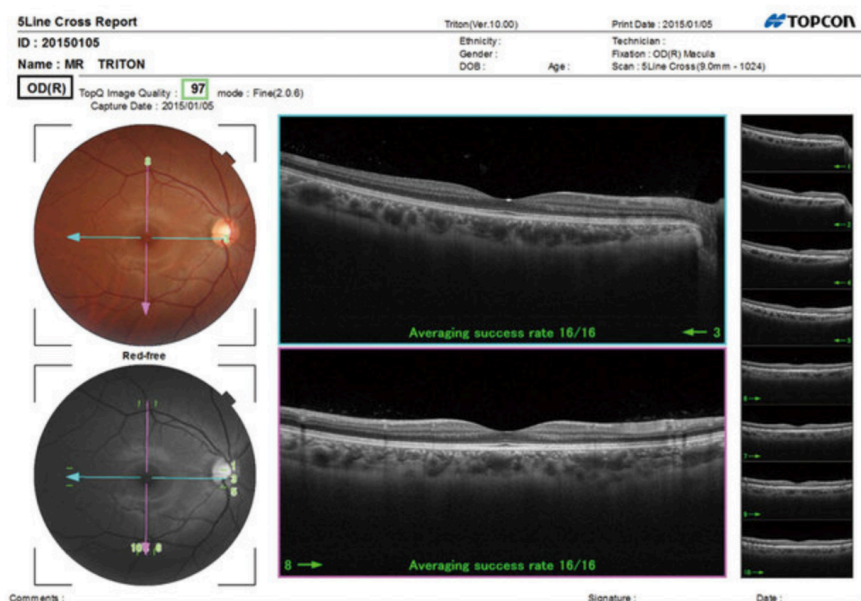


Figura 25. OCT-SS triton "5 Lines-cross"

5.1.3.3.A OCT preoperatorio

Se evaluaron los siguientes hallazgos en el OCT, la mayoría con la función manual de "Cáliper", a partir del promedio de 3 mediciones.

- Diámetro de la base: definido como el valor en micras medido en la base del agujero macular contiguo al EPR; y extendiéndose hasta los bordes del AM elevado de retina neurosensorial.
- Diámetro mínimo: mínimo diámetro en micras obtenido a nivel foveal en la base del agujero macular. Obtenido al unir los bordes de retina neurosensorial de menor diámetro.
- Altura agujero macular: Altura obtenida en micras a nivel foveal, obtenido de acuerdo con el mayor valor posible obtenido en los bordes del AM.
- Grosor Retiniano y Coroideo: Valores en micras obtenidos a partir de los cuadrantes de ETDRS. Sostenidos a partir de segmentación

automática. Se obtiene el valor promedio dentro de las 500 micras del centro de la fovea para valores de retina neurosensorial y coroides.

- Presencia de depósitos del epitelio pigmentario de la retina: Se busco la presencia de depósitos sobre el epitelio pigmentario de la retina en la base del agujero macular a partir de imágenes de alta resolución. Estos fueron caracterizados como lesiones: *Hiperreflectivas e irregulares presentes en la superficie del EPR en el examen preoperatorio.*
- Estadío agujero macular según Gass: Se realiza a partir de análisis de fundoscopia además de OCT en el estadiaje según Gass.¹⁷⁷

Clasificación de agujero macular según Gass (1995):

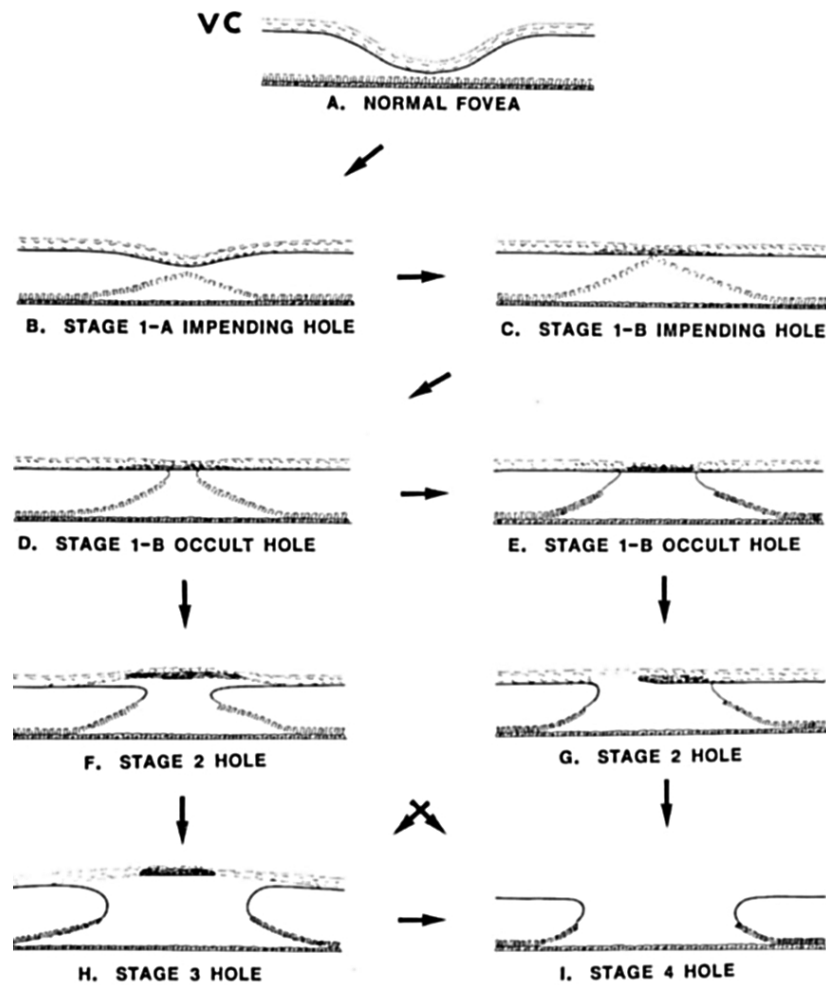


Figura 26. Estadios de agujero macular según Gass (1995): **A.** Fóvea normal, hialoides posterior (córtez vítrea) en contacto con MLI. **B, 1-A:** AM inminente, contracción del córtez vítrea externo con desprendimiento foveal. **C, 1-B** AM inminente, condensación prefoveolar de córtez vítrea y desprendimiento foveal. **D y E:** AM oculto. Dehiscencia de capa de receptores retinianos del EPR asociado a contracción centrífuga de la retina neurosensorial. **F,** Estadio 2 separación del córtez vítrea de la retina neurosensorial y formación de un Pseudo-opérculo retiniano (sin rotura) más grande que el defecto central. **G,** rotura del córtez vítrea persistiendo una adherencia a uno de los bordes del AM. **H,** Pseudo-opérculo flotando más pequeño que el defecto central. **I,** AM completo, separación completa del córtez vítrea de la retina.

- Características cualitativas del agujero macular: Se estudio la presencia de membranas epirretinianas y quistes intrarretinianos

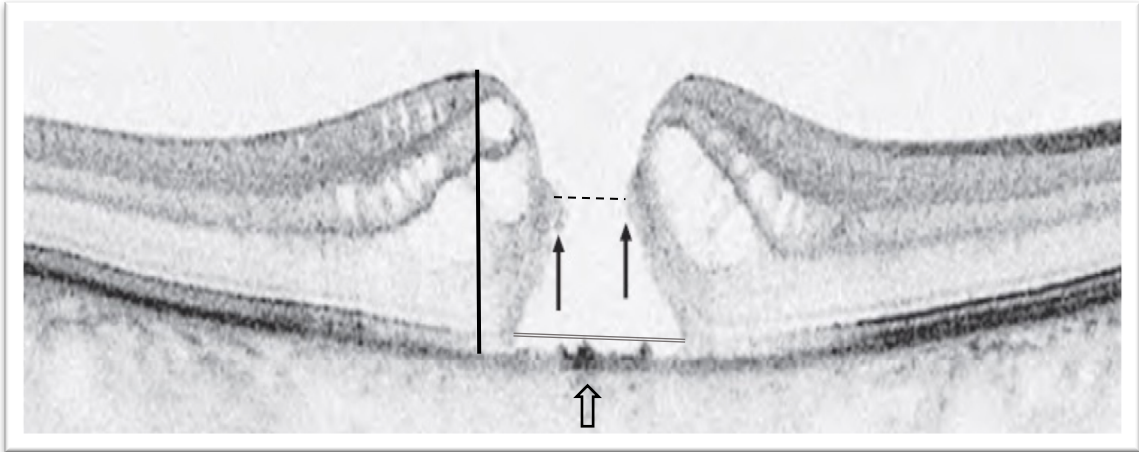


Figura 27. En esta figura se muestra como se realizaron las mediciones preoperatorias del AM.

- Diámetro de base
- Altura
- - - - - Diámetro mínimo
- ↑ Depósitos del EPR

5.1.3.3.B OCT postoperatorio

Características cuantitativas

- Grosor de área macular: proporcionado por el software del OCT basado en la rejilla de 500 micras de diámetro (ETDRS) y centrada en la región foveal.
- Grosor de área coroidea: obtenido de forma similar al grosor en el área foveal de retina neurosensorial.

- Edema macular quístico: Consiste en una acumulación de líquido en la retina neurosensorial, que suele predominar entre las capas plexiforme externa y la nuclear interna de la retina. Es una respuesta no específica que se produce como consecuencia de la ruptura de la barrera hematorretiniana, teniendo como consecuencia un incremento del líquido en el espacio extracelular de la retina neurosensorial. En la OCT se observa un engrosamiento macular con formación de espacios redondeados hiporreflectivos de tamaño variable que ocupan las diferentes capas de la retina neurosensorial, con especial predilección por la plexiforme externa.

Características Cualitativas

- Líneas Hiperreflectivas: se describe de forma cualitativa la presencia postquirúrgica a partir del OCT de alta definición a nivel foveal la presencia de restauración de las 4 líneas hiperreflectivas, con especial énfasis en la restauración de la membrana limitante externa y zona de los elipsoides, de acuerdo con lo publicado recientemente por Cuenca y col. en Ophthalmology 2018.⁵⁴

- 1) Membrana Limitante Externa (MLE)
- 2) Zona Elipsoides (EZ)
- 3) Fagosomas del EPR (Células del EPR)
- 4) Mitocondrias del EPR (células del EPR)

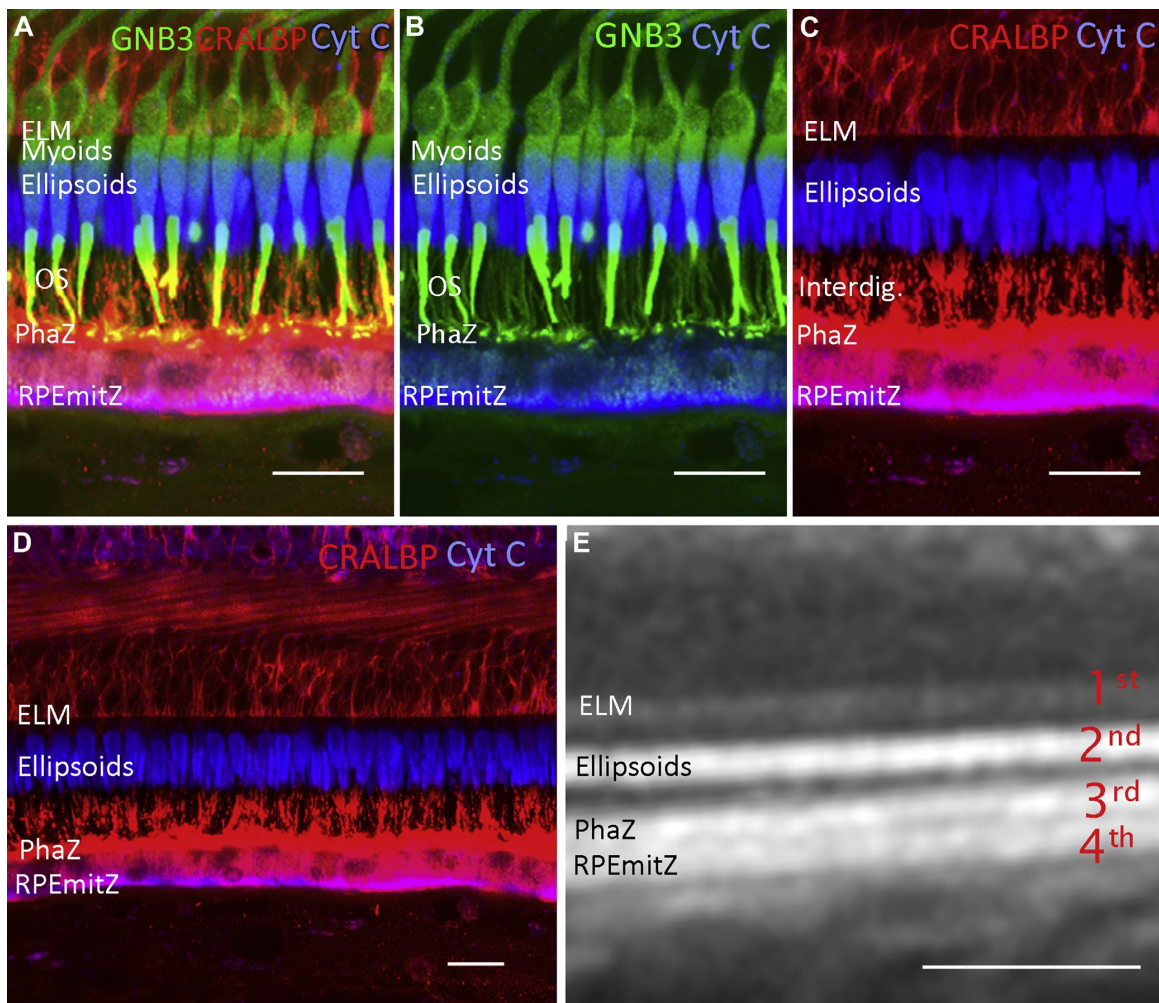


Figura 28. inmunohistoquímica de retina neurosensorial asociado a marcaje de líneas hiperreflectivas en el OCT. A-C Triple inmunotinción proteínas Beta 3 (GNB3), CRALBP y Citocromo C; que muestran acumulación de mitocondrias en elipsoides y base epitelio pigmentario. D-E Líneas hiperreflectivas marcadas con inmunohistoquímica.

- Depósito de tejido foveolar: Jaeryung Oh y col.¹⁵ se refieren a la presencia de material hiperreflectivo en el centro de la fóvea que se produce en ocasiones en el período postoperatorio del agujero macular donde la retina neurosensorial se une nuevamente y no es capaz de regenerar de forma correcta la retina externa en el centro de la fóvea. Su presencia se atribuye al depósito de células de Müller modificadas y tejido inflamatorio que obstruyen una correcta reparación de la retina externa.

5.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA

5.2.1 PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Los pacientes fueron informados del procedimiento quirúrgico y sus complicaciones, firmando un consentimiento informado por escrito antes de la cirugía. Fueron citados una hora antes de la intervención, se reinterrogó sobre el ayuno y se procedió al protocolo de dilatación. Se administró una gota de colirio anestésico Llorens (Prescaína), colircusi fenilefrina, colircusi Tropicamida y Diclofenaco-Lepori en el ojo a intervenir. Después de esta primera instilación, se administró cada 15 minutos hasta la cirugía. En casos de mala respuesta a tratamiento midriático preoperatorio, se instiló además colircusi ciclopléjico (Ciclopentolato).

5.2.2 ANESTESIA

Antes de la cirugía se realizó a cada paciente un examen preoperatorio (ECG, Rx tórax, analítica general) y una visita por parte del equipo de anestesia. Se valoraron los riesgos quirúrgicos y se informó nuevamente a los pacientes de los riesgos y complicaciones de la anestesia.

Se proporcionó a los pacientes una sedación según el criterio del anestesista. Se realizó anestesia locoregional a través de anestesia retrobulbar con aguja Atkinson inoculándose en el espacio retrobulbar entre 5 -7 ml de Mepivacaína 2% y Bupivacaína 0,75% mezclada al 50%. Se utiliza balón de Honan posterior durante 5 minutos a una presión de 30 mmHg. Durante el transcurso de la cirugía el paciente fue constantemente monitorizado controlando presión arterial, frecuencia cardíaca y porcentaje de saturación periférica de oxígeno.

Además, se administro oxígeno extra a partir de nariceras con flujo de 3-5 litros por minuto.

5.2.3 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todas las cirugías de agujeros maculares fueron realizadas por cirujanos Oftalmólogos expertos en retina quirúrgica; realizando el mismo procedimiento quirúrgico que constó de vitrectomía, disección de hialoides posterior y pelado de la membrana limitante interna. Para las cirugías se utilizó un microscopio Zeiss LUMERA 700 (Carl Zeiss Meditec), utilizando sistema de no contacto: Resight, o contacto lente plana de Mackemer. Se utilizan ambos sistemas según preferencias de cada cirujano para la visualización de la membrana limitante interna y pelado de esta. Se utilizaron los vitreotomos Constellation (Alcon Surgical, Texas, USA) y Stellaris PC (Baush and Lomb).

Antes de montar el campo quirúrgico se limpiaron los párpados de los pacientes con ESTILA. Se realizó desinfección de los fondos de saco con povidona yodada al 5% y periocular al 10%. En condiciones de esterilidad se hizo una segunda limpieza con povidona yodada. Se entalló y se mantuvieron los párpados abiertos mediante un blefaróstato.

En los pacientes fáquicos las incisiones se hicieron a 4 mm del limbo corneal, en los pacientes pseudofáquicos las esclerotomías se abrieron a 3,5 mm del limbo esclero-corneal. En aquellos pacientes que tuviesen un grado importante de catarata que imposibilitase la visualización correcta del polo posterior, se realizó Facoemulsificación de acuerdo con la técnica convencional, la cual fue realizada en el mismo acto quirúrgico, y antes de iniciar la cirugía vitreoretiniana. Para realizar dicha cirugía se empleo el sistema

Constellation (Alcon surgical, Texas, USA) o Stellaris PC (Baush & Lomb) siguiendo la técnica convencional con incisión principal de 3.0 mm. Al finalizar la intervención de facoemulsificación y antes de iniciar la Vitrectomía se realizó la implantación de lente intraocular (LIO) en saco capsular en todos los casos. En aquellos casos que la incisión corneal no fue estable al final de la cirugía se realizó sutura con Nylon 10.0 (Ethicon, Johnson & Johnson, USA).

En todos los casos se realizó una vitrectomía estándar vía pars plana por 3 vías: una para la infusión, una para la luz de mano y otra para el vitreotomo y pinzas de membrana limitante interna. En algunos casos se realizó una cuarta esclerotomía para la inserción de una luz accesoria tipo Chandelier, esta última de 25 Gauges. Todas las esclerotomías realizadas excepto Chandelier cuando se precisó se realizaron de 23 Gauges.

La vitrectomía se realizó de forma reglada en todos los pacientes. En primer lugar, se realiza una Vitrectomía central y periférica meticulosa bajo lentes de campo amplio (contacto y no contacto), seguida de la tinción con triamcinolona del gel vítreo; de tal manera de poder determinar persistencia de hialoides posterior aún adherida a la región papilar y macular. En la mayoría de los casos no se encontraron ya adherencias, pero en aquellos pacientes en los cuales persistía se precedió a la separación quirúrgica mediante aspiración directa con vitreotomo, y en los casos de mayor adherencia se realizó mediante pinzas de membrana limitante interna bajo visualización directa.

Posteriormente se realizó la tinción directa de la membrana limitante interna con Azul-dual. En sistema sellado de fluido, es decir, sin ingreso y salida de fluido intraocular se procedió a esperar 2 minutos para la tinción correcta de la membrana limitante interna. En aquellos casos en los cuales la tinción de esta no se completo primariamente se repitió el procedimiento. Se tuvo

especial cuidado de mantener la luz intraocular apagada o no apuntando directamente a la zona macular.

Una vez teñida correctamente la membrana limitante interna y mediante sistemas de visualización directa aumentada, se procedió mediante pinzas de membrana tipo TANO (alcon), Mackemer (alcon) o Endgripping (B&L) según las preferencias de cada cirujano; el pelado de la membrana limitante interna hasta arcadas vasculares o 2 diámetros de disco óptico.

En todos los casos se realizó una comprobación de la retina neurosensorial a nivel de la base del vítreo para encontrar y reparar zonas con degeneración periférica o roturas iatrogénicas que se hubiesen producido durante la cirugía, realizando láser endo-ocular o crioterapia sobre las mismas.

Posteriormente se realizó el intercambio fluido-aire, seguido de intercambio por gas. Los gases utilizados fueron el Hexafluoruro de azufre (SF₆) al 20% y el Perfluoropropano (C₃F₈) al 15% en función del criterio de cada cirujano.

Finalmente se extrajeron los trócares valvulados comprobando la estanqueidad de estos, y en aquellos casos con fuga se realizó sutura con Vicryl 7/0 (Poliglactin 910, V546.Ethicon. Johnson-Johnson, USA). Se utilizó cefuroxima intracamerular 1mg/ml profiláctico en aquellos pacientes en que se halla realizado cirugía de la catarata en la misma intervención. Yodo al 5% en fondo de saco al final de la cirugía, asociado a parche compresivo y reposo en decúbito prono durante 3-5 días, iniciándose inmediatamente posterior a la cirugía.

Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico se redactó en todos los casos la descripción de este, anotando incidencias, observaciones y complicaciones intraoperatorio.

5.2.4 TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

Al terminar la intervención se instiló a los pacientes una aplicación de DEICOL pomada oftálmica (dexametasona y cloramfenicol) y se ocluyó en ojo con un apósito durante 24 horas. El tratamiento postoperatorio básico incluyó Tobradex colirio (dexametasona y tobramicina) cada 4 horas, ColirCusi ciclopléjico (ciclopentolato) colirio cada 8, DEICOL pomada oftálmica antes de acostarse y AINE's vía oral en caso de dolor. En casos de aumento de la presión la causa. Una semana posterior a la intervención se dejó a los pacientes sólo con Tobradex en pauta descendente durante 1 mes. Los pacientes guardaron reposo postural durante 3-5 días en decúbito prono.

5.2.5 EXPLORACIONES POSTOPERATORIAS

Se estudió a todos los pacientes en el postoperatorio en el primer día, 7 días, 1 mes, 3 meses y 6 meses.

En cada visita de seguimiento los pacientes fueron explorados mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura y lentes de no contacto tipo Volk SuperField, 90D o 78D (Volk Optical, Inc; Ohio, USA), valorando la estanqueidad de las esclerotomías, estado de la cámara anterior e inflamación, presión y volumen intraoculares del tamponador al primer día postoperatorio.

En las visitas sucesivas a los 3 y 6 meses se registró la mejor agudeza visual con corrección, y los protocolos de estudio de OCT fueron realizados según el protocolo expuesto anteriormente.

5.3 ANÁLISIS POSTOPERATORIO CUALITATIVO DE LA RETINA EXTERNA

Los valores correspondientes al grosor coroideo y macular fueron obtenidos mediante segmentación automática de las imágenes obtenidas mediante OCT-SS mediante análisis basado en cuadrantes de ETDRS. Los cambios microestructurales de la retina externa postoperatoria de acuerdo con la regeneración de la zona de elipsoides y membrana limitante externa fueron medidos a los 3 y 6 meses en la zona foveolar.

Se asignó una variable ordinal de 1-3 para identificar la presencia de las siguientes estructuras; las que podemos caracterizar en el siguiente esquema:

1. Membrana Limitante Externa
2. Membrana Limitante Externa+ Capa de Elipsoides
3. Tejido Glial Foveal (representado como material hiperreflectivo foveal). No se forman líneas hiperreflectivas y tejido glial a los 6 meses de la cirugía.

5.3.1 VALORACIÓN DE LA VELOCIDAD DE RESTAURACIÓN DE LAS LÍNEAS HIPERREFLECTIVAS EN RETINA EXTERNA

En un intento de valorar la velocidad de restauración de las líneas hiperreflectivas de la retina externa a lo largo de los 6 meses tras la cirugía del

agujero macular, se empleó la siguiente clasificación en escala cualitativa ordinal: valores

- 0= tejido glial sin regeneración de fotorreceptores a 3 o 6 meses
- 1= restauración de MLE a 6 meses
- 2= restauración de MLE a 3 meses y restauración de ELM+EZ a 6 meses
- 3= restauración de MLE + EZ a 3 meses

5.4 ESTADÍSTICA

Para obtener los casos de nuestro estudio se optó por estudiar los pacientes con agujeros maculares en los hospitales de Barcelona; Vall d'hebrón y Bellvitge, desde septiembre del 2015 a diciembre del 2018.

Las variables continuas incluidas en el análisis fueron resumidas mediante estadísticos descriptivos: media, desviación estándar, máximo y mínimo. Asimismo, las variables categóricas han sido resumidas mediante estadísticos de frecuencia, números de casos y porcentajes.

Para cuantificar la agudeza visual se han utilizado inicialmente la escala decimal a partir de Optotipo Snellen, convirtiéndose todos los valores a escala LogMAR para poder realizar los cálculos estadísticos correspondientes.

La escala LogMAR es más adecuada para AV inferiores a 20/200. A lo largo del estudio la AV se ha expresado en dos escalas: SNELLEN y LogMAR; sin embargo, en los modelos que valoran la evolución de la visión desde el período preoperatorio con el postoperatorio únicamente se mostrarán los resultados en escala LogMAR.

Para la comparación de medias entre dos muestras independientes se empleó el Test de Student cuando las variables comparadas eran cuantitativas y cumplían criterios de normalidad estadística, y el test U de Mann Whitney cuando las variables eran ordinales o no cumplían criterios de normalidad estadística.

Se consideró como variable de resultado principal la agudeza visual medida a los 6 meses de la intervención. Para analizar potenciales factores asociados y/o predictores de dicha variable de estudio, se realizó análisis bivariado. Se consideraron, como potenciales predictores, las variables del estudio preoperatorio y del estudio postoperatorio llevado a cabo a los 3 y 6 meses postoperatorios. Este análisis fue realizado según el modelo de correlación utilizando el estadístico r de Pearson y rho de Spearman en el caso de variables independientes cuantitativas continuas u ordinales, con modelos T Student o U-Mann Whitney en el caso de las variables independientes nominales.

A partir de los potenciales predictores, se construyó un modelo multivariable mediante regresión lineal múltiple. Los potenciales predictores se incluyeron en el modelo mediante pasos hacia delante y pasos hacia atrás considerando una p de entrada en el modelo de 0.1 y de salida de 0.1. En algunos modelos se consideró pertinente retener alguna variable por criterios "clínicos" como variable de ajuste. Se comprobaron los supuestos fundamentales del modelo (linealidad, homocedasticidad) mediante el análisis gráfico de residuos. No se consideraron términos de interacción. Todos los análisis fueron realizados con el software SPSS versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). La significación estadística fue prefijada en un nivel $p < 0,05$ en todas las pruebas realizadas.

6. RESULTADOS



6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

Fueron estudiados 63 ojos de 63 pacientes intervenidos de agujero macular entre septiembre del 2015 y noviembre del 2018 que cumplían con los criterios de inclusión, siendo seguidos durante un período mínimo de 6 meses.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA: GENÉRICO

6.1.1 SEXO

De los agujeros maculares operados; un 57% (n=36) fueron mujeres y un 43% (n=7) hombres.

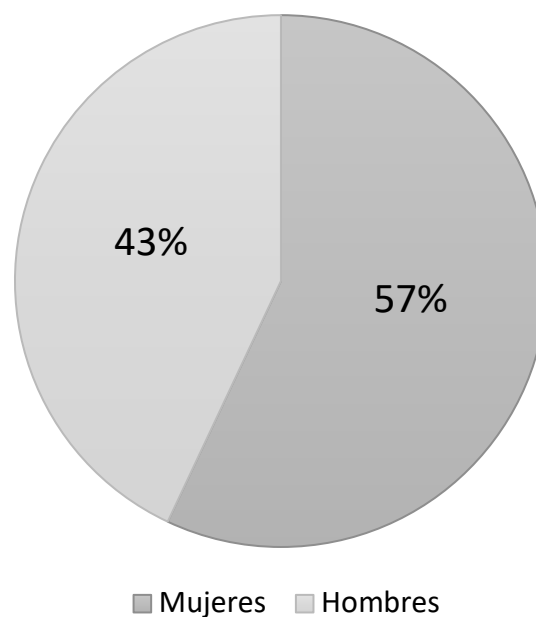


Figura 29. Distribución por sexo de serie de 63 agujeros maculares

6.1.2 EDAD

La edad media de la serie fue de 72,11 años (rango de 45 a 90 años).

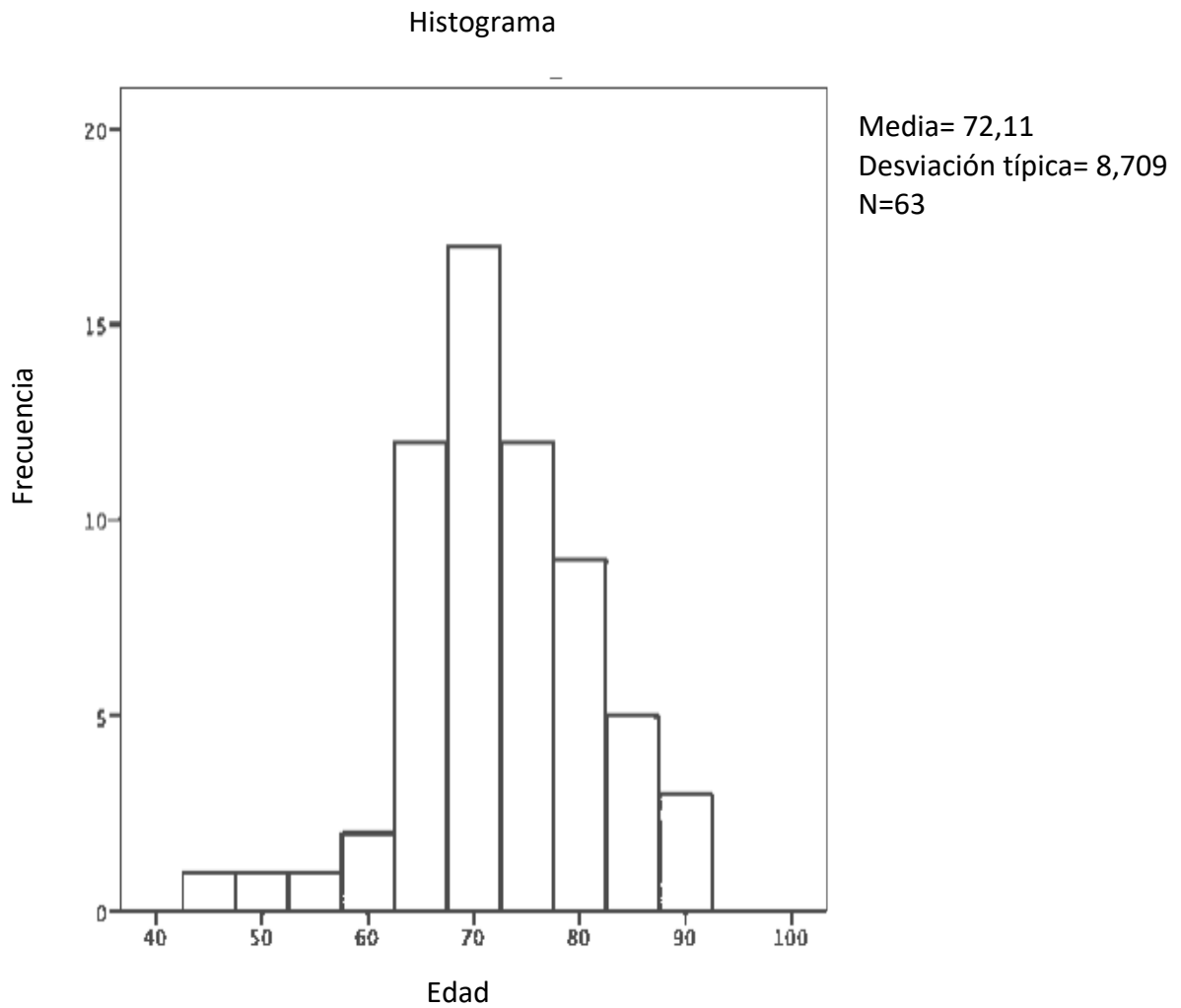


Figura 30. Distribución de la serie de 63 agujeros maculares según edad.

6.1.3 OJO AFECTO

El agujero macular se produjo en un 52% (n=33) en ojos derechos y en un 48% (n=30) ojos izquierdos.

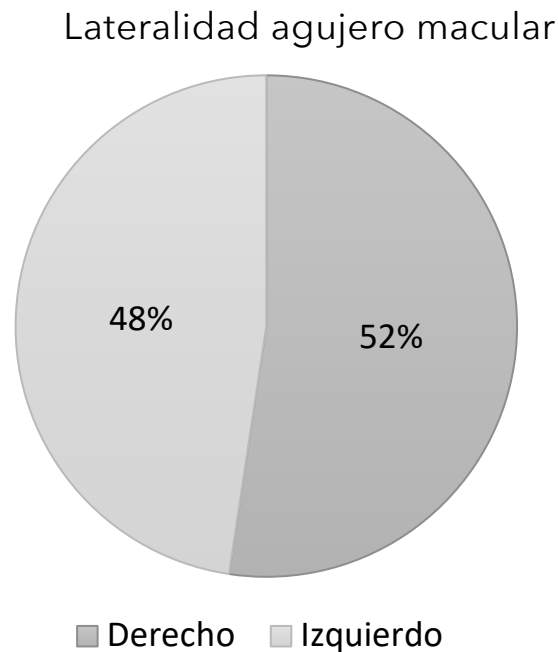


Figura 31. Distribución de la serie de 63 agujeros maculares según lateralidad expresado en porcentaje del ojo afecto.

6.1.4 ESTADO DEL CRISTALINO

El 60% (n: 38) de los pacientes eran fágquicos y 40% (n=25) eran pseudofágquicos preoperatoriamente. Los pacientes fágquicos tratados mediante cirugía combinada fueron 27. Posteriormente en el seguimiento y control a 6 meses se realizó cirugía de catarata al 100% de los pacientes en los cuales de inicio no se realizó cirugía combinada (n=11).

Estado del Cristalino

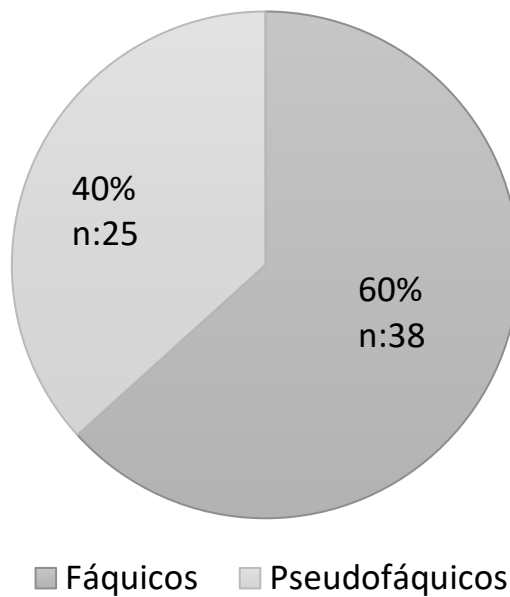


Figura 32. Estado del cristalino preoperatorio a la cirugía del agujero macular

Cirugías agujero macular

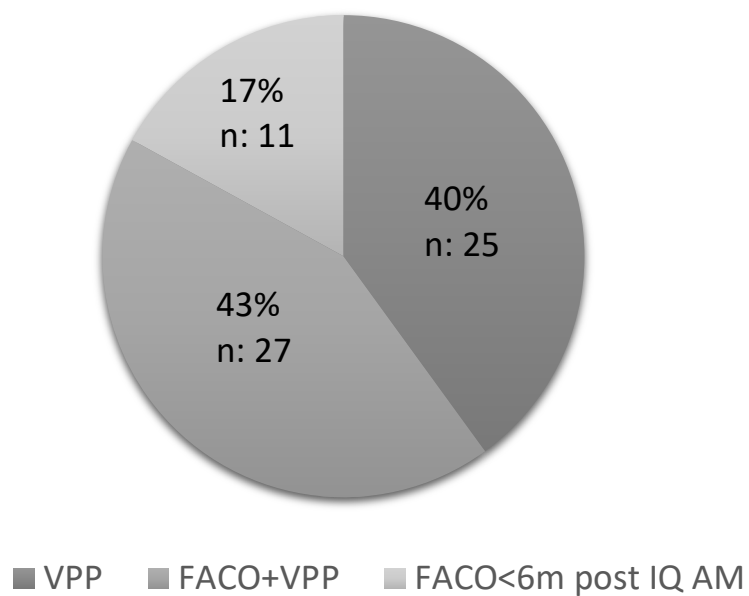


Figura 33. Cirugías realizadas en pacientes con agujero macular. Todos los pacientes analizados fueron pseudofáquicos al 6 mes de seguimiento.

6.2 RESULTADOS PREOPERATORIO

6.2.1 CLASIFICACIÓN DEL AGUJERO MACULAR

6.2.1.1 Tamaño del agujero macular

El tamaño del agujero macular puede clasificarse según el diámetro de base en: pequeño ($<250\mu$), mediano ($250-400\mu$) y grande ($>400\mu$); y se representa e el siguiente gráfico:

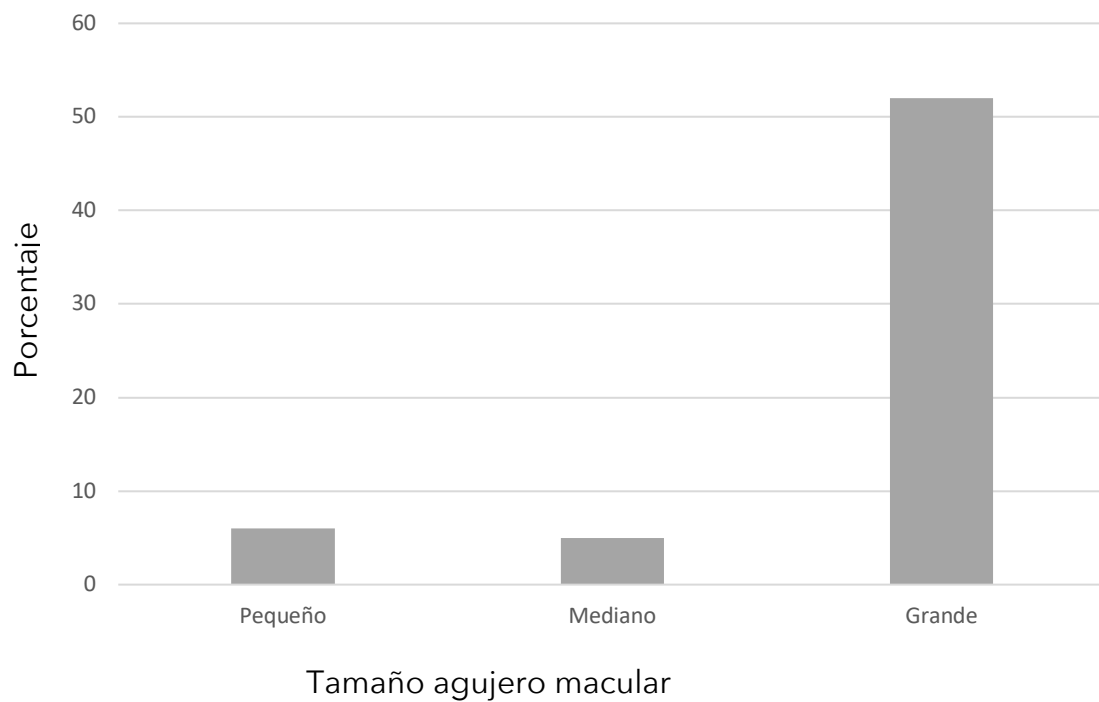


Figura 34. Tamaños AM medidos a partir del diámetro de base, valor expresado en numero de pacientes.

6.2.1.2 Clasificación agujero macular según Gass

Además de la clasificación por tamaño, los agujeros maculares se clasificaron según la clasificación clínica asociada al uso del OCT; según el estado del desprendimiento de la hialoides posterior en valores que van de 1 a 4.

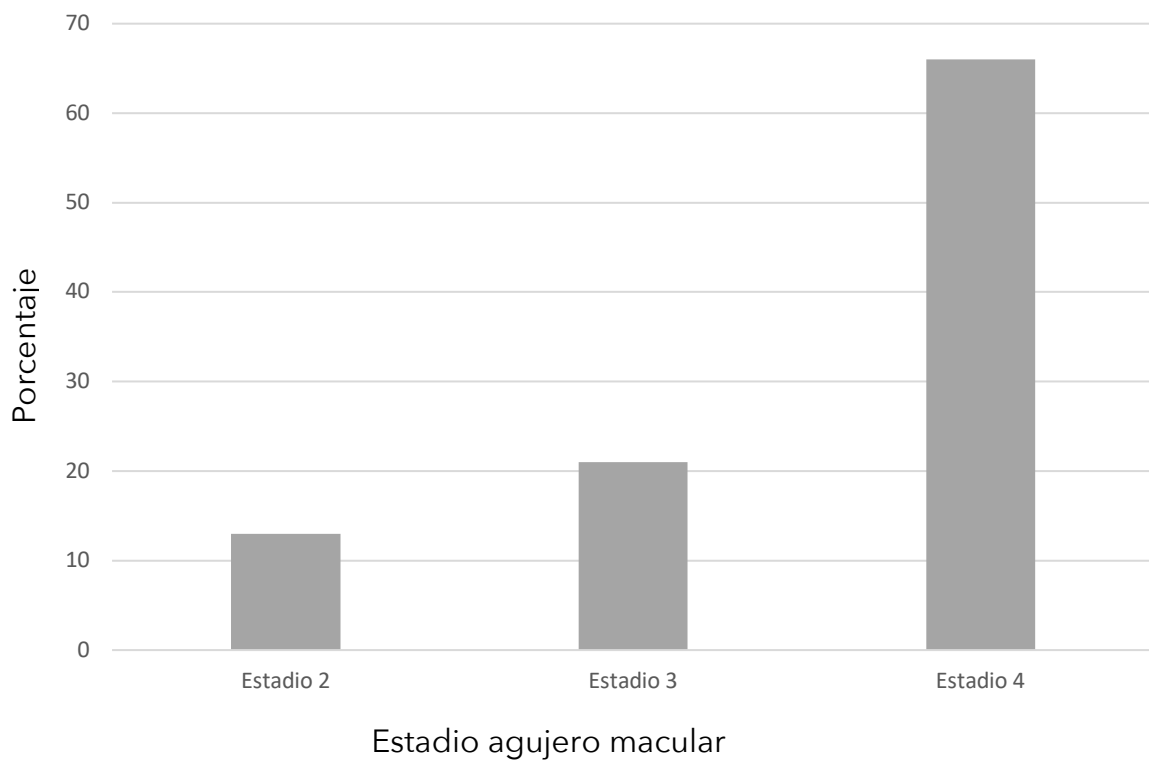


Figura 35. Clasificación AM según Gass.

6.2.2 OCT PREOPERATORIO

El reclutamiento de los 63 pacientes con agujero macular se realizó posterior a evaluar de forma estricta los criterios de inclusión; dejando fuera aquellos que no cumplían con los mismos. Gran parte de estos, por condiciones insuficientes de visualización o poseer miopías elevadas.

6.2.2.1 Valores preoperatorios agujero macular: Base-Altura-Diámetro mínimo

Se objetivaron preoperatoriamente a través de la función de "cáliper" en los OCT utilizados para realizar mediciones en micras, de valores preoperatorios de AM; como son: ALTURA, BASE y DIÁMETRO MÍNIMO. La medición se obtuvo de la mejor imagen obtenida en modo HD centrado en la mácula.

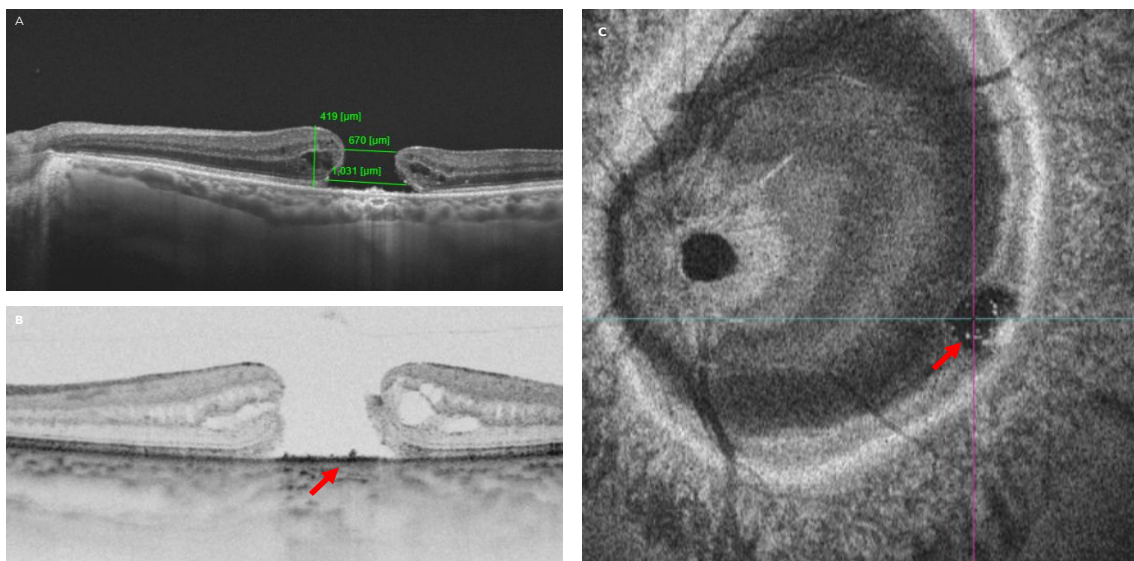


Figura 36. **A.** Medidas preoperatorias realizadas con la función "cáliper" OCT-SS en la base del agujero macular. **B.** Modo "Reverse-SS OCT", el cual se constituye en el mejor para diferenciar entre D-EPR versus sombra acústica. **C.** Modo "En-FACE" mostrando D-EPR de características hiperreflectivas en modo "Slanting" con el signo que hemos denominado "bola de cristal de nieve".

Tabla 1. Estadísticos descriptivos preoperatorios AM

Parámetros del AM	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Diámetro de la base	230	944	614	232,8
Diámetro mínimo	125	622	439	155,4
Altura	293	593	452	121,4

Características expresadas en micras de agujeros maculares de toda la serie.

6.2.2.2 Depósitos del epitelio pigmentario de la retina en la base del agujero macular

A partir de imágenes centradas en la fóvea de alta definición se procedió a caracterizar la presencia o no, de lesiones hiperreflectivas e irregulares sobre el epitelio pigmentario de la retina en el centro del agujero macular preoperatoriamente. Esta caracterización fue realizada por dos oftalmólogos expertos en retina; y en aquellos casos de mayor duda se realizó un desempate recurriendo a un tercer observador.

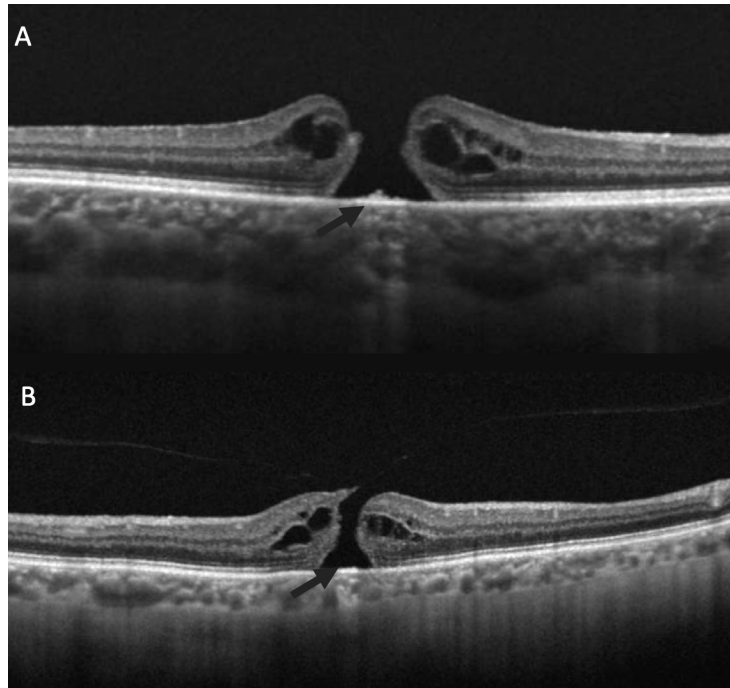


Figura 37. A. AM con D-EPR. B. AM sin D-EPR. (flecha negra)

Depósitos del Epitelio Pigmentario de la Retina (D-EPR)

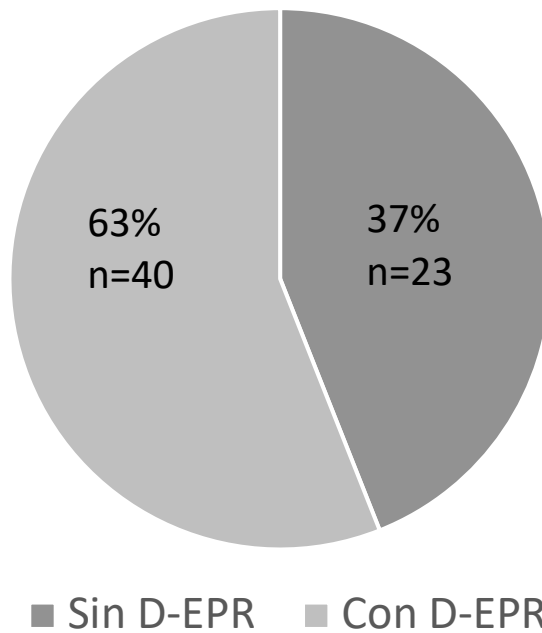


Figura 38. Representación de D-EPR en pacientes con agujero macular

6.3 RESULTADOS QUIRÚRGICOS

6.3.1 TIPO DE CIRUGÍA

En los 63 casos incluidos se realizó vitrectomía pars plana 23 gauge asociado o no a facoemulsificación según criterio clínico. Se realizó de forma reglada vitrectomía utilizando trigón diluido; de manera tal, de obtener una mejor visualización del CORE y periferia del humor vítreo, obteniendo de esta forma una remoción extensa del gel vítreo. En todos los casos se realizó la tinción de la membrana limitante interna (MLI) con azul-dual seguido del pelado de esta.

6.3.2 TAMPONADORES

Los agentes taponadores utilizados en las 63 cirugías realizadas fueron el: Hexafluoruro de Azufre (SF₆ al 20%; n=39) y el Perfluoropropano (C₃F₈ al 15%; n=24) representados en el siguiente gráfico:

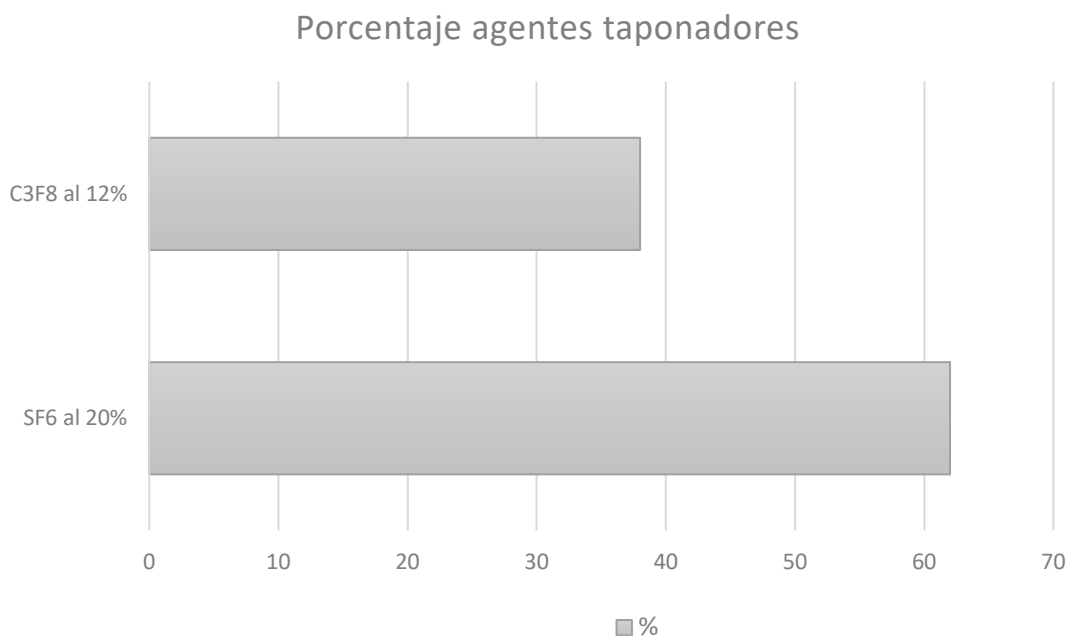


Figura 39. Tamponadores utilizados en AM.

6.3.3 COMPLICACIONES

Las complicaciones postoperatorias de pacientes operados de agujero macular fueron **Hipertensión ocular** >25mmHg medida a los 3 meses que se presentó en 2 pacientes y que requirió sólo tratamiento médico tópico para su manejo. Además, en 2 pacientes se generó un **Desprendimiento de retina** localizado intraoperatorio secundario a roturas periféricas y no afectó al polo posterior. Se realizó láser y no afectó al AM, ni a la restauración funcional de ambos pacientes.

6.4 RESULTADOS POSTOPERATORIOS

6.4.1 OCT POSTOPERATORIO

El estudio postoperatorio de seguimiento en los pacientes operados de agujero macular, se realizó a partir de OCT macular que tuvo lugar a los 3 y 6 meses. En estos se cuantificó en micras los grosores retinianos y coroides medidos a partir del software de segmentación de los OCT, comparando las variaciones pre y postoperatorios y su significancia estadística.

Además, se estudio la recuperación de la retina externa valorando la presencia y recuperación de la *Membrana Limitante Externa (MLE)* y *Zona de los Elipsoides (ZE)*. En aquellos pacientes en los que no se regeneró la retina externa, se buscó la presencia de material hiperreflectivo central haciendo alusión a este como "*Depósito Glial*", siguiendo la clasificación propuesta en recientes publicaciones.¹⁵

6.4.2 AGUDEZA VISUAL POSTOPERATORIA (LogMAR)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) respecto de la agudeza visual medida (LogMAR) a los 3 y 6 meses (Grupo A, sin D-EPR versus Grupo B, con D-EPR). Los pacientes que presentaron D-EPR tenían peores agudezas visuales pre y post operatorias.

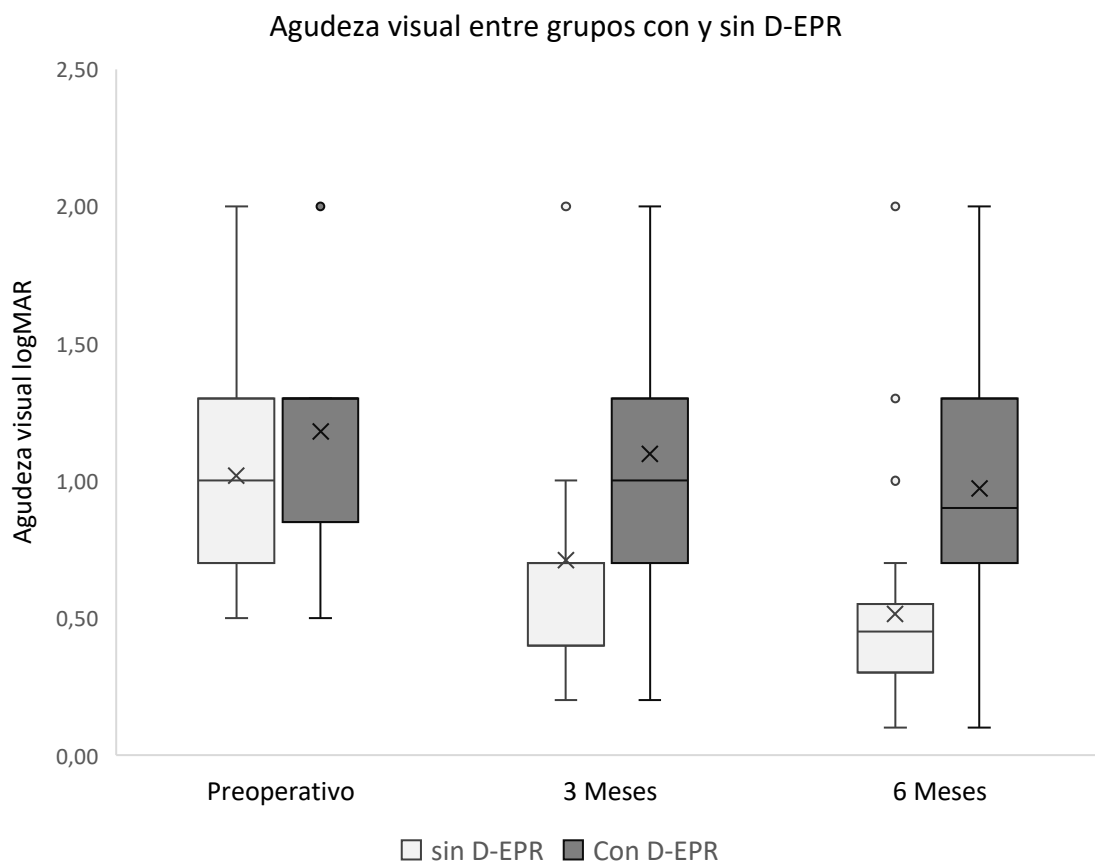


Figura 40. Gráfico *Box-plot* donde se muestra la diferencia de agudezas visuales entre ambos grupos.

6.4.3 GROSOR RETINIANO Y COROIDEO

Valores de grosores de retina neurosensorial y coroides obtenidos a partir de la medición de la rejilla de ETDRS, proporcionada por el software del OCT-SS pre y postoperatoriamente se representan en las siguientes tablas:

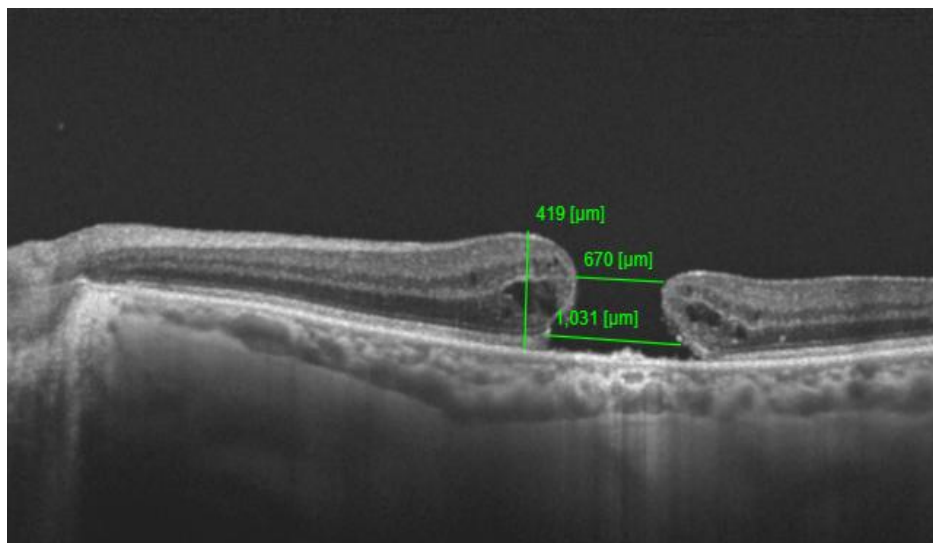


Figura 41. Diámetros preoperatorios AM obtenidos utilizando la función "Caliper" del SS-OCT preoperatoriamente.

Tabla 2. Estadística descriptiva de grosores retina neurosensorial

Grosor RNS (n=63)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Preoperatorio	194	488	313,44	59,955
Postoperatorio	126	431	275,94	63,448

Valores obtenidos en micras,
RNS, retina neurosensorial

Tabla 3. Estadística descriptiva de grosores coroideos

Grosor Coroideo (n=63)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Preoperatorio	89	411	247,87	75,566
Postoperatorio	67	330	225,81	68,954

Valores obtenidos en micras

6.4.4 RECUPERACIÓN DE RETINA EXTERNA A LOS 3 Y 6 MESES

Se estudió la recuperación estructural de la retina externa a partir de OCT, poniendo atención a la presencia a los 3 y 6 meses de la *Zona de los elipsoides (ZE)*, *membrana limitante externa (MLE)* y *tejido glial*.

Ejemplos

- A.** Buena evolución (paciente 14). Sin D-EPR preoperatorios con presencia de retina externa completamente formada a los 3 meses postoperatorios. Buena restauración anatómica y funcional.

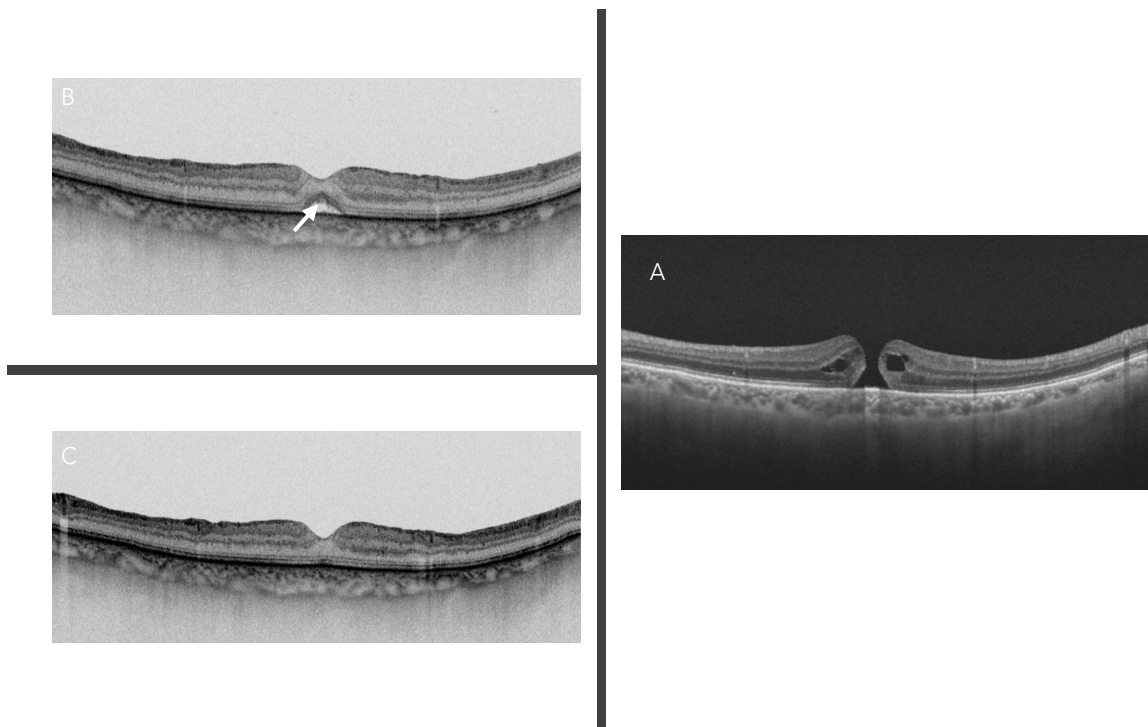


Figura 42. Paciente 14 sin D-EPR. A. HD-OCT con base del AM sin D-EPR. B. OCT postoperatorio en proceso de cierre. Se aprecia MLE formada (Flecha blanca). C. OCT postoperatorio de AM cerrado con retina externa restaurada.

- B.** Lenta evolución (paciente 37). *Sin D-EPR preoperatorios, con presencia sólo de MLE formada los 6 meses de seguimiento.*

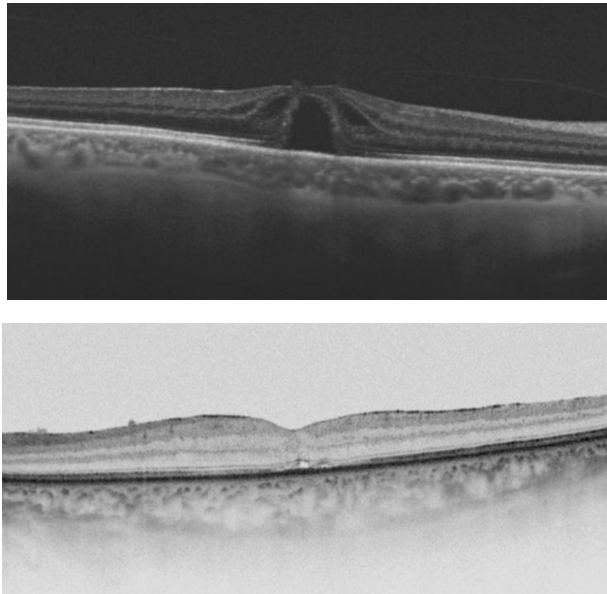


Figura 43. Paciente 37 sin D-EPR. A. OCT preoperatorio con hialoides posterior aún adherida. B. OCT postoperatorio con restauración sólo de MLE. Sin continuidad a nivel foveal de EZ.

- C.** Mala evolución (paciente 55). *Con D-EPR preoperatorios, con material hiperreflectivo en la base del AM, sin formación de retina externa a los 3 meses de seguimiento postoperatorios.*

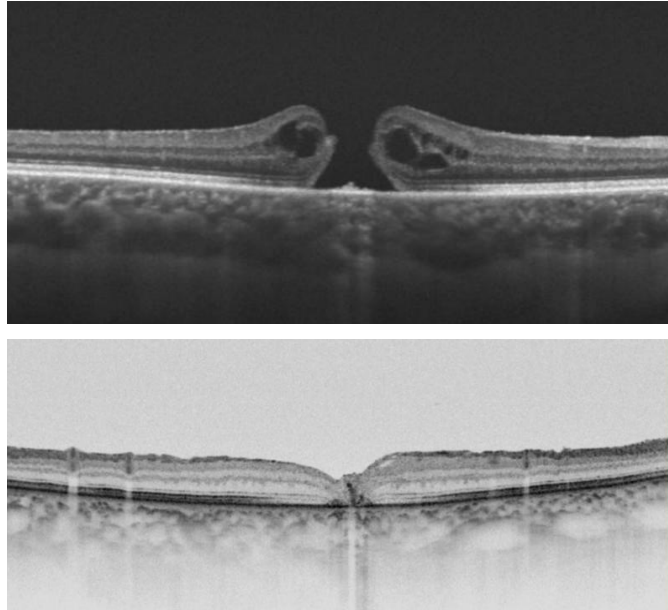


Figura 44. Paciente 55 con D-EPR. A. OCT preoperatorio. B. OCT postoperatorio de paciente con AM cerrado quirúrgicamente, con material hiperreflectivo foveolar, sin regeneración de retina externa.

Tabla 4. Recuperación retina externa a los 3 meses

Retina externa	Frecuencia	Porcentaje
Membrana limitante externa	31	49,2
Membrana limitante externa + Zona Elipsoides	4	6,3
Tejido glial-atrofia	28	44,4
Total	63	100,0

Resultados de la recuperación de retina externa a los 3 meses postoperatorio expresados en número y porcentaje

Tabla 5. Recuperación retina externa a los 6 meses

Retina externa	Frecuencia	Porcentaje
Membrana limitante externa	14	22,2
Membrana limitante externa + Zona Elipsoides	21	33,3
Tejido glial-atrofia	28	44,4
Total	63	100,0

Resultados de la recuperación de retina externa a los 6 meses postoperatorio expresados en número y porcentaje

6.5 ESTADÍSTICA INFERENCIAL: PRUEBA DE HIPÓTESIS

La variable resultado final de nuestro estudio es la agudeza visual mejor corregida al final del seguimiento (6 meses): BCVA final. Se realizó una selección de aquellos pacientes que a los 6 meses fueran pseudofáquicos, ya sea previo a la patología macular, durante la intervención del agujero macular (Cirugía combinada) o que durante el seguimiento postoperatorio antes de los completar los 6 meses se halla realizado cirugía de facoemulsificación. Todo esto para evitar errores en la estimación de la agudeza (factor de confusión) visual final no modificables. Resultando de este análisis 63 pacientes. Con el fin de encontrar aquellas variables que de forma independiente se encuentran asociadas a una mejor agudeza visual final, se han realizado análisis multivariante de las diferentes variables estudiadas durante los periodos preoperatorios y visitas de seguimiento postoperatorias a los 3 y 6 meses tras la cirugía.

6.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

Se estudiaron las posibles diferencias preoperatorias entre 2 subgrupos de pacientes: aquellos que presentaban depósitos sobre el EPR detectados en el OCT macular preoperatorio (Con D-EPR) y aquellos pacientes sin depósitos sobre el EPR (Sin D-EPR).

Tabla 6. Variables Preoperatorias

Alteración del EPR	Sin D-EPR	Con D-EPR	p
Número de ojos	23	40	
Edad	71.9 ± 8.5	72.3 ± 8.8	0.81
BCVA	0.82 ± 0.23	1.28 ± 0.43	<0.01
AM Estadios 2/3/4	6/4/13	2/9/29	
Mínimo Diámetro AM	318.2 ± 176,1	508.1 ± 143.5	<0.01
Diámetro de base AM	446.9 ± 196.9	710.5 ± 253,5	<0.01
Altura	415.9 ± 122.8	472.2 ± 120.6	0.07
Grosor coroideo	254.7 ± 77.7	243.9 ± 75	0.57

Resultados expresados en, Edad=años, BCVA=LogMAR, diámetros=micras con media ± desviación estándar o proporciones.

En base a estos resultados, hemos observado una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en las siguientes variables estudiadas:

- Visión preoperatoria: peor visión preoperatoria en el grupo de pacientes con D-EPR.

- Diámetro mínimo de AM: mayor tamaño del diámetro mínimo de AM en pacientes con D-EPR.
- Diámetro en la base de AM: mayor tamaño del diámetro en la base de AM en pacientes con D-EPR.
- No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (Sin D-EPR v/s Con D-EPR) para las variables preoperatorias: Edad, estadio del AM, altura del AM y grosor coroideo.

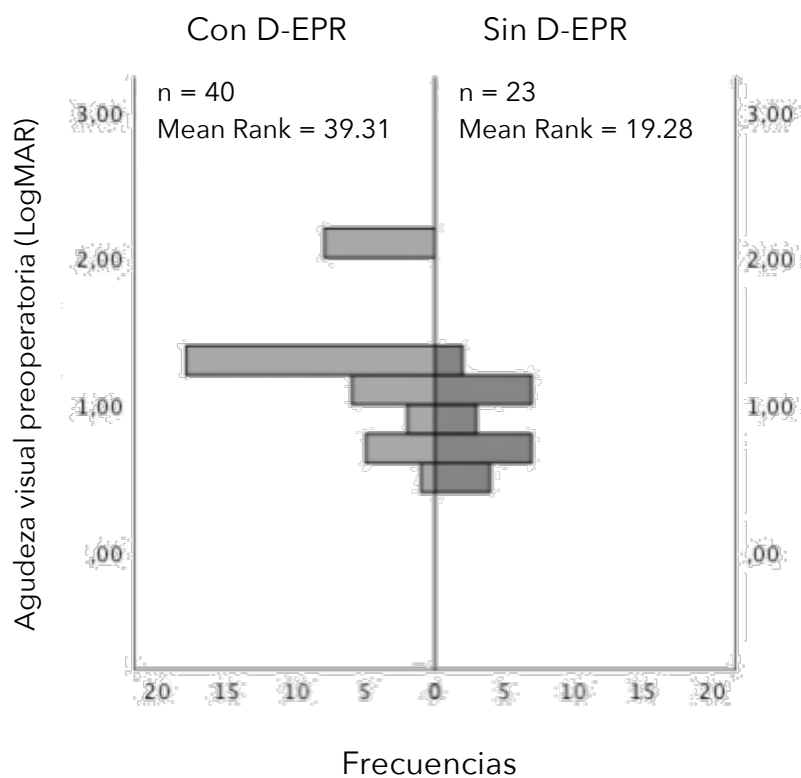


Figura 45. Distribución de agudezas visuales preoperatorias en ambos grupos (con D-EPR y sin D-EPR) obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos

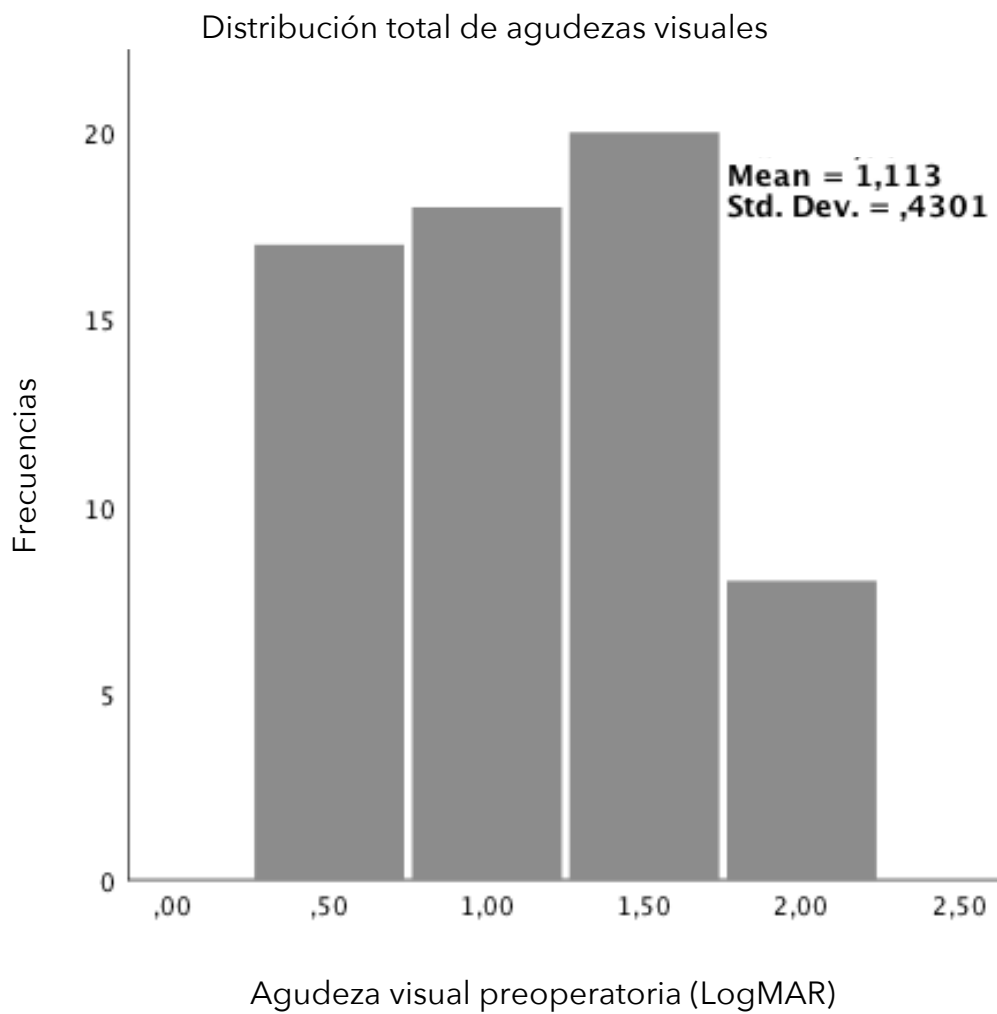


Figura 46. Distribución preoperatoria de agudezas visuales de los 63 pacientes (LogMAR)

Las agudezas visuales medidas preoperatoriamente se encontraron en rangos desde cuenta dedos hasta 0,32 en escala decimal.

6.5.2 VARIABLES POSTOPERATORIAS

Tabla 7. Parámetros postoperatorios en los grupos sin D-EPR y con D-EPR

	Sin D-EPR	Con D-EPR	p
BCVA (LogMAR)			
3 meses	0.57 ± 0.21	1.15 ± 0.56	< 0.01
6 meses	0.41 ± 0.23	0.99 ± 0.55	< 0.01
Bandas hiperreflectivas retina externa			
<i>Integridad MLE a 3 y 6 meses</i>	22/23	13/40	< 0.01
<i>Integridad Elipsoides (EZ)</i>			
3 meses	3/23	1/40	0.13
6 meses	14/23	7/40	< 0.01
Velocidad de regeneración			
No regeneración 6 meses*	1(4%)	27 (68%)	
Sólo regeneración MLE 6 meses	8 (35%)	6 (15%)	< 0.01
Regeneración EZ 6 meses	11 (48%)	6 (15%)	
Regeneración EZ 3 meses	3 (13%)	1 (2%)	
Grosor retiniano foveal	291.2 ± 55.8	267.6 ± 66.5	0.12
Grosor coroideo foveal	236.2 ± 70.8	219.8 ± 68.1	0.41

*Ausencia de MLE o EZ a 3 y 6 meses.

Se estudiaron las diferencias en las exploraciones posoperatorias entre los 2 grupos de pacientes en función de la presencia/ausencia de depósitos de EPR en el OCT preoperatorio.

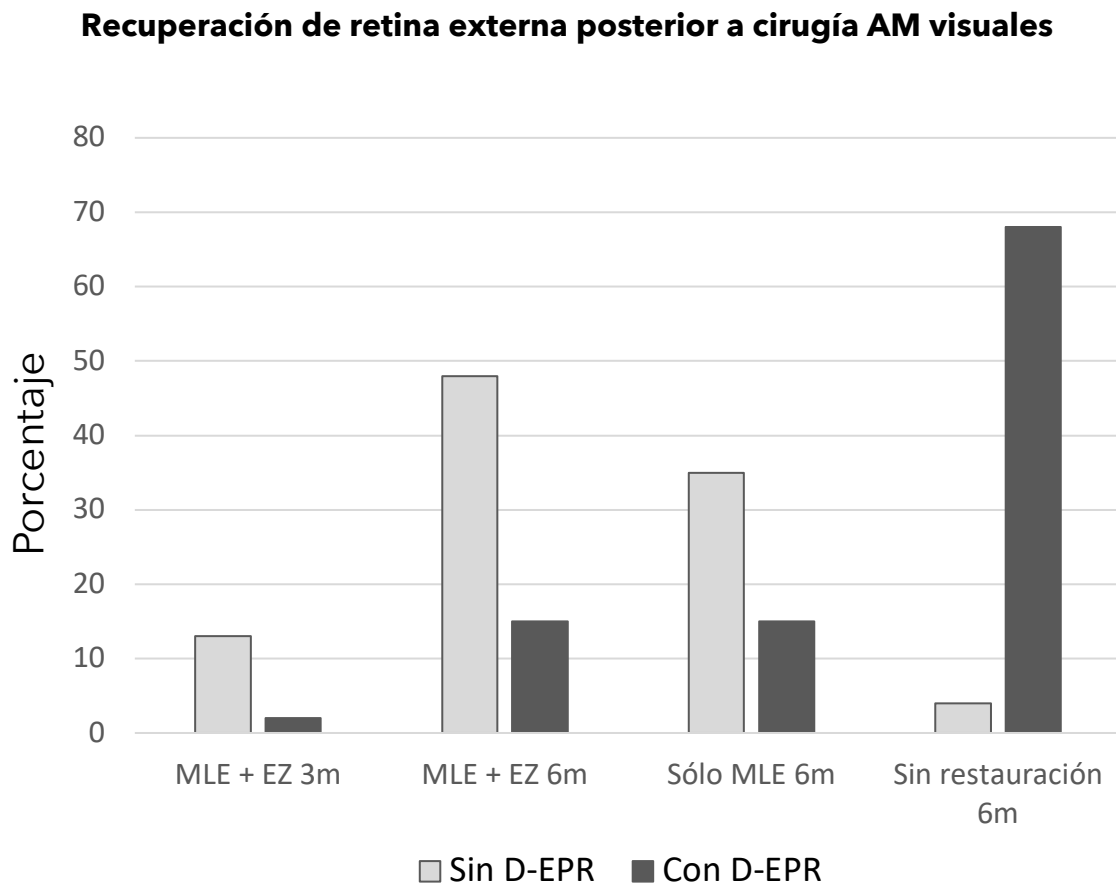


Figura 47. Gráfico de barras de recuperación de retina externa en pacientes operados exitosamente de agujero macular.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al estudiar las siguientes variables del postoperatorio:

Agudeza visual a los 3 y 6 meses del postoperatorio: peor agudeza visual en el grupo con D-EPR.

Integridad de MLE a los 3 y 6 meses del postoperatorio: menor porcentaje de restauración de la integridad de MLE a los 3 y 6 meses del postoperatorio en los pacientes con D- EPR.

Integridad de EZ a los 6 meses del postoperatorio: menor porcentaje de restauración de la integridad de EZ a los 6 meses del postoperatorio en los pacientes con D-EPR.

Velocidad de restauración de las líneas hiperreflectivas de retina externa: menor velocidad de restauración de las líneas hiperreflectivas de retina externa en el grupo de pacientes con D-EPR.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses tras la cirugía en el grosor foveal ni en el grosor coroideo subfoveal entre ambos grupos de pacientes (con D-EPR vs Sin D-EPR).

Agudeza visual postoperatoria a los 3 meses

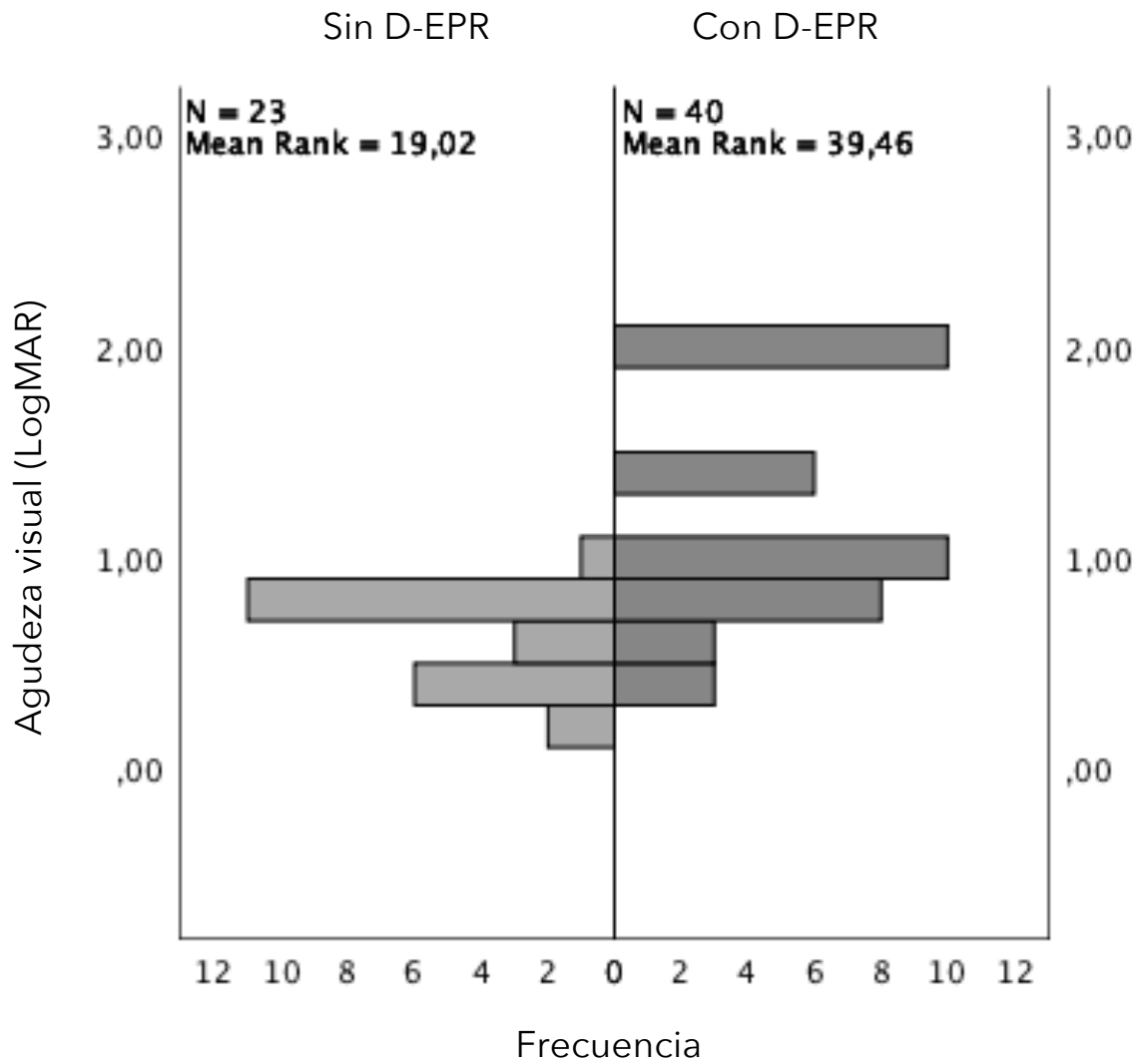


Figura 48. Distribución de AV a 3 meses entre los dos grupos: Sin D-EPR y Con D-EPR postoperatorios.

Agudeza visual postoperatoria a los 6 meses

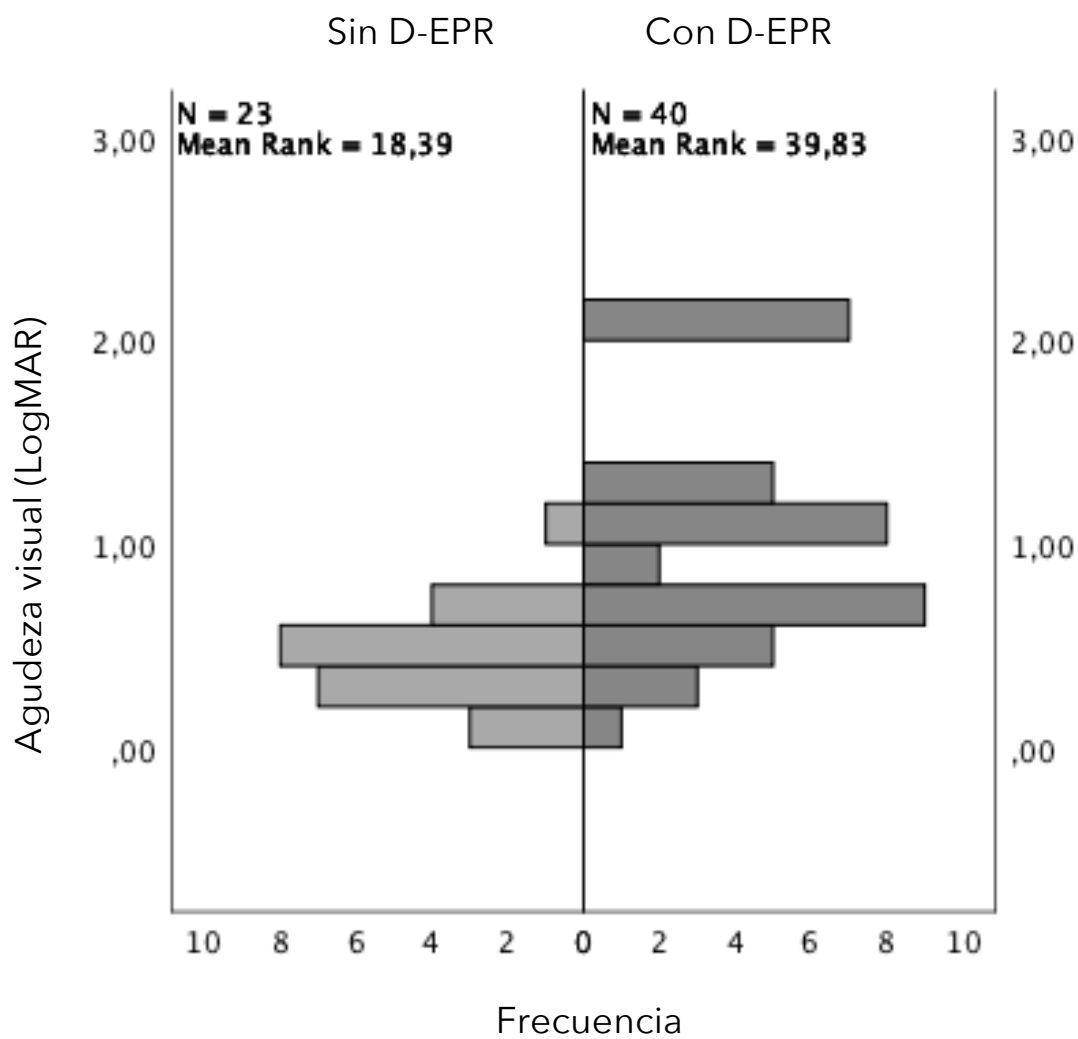


Figura 49. Distribución de AV a 6 meses entre los dos grupos: S-DEPR y C-DEPR postoperatorios.

6.5.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Finalmente se realizó un análisis multivariante para tratar de encontrar variables preoperatorias predictoras que permitan determinar la agudeza visual final tras la cirugía del agujero macular. Se compararon las diferentes variables independientes en relación con la agudeza visual final en escala LogMAR.

Variables

Agudeza visual a los 6 meses y variables preoperatorias: Depósitos EPR, Diámetro de base AM, Mínimo diámetro AM y Altura AM.

Análisis multivariante: ANOVA

	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.619 ^a	0.383	0.373	0.42863
2	0.681 ^b	0.463	0.445	0.40311

a. Predictores: (Constante), Agudeza visual preoperatoria LogMAR

b. Predictores: (Constante), Agudeza visual preoperatoria LogMAR, mínimo diámetro AM

		Sum of Squares	df	Mean Square	F
1	Regresión	6.957	1	6.957	37.865
	Residual	11.207	61	0.184	
	Total	18.164	62		
2	Regresión	8.414	2	4.207	25.890
	Residual	9.750	60	0.163	
	Total	18.164	62		

a. Variable dependiente: Agudeza Visual 6 meses LogMAR

b. Predictores (constante) Agudeza visual preoperatoria LogMAR

c. Predictores (constante) Agudeza visual preoperatoria LogMAR, mínimo diámetro

Coefficientes

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constante)	-0.082	0.151	-0.547	0.587	
	AV preop LogMAR	0.779	0.127	0.619	6,153	0.000
2	(Constante)	-0.247	0.152	-1.624	0.110	
	AV_preop LogMAR	0.578	0.137	0.459	4.231	0.000
	Mínimo diámetro AM	0.001	0.000	0.325	2.995	0.004

a. Variable dependiente: Agudeza visual a 6 meses LogMAR

Del análisis se desprende que los únicos dos parámetros que de forma independiente se asocian a la agudeza visual final medida a los 6 meses, son la agudeza visual preoperatoria y el diámetro mínimo agujero macular.

Variabes excluidas

Modelo	Beta In	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad Tolerancia	
1	EPR01*	0.270 ^b	2,386	0.020	0.294	0.733
	BH**	0.142 ^b	1,353	0.181	0.172	0.902
	MínimoD***	0.325 ^b	2,995	0.004	0.361	0.759
	Altura	0.123 ^b	1,229	0.224	0.157	0.999
2	EPR01	0.181 ^c	1,569	0.122	0.200	0.654
	BH	-0.118 ^c	-0.859	0.394	-0.111	0.477
	Altura****	0.011 ^c	0.105	0.917	0.014	0.837

*Depósitos EPR no=0, si=1. **Diámetro de base. *** Mínimo diámetro AM: **** Altura en micras AM.

La presencia o ausencia de depósitos del EPR preoperatorios en el AM no es un predictor independiente de agudeza visual a los 6 meses de la cirugía.

6.5.4 VELOCIDAD DE REGENERACIÓN DE FOTORRECEPTORES

Se comparó la relación existente entre la variable velocidad de regeneración de fotorreceptores con la agudeza visual final empleando un Test de Kruskal Wallis.

Análisis velocidad de restauración retina externa

Velocidad regeneración fotorreceptores	AV a 6 meses*		
	Mean	Standard Deviation	Count
No regeneración	1.11	0.57	28
Sólo regeneración MLE	0.63	0.24	14
Regeneración EZ_6m	0.38	0.27	17
Regeneración EZ_3m	0.43	0.10	4

* Agudeza visual en LogMAR a 6 meses

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de velocidad de regeneración de los fotorreceptores y la agudeza visual final ($p < 0,001$).

Obtuvieron mejores agudezas visuales aquellos pacientes que a los 3 meses mostraban restauración de la MLE.

7. DISCUSIÓN



7. DISCUSIÓN

7.1 RESPECTO DEL DISEÑO, INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES

Al ser nuestro trabajo de diseño observacional analítico retrospectivo de casos y controles, muchos de los pacientes incluidos inicialmente no llegaron a cumplir los criterios de inclusión hacia el final del estudio, razón por la cual fueron descartados. Aquello requirió un gran esfuerzo por parte de los colaboradores del estudio, sin lograr un mayor tamaño muestral.

Respecto de los criterios de inclusión y exclusión, creemos que son los adecuados cuando comparamos AM idiopáticos con éxito en la cirugía primaria. AM con patología retiniana de base, habrían falseado los resultados de agudeza visual en el postoperatorio; además, AM en miopes magnos y miopía patológica poseen un comportamiento especial, desde el punto de vista de agudeza visual final postoperatoria y resultados quirúrgicos. Las características del vítreo, longitud axial, estafiloma posterior, fenómenos de vitreosquisis y retinosquisis condicionan un pronóstico diferente y, por tanto, no pueden ser evaluados de la misma forma que AM idiopáticos.

7.2 RESPECTO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Actualmente el agujero macular constituye una de las patologías retinianas potencialmente tratables quirúrgicamente, con buenos resultados de agudeza visual y anatómicos en el postoperatorio. Las mejoras en la técnica quirúrgica y avances en sistemas de vitrectomía han hecho posible la realización de la cirugía del agujero macular más segura y eficaz.¹⁰

Según la evidencia científica actual está ampliamente aceptado que el tratamiento del agujero macular primario es de carácter quirúrgico (mediante Vitrectomía, eliminación de hialoides posterior y membrana limitante interna), pudiéndose emplear en el postoperatorio los gases intraoculares o aceite de silicona, y asociando reposo en decúbito prono durante algunos días.^{10,12,13}

Si nos remontamos a la fisiología retiniana sabemos que el agujero macular se produce por la suma de las fuerzas *anteroposteriores* que se constituye a partir del desprendimiento del vítreo posterior; y las fuerzas *Tangenciales* generadas por la membrana limitante interna. Es así como estudios han logrado demostrar que para que este se cierre es necesario retirar del ojo ambas fuerzas, de manera de contrarrestar el factor etiológico del mismo.^{7,13,64}

Con la introducción del pelado de la membrana limitante interna en la Vitrectomía en el agujero macular las tasas de cierre anatómico alcanzan valores entre el 85-100%;¹² sin embargo, no existía una clara correlación con la agudeza visual final en pacientes con cirugía primaria realizada exitosamente.

Con respecto al uso de gas y posicionamiento postoperatorio, no existe consenso respecto de cual sería el gas que aseguraría una mejor tasa de éxito quirúrgico, ni cuantos días de posicionamiento decúbito prono asegurarían una mejor agudeza visual postoperatoria. Se utilizan actualmente ampliamente SF₆ y C₃F₈ en concentraciones no expansibles y un reposo en decúbito prono habitualmente de 3 días.¹⁴⁷

7.3 RESPECTO DE LOS HALLAZGOS DEL OCT Y LA FUNCIÓN VISUAL

La Tomografía de Coherencia Óptica, especialmente tecnología de elevada penetrancia ocular como son el OCT "*Swept Source*" ó el modo "*Enhanced Depth Imagine (EDI)*" han permitido estudiar tejidos "IN VIVO" con elevada resolución. Correlacionando estos hallazgos con los análisis histológicos, se establece la concordancia entre los que vemos en el OCT y la morfología retiniana.⁵⁴

Numerosos estudios se han realizado para tratar de demostrar cuales son los factores que condicionan un mejor pronóstico visual postoperatorio en el agujero macular. Se han estudiado diferentes variables preoperatorias, tales como: la altura, base y diámetro mínimo del agujero macular, tratando de valorar si estos influyen en la agudeza visual postoperatoria.^{4,5} En el postoperatorio se ha puesto especial énfasis en la regeneración de la retina externa; especialmente de las líneas hiperreflectivas membrana limitante externa y zona de los elipsoides, que reflejan la indemnidad de los fotorreceptores a nivel foveal.

La homeostasis de la retina externa, principalmente de los fotorreceptores depende del correcto funcionamiento de las células del Epitelio Pigmentado de la retina. Estas células hexagonales unidas a través de "Tight Junction" a los fotorreceptores constituyen un soporte vital para los fotorreceptores.¹⁷⁸ Es así, como en determinadas distrofias del EPR de forma progresiva se van perdiendo y degenerando fotorreceptores, debido a que productos de desecho producidos a partir del metabolismo celular se van acumulando sin poder ser eliminados.

Basado en observaciones realizadas en nuestros hospitales a partir de imágenes de alta resolución a nivel de la base del agujero macular, nos hemos podido percatar de la presencia de lesiones hiperreflectivas, de carácter irregular, no siempre presentes en la base del agujero macular. No existen análisis histopatológicos respecto de estas lesiones en humanos, sin embargo, se cree que pudiesen corresponder a células del EPR muertas ó degeneradas a nivel de la base del agujero macular, que por tanto, pudiesen evitar la correcta regeneración de la retina externa a ese nivel, y por consiguiente afectar la agudeza visual final postoperatoria.¹⁷⁸ Macheimer y col ¹⁷⁹ en análisis experimentales de desprendimiento de retina realizado en monos han caracterizado estas "células EPR modificadas", que podrían corresponder a nuestras células EPR alteradas e hiperreflectivas en el OCT.

Es así como los trabajos previos realizados por Reibaldi ⁵⁷ y Baba ⁵⁶, han logrado demostrar la relación entre los depósitos del agujero macular preoperatorios y una peor agudeza visual postoperatoria. Estos autores justifican sus hallazgos una menor regeneración de la retina externa en la zona foveal, debido al daño de las células del EPR, ya presente en el periodo preoperatorio.

En contraposición a los estudios de Reibaldi ⁵⁷ y Baba ⁵⁶, nuestro trabajo se ha realizado utilizando una tecnología de OCT más moderna y de mayor penetrancia en las capas profundas de la retina (OCT-SS), se trata de un estudio multicéntrico y cuenta con mayor número de pacientes.

Como resumen de los principales resultados de nuestro estudio creemos importante resaltar que en aquellos pacientes en los que el OCT encontró depósitos preoperatorios del epitelio pigmentario de la retina, tenían un

mayor diámetro en la base del AM ($p < 0,01$) y un mayor diámetro mínimo ($p < 0,01$) respecto a aquellos pacientes sin depósitos del EPR. Además, estos pacientes presentan una peor agudeza visual preoperatoria ($p < 0,01$). No hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de los D-EPR y la altura del AM ($p = 0,07$) ó el grosor coroideo ($p = 0,57$). Además, la agudeza visual final fue significativamente mejor en ojos sin D-EPR.

Creemos que estos depósitos se correlacionan con la duración del agujero macular, sin embargo, no hemos podido determinar con exactitud el tiempo de evolución del agujero macular en todos los pacientes y por ende no hemos realizado análisis estadístico. Este tipo de análisis hubiese sido de gran utilidad para aclarar si la presencia de estos depósitos de EPR se debe a la cronicidad de la evolución de algunos casos de agujero macular o son un hallazgo independiente.

No existe claridad en la literatura respecto de la asociación entre la presencia de depósitos de EPR y el tiempo de evolución del AM; Baba encuentra una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y la presencia de depósitos, mientras que Reibaldi no lo consigue,^{56,57} sin embargo, nuestra hipótesis es que un posible mayor tiempo de exposición de las células del EPR hacia la cavidad vítrea podría inducir modificaciones en el metabolismo y trofismo de las mismas generando ese acúmulo celular que en la literatura ha sido definido como "depósitos del EPR".

Basándose en modelos animales, existe evidencia de que la exposición de las células del EPR a la cavidad vítrea produce una alteración de la homeostasis

del complejo barrera hematorretiniana externa y por ende una muerte celular de los fotorreceptores a nivel foveal.¹⁸⁰

Si bien no hay grandes series de casos, tanto nuestros resultados como los de las series de Reibaldi⁵⁷ y Baba⁵⁶ apoyan una misma hipótesis: la presencia de dichos depósitos podría dificultar la restauración de la anatomía foveal normal.

A nivel de OCT, hemos encontrado que la regeneración de la membrana limitante externa y zona de los elipsoides se obtuvo más precozmente y en mayor número de pacientes en aquellos casos sin Depósitos de EPR preoperatorios. Concordando con la literatura,^{5,14} es necesario la presencia de la membrana limitante externa para regenerar la capa de los elipsoides. En nuestro trabajo no hemos encontrado ningún paciente con integridad en la capa de EZ sin haber observado integridad en la capa de MLE.

Además, en nuestro trabajo hemos encontrado una mejor visión final en aquellos pacientes en los que a los 3 meses ya mostraban la restauración de la MLE. Esto apunta la importancia que puede tener la visita de seguimiento con OCT a los 3 meses de la cirugía: ya que en caso de no presentar una ELM íntegra en el examen mediante OCT a los 3 meses, podríamos prever una peor recuperación final e informar al paciente. Aquellos pacientes que a los 3 meses han regenerado totalmente la retina externa (MLE+ZE) tenían mejor pronóstico visual postoperatorio.

En cuanto a la calidad de la adquisición de imagen en el preoperatorio, debemos mencionar que nuestro protocolo de análisis fue realizado sobre un

cubo que englobaba la totalidad de la región foveal utilizando SS-OCT de elevada calidad de imagen y alta penetrancia, buscando la mejor capacidad de detección posible de los depósitos del DPR. En contraposición, en el trabajo realizado por Reibaldi y col; utilizaron el patrón de 6 cortes radiales en modo HD, perdiendo, al menos “teóricamente” algo de sensibilidad en la detección de D-DPR respecto a nuestro método. En nuestro trabajo, los parámetros cuantitativos fueron obtenidos directamente del OCT de forma automática y el análisis cualitativo fue realizado por 2 observadores independientes. Se recurrió a un tercer observador en aquellos casos discutidos.

Existen en la literatura hasta la fecha 2 trabajos publicados con respecto a los DPR preoperatorios en el AM; Baba ⁵⁶ y Reibaldi ⁵⁷, ambos concluyen que los depósitos podrían afectar la correcta recuperación visual postoperatoria debido a la incapacidad de la retina externa de regenerarse. Ambos trabajos fueron realizados con un menor número de pacientes (Baba n°59; Reibaldi n° 52); utilizando OCT de dominio Spectral en ambos casos. Ambos estudios fueron desarrollados sólo en 1 hospital, de manera retrospectiva en el caso de Baba; y serie de casos-consecutivos en el caso de Reibaldi.

Con respecto al análisis de los DPR, en el caso de Baba ⁵⁶ se realizó de manera cualitativa retrospectiva, para luego realizar un análisis cuantitativo de la regeneración de la MLE utilizando la función de calíper siendo medida a 1,3 y 6 mes a nivel foveal. En el caso de Reibaldi ⁵⁷, el análisis de los DPR se realizó de manera cualitativa y cuantitativa, clasificando los mismos en A=sin depósito, B=pequeño <200 micras y C=Difuso >200 micras, con resultados de agudeza visuales objetivadas a 12 meses. En nuestro trabajo se caracterizó de manera cualitativa la presencia de DPR a nivel foveal en el AM preoperatorio y lo hizo

mediante un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles en Hospital Universitario Vall d'Hebrón y Hospital Universitario Bellvitge. Se realizó de forma multicéntrica a partir de tecnología OCT "Swept Source" (Triton). Se objetivo la velocidad de regeneración de la retina externa y agudezas visuales al 3 y 6 mes postoperatorio.

Ambas series publicadas por Baba ⁵⁶ y Reibaldi ⁵⁷ poseen mejores agudezas visuales pre y postoperatorias que nuestra serie. Esto puede ser explicado por varias razones:

1. *Edad*: Los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían una media de edad mayor que los estudios anteriormente publicados (>70 años). El envejecimiento de la retina y del resto del sistema visual puede haber jugado un papel que explique esos resultados
2. *Cronicidad*: En los estudios anteriormente publicados se obtuvieron datos respecto de la duración de los síntomas, que fueron desde días hasta un máximo de 7 meses. En nuestro estudio fue imposible constatar la duración de los síntomas, razón por la cual probablemente algunos de los agujeros maculares incluidos podrían llevar varios meses de evolución antes de poder ser tratados.
3. *Estadio*: Existen diferencias significativas respecto al estadio de los AM descrito por Gass en los diferentes estudios de los pacientes incluidos; es así, como por ejemplo para AM grado 2 el grupo de Baba y col. posee un 37% de total de pacientes, Reibaldi y col. un 27% y nuestro trabajo sólo un 13%. En nuestro trabajo el 67% de los pacientes

incluidos poseía AM grado 4 según Gass. Lo anteriormente descrito apoya la hipótesis de que la mayoría de los agujeros maculares incluidos en nuestra serie, probablemente llevase meses sin ser tratados.

4. *Diámetros:* Por otra parte, los diámetros obtenidos a partir de mediciones con cáliper preoperatorios fueron significativamente mayores en nuestro estudio. Por ejemplo, el diámetro de la base en el estudio de Baba y col.⁵⁶ fue de en promedio de 504 micras; en Reibaldi⁵⁷ y col. de 706 micras y en nuestro estudio de 730 micras. Los valores postoperatorios de grosor coroideo y retiniano también fueron peores en nuestro estudio y esto podría ser todo explicado por la cronicidad de los agujeros maculares y probablemente algún grado de atrofia de la retina externa.

Existe amplia evidencia en la literatura que sostiene que el tamaño del agujero macular medido preoperatoriamente a partir de su base, se relaciona inversamente con la agudeza visual final. Esta asociación fue inferida de los trabajos de Machemer¹⁷⁹: cuanto más tiempo-espacio esté el vítreo en contacto con el espacio subretiniano, sumado a la degeneración quística del borde del AM, más atrofia se producirá y menor agudeza visual final obtendremos. En estadios maculares grado 4 según Gass, donde no existe tracción antero-posterior, es la tracción tangencial expresada a través de la MLI la encargada de incrementar el tamaño del agujero macular.¹⁸¹ AM grandes, es decir, de más de 400 micras tienen un tasa de éxito menor en la cirugía primaria y por ende un peor pronóstico visual postoperatorio (67%).⁴

Michalewska y col.¹⁸² logran aumentar la tasa de éxito en la cirugía primaria de los AM grandes a través de la creación de un "Flap-invertido", obteniendo

a partir del mismo mejores agudezas visuales en el postoperatorio y mayor porcentaje de cierre anatómico. Se compararon la técnica clásica de vitrectomía más pelado de MLI versus "Flap Invertido" en agujeros maculares grandes obteniendo una tasa de éxito de 88% y 98% respectivamente. Por otra parte, en agujeros maculares grandes sin éxito en la cirugía primaria se han propuesto nuevas técnicas de rescate como el "Injerto libre de membrana limitante interna" aumentando la tasa de cierre anatómico y mejora en la agudeza visual final.¹⁸³

Si bien en el registro de pacientes consultados para la realización del presente estudio había varios pacientes en los que fue realizada la técnica del "Flap-invertido" debido a la cronicidad o el tamaño del agujero, hemos considerado pertinente excluirlos del análisis de este trabajo a fin de evitar un posible sesgo de selección en la muestra. Existen autores que defienden que dicha técnica de "Flap-invertido" podría justificar una peor restauración foveal en caso de realizar una impactación excesivamente traumática del flap invertido de MLI en el interior del AM durante la cirugía de este. Es por ello por lo que hemos decidido no mezclar dos grupos de pacientes con técnicas quirúrgicas diferentes, y hemos incluido en el presente estudio sólo aquellos en los que fue realizada la disección de ILM.

Con la introducción y desarrollo de las técnicas de OCT, y la capacidad de estudiar las características histológicas "in vivo" de la retina neurosensorial, se comienzan a estudiar características pre y post operatorias en OCT que actuarían como factores pronósticos. Es así, como los primeros estudios realizados se basaban en la descripción preoperatoria de diámetros de base, mínimo, altura e índice AM.¹⁸⁴ Se encuentra una correlación inversa entre los diámetros de base y mínimo, respecto de la agudeza visual postoperatoria,

siendo este último el mejor marcador de mejor agudeza visual postoperatoria. Los trabajos de Baba⁵⁶ y Reibaldi⁵⁷ agregaban como factor de mal pronóstico visual postoperatorios la presencia de DEPR preoperatorios. Sin embargo, fueron realizados con técnica Spectral-domain; de menor penetrancia, con un menor número de pacientes y realizados en un solo centro. Como consta en nuestro estudio el grosor retiniano y coroideo no fueron factores determinantes de agudeza visual postoperatoria.⁴⁶ Trabajos más recientes han analizado la correlación entre los hallazgos en el postoperatorio precoz en el estudio con OCT y el resultado visual obtenido. Durante muchos años, estudios se vieron enfocados en el estudio postoperatorio de la "Capa Elipsoides" como marcador de buen pronóstico de agudeza visual (antigua IS/OS)^{47,48}. Cuando esta línea en el postoperatorio no se reconstituía se obtenían visiones pobres.⁴⁸

Finalmente se estudio la regeneración de la Membrana Limitante Externa, que se constituyó en el mejor marcador de pronóstico visual postoperatorio. En un estudio realizado por Wakabayashi y col.¹⁴ en el que establecen tres grupos según los hallazgos obtenidos en el estudio con OCT en el postoperatorio de AM con MLE y línea IS/OS integra (Grupo A), MLE integra y no integridad en la línea de unión IS/OS (Grupo B) y grupo C con ambas líneas no íntegras, encuentran que aunque la mejor agudeza visual (MAVC) en el preoperatorio no se diferenciara significativamente entre los tres grupos ($P=0,137$), la MAVC a los 3 meses eran mejor significativamente en los grupos A y B, ambos con MLE integra, respecto del grupo C. Por el contrario, entre los Grupos A y B la diferencia no era significativa. Estos resultados sugieren a los autores que es la integridad de la MLE a nivel de la fovea un factor mejor para su correlación con la MAVC en el postoperatorio de estos pacientes que la línea de unión IS/OS. De forma similar, en nuestro estudio hemos encontrado que obtuvieron

mejores agudezas visuales aquellos pacientes que a los 3 meses mostraban restauración de la MLE.

Al igual que Wakabayashi y col, encontramos en nuestro estudio que para lograr una recuperación de la capa elipsoides debe de formarse primero la MLE. El 100% de los pacientes con capa elipsoides presentaron previamente la formación de la MLE; sin embargo, no todos los pacientes que presentaron MLE regeneraron completamente la capa elipsoides, existiendo en muchos casos un "Gap". Sin embargo, a pesar de esta falta de regeneración de la retina externa los pacientes obtuvieron igualmente buenas agudezas visuales postoperatorias.

Tras realizar el análisis multivariante, en nuestra serie no hemos encontrado que la presencia de los D-EPR sean considerados como un parámetro independiente asociado a la función visual final a los 6 meses de la cirugía. Nuestros datos evidencian que la presencia de dichos D-EPR se encuentra asociada al diámetro mínimo del agujero macular y la función visual preoperatoria del paciente. Ambos parámetros son los que muestran una asociación independiente con la función visual a los 6 meses de la cirugía tras realizar el análisis multivariante; estando estos resultados refrendados con otras series publicadas en la literatura.

Tras realizar una revisión de la literatura y teniendo en cuenta los resultados de nuestra serie, podemos concluir que: la reconstitución de la línea MLE es el mejor factor pronóstico de buena agudeza visual en el postoperatorio de la cirugía del AM, que el diámetro de la base del AM y el diámetro mínimo están inversamente correlacionados con el resultado visual final y que la recuperación postoperatoria de la MLE se asocia a un menor diámetro mínimo

preoperatorio y la de la línea de los elipsoides con un menor diámetro de la base.

Por otra parte, nuestro estudio reafirma los estudios anteriores y aporta nueva evidencia debido a la utilización de tecnología de mayor penetrancia en el estudio de la retina externa. Nuestros resultados apuntan a que en agujeros maculares con depósitos del epitelio pigmentario de la retina preoperatorios la recuperación funcional y estructural de la retina externa es peor, obteniendo peores resultados visuales a los 3 y 6 meses postquirúrgico; además de una escasa recuperación de MLE y EZ en el OCT.

Si bien la presencia de los D-EPR no ha sido encontrado como un factor predictor independiente de la función visual final; sí que hemos encontrado asociación con los parámetros que de forma independiente se asocian con la recuperación funcional (agudeza visual preoperatoria y diámetro de base). Este hecho puede además deberse a que la presencia o ausencia de los D-EPR ha sido categorizada como una variable nominal, mientras que tanto la agudeza visual preoperatoria, como el diámetro mínimo son variables cuantitativas continuas, teniendo mayor peso en el estudio del análisis multivariante desde el punto de vista estadístico.

Independientemente de estos detalles, nuestros resultados resaltan el incuestionable valor pronóstico que tiene el OCT preoperatorio como herramienta para definir la recuperación estructural de la retina externa y el pronóstico funcional de los pacientes con AM.

7. 4. LIMITACIONES

La principal limitación de nuestro estudio fue la falta de información respecto al tiempo de evolución del agujero macular antes de la cirugía. Numerosos estudios han encontrado una asociación entre el tiempo de evolución del AM y el grado de restauración funcional y estructural del mismo tras la cirugía.^{142,162} Incorporar esa información hubiese sido de gran interés y hubiese enriquecido nuestro análisis. Sin embargo, es relativamente frecuente que los pacientes con AM desconozcan de forma exacta el día de inicio de los síntomas; ya que debido a que la mayoría de las personas realizan las tareas visuales de su vida habitual empleando la visión binocular, una disminución de visión monocular puede pasar desapercibida. Debido a la falta de información exacta sobre el día de inicio de los síntomas en una gran parte de nuestros pacientes estudiados, decidimos no incluir esa variable dentro de nuestro estudio. Con ello, hemos centrado nuestro análisis en valorar la relevancia clínica de los datos aportados por el OCT SS en el periodo preoperatorio. El hecho de incluir en el estudio sólo los pacientes que referían de forma precisa el inicio de los síntomas del AM hubiesen supuesto limitar de forma importante el número de pacientes estudiados, y por tanto, una limitación importante en la potencia estadística de nuestro análisis.

A la hora de estudiar los parámetros de OCT que condicionan la recuperación funcional de los pacientes intervenidos de AM primario, hemos decidido excluir a los pacientes fágquicos al final del seguimiento. Este hecho ha limitado nuestra potencia estadística. Sin embargo, hemos excluido a estos pacientes para evitar el posible papel de un cierto grado de escleriosis del cristalino como factor limitador de la función visual final de los pacientes, y por tanto posible factor de confusión de nuestros resultados. De igual modo, es posible

que hayamos incurrido en un sesgo de selección, ya que generalmente, los pacientes que permanecen fájquicos a los 6 meses tras la cirugía de retina suelen ser personas más jóvenes que los pseudofájquicos. Si bien, defendemos nuestra decisión de excluir a estos pacientes argumentando que el posible factor de confusión que ejerce la esclerosis del cristalino sobre la función visual final limitaría más nuestro estudio que el hecho de incluir a esos pacientes.

Las principales fortalezas de nuestro estudio es que se trata de la serie más larga de pacientes con AM en los que se valoran los depósitos del EPR mediante OCT preoperatorio y el único realizado de forma multicéntrico empleando tecnología de OCT-SS. El empleo de OCT-SS consigue una mayor penetrancia en las capas profundas de la retina, y por tanto, está especialmente indicada para valorar los depósitos del EPR.

8. CONCLUSIONES



8. COCLUSIONES

1. La presencia de depósitos del epitelio pigmentario de la retina detectados en el OCT preoperatorios en pacientes con agujero macular se relacionan de forma significativa con el tamaño del diámetro mínimo y del diámetro en la base del agujero macular.

2. Los D-EPR preoperatorios del AM se asocian de manera significativa con una menor restauración estructural de la retina externa objetivada a los 6 meses de la cirugía, además de una velocidad de regeneración de MLE y EZ más lenta comparada con pacientes S-DEPR.

3. La agudeza visual postoperatoria fue estadísticamente inferior en los pacientes con D-EPR medida a los 3 y 6 meses tras la cirugía ($p < 0,01$).

4. Tras realizar un análisis multivariante, los dos parámetros del estudio preoperatorio que de forma independiente se asociaron a la agudeza visual final fueron la agudeza visual preoperatoria y el diámetro mínimo del agujero macular. La información del OCT-SS preoperatorio en pacientes con AM es útil como factor pronóstico de la recuperación funcional en pacientes intervenidos satisfactoriamente de AM.

9. BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

1. Itoh, Y., Inoue, M., Rii, T., Hiraoka, T., Hirakata, A. (2012). Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 153(1):111-119. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.039
2. Smiddy, W., Flynn, H.(2004). Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol.*137(3):525-537. doi:10.1016/j.ajo.2003.12.011
3. Chew, W., Sperduto, R., Hiller, R., et al. (1999). Clinical course of macular holes: the Eye Disease Case-Control Study. *Arch Ophthalmol.*117(2), 242-6.
4. Ullrich, S., Haritoglou, C., Gass, C., et al. (2002) Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol.* 86(4), 390-3.
5. Kusahara, S., Teraoka Escaño, M., Fujii, S., et al. (2004). Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol.*138(5):709-716. doi:10.1016/j.ajo.2004.04.063
6. Gaudric, A., Haouchine, B., Massin, P. et al.(1999). Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 117(6), 744-51.
7. Hee, M., Puliafito, C., Wong, C., et al. (1995). Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology.*102(5), 748-56.
8. Spaide, R. (2011) Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography. *Retina.*31:1609-1619.
9. Duker, J., Kaiser, P., K, Binder, S., et al.(2013). The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. (2013). *Ophthalmology.*120(12):2611-2619.
10. Brooks, H. (2000). Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology.*107(10), 1939-1949. doi:10.1016/S0161-6420(00)00331-6
11. Tadayoni, R., Creuzot-Garcher, C., Korobelnik, J. et al. (2009). Internal Limiting Membrane Peeling for Large Macular Holes: A Randomized, Multicentric, and Controlled Clinical Trial. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 50:5206.
12. Haritoglou, C., Gass, C., Schaumberger, M., et al. (2002). Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol.* 134(5), 661-6.

13. Wendel, R., Patel, A., Kelly, N., et al. (1993). Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology*.100:1671-6.
14. Wakabayashi, T., Fujiwara, M., Sakaguchi, H., Kusaka, S., Oshima, Y. (2010). Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: Spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.017
15. Oh, J., Yang, S., Choi, Y., Kim, S., Huh, K. (2013) Glial proliferation after vitrectomy for a macular hole: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol von Graefes Arch fur Klin und Exp Ophthalmol*. 251(2):477-484. doi:10.1007/s00417-012-2058-9
16. Guillaubey, A., Malvitte, L., Lafontaine, P. et al. (2008). Comparison of face-down and seated position after idiopathic macular hole surgery: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*.146:128-134.
17. Gass, J. (1988). Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*.106(5):629-639. doi:10.1001/archoph.1988.01060130683026
18. Kelly, N., Wendel,R. (1991) Vitreous Surgery for Idiopathic Macular Holes: Results of a Pilot Study. *Arch Ophthalmol*. doi:10.1001/archoph.1991.01080050068031
19. Knapp, H. (1869). Uber isolirte Zerreibungen der Aderhaut in Folge von Traumen auf dem Augapfel. *Arch Augenheilkd*.1:6-29.
20. HD. N. (1871). Detachment of the retina with laceration at the macula lutea. *Trans Am Ophthalmol Soc*.1:128-9.
21. FM O. (1900). On one of the results of concussion injuries of the eye ("holes" at the macula). *Trans Am Ophthamol Soc*.20:202-29.
22. Kuhnt, H. (1900) Ueber eine eigenthümliche Veränderung der Netzhaut ad maculam (Retinitis atrophicans sive rareficans centralis). *Z Augenheilkd*. 3(2), 105-12.
23. G. C. (1907). The pathology of macular holes. *R London Ophthalmol Hosp Rep*.17:69-97.
24. Zeeman, W. (1911). Uber Loch- und Cystenbildung der Fovea centralis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*.80(2), 259-69.
25. Lister, W. (1924). Holes in the retina and their clinical significance. *Br J Ophthalmol*.8(1), 1-20.
26. Gass, J. (1987) Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment,3rd Ed. St Louis: CV Mosby.

27. Gass, J. (1990). Observations concerning patients with suspected impending macular holes. *Am J Ophthalmol*.109:638-46.
28. Gass, J. (1995). Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*.doi:10.1016/S0002-9394(14)727813
29. Frangieh, G., Green, W.(1981). A histopathologic study of macular cysts and holes. *Retin*;1:311-36.
30. Ho, A., Guyer, D.(1998). Macular hole. *Surv Ophthalmol*.42:393-416.
31. Rahmani, B., Tielsch, J., Katz, J., et al.(1996). The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population: The Baltimore eye survey. *Ophthalmology*. doi:10.1016/S0161-6420(96)30435-1
32. Mitchell, P., Smith, W., Chey, T., Jie Jin, W., Chang, A.(1997). Prevalence and associations of epiretinal membranes: The blue mountains eye study, Australia. *Ophthalmology*.doi:10.1016/S0161-6420(97)30190-0
33. Wang, S., Xu, L. (2006). Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*.141:589-91.
34. Sen, P., Bhargava, A., Vijaya, L. et al. (2008). Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clin Exp Ophthalmol*.36:257-60.
35. McCannel, C., Ensminger, J., Diehl, N. et al. (2009). Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*.116:1366-9.
36. Akiba, J., Kakehashi, A., Arzabe, C. et al. (1992). Fellow eyes in idiopathic macular hole cases. *Ophthalmic Surg*.23:594-7.
37. Lewis, M., Cohen, S., Smiddy, W. et al. (1996). Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.234:241-5.
38. Ezra, E., Wells, J., Gray, R., et al. (1998). Incidence of idiopathic full-thickness macular holes in fellow eyes - A 5-year prospective natural history study. *Ophthalmology*.doi:10.1016/S0161-6420(98)93562-X
39. Chan, A., Duker, J., Schuman, J. et al. (2004). Stage 0 macular holes: observations by optical coherence tomography. *Ophthalmology*.111:2027-32.
40. Takahashi, A., Yoshida, A., Nagaoka, T., et al.(2011). Macular hole formation in fellow eyes with a perifoveal posterior vitreous detachment of patients with a unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol*.doi:10.1016/j.ajo.2011.01.011

41. The Eye Disease Case-Control Study Group.(1994) Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Ophthalmol*.doi:10.1016/S0002-9394(14)72555-3
42. Evans, J., Schwartz, S., McHugh, J., et al. (1998). Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. *Eye*.12:256-9.
43. Shah, S., Bunce, C., Johnston, R. et al. (2006) Are biometric parameters a risk factor for idiopathic macular hole formation? Results of a matched case-control series. *Br J Ophthalmol*.90:117-8.
44. Ip, M., Baker, B., Duker, J., et al.(2002). Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*.120(1), 29-35.
45. Ruiz-Moreno, J., Staicu, C., Piñero, D., Montero, J., Lugo, F.(2008). Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol*. 92:640-644.
46. Villate, N., Lee, J., Venkatraman, A., et al. (2005). Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: Optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. *Am J Ophthalmol*.139:280-9.
47. Scholda, C., Wirtitsch, M., Hermann, B. et al.(2006). Ultrahigh resolution optical coherence tomography of macular holes. *Retina*.26:1034-1051.
48. Inoue, M., Watanabe, Y., Arakawa, A., Sato, S., Kobayashi, S., Kadonosono, K. (2009). Spectral-domain optical coherence tomography images of inner/outer segment junctions and macular hole surgery outcomes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. doi:10.1007/s00417-008-0999-9
49. Michalewska, Z., Michalewski, J.,Cisiecki, S., et al.(2008). Correlation between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: a spectral optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.246:823-830.
50. Sano, M., Shimoda, Y., Hoashimoto, H.(2009). Restored photoreceptor outer segment and visual recovery after macular hole closure. *Am J Ophthalmol*.147:313-318.
51. Ruiz-Moreno, J., Arias, L., et al. (2012). Restauration of macular structure as the determining factor for macular surgery outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 250:1409-1414.

52. Staurenghi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R.(2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN•OCT consensus. *Ophthalmology*.121(8):1572-1578. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.023
53. Cuenca, N., Ortuño-Lizarán, I. (2018). Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology*.125:407-422.
54. Ruiz-Moreno, J., Arias, L., Araiz, J., et al. (2013). Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study of Macular Structure as Prognostic and determining Factor for Macular Hole Surgery Outcome. *Retina*.33:1117-1122.
55. Baba, T., Nizawa, T., Oshitari, T., Yamamoto, S.(2017). Correlation between preoperative retinal pigment epithelial protrusion and postoperative outcomes in eyes with idiopathic macular holes.*Retina*. 37: 472-476
56. Reibaldi, M., Avitabile, T., Longo, A., et al.(2014). Correlation of preoperative retinal pigment epithelium status with foveal microstructure in repaired macular holes. *Ophthalmologica*.232:194-199. doi:10.1159/000364883
57. A. G. (1952).Fibrous components of the vitreous body. *Arch Ophthalmol*.47:760-774.
58. Kornzweig, A. (1950). Studies of the eye in old age: II. Hole in the macula. A Clinico-pathologic Study. *Am J Ophthalmol*.33:243-7.
59. McDonnell, P., Fine, S. (1982). Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol*.93:777-86.
60. Bronstein, M., Trempe, C. (1981). Fellow eyes of eyes with Macular Holes. *Am J Ophthalmol*.92:757-61.
61. Kishi, S., Kamei, Y., Shimizu, K.(1995).Tractional elevation of Henle's fiber layer in idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*.doi:10.1016/S0002-9394(14)72663-7
62. Folk, J., Boldt, H. (1998). Foveal cysts: a premacular hole condition associated with vitreous traction. *Arch Ophthalmol*.116:1177-83.
63. Haouchine, B., Massin, P., Gaudric, A.(2001).Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: A prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology*.doi:10.1016/S0161-6420(00)00519-4

64. Takahashi, A., Nagaoka, T., Ishiko, S., Kameyama, D., Yoshida, A.(2010). Foveal Anatomic Changes in a Progressing Stage 1 Macular Hole Documented by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*.117(4):806-810.
65. Kumagai, K., Hangai, M., Larson, E., Ogino, N.(2011). Vitreoretinal interface and foveal deformation in asymptomatic fellow eyes of patients with unilateral macular holes. *Ophthalmology*.doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.022
66. Takahashi, A., Nagaoka, T., Yoshida, A. (2011). Stage 1-A macular hole: a prospective spectral-domain optical coherence tomography study. *Retina*.31(1):127-147. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e7997b
67. Chan, A., Duker, J., Schuman, J., Fujimoto, J.(2004). Stage 0 Macular Holes Observations by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*.111(11):2027-2032. doi:10.1016/j.ophtha.2004.05.034
68. Novak, M., Welch, R. (1968). Complications of acute posterior vitreous detachment. *Arch Ophthalmol*. 79:568-71.
69. Wilkinson, C.(1990). *Michels Retinal Detachment*.
70. Johnson, M., Van Newkirk, M. (2001). Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Arch Ophthalmol*.119:215-22.
71. JG, W. (1977). Cisternal systems of the fully developed vitreous body in the young adult. *Trans Ophthalmol Soc U K*.97:550-4.
72. Kishi, S., Hagimura, N., Shimizu, K. (1996). The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development. *Am J Ophthalmol*.doi:10.1016/S0002-9394(14)70480-5
73. Spaide, R.(2003). Measurement of the posterior precortical vitreous pocket in fellow eyes with posterior vitreous detachment and macular holes. *Retina*. doi:10.1097/00006982-200308000-00006
74. Gass, J.(1995). Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*.119(6):752-759. doi:10.1016/s0002-9394(14)72781-3
75. Michalewski, J., Michalewska, Z., Dziegielewski, K., et al.(2011). Evolution from macular pseudohole to lamellar macular hole - spectral domain OCT study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249:175-8.

76. Johnson, R., Gass, J.(1988). Idiopathic Macular Holes: Observations, Stages of Formation, and Implications for Surgical Intervention. *Ophthalmology*.doi:10.1016/S0161-6420(88)33075-7
77. Takahashi, A., Nagaoka, T., Ishiko, S., Kameyama, D., Yoshida, A.(2010). Foveal Anatomic Changes in a Progressing Stage 1 Macular Hole Documented by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*.doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.022
78. Ezra, E., Fariss, R., Possin, D., et al.(2001). Immunocytochemical characterization of macular hole opercula. *Arch Ophthalmol*.119:223-31.
79. Privat, E., Tadayoni, R., Gaucher, D. et al.(2007). Residual defect in the foveal photoreceptor layer detected by optical coherence tomography in eyes with spontaneously closed macular holes. *Am J Ophthalmol*.143:814-9.
80. Uchino, E., Uemura, A., Ohba, N.(2001). Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*.doi:10.1001/archophth.119.10.1475
81. Duker, J., Kaiser, P., Binder, S., et al.(2013). The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*.120(12):2611-2619. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.042
82. Stalmans, P., Benz, M., Gandorfer, A., et al.(2012). Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*.367:606-15.
83. García-Arumí, J., Corcostegui, B. (1997).The role of vitreoretinal surgery in the treatment of posttraumatic macular hole. *Retina*.17:372-377.
84. Kusaka, S., Fujikado, T., Ikeda, T., et al.(1997). Spontaneous disappearance of traumatic macular holes in young patients. *Am J Ophthalmol*. 123:837-9.
85. Parmar, D., Stanga, P., Reck, A. et al.(1999). Imaging of a traumatic macular hole with spontaneous closure. *Retina*.19:470-2.
86. García-Arumí, J., Martinez, V., Puig, J. (2001) The role of vitreoretinal surgery in the management of myopic macular hole without retinal detachment. *Retina*.21:332-338.
87. Ikuno, Y.(2006). Vitrectomy for macular holes associated with myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*.141:774-6.
88. Blain, P., Paques, M., Massin, P., et al.(1998). Epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. *Retina*. 18(4) 316-321

89. Cheng L, Azen SP, El-Bradey MH et al. (2002). Effects of preoperative and postoperative epiretinal membranes on macular hole closure and visual restoration. *Ophthalmology*.109:1514-20.
90. Haouchine, B., Massin, P., Tadayoni, R., et al.(2004). Diagnosis of macular pseudo-holes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 138:732-9.
91. Witkin, A., Ko, T., Fujimoto, J. et al. (2006). Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*.113:388-97.
92. Guyer,D., Green, W., de Bustros, S. et al.(1990). Histopathologic features of idiopathic macular holes and cysts. *Ophthalmology*.97:1045-51.
93. Johnson, R., McDonald, H., Lewis, H. et al.(2001). Traumatic macular hole: observations, pathogenesis, and results of vitrectomy surgery. *Ophthalmology*. 108:853-7.
94. Guez, J., Le Gargasson, J., Massin, P., et al.(1998). Functional assessment of macular hole surgery by scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*.105:694-9.
95. Allen, A., Jr, G. (1976). Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole. *Am J Ophthalmol*.82:684-91.
96. Cairns, J. (1988). Microholes of the fovea centralis. *Aust J Ophthalmol*.16:75-9.
97. Douglas, R., Duncan, J., Brucker A et al.(2003). Foveal spot: a report of thirteen patients. *Retina*.23:348-53.
98. Zambarakji, H., Schlottmann, P., Tanner, V. et al.(2005). Macular microholes: pathogenesis and natural history. *Br J Ophthalmol*.89:189-93.
99. Vignal-Clermont, C., Audo, I., Sahel, J. et al.(2010). Poppers-associated retinal toxicity. *N Engl J Med*.363:1583-5.
100. Shakin, J. (1987). Posterior segment manifestations of orbital trauma. *Adv Op. hthalmic Plast Reconstr Surg*.6:115-35.
101. Atmaca, L.(1993). Changes in the fundus caused by blunt ocular trauma. *Ann Ophthalmol*. 25(12) 447-452
102. Barreau, E., Massin, P., Paques, M. et al. (1997). Surgical treatment of post-traumatic macular holes. *J Fr Ophtalmol*.20:423-9.
103. Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Yoshida, T., et al.(2008). Progression from macular retinoschisis to retinal detachment in highly myopic eyes is associated with outer lamellar hole formation. *Br J Ophthalmol*.92:762-4.

104. Coppe, A., Ripandelli, G., Parisi, V. et al.(2005). Prevalence of asymptomatic macular holes in highly myopic eyes. *Ophthalmology*.112:2103-9.
105. S. de B. (1990). Early stages of macular holes. To treat or not to treat. *Arch Ophthalmol*.108:1085-6.
106. Berger, J. (1998). The magnitude of the bubble buoyant pressure: implications for macular hole surgery. *Retina*.18:84-8.
107. Rosa, R. Jr, Glaser, B., de la Cruz, Z., et al. (1996). Clinicopathologic correlation of an untreated macular hole and a macular hole treated by vitrectomy, transforming growth factor-beta 2, and gas tamponade. *Am J Ophthalmol*.122:853-63.
108. Yamana, T., Kita, M., Ozaki, S., et al.(2000). The process of closure of experimental retinal holes in rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 238:81-7.
109. Jumper, J., Gallemore, R., McCuen, B. 2nd et al.(2000). Features of macular hole closure in the early postoperative period using optical coherence tomography. *Retina*.20:232-7.
110. Sato, H., Kawasaki, R.(2003). Observation of idiopathic full-thickness macular hole closure in early postoperative period as evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*.136(1) 185-7.
111. Masuyama, K., Yamakiri, K., Arimura, N. et al.(2009). Posturing time after macular hole surgery modified by optical coherence tomography images: a pilot study. *Am J Ophthalmol*.147(3)481-8.
112. Smiddy, W., Michels, R., de Bustros, S., et al.(1989). Histopathology of tissue removed during vitrectomy for impending idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*.108(4) 360-4.
113. Han, D., Abrams, G.(1988). Surgical excision of the attached posterior hyaloid. *Arch Ophthalmol*.106(7) 998-1000.
114. Gaudric, A., Massin, P. (1996). An aspirating forceps to remove the posterior hyaloid in the surgery of full-thickness macular holes. *Retina*.16(3) 261-3.
115. Eckardt, C., Eckardt, U., Groos, S., et al.(1997). Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings. *Ophthalmologe*. 94:545-51.
116. Park, D., Lee, J. (1998). The use of internal limiting membrane maculorrhesis in treatment of idiopathic macular holes. *Korean J Ophthalmol*.12(2) 92-7.

117. Rodrigues E., Meyer C., Mennel S. et al.(2007). Mechanisms of intravitreal toxicity of indocyanine green dye: implications for chromovitrectomy. *Retina*.27:958-70.
118. Kadonosono K., Itoh N., Uchio E. et al.(2000). Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol*.118(8) 1116-8.
119. Engelbrecht, N., Freeman, J., Sternberg, P., et al.(2002). Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*.133(1), 89-94.
120. Stalmans, P., Van Aken, E., Veckeneer, M., Feron, E., y Stalmans, I.(2002) Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol*.doi:10.1016/S0002-9394(02)01468-X
121. Haritoglou, C., Gandorfer, A., Gass, C., y Kampik, A.(2004) Histology of the vitreoretinal interface after staining of the internal limiting membrane using glucose 5% diluted indocyanine and infracyanine green. *Am J Ophthalmol*.137(2), 345-348.doi:10.1016/S0002-9394(03)00845-6
122. Weinberger, A., Kirchhof, B., y Mazinani, B. (2001) Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 239(5), 388-90.
123. Paques, M., Genevois, O., y Regnier, A. (2003). Axon-tracing properties of indocyanine green. *Arch Ophthalmol*.121(3), 367-70.
124. Tadayoni, R., Paques, M., y Girmens, J. (2003). Persistence of fundus fluorescence after use of indocyanine green for macular surgery. *Ophthalmology*.110(3), 604-8.
125. Yip, H., Lai, T., y So, K. (2006). Retinal ganglion cells toxicity caused by photo- sensitising effects of intravitreal indocyanine green with illumination in rat eyes. *Br J Ophthalmol*.90:99-102.
126. Lesnik, S., De Smet, M. (2010). Use of heavy Trypan blue in macular hole surgery. *Eye*. 24(7), 1177-1181.doi:10.1038/eye.2010.3
127. Grisanti, S., Szurman, P., y Tatar, O.(2004). Histopathological analysis in experimental macular surgery with trypan blue. *Br J Ophthalmol*.88:1206-8.
128. Enaida, H., Hisatomi, T., y Hata, Y. (2006). Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina*.26(6), 631-6.
129. Rodrigues, E., Costa, E., y Penha, F.(2009). The use of vital dyes in ocular surgery. *Surv Ophthalmol*.54(5), 576-617.

130. Farah, M., Maia, M., y Rodriguez, E. (2009). Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 148(3), 332-40.
131. Goldbaum, M., McCuen, B., y Hanneken, A. (1998). Silicone oil tamponade to seal macular holes without position restrictions. *Ophthalmology.*105(11), 2140-8.
132. Lappas, A., Heinrich Foerster, A., y Kirchhof, B.(2009). Use of heavy silicone oil (Densiron-68®) in the treatment of persistent macular holes. *Acta Ophthalmol.* 87(8), 866-870. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01371.x
133. Saeed, U., Heimann, H., y Wong, D. (2009).Heavy silicone oil tamponade after failed macular hole surgery with perfluoropropane (C3F8): a report of five cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*247(5), 707-9.
134. Schurmans, A., Van Calster, J., Stalmans, P.(2009). Macular Hole Surgery With Inner Limiting Membrane Peeling, Endodrainage, and Heavy Silicone Oil Tamponade. *Am J Ophthalmol.*147(147), 495-500. doi:10.1016/j.ajo.2008.09.003
135. Karia, N., Laidlaw, A., y West, J. (2001). Macular hole surgery using silicone oil tamponade. *Br J Ophthalmol.*85(11), 1320-3.
136. Lai, J., Stinnett, S., McCuen, BW.(2003). Comparison of silicone oil versus gas tamponade in the treatment of idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology.*110(6), 1170-1174. doi:10.1016/S0161-6420(03)00264-1
137. Tafoya, M., Lambert, H., Vu, L.(2003). Visual outcomes of silicone oil versus gas tamponade for macular hole surgery. *Semin Ophthalmol.*18(3), 127-31.
138. Gaudric,A. (2009). Macula hole surgery: simple or complex? *Am J Ophthalmol.*147:381-3.
139. Glaser, B., Michels, R., Kuppermann, B.(1992). Transforming growth factor-beta 2 for the treatment of full-thickness macular holes. A prospective randomized study. *Ophthalmology.*99:1162-72.
140. Thompson, J., Smiddy, W., Williams, G.(1998). Comparison of recombinant transforming growth factor-beta-2 and placebo as an adjunctive agent for macular hole surgery. *Ophthalmology.*105(4), 700-706. doi:10.1016/S0161-6420(98)94027-1
141. Ezra, E., Gregor, Z.(2004). Surgery for Idiopathic Full-Thickness Macular Hole: Two-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Natural History, Vitrectomy, and Vitrectomy Plus Autologous Serum: Moorfields Macular Hole Study Group Report No. 1. *Arch Ophthalmol.*122(2), 224-236. doi:10.1001/archophth.122.2.224
142. Paques, M., Chastang, C., Mathis, A.(1999). Effect of autologous platelet concentrate in

- surgery for idiopathic macular hole: Results of a multicenter, double-masked, randomized trial. *Ophthalmology*.106(5), 932-938. doi:10.1016/S0161-6420(99)00512-6
143. Scartozzi, R., Bessa, A., Gupta, O.(2007). Intraoperative sclerotomy-related retinal breaks for macular surgery, 20- versus 25-gauge vitrectomy systems. *Am J Ophthalmol*.143:155-6.
 144. Chung, S., Kim, K.(2009). Retinal breaks associated with the induction of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*.147(6)1012-1016.
 145. Guillaubey, A., Malvitte, L., Lafontaine, P.(. Incidence of retinal detachment after macular surgery: a retrospective study of 634 cases. *Br J Ophthalmol*. 91(10), 1327-30.
 146. Tornambe, P., Poliner, L., Grote, K.(1997). Macular hole surgery without face-down positioning. A pilot study. *Retina*.17(3), 179-185. doi:10.1097/00006982-199705000-00001
 147. Freeman, W., Azen, S., Kim, J.(1997). Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes: Results of a multicentered randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*.115(1), 11-21.
 148. Rice, T., Madreperla, S., McCuen, B.(1999). Internal limiting membrane removal in surgery for full-thickness macular holes. Macular hole: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Bost Butterworth Heinemann*;p125-46.
 149. Haritoglou, C., Gass, C., Schaumberger, M.(2001). Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*.132(3), 363-8.
 150. Sheidow, T., Blinder, K., Holekamp, N.(2003). Outcome results in macular hole surgery: an evaluation of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green. *Ophthalmology*.110(9), 1697-701.
 151. Kumagai, K., Furukawa, M., Ogino, N.(2004). Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Retina*. 24(5), 721-7.
 152. Tognetto, D., Grandin, R., Sanguinetti, G.(2006). Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology*. 113(8), 1401-10.
 153. Kwok, A., Lai, T., Wong, V.(2005). Idiopathic macular hole surgery in Chinese patients: A randomised study to compare indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling with no internal limiting membrane peeling. *Hong Kong Med J*. 11(4), 259-266.

154. Christensen, U., Kroyer, K., Sander, B.(2009). Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.*93(8), 1005-15.
155. Lois, N., Burr, J., Norrie, J. et al.(2011). Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(3), 1586-92.
156. Tadayoni, R., Gaudric, A., Haouchine, B., Massin, P.(2006). Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol.*90(10), 1239-1241. doi:10.1136/bjo.2006.091777
157. Tadayoni, R., Vicaut, E., Devin, F. et al.(2011). A randomized controlled trial of alleviated positioning after small macular hole surgery. *Ophthalmology.*118(1), 150-5.
158. Scott, I., Moraczewski, A., Smiddy, W., et al.(2003). Long-term anatomic and visual acuity outcomes after initial anatomic success with macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 135(5), 633-40.
159. Haritoglou, C., Ehrt, O., Gass, C., et al.(2003). Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br J Ophthalmol.*85(2), 231-3.
160. Kang, S., Ahn, K. (2003). Types of macular hole closure and their clinical implications. *Br J Ophthalmol.* 87:1015-9.
161. Scott, R., Ezra, E., West, J., et al.(2000). Visual and anatomical results of surgery for long standing macular holes. *Br J Ophthalmol.* 84(2), 150-3.
162. Christensen, U., Kroyer, K., Sander, B. et al.(2009). Prognostic significance of delayed structural recovery after macular hole surgery. *Ophthalmology.*1162430-6.
163. Park, S., Marcus, D., Duker, J. et al.(1995). Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology.*102(5), 775-81.
164. Tabandeh, H., Chaudhry, N.(1999). Retinal detachment associated with macular hole surgery: characteristics, mechanism, and outcomes. *Retina.*19(4), 281-6.
165. Rizzo, S., Belting, C., Genovesi-Ebert, F., Di Bartolo, E.(2010). Incidence of retinal detachment after small-incision, sutureless pars plana vitrectomy compared with conventional 20-gauge vitrectomy in macular hole and epiretinal membrane surgery. *Retina.*30(7), 1065-1071. doi:10.1097/IAE.0b013e3181cd48b0
166. Leonard, R., Smiddy, W., Flynn, H. Jr, et al.(1997). Long-term visual outcomes in patients with successful macular hole surgery. *Ophthalmology.*104(10), 1648-52.

167. Muselier, A., Dugas, B., Burelle, X., et al.(2010). Macular hole surgery and cataract extraction: combined versus consecutive surgery. *Am J Ophthalmol.*150:387-91.
168. Melberg, N.(1995). Visual field loss after pars plana vitrectomy with air/fluid exchange. *Am J Ophthalmol.*120(3), 386-8.
169. Ezra, E., Arden, G., Riordan-Eva, P., Aylward, G., Gregor, Z.(1996). Visual field loss following vitrectomy for stage 2 and 3 macular holes. *Br J Ophthalmol.*80(6), 519-525. doi:10.1136/bjo.80.6.519
170. Welch, J.(1997). Dehydration injury as a possible cause of visual field defect after pars plana vitrectomy for macular hole. *Am J Ophthalmol.*124(5), 698-699. doi:10.1016/S0002-9394(14)70915-8
171. Gass, C., Haritoglou, C., Messmer, E., et al.(2001). Peripheral visual field defects after macular hole surgery: a complication with decreasing incidence. *Br J Ophthalmol.* 85(5), 549-51.
172. Christmas, N., Smiddy, W.(1998). Reopening of macular holes after initially successful repair. *Ophthalmology.*105(10), 1835-8.
173. Paques, M., Massin, P., Santiago, P., et al.(1997). Late reopening of successfully treated macular holes. *Br J Ophthalmol.*81(8), 658-62.
174. Passemard, M., Yakoubi, Y., Muselier, A., et al.(2010). Long-term outcome of idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.*149(1), 120-6.
175. de Smet, M., Gandorfer, A., Stalmans, P. et al.(2009). Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology.*116(7), 1349-55.
176. Gass, J. (1995). Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 119(6), 752-759. doi:10.1016/S0002-9394(14)72781-3
177. Neelam, K., O’Gorman, N., Nolan, J., O’Donovan, O., Au Eong, K.(2005). Macular pigment levels following successful macular hole surgery. *Br J Ophthalmol.*89(9), 1105-1108.
178. Macheimer, R.(1968). Experimental retinal detachment in the owl mon- key. II. Histology of retina and pigment epithelium. *Am J Ophthalmol.* 66:396-410.
179. Lewis, G., Charteris, D., Sethi, C.(2002). Animal models of retinal detachment and re-attachment: identifying cellular events that may affect visual recovery. *Eye.* 16:375-387.

180. Chung, H., Byeon, S.(2017). New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol.*62(4), 506-521. doi:10.1016/j.survophthal.2017.03.003
181. Michalewska, Z., Michalewski, J., Adelman, R., Nawrocki, J.(2010). Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for Large Macular Hole. *Ophthalmology.* 117(10):2018-2025. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.011
182. De Novelli, F., Preti, R., Ribeiro Monteiro, M., Pelayes, D., Junqueira Nóbrega, M., Takahashi, W.(2015). Autologous Internal Limiting Membrane Fragment Transplantation for Large, Chronic, and Refractory Macular Holes. *Ophthalmic Res.*55(1), 45-52. doi:10.1159/000440767
183. Haritoglou, C., Neubauer, A., Reiniger, I., Priglinger, S., Gass, C.(2007). Long-term functional outcome of macular hole surgery correlated to optical coherence tomography measurements. *Clin Exp Ophthalmol.*35(3), 208-213.