



Efectividad, seguridad y cambios coroides del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con técnica de preservación foveal.

Beatriz Torrellas Darvas

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Beatriz Torrellas Darvas

**Efectividad, seguridad y cambios
coroideos del tratamiento de la
coriorretinopatía serosa central
crónica con láser amarillo subumbral
con técnica de preservación foveal.**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Dr. Alejandro Filloy Rius y
el Dr. Pere Romero-Aroca

Departamento de Medicina y Cirugía



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Tarragona 2024



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Departamento de Medicina y Cirugía

C/ Sant Llorenç, 21

43203 – Reus

Tarragona, España

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado **“Efectividad, seguridad y cambios coroideos del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con técnica de preservación foveal”** que presenta Beatriz Torrellas Darvas para la obtención del título de Doctora, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta Universidad.

Tarragona, 27 de agosto de 2024.

Los directores de la Tesis Doctoral

Alejandro Filloy Rius

Pere Romero-Aroca

A mis maestros, por guiarme, acompañarme, motivarme y sufrir (un poquito) mis
inicios como médico.

A mis padres, por escucharme y leerse este trabajo aun estando fuera de su ámbito
profesional y por ser, con su cariño y dedicación, los artífices de la persona que escribe
estas líneas.

A Iñigo, Helena e Irene, lo sois todo para mí.

“Estamos subidos a hombros de gigantes.”

Atribuida a Isaac Newton.

Agradecimientos

Llevo varios años persiguiendo la ilusión de realizar la tesis doctoral y ésta no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas que me han ido aportando su dedicación, experiencia, guía y apoyo.

En primer lugar, quería agradecerle especialmente su gran apoyo a mi director de tesis, el Dr. Alejandro Filloy. Desde el primer momento en el que le comenté mi idea (antes de terminar mi primer año como residente de oftalmología) me escuchó, me apoyó y me dio las herramientas para que este proyecto saliera adelante. Durante estos años hemos trabajado codo con codo y estoy orgullosa de poder haber aprendido a su lado. Ha sido mi mentor tanto en la realización de este trabajo como en mi formación como médico y cirujana. Gracias por haber apostado por mí.

En segundo lugar, quería agradecer a mi otro director de tesis, el Dr. Pere Romero. Su apuesta por este trabajo ha sido imprescindible para llevarlo a buen puerto. Gracias por la prontitud en contestar a todas mis dudas, en ponerme en contacto con quien hiciera falta y en darme las pautas y herramientas que han hecho falta en cada paso del camino.

El inicio de esta tesis comenzó al mismo tiempo que mi iniciación como médico y oftalmóloga, otra de las grandes ilusiones de mi vida. Éstos han sido años muy intensos y muy bonitos en los que muchas personas han sido clave para mi formación, lo cual ha tenido también un gran impacto sobre este proyecto. Por ese motivo, quería agradecer a las personas que conforman el servicio de Oftalmología del Hospital Joan XXIII de Tarragona su cariño, cercanía y ánimos que me han aportado durante estos años.

No puedo dejar de agradecer a mis padres su apoyo incondicional en los proyectos en los que me voy metiendo. Gracias a ellos aprendí a vivir proponiéndome metas altas y a dedicar el esfuerzo necesario para sacarlas adelante.

Por último y no por ello menos importante, más bien todo lo contrario, agradecer a Iñigo su fe en mí. Eres mi apoyo incondicional, mis fuerzas y mi inspiración.

Índice

Índice

Agradecimientos	8
Listado de abreviaturas	15
Resumen.....	17
1. Introducción	19
1.1. Anatomofisiología del epitelio pigmentario de la retina y de la coroides	19
1.1.1. Epitelio pigmentario de la retina.....	19
1.1.2. Coroides.....	21
1.2. Reseña histórica de la CSC.....	24
1.3. Fisiopatología de la CSC.....	24
1.3.1. Teorías de la disfunción coroidea.....	24
1.3.2. Teoría de la disfunción del EPR	32
1.3.3. Teoría de los corticoesteroides	32
1.4. Concepto y epidemiología de la CSC	34
1.4.1. Clasificación de la CSC	34
1.4.2. Factores de riesgo de la CSC.....	35
1.4.3. Complicaciones de la CSC.....	36
1.5. Pruebas de imagen en la CSC	37
1.5.1. Tomografía de coherencia óptica.....	37
1.5.2. Autofluorescencia	40
1.5.3. Angiografía fluoresceínica	41
1.5.4. Angiografía con verde de Indocianina.....	42
1.6. Diagnóstico diferencial de la CSC	45
1.6.1. Neovascularización coroidea tipo 1 con dilataciones aneurismáticas.....	45
1.6.2. Otras enfermedades paquicoroideas	46
1.6.3. DMAE.....	46
1.6.4. Otras patologías con NVC y FSR	47
1.6.5. Lesiones viteliformes o pseudoviteliformes.....	48
1.6.6. Anomalías cavitarias del nervio óptico	49
1.6.7. Mácula en domo.....	50
1.6.8. Hemangioma coroideo circunscrito	50
1.6.9. Otros diagnósticos diferenciales	51
1.7. Tratamientos de la CSC	52
1.7.1. Láser subumbral	53
1.7.2. Terapia fotodinámica con verteporfina	56

1.7.3.	Fotocoagulación focal con láser argón.....	58
1.7.4.	Antagonistas de los mineralocorticoides	58
1.7.5.	Anti-VEGF	59
1.7.6.	Otros tratamientos descritos	59
2.	Hipótesis y objetivos	61
2.1.	Hipótesis.....	61
2.2.	Objetivos	61
2.2.1.	Objetivo principal	61
2.2.2.	Objetivos secundarios	62
3.	Material y métodos	64
3.1.	Diseño del estudio.....	64
3.2.	Población del estudio	64
3.2.1.	Criterios de inclusión	64
3.2.2.	Criterios de exclusión	64
3.2.3.	Criterios de retirada de pacientes del estudio	65
3.3.	Datos recogidos.....	65
3.3.1.	Primera visita.....	65
3.3.2.	Seguimiento	66
3.4.	Procedimientos realizados	66
3.5.	Variables del estudio	67
3.5.1.	Variable principal	67
3.5.2.	Variables secundarias.....	68
3.6.	Grupo control	70
3.7.	Análisis estadístico	70
4.	Resultados	72
4.1.	Características generales.....	72
4.1.1.	Población a estudio	72
4.1.2.	Procedimientos realizados	73
4.2.	Grosor coroideo	73
4.3.	Fluido subretiniano	76
4.3.1.	Altura de FSR	77
4.3.2.	FSR según duración del episodio.....	77
4.3.3.	Historia de recurrencias	78
4.3.4.	Recurrencia tras tratamiento con láser subumbral	79
4.4.	Mejor agudeza visual corregida	80
4.5.	Grupo control	81

4.6.	Coeficiente de correlación intraclase.....	81
4.7.	Complicaciones derivadas del láser subumbral	82
5.	Discusión	84
5.1.	Efectividad del LSU	84
5.2.	LSU con técnica de preservación foveal.....	88
5.3.	LSU versus TFD	89
5.3.1.	Estudio PLACE.....	89
5.3.2.	Estudio del grupo PACORES	91
5.3.3.	Metaanálisis que comparan TFD con LSU	92
5.3.4.	Ensayo clínico Brelen <i>et al.</i>	94
5.3.5.	Diferencias entre TFD y LSU	94
5.4.	Cambios en la coroides tras LSU	97
5.4.1.	Variación del grosor coroideo global	97
5.4.2.	Variación diferenciada del grosor de las distintas capas coroideas.....	98
5.4.3.	Método de medición de las capas coroideas	99
5.5.	Complicaciones del LSU.....	101
5.6.	Limitaciones del estudio.....	102
6.	Conclusiones.....	105
	Bibliografía	107
	Anexo 1. Protocolo del estudio	128
	Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	142
	Anexo 3. Aprobación comité de ética	150
	Anexo 4. Tablas de datos	153
1.	Tabla con valores individuales de GC, capa de Haller y complejo C-S	153
2.	Valores individuales de altura de FSR	154
3.	Valores individuales de MAVC	155
	Anexo 5. Artículo publicado	158
	Anexo 6. <i>Comment on Torrellas et al.</i>	168
	Anexo 7. <i>Reply to Fernández-Vigo et al.</i>	171

Listado de abreviaturas

Listado de abreviaturas

AF	Autofluorescencia
AGF	Angiografía fluoresceínica
A-ICG	Angiografía con verde de indocianina
Anti-VEGF	Antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular
CCI	Coeficiente de correlación intraclase
CDH5	Cadherina 5
C-S	Complejo coriocapilar y capa de Sattler
CSC	Coriorretinopatía serosa central
CSCC	Coriorretinopatía serosa central crónica
DE	Desviación estándar
DEP	Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
FIR	Fluido intrarretiniano
FSR	Fluido subretiniano
ICG	Verde de indocianina
GC	Grosor corioideo
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
logMAR	Logaritmo del ángulo mínimo de resolución
LSU	Láser subumbral
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
NVC	Neovascularización corioidea
PACORES	<i>Pan-American Collaborative Retinal Study Group</i>
PCV	Vasculopatía corioidea polipoidea
PIO	Presión intraocular
TCO	Tomografía de coherencia óptica
TCO-SD	Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral o <i>spectral-domain</i>
TCO-SS	Tomografía de coherencia óptica <i>Swept-Source</i>
TFD	Terapia fotodinámica
TGF- β	Factor de crecimiento transformante-beta
VA-ICG	Video-angiografía con verde de indocianina

Resumen

Resumen

Objetivos

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad y la seguridad del láser subumbral (LSU) de longitud de onda amarilla de 577 nm para el tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica (CSCC) administrado con un patrón de preservación foveal y analizar los cambios posteriores al tratamiento en la estructura corioidea en la tomografía de coherencia óptica *Swept-Source* (TCO-SS).

Material y métodos

Se trata de una serie de casos retrospectiva de 43 ojos correspondientes a 37 pacientes en los que se registró la evolución de la reabsorción del fluido subretiniano (FSR), la mejor agudeza visual corregida (MAVC), el grosor corioideo (GC) tanto global como diferenciado según sus capas internas (complejo coriocapilar-capas de Sattler (C-S)) y externas (capa de Haller) y los eventos adversos. Los datos se registraron a las 6, 12 y 24 semanas tras el tratamiento con LSU.

Resultados

El FSR se reabsorbió completamente en 27,9%, 32,6% y 69,8% de los casos a las 6, 12 y 24 semanas respectivamente. La MAVC mejoró en el 93% de los pacientes y se mantuvo estable en el 7%. Hubo una reducción del GC del 13,1% y 25,3% a las 12 y 24 semanas, lo que correspondió a una reducción del 17,5% y 45,9% del complejo C-S y una reducción del 12,2% y 21,2% de la capa de Haller a las 12 y 24 semanas respectivamente ($p<0,05$). No se detectaron complicaciones relacionadas con el láser.

Discusión

Los resultados son consistentes con la evidencia científica sobre la efectividad del LSU en el tratamiento de la CSCC que de forma mayoritaria se considera un tratamiento de primera línea. Los cambios coroides hallados podrían estar relacionados con un efecto del LSU sobre la vasculatura corioidea interna, cuya desregulación se cree que es el núcleo fisiopatológico de la coriorretinopatía serosa central. El hallazgo del adelgazamiento diferencial según las capas coroides resulta la aportación más novedosa de este trabajo.

Conclusión

En general, el LSU con técnica de preservación foveal ha sido seguro y eficaz en esta serie de pacientes y parece condicionar cambios coroides relacionados con la fisiopatología de la enfermedad.

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Anatomofisiología del epitelio pigmentario de la retina y de la coroides

Para entender la coriorretinopatía serosa central (CSC) es importante comprender las dos estructuras fundamentales del ojo que quedan afectadas en esta patología: la retina, principalmente a través del epitelio pigmentario de la retina (EPR), y la coroides.

1.1.1. Epitelio pigmentario de la retina

La retina se divide clásicamente en las capas neural y sensorial, siendo el EPR la capa más externa de ésta última y de toda la retina (Figura 1). Ambas capas quedan separadas por un espacio virtual denominado espacio subretiniano, donde se acumula el fluido subretiniano (FSR) característico de la CSC.

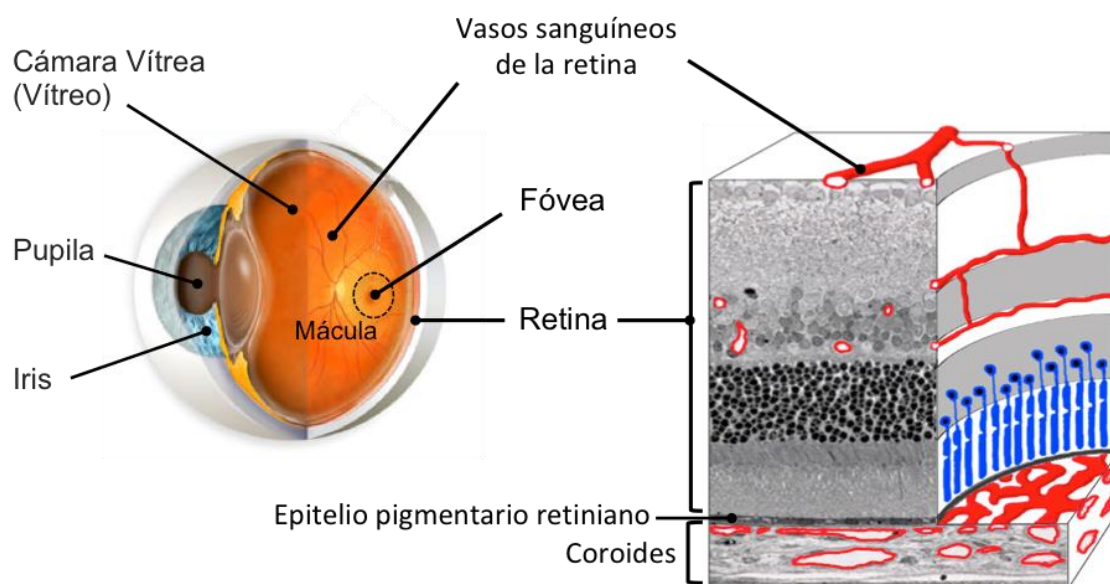


Figura 1. A la izquierda se muestra un esquema del ojo humano con sus componentes principales. A la derecha se muestra un corte transversal de la retina en el que se distinguen la retina, el EPR y la coroides (1).

El EPR está compuesto por una monocapa de células hexagonales que quedan situadas entre los segmentos externos de los fotorreceptores y la membrana de Bruch. Estas células se relacionan lateralmente entre sí mediante uniones estrechas, llamadas también *tight junctions* o *zonula occludens*, y conforman la barrera hematorretiniana externa (2), de forma que el intercambio de sustancias entre los fotorreceptores y la coroides se debe realizar a través de la membrana celular apical y basal del EPR (Figura 2).

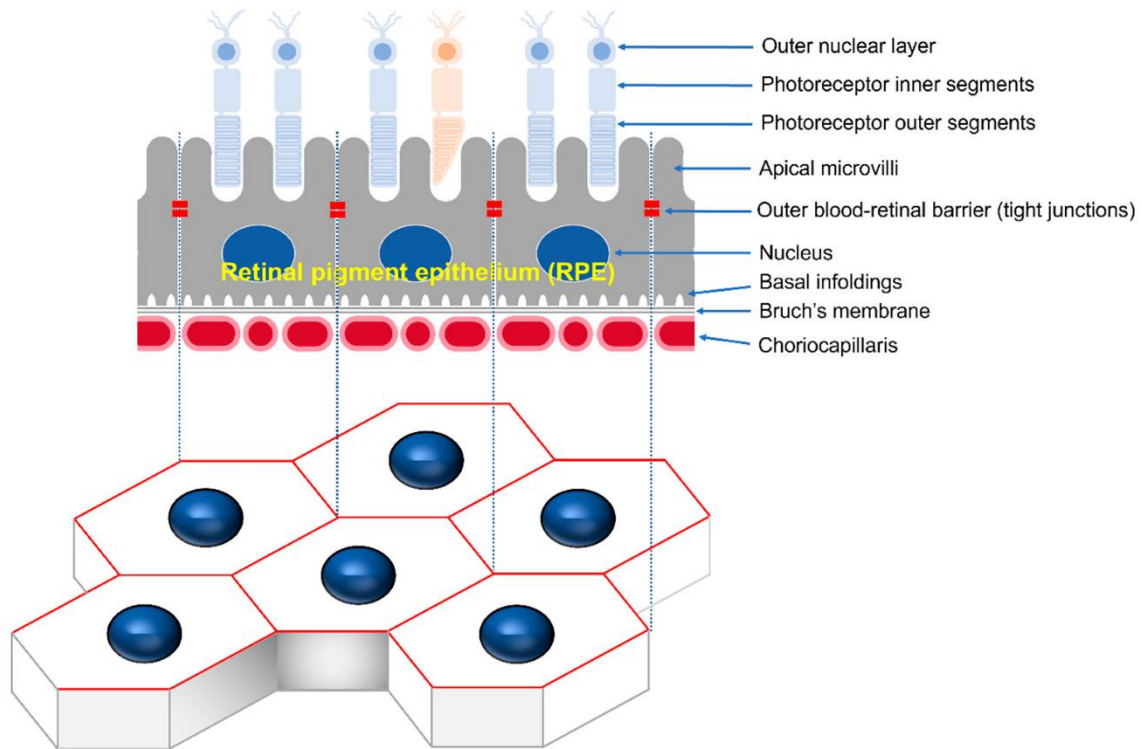


Figura 2. “Schematic drawing of the RPE monolayer. RPE refers to a single layer of regular, polygonal RPE cells arranged at the outermost layer of the neural retina. The outside of the RPE is connected to Bruch’s membrane and the choroid, while the inside is connected to the outside of photoreceptor cells. The tight junctions formed between the upper lateral membranes of RPE cells are responsible for a permeability barrier known as the outer blood–retinal barrier”. Imagen y texto cedidos de Yang et al. (3).

El EPR desempeña un gran número de funciones, entre las que destacan las siguientes (4):

- Mantenimiento de la barrera hematorretiniana externa.
- Fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores como parte del ciclo de reciclaje y renovación de las moléculas fotosensibles.
- Absorción de la luz para evitar la dispersión o *scattering* de la misma.
- Absorción y conducción del calor.
- Transporte activo de materiales.

Tanto la retina como el EPR presentan diferencias según su localización. Por ejemplo, el diámetro de las células del EPR varía de 10 a 60 μm , encontrando células más altas y más delgadas en la fovea que en la retina periférica. Además, las células localizadas en la fovea contienen un mayor número de melanosomas y de un tamaño mayor. En cambio, las células de la periferia son más cortas, más amplias y están menos pigmentadas. Esto mantiene estable el número de fotorreceptores a cargo de cada célula de EPR (de 15 a 45) (5). Estas características

explican en parte la menor transmisión de la fluorescencia coroidea en el centro de la retina observada durante la realización de una angiografía fluoresceínica (AGF) (6).

1.1.2. Coroides

El término “coroides” proviene del griego *corion*, en latín *corium*, que significa “con forma de cuero” (7).

La coroides es la parte posterior de la úvea, que corresponde a la túnica media del ojo. Está compuesta por vasos sanguíneos, melanocitos, fibroblastos, tejido conectivo y células inmunocompetentes. Es uno de los tejidos con mayor vascularización de todo el cuerpo, de lo que se deduce que su función principal es la de aportar oxígeno y nutrientes a la retina externa. Las alteraciones en la coroides producen cambios degenerativos retinianos y neovascularización. Otras tres funciones importantes que posee son la de termorregulación, el ajuste de la posición de la retina por cambios en el grosor coroideo (GC) y la secreción de factores de crecimiento (8).

Las dos características principales que se asocian a la CSC son el aumento del GC y dilatación de la vasculatura coroidea (9–11). Se ha descrito que la coroides humana tiene un grosor de 200 μm al nacimiento que disminuye con la edad (12). Según múltiples artículos, el rango del GC subfoveal en sujetos sin presencia de enfermedades oculares varía desde 191 μm a 350 μm (9,13,14), de forma que se define como GC alterado o paquicoroides un grosor mayor a 2 desviaciones estándar (DE) del GC normal ($191\text{-}350 \mu\text{m} \pm 2 \text{ DE}$), asociado o no a una compactación de las capas internas de la coroides (15). Aunque algunos autores consideran que simplemente un GC superior a 300 μm es patológico (16,17).

Al considerar el GC es importante tener en cuenta los factores que influyen en el mismo, entre los que se incluyen: la edad, el momento del día en el que se mide, el error refractivo, la longitud axial, la acomodación y la presión arterial sistémica (18).

Desde el punto de vista histológico la clasificación de la coroides más utilizada es la que la divide en 5 láminas, que desde la zona interna (retiniana) hasta la zona externa (escleral) son las siguientes: la membrana de Bruch, coriocapilar, las capas vasculares de Sattler y Haller y la supracoroides (19).

A continuación describiremos las capas coroideas más significativas en la fisiopatología de la CSC: la coriocapilar, la capa de Sattler y la capa de Haller.

1.1.2.1. Coriocalilar

Inmediatamente subyacente a la membrana de Bruch se sitúa la capa coriocalilar, que está formada por una amplia red de capilares con múltiples anastomosis (Figura 3). El grosor de la coriocalilar es mayor en la zona con mayor actividad metabólica; la fóvea, cuyo valor aproximado es de 10 μm . En cambio, su grosor disminuye hasta 7 μm aproximadamente en la retina periférica.

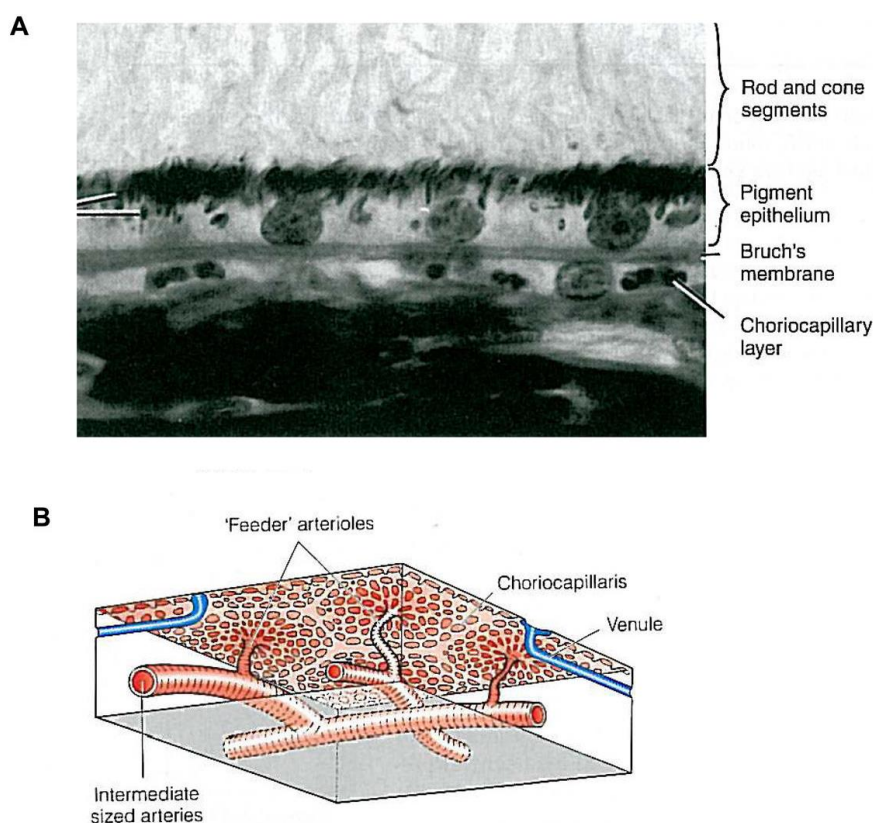


Figura 3. Histología de la capa coriocalilar. En la imagen A se muestra un corte histológico de la unión entre la membrana de Bruch y la coriocalilar. En la imagen B se muestra un esquema de la coriocalilar en la que se muestra que cada arteriola de la capa de Sattler da suministro a un área de capilares dispuestos en forma hexagonal (8).

Estos capilares que conforman la coriocalilar surgen de las arteriolas de la capa de Sattler, que se sitúa inmediatamente por debajo de la coriocalilar. Cada arteriola da origen a un conjunto de capilares que constituyen lóbulos de forma hexagonal. Estos lóbulos hacen que en la AGF se muestre un patrón de llenado lobulillar irregular característico de un tejido coriocalilar sano (20). Debido a la gran área que ocupa la capa coriocalilar, la velocidad de los glóbulos rojos es únicamente un 77% de la velocidad de los glóbulos rojos situados en los capilares de la retina (21).

Los capilares de la coriocalilar tienen fenestraciones que están orientadas sobre todo hacia la membrana de Bruch y tienen un diámetro de 20-40 μm (22). Esto hace que los capilares sean

altamente permeables a las proteínas, lo que contribuye a la existencia de una elevada presión oncótica en el estroma extravascular que fomenta el movimiento de líquidos desde la retina hacia la coroides (23). Los diámetros de los capilares consiguen mantenerse estables gracias a una lámina fibrosa que va desde la capa de Sattler hasta la membrana de Bruch en forma de columnas o pilares (24).

1.1.2.2. Capas de Sattler y Haller

Entre la coriocapilar y la supracoroides se sitúa una capa de grandes vasos que a su vez se puede dividir en dos capas (Figura 4). La capa de Sattler (inmediatamente inferior a la coriocapilar) está compuesta por vasos de tamaño mediano y la capa de Haller (situada sobre la esclera) la forman los denominados grandes vasos. La transición entre una capa y otra no es del todo evidente en los estudios histológicos, por lo que algunos autores consideran que se trata de una única capa (25). Los vasos sanguíneos que componen estas dos capas dan alimento a la coriocapilar y, a su vez, reciben suministro de las arterias ciliares posteriores largas y cortas (20).

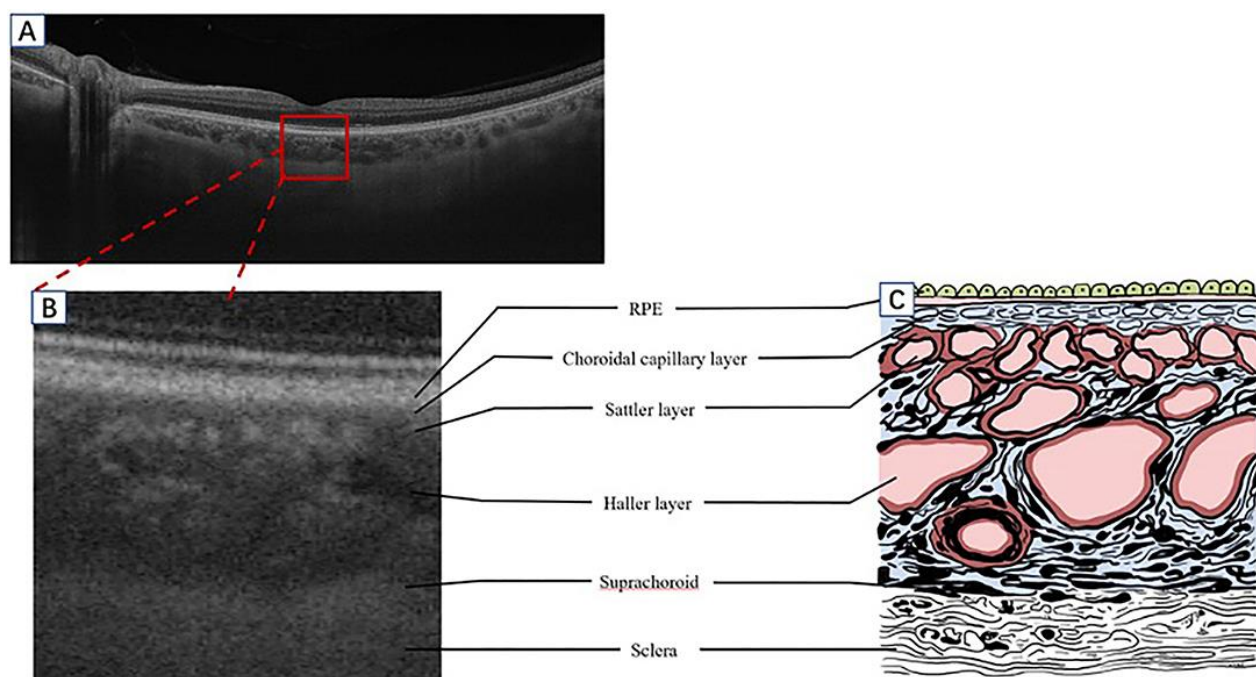


Figura 4. Imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO) con diagrama esquemático asociado de la coroides humana. (A) Imagen de la retina y coroides en TCO-SS. (B) Imagen agrandada que muestra el EPR y la coroides. (C) Diagrama esquemático de la coroides y su correspondiente localización en TCO (26).

El grosor subfoveal de la capa de Sattler es aproximadamente de $50 \pm 20 \mu\text{m}$ y el de la capa de Haller de $200 \pm 65 \mu\text{m}$ (7,27).

1.2. Reseña histórica de la CSC

La CSC fue descrita por primera vez en el año 1866 por el oftalmólogo prusiano Albrecht von Graefe como “*Ueber centrale recidivierende retinitis*” (28). De esta forma sugería con el término “retinitis” un origen inflamatorio de la enfermedad. En 1927 Horniker la denominó “*Retinite centrale capillaro-spastica*” y propuso un origen psicogénico de la enfermedad (29).

La CSC ha sido explicada desde entonces por causas infecciosas, circulatorias u hormonales (1)(30), por reacciones inmunológicas (31), por toxinas (32) y factores neuronales (33), entre otros.

Sin embargo, no fue hasta los años 1965 y 1967 cuando se introdujeron los términos que se utilizan en la actualidad. En 1965, Klein la denominó “Retinopatía y coroidopatía serosa central” (34) y en 1967 John Donald Gass la describió como “Coroidopatía serosa central idiopática” (35).

Esta gran variedad de términos utilizados refleja la falta de entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad durante un largo periodo de tiempo que a día de hoy sigue sin ser completamente comprendida.

1.3. Fisiopatología de la CSC

Gracias a la introducción de la AGF, Maumenee describió por primera vez en 1965 la existencia de una “fuga de fluido” procedente del EPR (36). Mediante esta nueva herramienta diagnóstica Gass fue capaz de realizar una detallada descripción de las características de la CSC en la AGF.

Debido a este mayor entendimiento de la anatomía y de la relación entre las estructuras de la capa coriocapilar, la membrana de Bruch y el EPR fue posible determinar la existencia de una disfunción de las células del EPR y de la coroides en pacientes con CSC, lo que llevó al desarrollo de las teorías sobre la fisiopatología de la CSC que se exponen a continuación.

1.3.1. Teorías de la disfunción corioidea

Son muchos autores los que consideran que la alteración primaria de la CSC se encuentra en la capa coriocapilar (15). Esta teoría se remonta al año 1967 y defiende que en la CSC se produce una isquemia de la capa coriocapilar que conduce a daño del EPR y un acúmulo de FSR. El primero en sugerir este orden de sucesos fue Gass, quien defendía que la causa principal de daño del EPR en pacientes con CSC era el aumento focal en la permeabilidad de la coriocapilar (Figura 5). Según Gass, esto produciría un incremento de la presión hidrostática en la coroides

que llevaría a una disfunción del EPR. Además explicaba que ésta podría ser la causa del desprendimiento seroso del EPR (DEP) y de la exudación sero-fibrinosa subretiniana presente en un 10-15% de los pacientes con CSC. Sin embargo, no le fue posible demostrarlo puesto que en 1967 todavía no había disponible ninguna técnica de imagen para evaluar la permeabilidad corioidea (37).

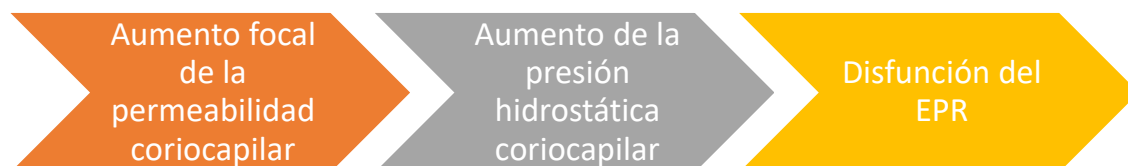


Figura 5. Esquema de acontecimientos en la CSC propuesto por Gass (37).

Más adelante, en 1994 y utilizando la video-angiografía con verde de indocianina (VA-ICG), Guyer *et al.* repararon en la existencia de áreas de hiperpermeabilidad difusa alrededor de los puntos correspondientes a los focos de fuga activa visibles en la AGF. Puesto que la AGF no permitía apreciar dichas áreas de hiperpermeabilidad, Guyer *et al.* defendían que esta hiperpermeabilidad provenía de la coroides externa (de los grandes vasos) y no del EPR. Esto se explica porque el verde de indocianina (ICG) está constituido por una molécula de un tamaño superior a la fluoresceína sódica (el contraste utilizado en la AGF) y con una mayor adhesión a proteínas, lo que hace que no se filtre por las fenestraciones de la coriocapilar y no bloquee la visión de los vasos corioideos subyacentes, que aparecerán por tanto definidos en esta prueba siempre y cuando no exista filtración anómala a través de los mismos (ver epígrafe 1.5.3) (38).

Defendían pues que el origen de la CSC se debía a la hiperpermeabilidad de la coroides externa en lugar de la coriocapilar, lo que causaba una descompensación del EPR con una fuga de agua, electrolitos y proteínas que producía un desprendimiento neurosensorial de la retina (DNS) (Figura 6) (39).

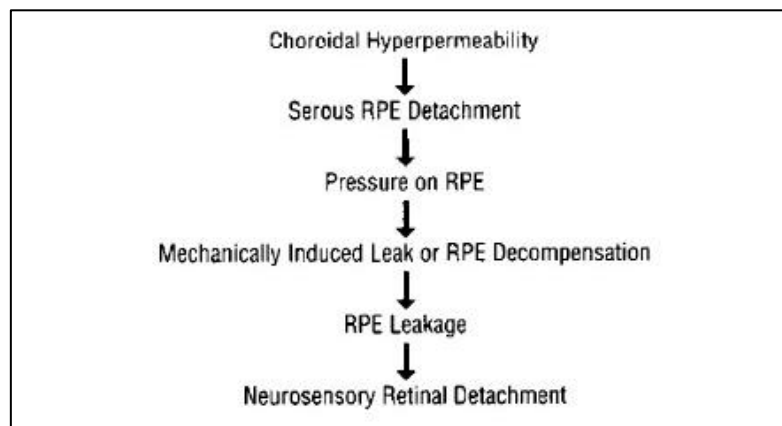


Figura 6. Patogénesis de CSC propuesta por Guyer *et al.* (39). *Retinal pigmented epithelium (RPE).

Otra propuesta de disfunción coroidea como origen de la CSC defiende la existencia de isquemia a nivel de la capa coriocapilar que produciría una disfunción focal o difusa del EPR y de su función de bomba y, como resultado, un DNS. Esta teoría explicaría la hiperpermeabilidad de la coroides subyacente visible en la VA-ICG como un efecto “ventana” como consecuencia de la atenuación de la capa coriocapilar. Esta propuesta se basa en los estudios realizados por Kitaya *et al.* (40) en los que se utiliza la flujometría con láser *Doppler* para estudiar la circulación de la coroides. El hallazgo que se describe en estos estudios demuestra que el flujo de sangre presente en la coriocapilar de los ojos con CSC es significativamente inferior que en los ojos adelfos sanos de pacientes con CSC (Figura 7).

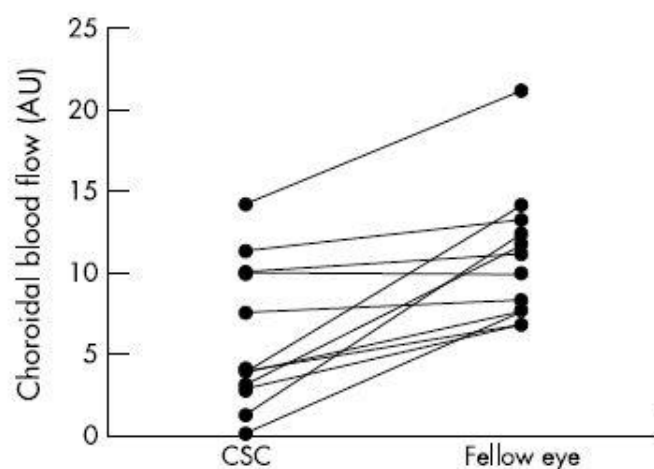


Figura 7. Flujo sanguíneo relativo de la coroides foveolar (expresado en unidades arbitrarias o AU en inglés) medido en ojos con CSC y ojos adelfos (40).

Otros estudios consistentes con la existencia de isquemia a nivel de la capa coriocapilar son los realizados por Hayashi *et al.* (41) y Prünte y Flammer *et al.* (42). En éstos se encuentra, utilizando la angiografía con verde de indocianina (A-ICG) y la AGF respectivamente, un retraso en el relleno coroideo asociado a vénulas y capilares dilatados. Otro hallazgo descrito en estos estudios es el adelgazamiento de la capa coriocapilar subyacente al área con FSR en pacientes con CSC medido con la tomografía de coherencia óptica (TCO) estructural.

Entre las posibles causas que podrían desencadenar el retraso del relleno coroideo destacan las 3 siguientes:

- La vasoconstricción producida por una activación del α -adrenoreceptor simpático (43,44).
- El aumento de la resistencia vascular producido por arterioesclerosis en pacientes de mayor edad (45).

- Un aumento en la tendencia a la oclusión vascular debido a niveles elevados del inhibidor del activador de plasminógeno en pacientes con CSC (46).

Otro estudio que apoya la hipótesis de la isquemia coroidea como base de la CSC es el realizado por Hayreh (47) en el que se analizó la circulación coroidea *in vivo* y se encontró que el área macular es más susceptible a la isquemia por ser un área de vascularización pobre, lo que además podría explicar la predominancia de FSR en la fovea en los pacientes con CSC.

Existe además la hipótesis de que el estímulo isquémico principal se encuentre en la hiperpermeabilidad de la capa de Haller, la capa coroidea más externa que cuenta con los vasos coroideos de mayor tamaño, en lugar de en la coriocapilar. La propuesta al respecto de Lee *et al.* (48) se basa en la existencia de un estrés continuado producido por la congestión venosa crónica que produciría una extravasación de factores pro-inflamatorios causantes de degradación de la matriz extracelular y del adelgazamiento del tejido no vascularizado de la coroides. Esta teoría también incluye la génesis de otras enfermedades paquicoroideas que se desarrollarán en el siguiente epígrafe y establece un vínculo con las recientes teorías de disfunción escleral expuestas más adelante (Figura 8).

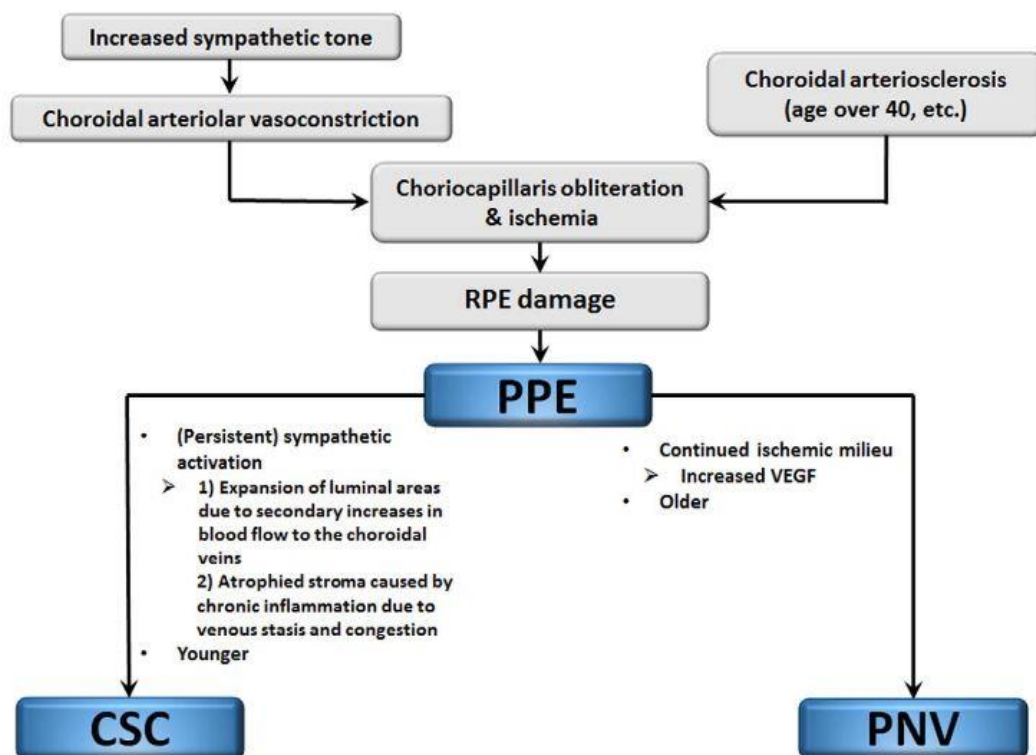


Figura 8. Mecanismo de desarrollo de las enfermedades paquicoroideas propuesta por Lee *et al.* (48). *Retinal pigmented epithelium (RPE), pachychoroid pigment epitheliopathy (PPE), pachychoroid neovascularopathy (PNV), central serous chorioretinopathy (CSC).

La propuesta de Lee *et al.* se ve reforzada por el artículo de Schubert *et al.* (49) en el que se describe una supresión de la expresión del gen *CDH5* inducida por esteroides en la coroides y EPR humanos. El gen *CDH5* codifica la cadherina-5 y es imprescindible para producir adhesión celular. Su alteración podría producir hiperpermeabilidad de los grandes vasos coroides en la CSC.

Estos trabajos sugieren la cadena de eventos que se muestra en la Figura 9 (15).

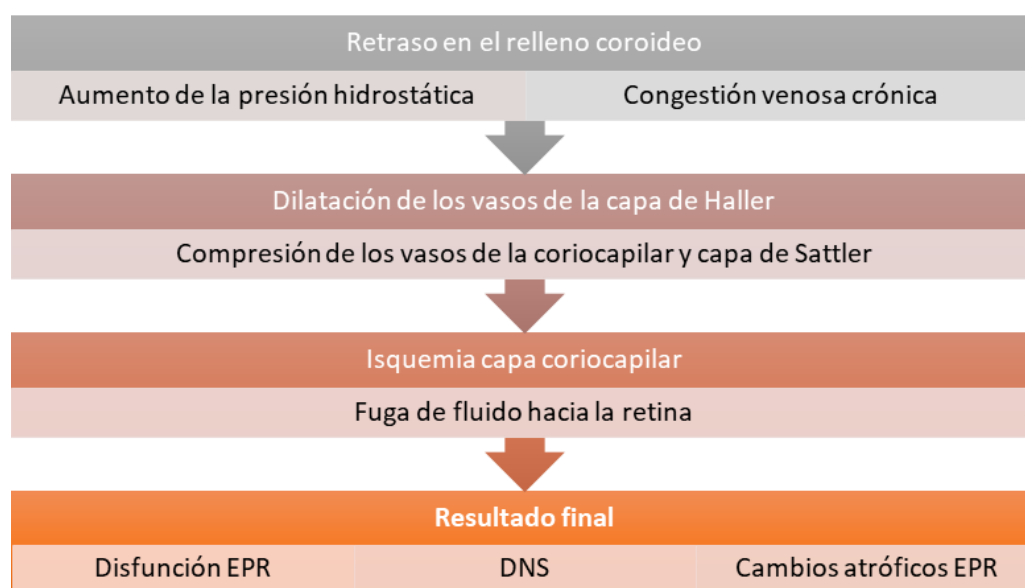


Figura 9. Cadena de eventos que se produce en la CSC según las teorías de disfunción coroidea (15).

Así pues, la mayoría de los autores coincide en la existencia de hiperpermeabilidad de la coroides asociada a una atenuación de la capa coriocapilar y disfunción del EPR, pero todavía disienten sobre la cronología de los eventos y la definición del evento primero.

1.3.1.1. La CSC como enfermedad paquicoroidea

Más recientemente la CSC ha sido incluida en el espectro de enfermedades paquicoroideas (18). Este grupo de enfermedades no se halla completamente acotado y se ha resaltado la necesidad de un consenso internacional para definir su terminología (50). Además de la CSC se han incluido entre las enfermedades paquicoroideas las siguientes (Figura 10):

- Neovascularización tipo 1 con dilataciones aneurismáticas (tradicionalmente denominada vasculopatía coroidea polipoidea o PCV).
- Neovasculopatía paquicoroidea.
- Síndrome paquicoroideo peripapilar.
- Epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea.

- Paquivasos.
- Paquidrusas.
- Excavación coroidea focal.
- Paquicoroides no complicada.

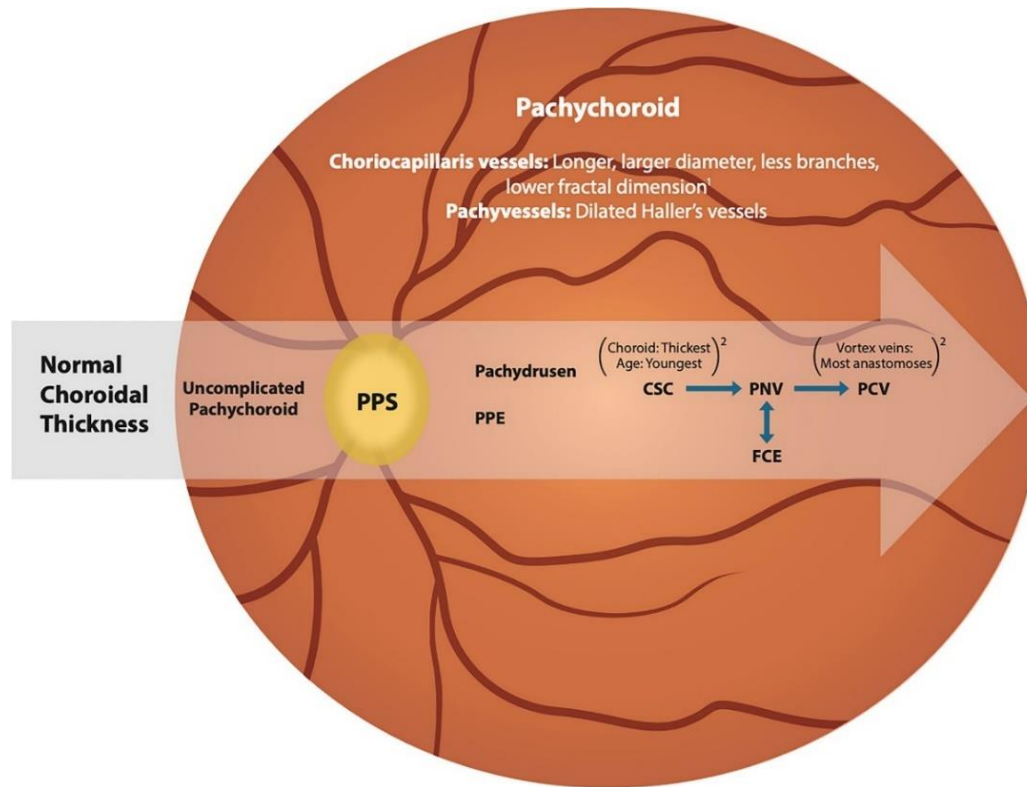


Figura 10. Espectro de enfermedades paquicoroideas (51–53). *PPS (síndrome paquicoroideo peripapilar); PPE (epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea); PNV (neovascularopatía paquicoroidea); FCE (excavación coroidea focal); PCV (neovascularización tipo 1 con dilataciones aneurismáticas, tradicionalmente denominada vasculopatía coroidea polipoidea); CSC (coriorretinopatía serosa central).

Las características que comparten este espectro de enfermedades paquicoroideas son:

1. Aumento del GC, también denominado paquicoroides (18).
2. Presencia de “paquivasos” o dilatación venosa de la capa de Haller (16).
3. Adelgazamiento o “compactación” de la coriocapilar (54).

Estas 3 características sugieren una secuencia de eventos en la que la hiperpermeabilidad de la coriocapilar se sigue de una atenuación estructural de la misma, disfunción estructural y funcional del EPR y neovascularización coroidea (NVC) (Figura 11).

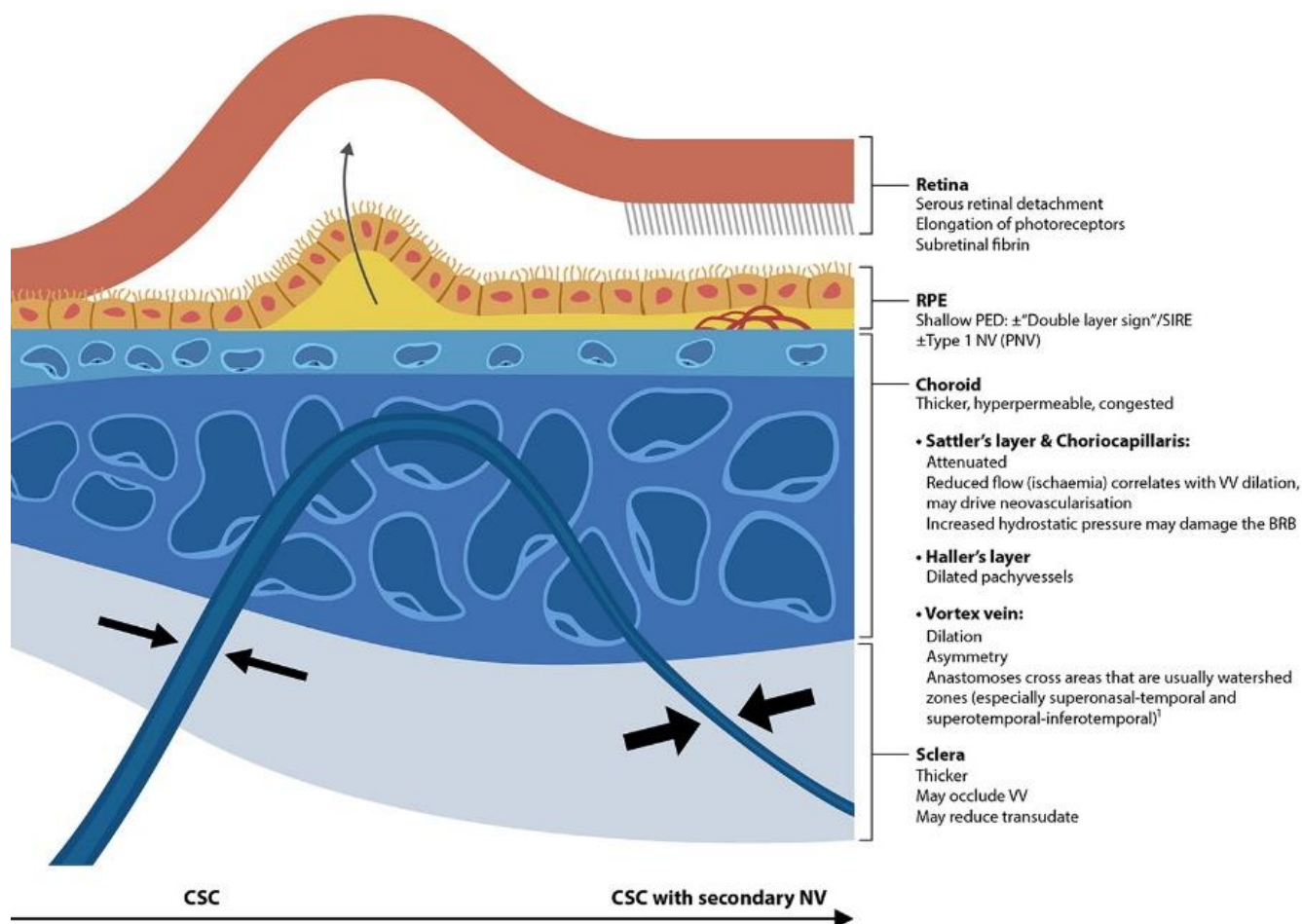


Figura 11. Cambios progresivos que se producen en la retina, EPR, coroides y esclera en pacientes con CSC (55).

Un aspecto clave en la comprensión de la CSC como enfermedad paquicoroidea es el hecho de que la hiperpermeabilidad coroidea es una función de la capa coriocapilar. Esto se aprecia en múltiples estudios basados en el uso de la A-ICG que muestran ausencia de hiperpermeabilidad coroidea en aquellas regiones en las que existe una atrofia de la coriocapilar (16).

1.3.1.2. Disfunción escleral y coroidea en la CSC

Lo anterior conduce a la teoría patogénica de la CSC más reciente descrita por Spaide *et al.* en 2022 que se centra en la sobrecarga venosa de la circulación coroidea. Esta teoría defiende que el aumento del espesor escleral conduce a una menor permeabilidad a través de la esclera y una compresión de las venas vorticosas en su recorrido intra-escleral, lo que produciría una disminución del flujo de sangre que se explica por el fenómeno de Starling (56). Éste se basa en la ecuación que formuló el fisiólogo británico en 1896 que muestra el papel de las fuerzas hidrostáticas y oncóticas (denominadas también fuerzas de Starling) en el movimiento del flujo a través de las membranas capilares (57).

Estas anomalías en el flujo venoso local son las que podrían conducir a una presión retrógrada y dilatación de la capa de Haller, lo que llevaría a una mayor compresión mecánica de las capas coroides internas (coriocapilar y capa de Sattler) y a la isquemia de la coriocapilar, además de desencadenar una cascada de remodelación crónica y anastomosis de las venas vorticosas (Figura 12) (15).

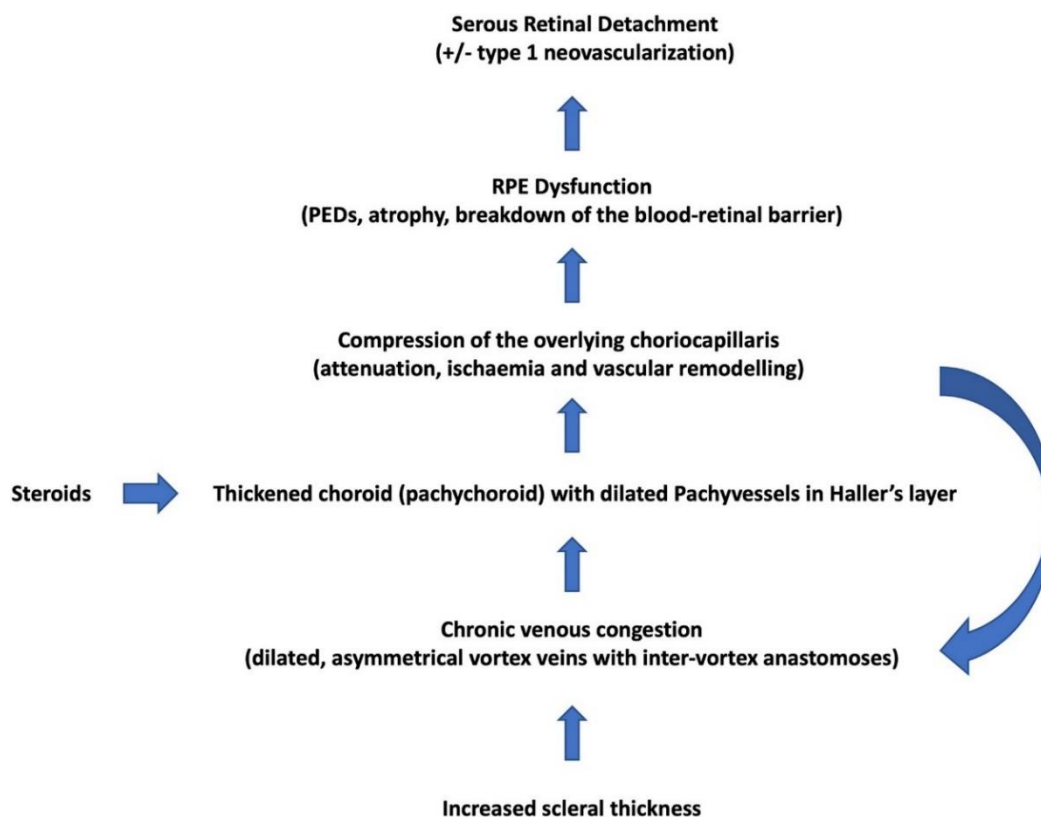


Figura 12. Patogénesis de la CSC propuesto por Fung et al. basándose en las teorías patogénicas más recientes (52). La cadena de eventos no se produce necesariamente en el orden indicado en la figura, sino que es probable que sea multifactorial y cuente con procesos de retroalimentación.

Se han realizado varios estudios que apoyan esta hipótesis. Todos sugieren que la congestión del flujo de salida coroides, las venas vorticosas y la resistencia vascular (que se encuentra en la CSC y otras enfermedades del espectro paquicoroides) está asociado con un aumento en la rigidez y el grosor escleral (58,59).

Apoyan esta teoría los trabajos realizado por Imanaga *et al.*, en el que se encuentra un grosor escleral anterior aumentado en pacientes con CSC respecto controles emparejados por edad y se correlaciona significativamente con el aumento en los componentes de los casos coroides (60–62).

1.3.2. Teoría de la disfunción del EPR

Uno de los elementos que casi siempre se encuentra dañado en pacientes con CSC es el EPR (63), por lo que se han defendido diversas hipótesis del papel que desempeña en la patogénesis de la CSC.

Una de ellas defiende que un daño prolongado del EPR desencadena la acumulación de FSR y fluido intrarretiniano (FIR). Esto sería porque el daño del EPR interfiere con el correcto funcionamiento de los canales iónicos, como las acuaporinas (responsables de evitar el estancamiento de fluido en la retina), y conlleva un cambio en la dirección de fluido que normalmente discurriría desde la coroides hacia la retina, de forma que se produce una acumulación de fluido que conduce a un DNS (64).

Otra de las hipótesis de disfunción del EPR sugiere que el daño a la barrera hemato-retiniana externa produce anticuerpos anti-retinianos. Esta hipótesis se basa en el estudio de Ten Berge *et al.* en el que se encontraron anticuerpos anti-retinianos en el 54% de los pacientes con CSC, mientras que únicamente el 17% de los controles sanos tenía estos anticuerpos presentes (65). Aun así, el estudio no llegó a correlacionar la presencia de los anticuerpos con la clínica de la CSC.

Aunque está claro que el EPR se encuentra dañado en pacientes diagnosticados de CSC, aún no se puede determinar del todo si éste precede al daño corioideo o viceversa. Lo que sí se puede asegurar es que la integridad del EPR supone un elemento importante para evitar la elevación de la presión hidrostática corioidea que se aprecia en esta patología (15).

1.3.3. Teoría de los corticoesteroides

Uno de los factores de riesgo para la CSC que más se ha descrito en la literatura es la administración de corticoesteroides, ya sea por vía oral, intravenosa, inhalada, epidural, intra-articular, cutánea y periocular (66). Los corticoides se han asociado con la aparición de CSC, pero también con su prolongación, exacerbación y recurrencias. Además, los casos de CSC secundarios a corticoides se asocian en menor medida con la predilección por el sexo masculino, al contrario de lo que ocurre en la CSC idiopática. Aun así, la CSC secundaria a corticoides sigue siendo más frecuente en varones que en mujeres. Los casos de CSC secundarios a corticoesteroides se asocian asimismo más frecuentemente a una presentación bilateral y atípica (67).

El cortisol endógeno es una hormona esteroidea producida por la corteza de la glándula suprarrenal que se libera como respuesta al estrés y actúa en la CSC de la misma manera que los corticoides exógenos. Por este motivo también se ha observado una asociación entre la CSC y un patrón de personalidad tipo A, caracterizado por niveles elevados de estrés y ansiedad.

La asociación entre los corticoesteroides y la CSC comenzó a describirse hace unas décadas en estudios observacionales al apreciar que el principal factor de riesgo para la CSC son los corticoides tanto endógenos como exógenos, una personalidad tipo A y situaciones de estrés (68,69). La evidencia científica en este aspecto ha ido en aumento (70), de forma que incluso se han realizado estudios en animales en los que se han realizado inyecciones intravítreas de aldosterona y corticoesterona en ratas (71,72). Estos estudios muestran que, como respuesta a la aldosterona, se produce vasodilatación, hiperpermeabilidad y engrosamiento de la coroides acompañado de elongación de las microvellosidades del EPR, todas ellas características típicas de la CSC.

En este apartado, es importante mencionar el trabajo realizado por Schubert *et al.* respecto al gen cadherina 5 (CDH5) que codifica a la proteína con el mismo nombre (49). Se trata de una glicoproteína de adhesión celular que se localiza en las uniones celulares endoteliales de la coroides (Figura 13). En dicho estudio se demuestra que la prednisolona reduce la expresión del gen CDH5 lo que produce una disminución en la adhesión intracelular y un aumento de la permeabilidad vascular característicos de la CSC (49). Este trabajo resulta de gran importancia para reforzar el papel que tienen los corticoesteroides en la fisiopatología de la CSC y también para dar apoyo a aquellas teorías en las que se defiende que la hiperpermeabilidad corioidea es uno de los elementos más relevantes en la fisiopatología de la CSC.

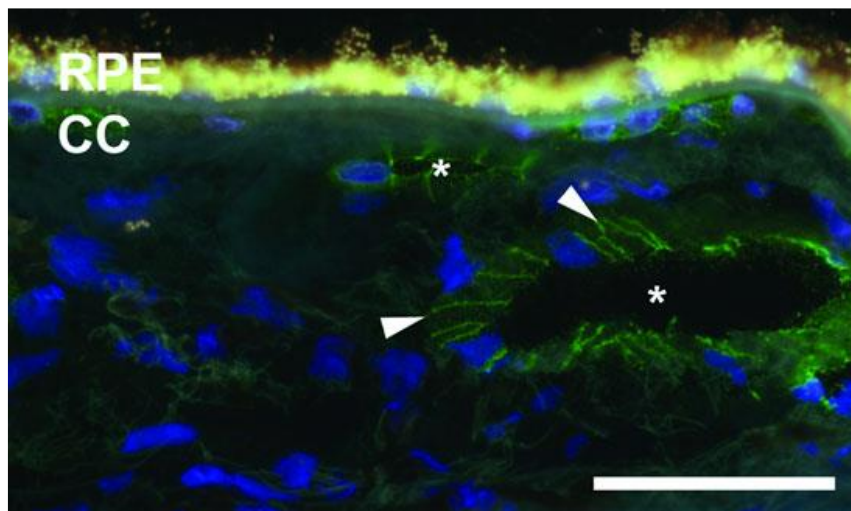


Figura 13. Tinción inmunohistoquímica de CDH5 (fluorescencia verde) en la coroides (49). Las puntas de flecha indican las uniones intercelulares y los asteriscos indican el lumen de los vasos. *Coriocapilar (CC), epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Como se ha descrito en los epígrafes anteriores, existen diversas teorías que intentan dar explicación al origen de la CSC. Sin embargo, todavía no existe una que haya conseguido definir el primer desencadenante de la CSC y su consecuente cadena de eventos. Lo que sí resulta evidente es que todas ellas comparten elementos que se encuentran interrelacionados, por lo que no se podría descartar un origen multifactorial de la enfermedad entendido como varios posibles orígenes distintos en forma de una alteración primaria de la circulación coroidea a diversos niveles que podrían conducir a una misma situación clínica. Esta interpretación estaría apoyada por la existencia de variantes complejas y atípicas de CSC que se verán en los siguientes apartados.

1.4. Concepto y epidemiología de la CSC

La CSC es una patología que afecta predominantemente a varones en edad laboral. Se ha reportado una incidencia de 10 por 100.000 en varones y de 2 por 100.000 en mujeres (73).

Se caracteriza por la presencia de uno o varios DNS que habitualmente se localizan en la mácula o sus alrededores. De forma frecuente, estos DNS se asocian a un DEP debido a una fuga focal de fluido desde la coroides (74). Los síntomas más frecuentes son una pérdida de la visión central, escotomas relativos de tamaño variable, pérdida de contraste, micropsias o metamorfopsias (75).

1.4.1. Clasificación de la CSC

Todavía no existe un consenso sobre la clasificación de la CSC (76). Tradicionalmente se ha clasificado en aguda o crónica según la duración de los episodios (77,78). De forma arbitraria se ha utilizado por diversos autores la franja de 3-6 meses para definir un episodio agudo de uno crónico (79,80), ya que supone un periodo de observación en el que la resolución espontánea es más o menos probable (81,82). Sin embargo, habitualmente el FSR se resuelve espontáneamente en 4 meses sin dejar secuelas (83), por lo que es el periodo más aceptado (76,78,84) y es el que se utiliza en el presente estudio.

Cabe destacar la nueva clasificación propuesta por Chhablani *et al.* (84) de una orientación más práctica que se muestra en la Figura 14. En ella se divide la CSC en simple, compleja o atípica según el área de EPR afectado y se van añadiendo características del episodio (si es primario, recurrente, resuelto o persistente) y de la retina (si tiene atrofia retiniana, FIR o NVC).

Simple Total area of RPE alteration ≤2 DA	Primary First known episode of SRF	± Persistent SRF >6months	± with outer retinal atrophy ONL thinning and/or ELM disruption and/or EZ attenuation	± with CNV
	Recurrent Presence of SRF with history or signs of resolved episode(s)			
	Resolved Absence of SRF			
Complex Total area of RPE alteration >2 DA or multifocal	Primary First known episode of SRF	± Persistent SRF >6months	± with outer retinal atrophy ONL thinning and/or ELM disruption and/or EZ attenuation	
	Recurrent Presence of SRF with history or signs of resolved episode(s)			
	Resolved Absence of subretinal fluid		± with intraretinal fluid	
Atypical	Bullous variant, RPE tear, association with other retinal diseases			

± if fovea is involved (SRF, outer retinal atrophy, PED)

Figura 14. Nueva propuesta de clasificación de CSC basándose en el uso de la imagen multimodal. *Neovascularización coroidea (CNV); Membrana limitante externa (ELM); Zona elipsoide (EZ); Capa nuclear externa (ONL); Desprendimiento del EPR (PED); Epitelio pigmentario de la retina (RPE); Fluido subretiniano (FSR); Disc area (DA) (84).

Los casos de CSC crónica corresponden habitualmente a aquellos casos en los que no existe una resolución espontánea y necesitan de tratamiento (85). También se utiliza este término para aquellos casos con cambios degenerativos en el EPR visibles en AF (86). De hecho, se propuso el término “epiteliopatía posterior pigmentaria multifocal” para los casos de CSC crónica con FSR, pero no ha llegado a popularizarse (87).

1.4.2. Factores de riesgo de la CSC

Los varones tienen un riesgo de 2.7 a 8 veces mayor que las mujeres de desarrollar esta patología (88). En 2023 Subhi *et al.* no encontraron correlación entre el nivel de andrógenos (en varones con abuso de los mismos) con un aumento del riesgo de CSC, por lo que se deduce que este riesgo se debe al sexo masculino de forma biológica y no simplemente a los niveles de andrógenos (89).

El grupo de edad con mayor incidencia de CSC se encuentra entre los 35 y los 44 años según diversos estudios (73,90).

El mayor factor de riesgo externo para la CSC y el más estudiado es el uso de corticoesteroides, con *odds ratios* que llegan hasta 37:1 (88). Como se ha mencionado, la exposición a corticoides puede ser por vía oral, endovenosa, inhalada, intra-articular, cutánea o periocular (66). No solo está asociado el uso de corticoides exógenos, sino también un aumento en los endógenos. Por

ese motivo, el síndrome de Cushing (caracterizado por niveles elevados de cortisol en el cuerpo) también se ha asociado a un aumento del riesgo de CSC (90).

Un factor de riesgo que se ha estudiado desde que se describió por primera vez esta patología son las características psicológicas de los pacientes con CSC, en concreto mostrar un patrón de comportamiento tipo A (33). Esto resulta plausible puesto que las personas con personalidad tipo A poseen un nivel aumentado de catecolaminas y corticoesteroides endógenos (91). Además, la CSC se ha asociado a acontecimientos vitales estresantes, el trabajo por turnos, la mala calidad del sueño y a las alteraciones del ritmo circadiano (92,93).

El embarazo también se ha asociado a CSC, posiblemente debido a los cambios coroides inducidos por la alteración en los niveles hormonales (94). En estas pacientes el episodio de CSC suele aparecer en el tercer trimestre y se resuelve espontáneamente tras el parto con una buena agudeza visual (95). Los episodios de isquemia perinatal con preeclampsia también pueden presentar DNS como los que se observan en la CSC (96).

Otros factores de riesgo descritos han sido: la infección por *Helicobacter pylori*, la hipertensión sistémica no controlada, el uso de antibióticos, el tabaco, la apnea obstructiva del sueño o las enfermedades autoinmunes (15).

1.4.3. Complicaciones de la CSC

Las complicaciones de la CSC se asocian a la variante crónica que puede producir atenuación del EPR, atrofia de los fotorreceptores foveales y pérdida irreversible de visión a largo plazo (97).

La NVC secundaria es la complicación más frecuente de la CSC crónica y ocurre en el 24-39% de los pacientes (98,99). Suele estar localizada de forma inferior al EPR, por lo que se trata de una NVC tipo 1 y puede presentarse con hemorragia subretiniana, exudación lipídica, FSR o FIR. Su tratamiento es generalmente con antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) (100).

Otras complicaciones incluyen la degeneración macular cistoide, el depósito de fibrina y el desprendimiento de retina (101).

1.5. Pruebas de imagen en la CSC

1.5.1. Tomografía de coherencia óptica

La TCO es una técnica de diagnóstico no invasiva que se basa en la interferometría óptica de baja coherencia, definiéndose ésta como un método de medición que utiliza el fenómeno de interferencia de las ondas (102,103). La TCO obtiene imágenes con información de tipo estructural *in vivo* de los tejidos del cuerpo (104). Existen numerosas aplicaciones de la TCO en la medicina, siendo la más importante en el área de la oftalmología (105).

Existen diferentes tipos de TCO según el dominio (frecuencial o temporal) o la codificación (espacial o temporal). La TCO *Swept-Source* (TCO-SS), utilizada en el presente estudio, pertenece al tipo de dominio frecuencial temporalmente codificada, lo que significa que realiza un análisis rápido (100.000 *scans* por segundo) y aporta un mayor poder de penetración de los tejidos (105). La TCO-SS proporciona imágenes de gran calidad que muestran simultáneamente la interfase vítreo-retiniana, las capas de la retina, el EPR, las capas de la coroides, la interfase esclero-coroidea y la esclera interna (106).

Una de las utilidades más apreciadas de la TCO-SS es el estudio de la patología de la coroides que ha permitido apreciar que gran parte de la génesis y evolución de los trastornos retinianos se debe a trastornos de la estructura coroidea (107–109).

Se han realizado numerosos estudios que comparan los tipos de TCO. En los trabajos de Copete *et al.* (110) y Adhi *et al.* (111) se compara la capacidad de la TCO de dominio espectral (TCO-SD) y la TCO-SS en la medición del GC en sujetos sanos, demostrando una superioridad de la TCO-SS en ambos trabajos.

La TCO es la modalidad de imagen *gold standard* para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con CSC (15). Las características de la CSC en la TCO son las siguientes:

- La presencia de FSR es la principal característica de la CSC. Su localización más frecuente es en la mácula, pero puede verse también extramacular o de forma multifocal.
- La incidencia de DEP varía de 9 a 100% según diversos artículos y se asocia más frecuentemente a la variante crónica que a la aguda (112,113). Se han descrito varios tipos de DEP asociados a la CSC. Por un lado, se encuentran los DEP regulares con forma de cúpula o *dome-shaped*. También son comunes los DEP irregulares con contenido hiperreflectivo que crea el signo de la doble capa o *double-layer sign* (Figura 15). Los DEP con doble capa tienen un mayor riesgo de desarrollar NVC (114). La presencia de

DEP suele asociarse a anomalías vasculares coroides visualizadas en la TCO y en la A-ICG, lo que respalda la idea de que la CSC conduce a alteraciones en el EPR debidos a cambios en la presión hidrostática de la coroides subyacente.

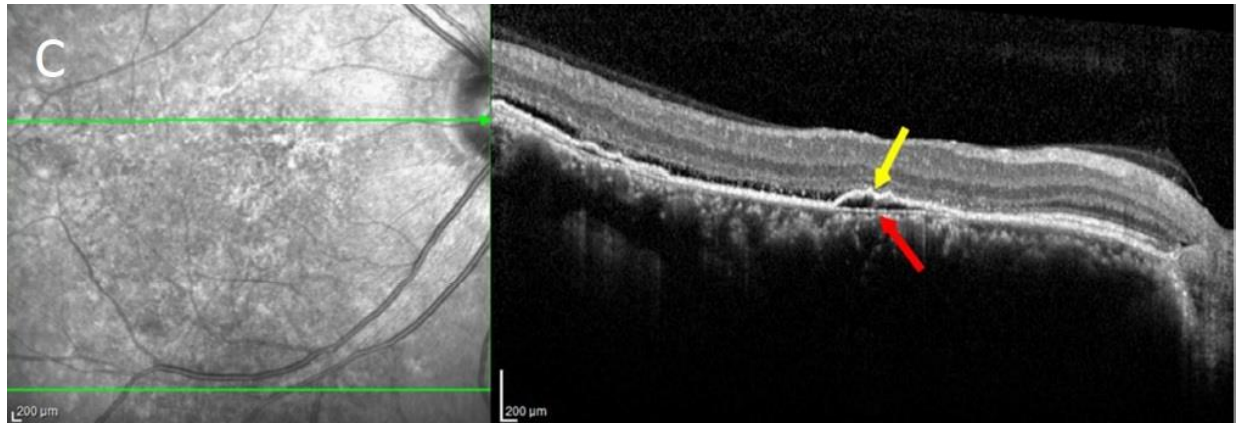


Figura 15. Imagen cedida de Kaye et al. en la que se muestra un DEP con el signo de la doble capa. Con la flecha amarilla se indica el EPR y con la flecha roja la membrana de Bruch (15).

- También se han descrito puntos hiperreflectivos presentes en la neurorretina, en el espacio subretiniano y en la coroides de ojos con CSC que suelen desaparecer con la resolución del FSR (78). Estos puntos hiperreflectivos son más frecuentes en las variantes crónicas y se corresponden con restos de los segmentos externos de los fotorreceptores y con macrófagos (Figura 16) (115).

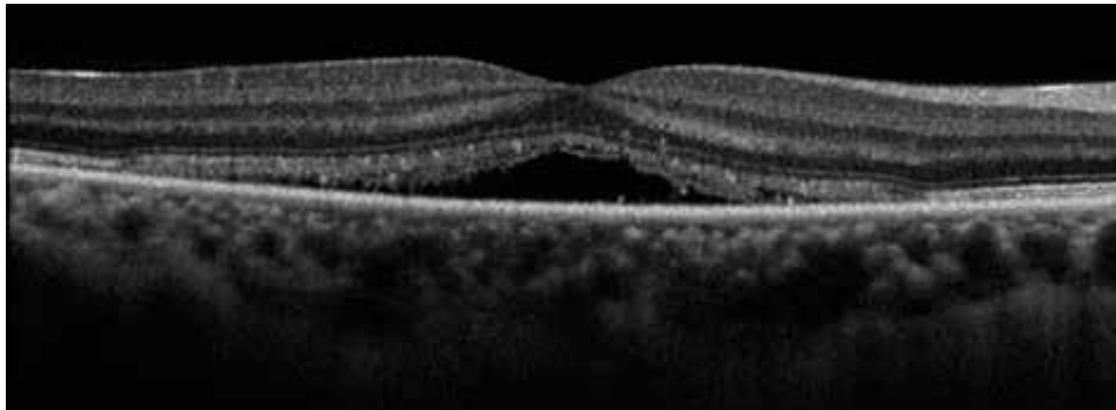


Figura 16. Puntos hiperreflectivos subretinianos en un paciente con un episodio activo de CSCC (116).

- A menudo se observan cambios en el EPR de pacientes con CSC. Asociado a la variante crónica se puede apreciar atrofia o hipertrofia del EPR (Figura 17) (113) y en CSC aguda o crónica se pueden observar microdesgarros del EPR, que se cree que representan pequeños estallidos en los bordes de los DEP (117).

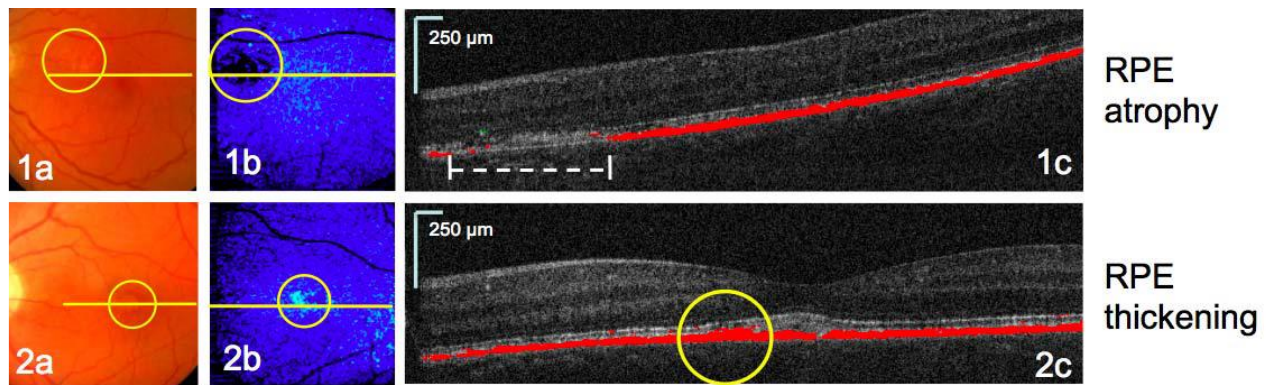


Figura 17. Imagen cedida de Roberts et al. en la que se muestran ejemplos de atrofia del EPR (1a-c, línea blanca discontinua) y engrosamiento o hipertrofia del EPR (2a-c, círculo amarillo) (118).

- En 2003 se describió por primera vez la degeneración macular cistoide en la CSCC y se definió como espacios quísticos en la TCO sin fuga de fluoresceína intrarretiniana en la fóvea (Figura 18) (119).

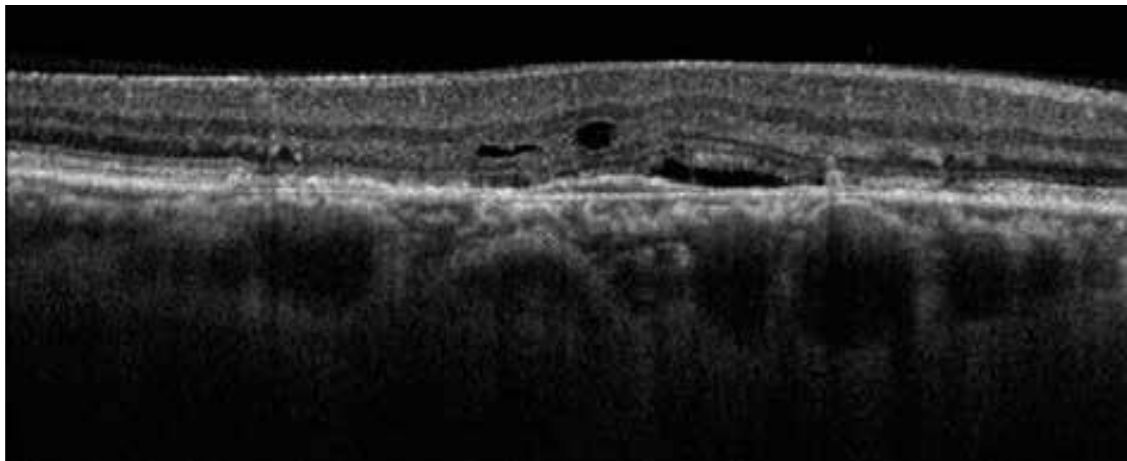


Figura 18. Imagen cedida de López (116) en la que se muestra un paciente con CSC y degeneración macular cistoide.

Su presencia se puede explicar por la existencia de una adherencia coriorretiniana focal en el lugar de exudación de fluido desde la coroides. Los hallazgos en la TCO sugieren que la fibrosis subretiniana, las cicatrices por láser o las lesiones atróficas del EPR pueden convertirse en lugares de adherencia coriorretiniana que facilitan el paso de fluido corioideo hacia la retina (120).

- Se ha asociado la integridad de la zona elipsoide (ZE), anteriormente conocida como segmento interno/externo de los fotorreceptores, a un mejor pronóstico visual en varias enfermedades maculares, entre ellas la CSC (121,122). Ésta se puede evaluar de forma muy precisa en la TCO (Figura 19).

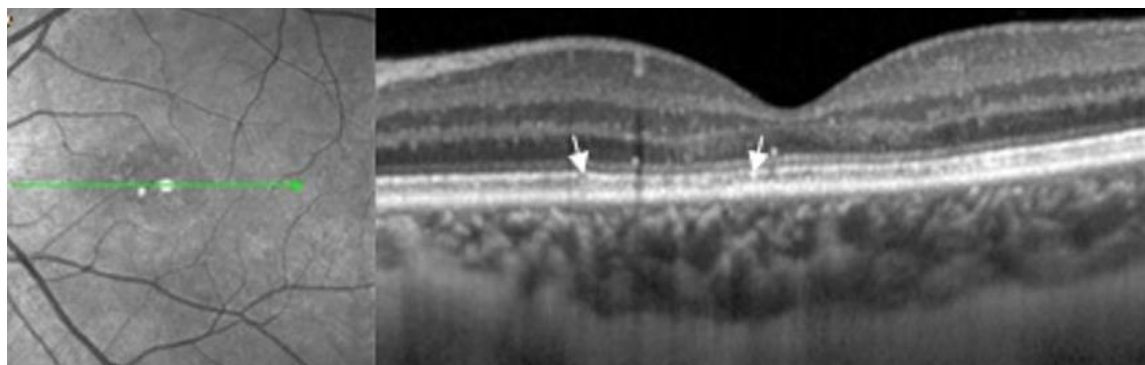


Figura 19. Imagen cedida de Singh et al. en la que se muestra irregularidad de la zona elipsoide. Esta característica se asocia a un peor pronóstico en los casos de CSC.

1.5.2. Autofluorescencia

La autofluorescencia (AF) es una técnica de imagen no invasiva que utiliza las propiedades fluorescentes de la lipofuscina y otras sustancias fluoróforas. Tanto los gránulos de lipofuscina como la melanina corioidea son los responsables de la señal observada con la AF. Los gránulos de lipofuscina, localizados en el citoplasma de las células del EPR, surgen de los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores y representan los cuerpos residuales derivados de la actividad fagocítica del EPR (123).

La lipofuscina refleja de forma indirecta la función de las células del EPR (124,125) puesto que el exceso de lipofuscina precede a la degeneración de fotorreceptores y su falta señala la inactividad celular (126).

Los patrones de AF en la CSC varían según el tiempo de evolución de la patología, de forma que en los casos agudos o de baja cronicidad se aprecia un patrón de hiper-AF debido al acúmulo de segmentos externos de los fotorreceptores que no han sido fagocitados por los macrófagos (Figura 20a) (125). En cambio, en los casos de mayor cronicidad se encuentran diferentes grados y patrones de hipo-AF debido a la pérdida física o de función de células del EPR (Figura 20b) (127,128).

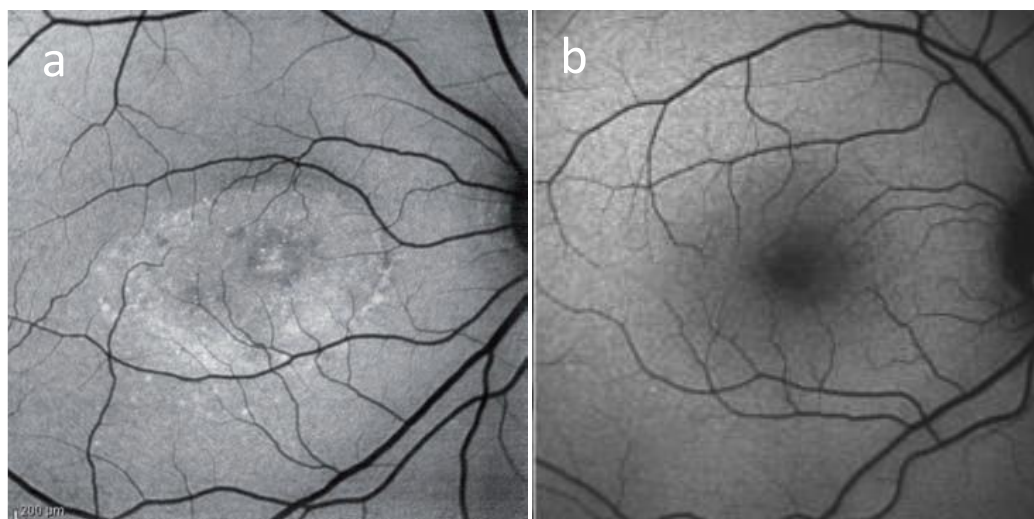


Figura 20. Patrón de hiperautofluorescencia que se acumula alrededor de los bordes del DNS en un paciente con un episodio de CSC aguda (a); patrón de hypoautofluorescencia en un paciente con CSCC (b) (129).

1.5.3. Angiografía fluoresceínica

La AGF fue descrita por primera vez en 1961 por Novotny y Alvis (130) y se utiliza para el estudio de la CSC desde que Maumenee describió en 1965 los cambios en el EPR de estos pacientes (36). Se basa en el uso de la fluoresceína sódica, una tinción naranja soluble en agua con un bajo peso molecular que permanece unido en un 80% a las proteínas y se inyecta de forma intravenosa (131). Debido a su tamaño, la fluoresceína sódica no difunde por el endotelio vascular de la retina ni por el EPR. En cambio, las fenestraciones de la capa coriocapilar permiten libremente su difusión (132).

En la CSC la AGF se caracteriza por mostrar uno o varios puntos de fuga del EPR en un patrón “en macha de tinta” (Figura 21) o “en chimenea” (Figura 22) (42). Además, se puede visualizar una acumulación de fluoresceína sódica correspondiente al DEP seroso. Las áreas en las que existen defectos del EPR se visualizan como defectos de ventana.

Los signos que más frecuentemente se observan en la AGF dependiendo del grado evolutivo de la enfermedad son (15):

- Fase temprana (los primeros 3 minutos): áreas hiperfluorescentes debido a una mayor transmisión de la fluorescencia corioidea normal, lo que indica una atrofia del EPR.
- Fase intermedia (los siguientes 3 a 8 minutos): áreas hiperfluorescentes debido a defectos de ventana, áreas de tinción y acumulación de la fluoresceína sódica.
- Fase tardía (más de 8 minutos): mantenimiento de la hiperfluorescencia en áreas de tinción y *pooling* o acumulación de la fluoresceína. La presentación más frecuente (50-

80%) es el patrón en “mancha de tinta” o *ink blot* que se muestra como un punto hiperfluorescente que va aumentando en intensidad (Figura 21).

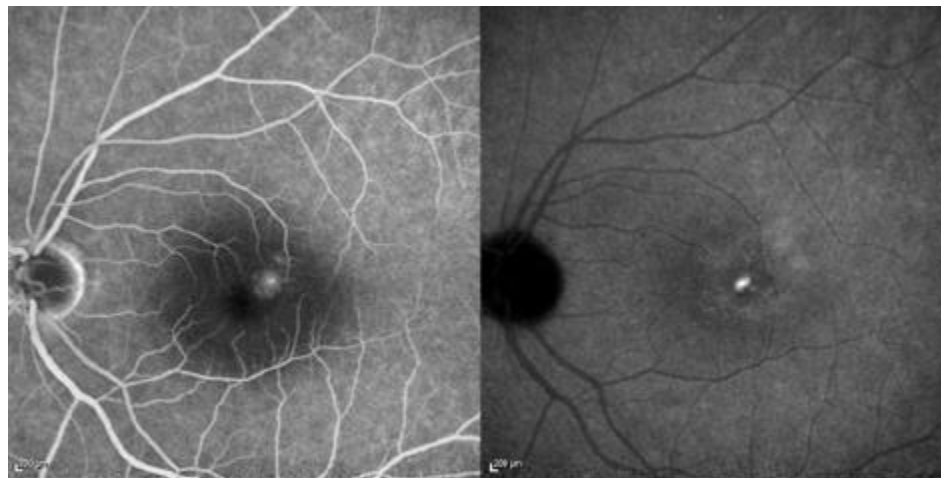


Figura 21. Paciente con CSC con un patrón en “mancha de tinta” en la AGF (116).

Otro patrón muy frecuente es en “humo de chimenea” o *smokestack leak* que se inicia como un punto hiperfluorescente que difunde hacia arriba debido a que la fluoresceína tiene un peso molecular inferior al del líquido subretiniano (Figura 22). En las formas agudas éstos pueden constituir los únicos hallazgos en la AGF.



Figura 22. Paciente con CSC con un patrón en “humo de chimenea” en la AGF (133).

1.5.4. Angiografía con verde de Indocianina

La A-ICG se utiliza para obtener imágenes de la circulación coroidea (134). En pacientes con CSC se caracteriza por la presencia de múltiples áreas de hiperpermeabilidad coroidea en fase media y tardía que pueden verse rodeando el área de fuga que se observa en la AF (135). En la fase

precoz se aprecia un retraso en el llenado coroideo, mientras que en la fase tardía se puede observar un lavado o una hipercianescencia persistente. La CSCC además se caracteriza por hiperpermeabilidad coroidea multifocal de las capas internas observada en la A-ICG (Figura 23).

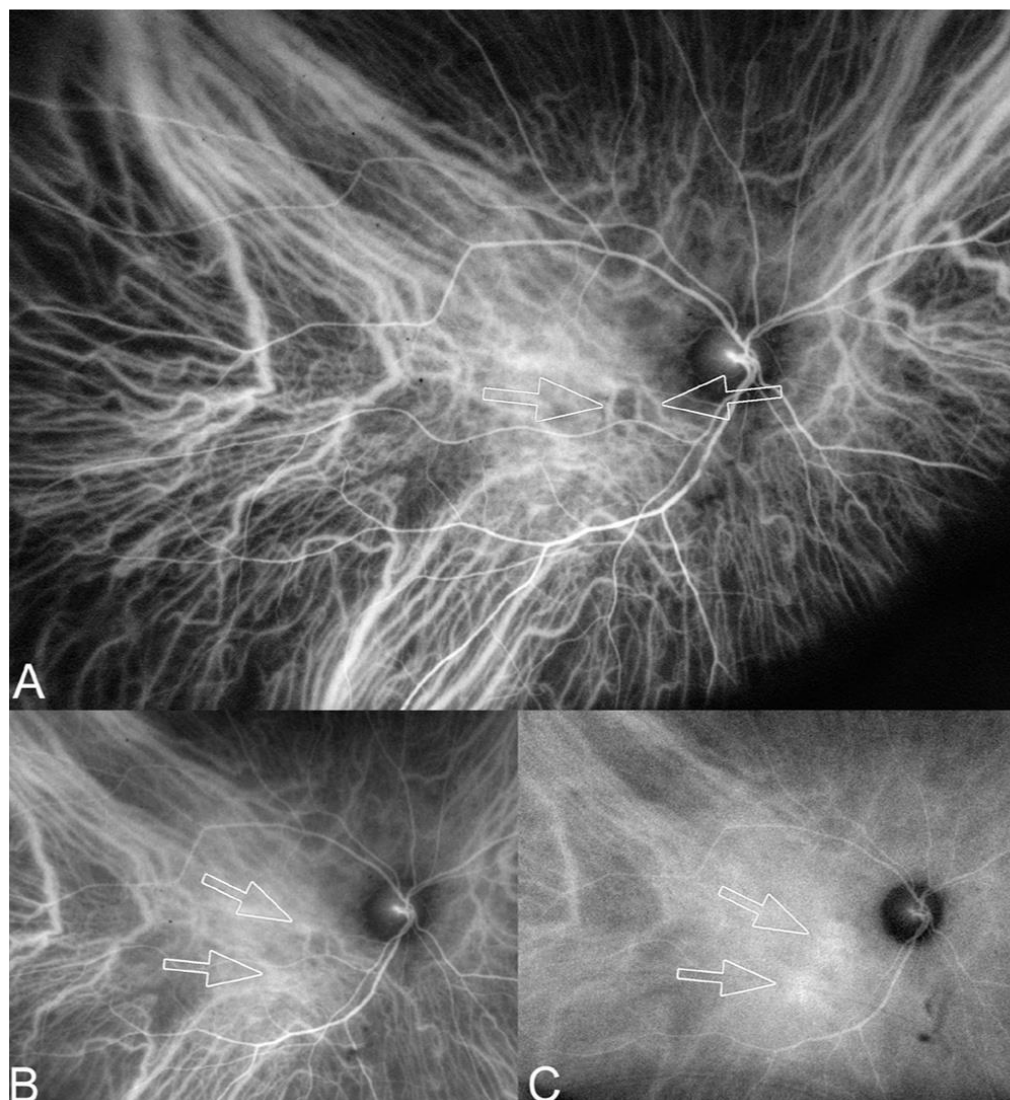


Figura 23. Imagen cedida de Spaide et al. de una A-ICG de campo amplio de un paciente con CSC. En la imagen A se observan venas que cruzan la región macular (flechas abiertas). En B se aprecia un aumento de la fluorescencia de la zona de fuga 1 minuto 52 segundos tras la inyección de ICG (flechas abiertas). En C se observa expansión de la fuga en la coroides (56).

La A-ICG es de gran ayuda en el tratamiento con la terapia fotodinámica (TFD) (136), en el diagnóstico diferencial con la PCV y en la detección de NVC (Figura 24) (137) y DEP ocultos (39) en la CSC. Además ayuda a apreciar la congestión venosa y de la coriocalilar (42), así como la presencia de retraso en el llenado coroideo y de la coriocalilar junto con puntos hipercianescentes asociados a la CSC (138).

La A-ICG ha sido una de las herramientas más importantes en la descripción del espectro de enfermedades paquicoroideas (18).

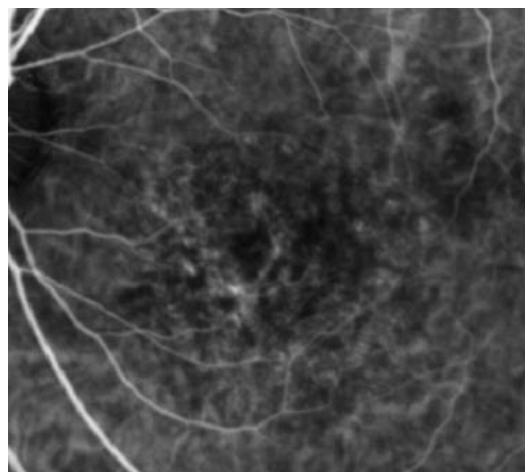


Figura 24. Imagen cedida de Kaye et al. (15) de una prueba de A-ICG correspondiente a un paciente con CSCC y NVC tipo 1 en la que se aprecia una tenue red vascular.

En la Figura 25 se muestra un ejemplo de las pruebas de imagen disponibles para el diagnóstico y seguimiento de la CSC.

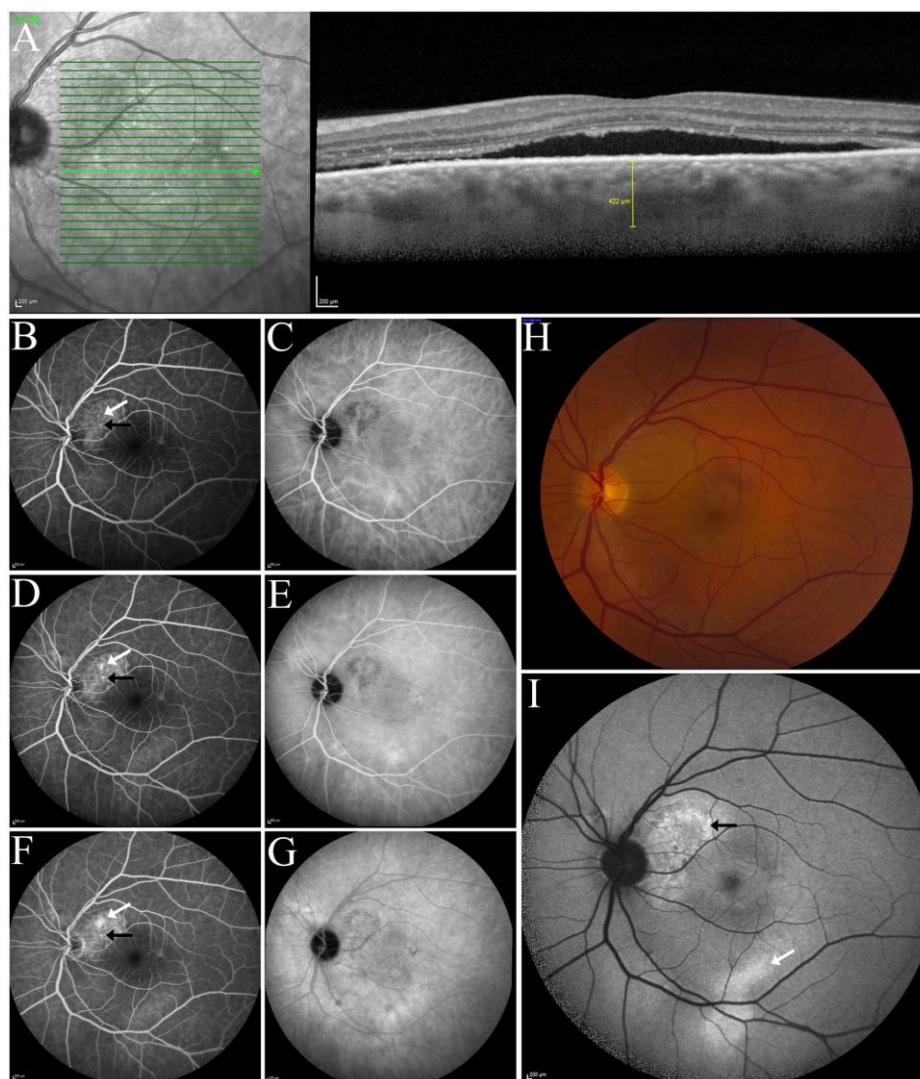


Figura 25. Imagen multimodal cedida de Feenstra et al. (139) de un varón de 57 años con CSCC. El FSR y el engrosamiento corioideo se visualizan en la TCO (A). Las imágenes B, D, F corresponden a la AGF en la que se aprecian

2 áreas focales de fuga hiperfluorescentes (flechas blancas) y DEP (flechas negras) al minuto (B), 3 minutos (D) y 6 minutos (F). La hiperpermeabilidad corioidea es visible en la A-ICG a los 6 minutos (C), 10 minutos (E) y 20 minutos (G). La imagen H es una fotografía en color del fondo de ojo que muestra alteraciones pigmentarias. La imagen de AF (I) muestra puntos hiperautofluorescentes (flechas blanca y negra).

1.6. Diagnóstico diferencial de la CSC

El diagnóstico diferencial de la CSC se plantea con aquellas patologías que presentan afectación del área macular en forma de DNS o una coroides engrosada. Son muchas las patologías que presentan estas 2 características, por lo que resulta de gran importancia fijarse además en los rasgos clínicos del paciente y algunos hallazgos clave en la imagen multimodal (TCO, AF, AGF, A-ICG) a la hora de diferenciar la CSC del resto de patologías.

Las características clínicas típicas de la CSC son una preponderancia por el sexo masculino y una edad de inicio entre los 20 y 50 años. En cuanto a los hallazgos que podemos encontrar en la imagen multimodal recordemos que éstos incluyen (139):

- Uno o más DEP en la TCO.
- Aumento del GC con vasos dilatados en la capa de Haller (paquivasos) que a menudo están asociados con un adelgazamiento de la coriocapilar suprayacente y alteraciones en el EPR.
- Fuga focal o multifocal en la AF.
- Una o más áreas de hiperfluorescencia en el ojo afectado en la A-ICG de fase media.

1.6.1. Neovascularización corioidea tipo 1 con dilataciones aneurismáticas

La NVC tipo 1 con dilataciones aneurismáticas (anteriormente conocida como vasculopatía corioidea polipoidea idiopática o PVC) es una enfermedad de la vasculatura corioidea que se caracteriza, al igual que la CSC, por la presencia de DNS y cambios exudativos en el EPR que pueden conducir a una fibrosis subretiniana. Se considera una variante de la NVC y se encuentra agrupada dentro de las enfermedades paquicoroides (137).

Se debe sospechar cuando el DNS se asocia a alguna de las siguientes características (Figura 26) (140):

- Visualización en el fondo de ojo de nódulos anaranjados subretinianos o hemorragia submacular masiva.
- DEP serosos, sero-sanguíneos o con muescas en la TCO.
- Ausencia de respuesta al tratamiento con anti-VEGF.

Su diagnóstico se confirma con la A-ICG, en la que se muestra durante la fase precoz una red vascular anormal con áreas nodulares de hipercianescencia que pueden ser únicas o múltiples y se identifican como “pólipos” que daban su nombre tradicional a esta entidad (140).

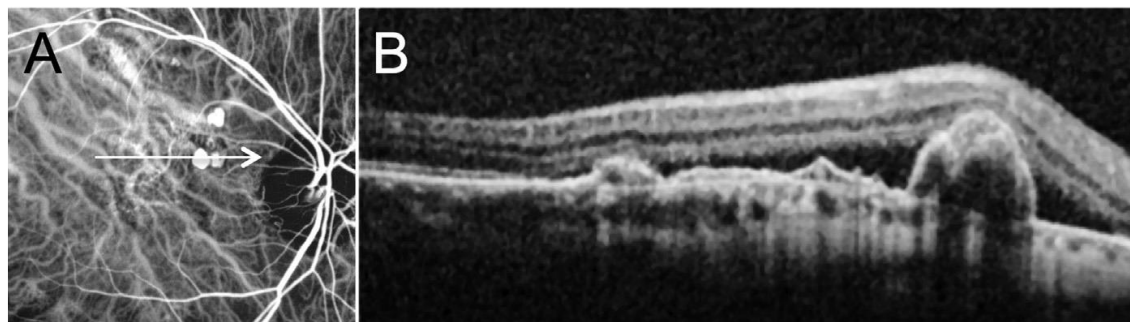


Figura 26. Imagen cedida de Daruich et al. (78) de un paciente con NVC tipo 1 con dilataciones aneurismáticas en el que se aprecia hipercianescencia nodular multifocal e hiperpermeabilidad corioidea en la A-ICG (A) y FSR asociado a DEP con contenido hiperreflectante en la TCO (B).

1.6.2. Otras enfermedades paquicoroideas

Además de la NVC tipo 1 con dilataciones aneurismáticas cualquier patología que presente una coroides engrosada con FSR entra dentro del diagnóstico diferencial con la CSC, por lo que se puede incluir al resto de las enfermedades que conforman el espectro paquicoroideo: la neovascularopatía paquicoroidea, los paquivasos, las paquidrusas y la paquicoroides no complicada.

1.6.3. DMAE

La presencia de NVC es una de las características principales de la DMAE. Pero también puede aparecer en pacientes con CSC puesto que es la complicación más frecuente que se asocia generalmente a los pacientes con la variante crónica de CSC (98).

El tipo de NVC que aparece en los pacientes con CSC es de tipo 1 y está asociada a un engrosamiento corioideo. Aun así, es muy difícil distinguirlos puesto que las pruebas de imagen son muy similares. Por ese motivo, hay que sospechar CSCC en aquellos pacientes con NVC que no presentan otros signos de DMAE, como las drusas, y no responden bien a anti-VEGF, especialmente si se asocia a un aumento de grosor corioideo en ambos ojos (Figura 27) (78).

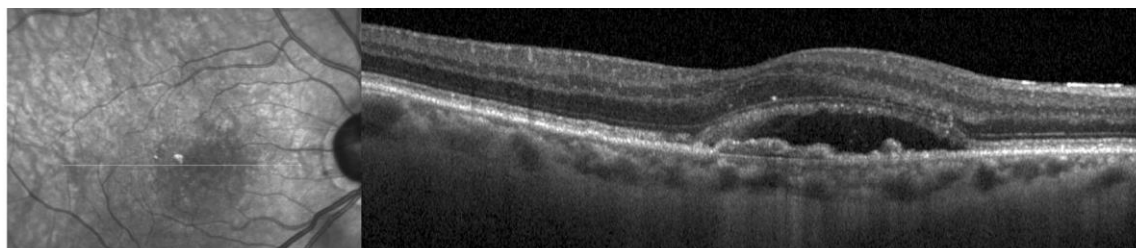


Figura 27. Imagen cedida de Arrigo et al. (141) que muestra un paciente con NVC asociado a DMAE. Obsérvense discretas drusas.

1.6.4. Otras patologías con NVC y FSR

Es importante incluir en el diagnóstico diferencial otras patologías que pueden presentar NVC (139).

- La alta miopía se acompaña de áreas de atrofia coriorretiniana adyacentes al nervio óptico, anomalías de la pigmentación macular y coroides adelgazada (Figura 28).

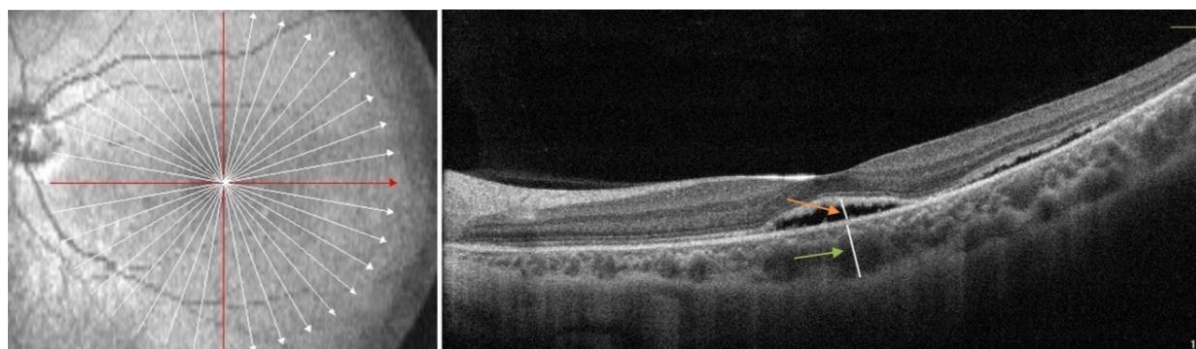


Figura 28. Imagen cedida de Meng et al. (142) en la que se muestra un paciente con alta miopía con FSR (flecha naranja) y coroides adelgazada (flecha verde).

- Las estrías angioides (que aparecen a menudo en el pseudoxantoma elástico) suelen aparecer en pacientes jóvenes y se presentan con bandas subretinianas bilaterales de color marrón rojizo, drusas en el nervio óptico y cicatrices atróficas redondeadas en la periferia de la retina.
- La coroiditis multifocal se presenta habitualmente en mujeres menores a 50 años con puntos blanquecinos-amarillentos en la retina externa.
- La rotura coroidea va asociada a una historia de traumatismo contuso en el ojo. En el fondo de ojo se visualiza una línea subretiniana de color blanco amarillento correspondiente a la fractura coroidea (Figura 29).

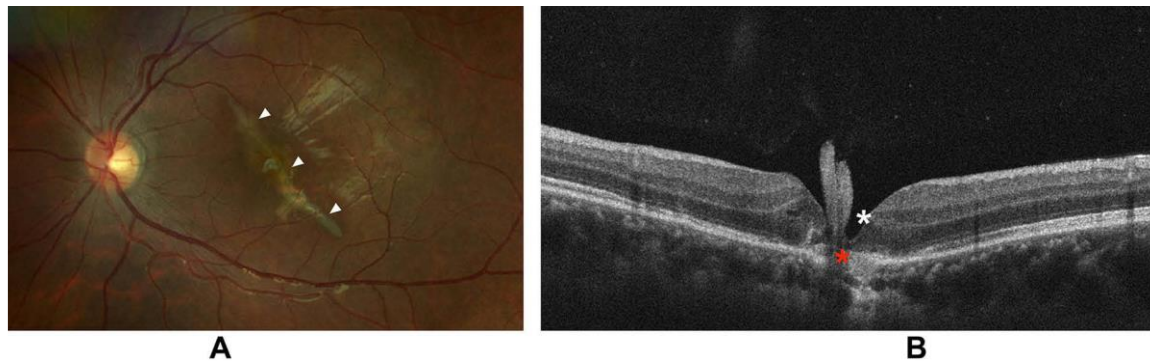


Figura 29. Imagen cedida por Mathan et al. (143) en la que se aprecia un paciente con rotura coroidea. La imagen A muestra una línea blanquecina oblicua (puntas de flecha blancas) y en la imagen B se aprecia una discontinuidad retiniana de espesor completo en la TCO (asterisco blanco) y desorganización del EPR (asterisco rojo).

1.6.5. Lesiones viteliformes o pseudovitelliformes

Las lesiones viteliformes o pseudovitelliformes también producen un DNS central (139).

- La distrofia macular viteliforme de Best (tanto las formas autosómicas dominantes como las autosómicas recesivas) suele ir acompañada de historia familiar y va asociada a mutaciones en el gen BEST1. Se presenta de forma bilateral simétrica con una lesión viteliforme centrada en la fóvea y un DNS con material hiperreflectante en la TCO que es hiperautofluorescente en la AF. En la A-ICG no se aprecia hiperpermeabilidad coroidea (Figura 30).

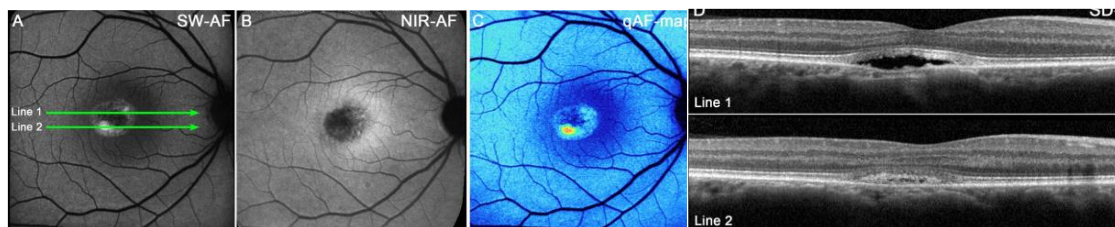


Figura 30. Imágenes cedidas de Lima de Carvalho et al. (144) de un paciente diagnosticado de distrofia macular de Best.

- La maculopatía viteliforme polimorfa exudativa aguda presenta múltiples DNS maculares bilaterales con acumulación de un material blanco-amarillento subretiniano hiperfluorescente en la AF. No muestra fuga focal en la AGF ni en A-ICG.
- La distrofia viteliforme foveomacular del adulto puede ser uni o bilateral, con lesiones subretinianas amarillentas hiperautofluorescentes en la AF. En la AGF hay una hipofluorescencia central con un anillo hiperfluorescente y una tinción tardía de la lesión viteliforme.

- En las lesiones viteliformes secundarias a DMAE están presentes las drusas en combinación con un desprendimiento viteliforme circundante (Figura 31).

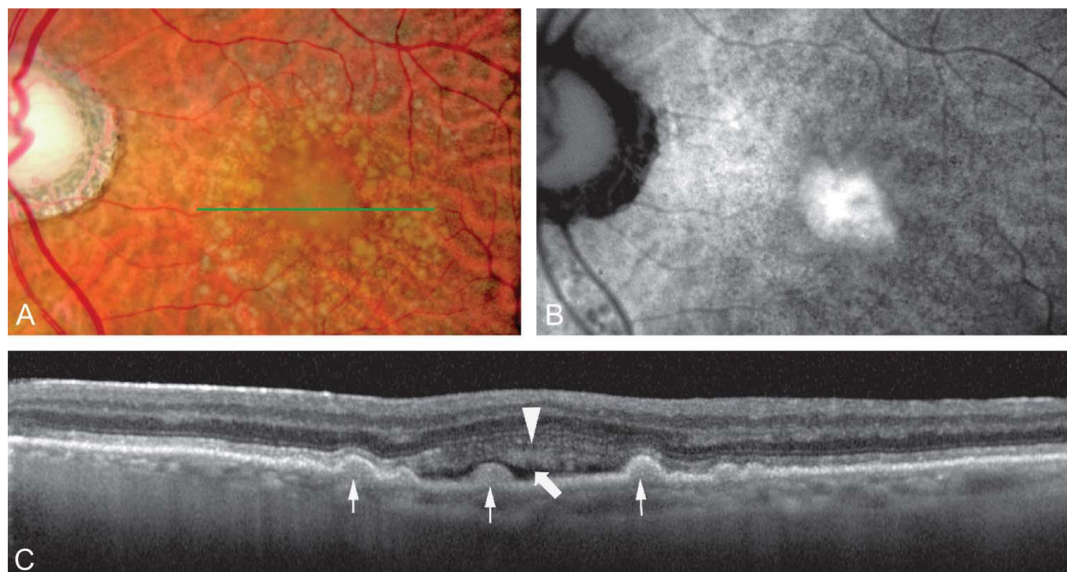


Figura 31. Imagen cedida de Lima et al. (145) de un paciente diagnosticado de DMAE con grandes drusas en el área macular (A); lesión central hiper-AF con pequeñas manchas hipo-AF correspondientes a lesión viteliforme adquirida y drusas grandes respectivamente (B); TCO con material hiperreflectante en espacio subretiniano correspondiente a material viteliforme (punta de flecha), drusas grandes (flecas) y FSR (flecha ancha) (C).

- Existen lesiones viteliformes que acompañan otras patologías como la membrana epirretiniana, la tracción vítreo-macular, el FSR persistente tras la cirugía de desprendimiento de retina y la distrofia pseudovitiforme relacionada con desferrioxamina.

1.6.6. Anomalías cavitarias del nervio óptico

Tanto la foseta como el coloboma congénito del nervio óptico son excavaciones ubicadas en la cabeza del nervio óptico que presentan una comunicación entre la cavidad vítrea, el espacio subretiniano y el espacio subaracnoideo dependiendo del caso. Se han descrito numerosos casos de maculopatía asociada a estas anomalías que se caracteriza por la producción de un DNS crónico o recurrente asociado a edema quístico intrarretiniano, motivo por el cual se debe examinar cuidadosamente la papila en aquellos casos de CSC en los que hay un DNS crónico o FIR (146).

Otras anomalías del desarrollo ocular que pueden presentar un diagnóstico diferencial con la CSC son el síndrome de efusión uveal, la papila inclinada con estafiloma inferior y la maculopatía en torpedos (147).

1.6.7. Mácula en domo

La mácula en domo o *dome-shaped macula* es una protrusión de la mácula que aparece en aquellos ojos miopes altos con estafiloma del polo posterior (148). Se ha observado que el 50% de los casos va asociado a un DNS foveal fluctuante (149). En la TCO se pueden apreciar pequeños DEP y un aumento del GC. En la AF se observan puntos de fuga puntuales e hipofluorescencia retrofoveal y en la A-ICG puntos hipercianescuentes. Todas ellas características compatibles con algunos casos de CSC (150). Tanto la historia de miopía como el carácter fluctuante y muy estable de los episodios de FSR ayudarán en el diagnóstico diferencial (Figura 32).

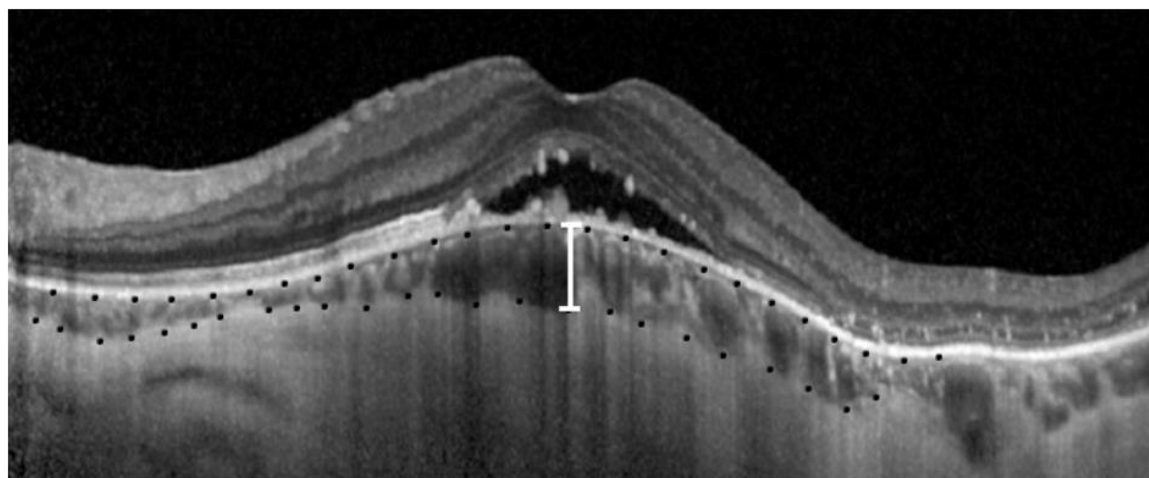


Figura 32. Imagen cedida de Burke et al. (151) de un paciente con mácula en domo y FSR.

1.6.8. Hemangioma coroideo circunscrito

El hemangioma coroideo circunscrito es un tumor benigno de la coroides caracterizado por una coloración anaranjada en el fondo de ojo que suele localizarse en el área macular. Al igual que en la CSC se presenta con DNS y aumento del GC focal. Puede tener características similares a la CSC en la AF puesto que se presentan como una lesión iso o hipofluorescente que puede ir asociado a gránulos hiperfluorescentes (152).

El diagnóstico diferencial se realiza con el aspecto clínico y la A-ICG, que en el hemangioma coroideo se caracteriza por una hipercianescencia en fase precoz seguido por un fenómeno de lavado durante la fase media y tardía (153) así como con el aspecto característico de este tumor vascular en la TCO (Figura 33) (109).

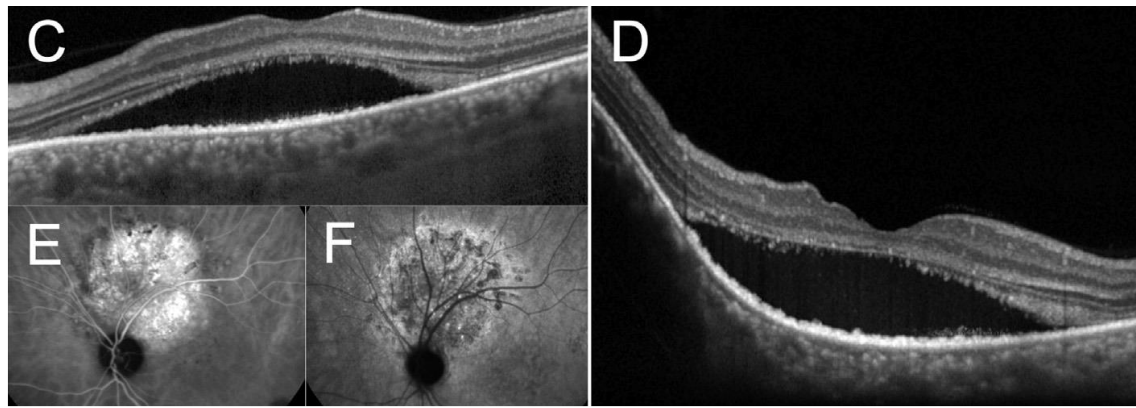


Figura 33. Hemangioma corioideo manifestado con DNS (C). En una sección oblicua de TCO se aprecia una masa esponjiforme subyacente al EPR (D) y se confirma en las imágenes de A-ICG con hiperfluorescencia progresiva (E) y lavado tardío (F). Cortesía de Leónidas Zografos, Lausanne, Suiza (78).

Además del hemangioma corioideo cabe mencionar otros tumores oculares que de forma menos frecuente pueden presentar similitudes con la CSC como el nevus y el melanoma corioideo, las metástasis coroides y el osteoma corioideo. También entran en el diagnóstico diferencial algunas neoplasias hematológicas como la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma corioideo, la leucemia y dos síndromes paraneoplásicos (la proliferación melanocítica uveal difusa bilateral y la maculopatía viteliforme paraneoplásica) causantes también de engrosamiento corioideo y DNS (147).

1.6.9. Otros diagnósticos diferenciales

Existen patologías que, aunque suelen mostrar rasgos distintivos, pueden presentarse menos frecuentemente de forma semejante a la CSC:

- Uveítis posteriores: Vogt-Koyanagi-Harada, los síndromes de puntos blancos (como la epiteliopatía pigmentaria placoide posterior multifocal), la sarcoidosis, la maculopatía idiopática aguda unilateral y las infecciones como la tuberculosis o la sífilis (139).
- Patologías relacionadas con medicamentos: la retinopatía asociada al inhibidor MEK (MEKAR) (Figura 34) (154), la retinopatía tipo Birdshot por inhibidores de puntos de control como el Pembrolizumab o Ipilimumab (155) o la maculopatía por Popper (156).

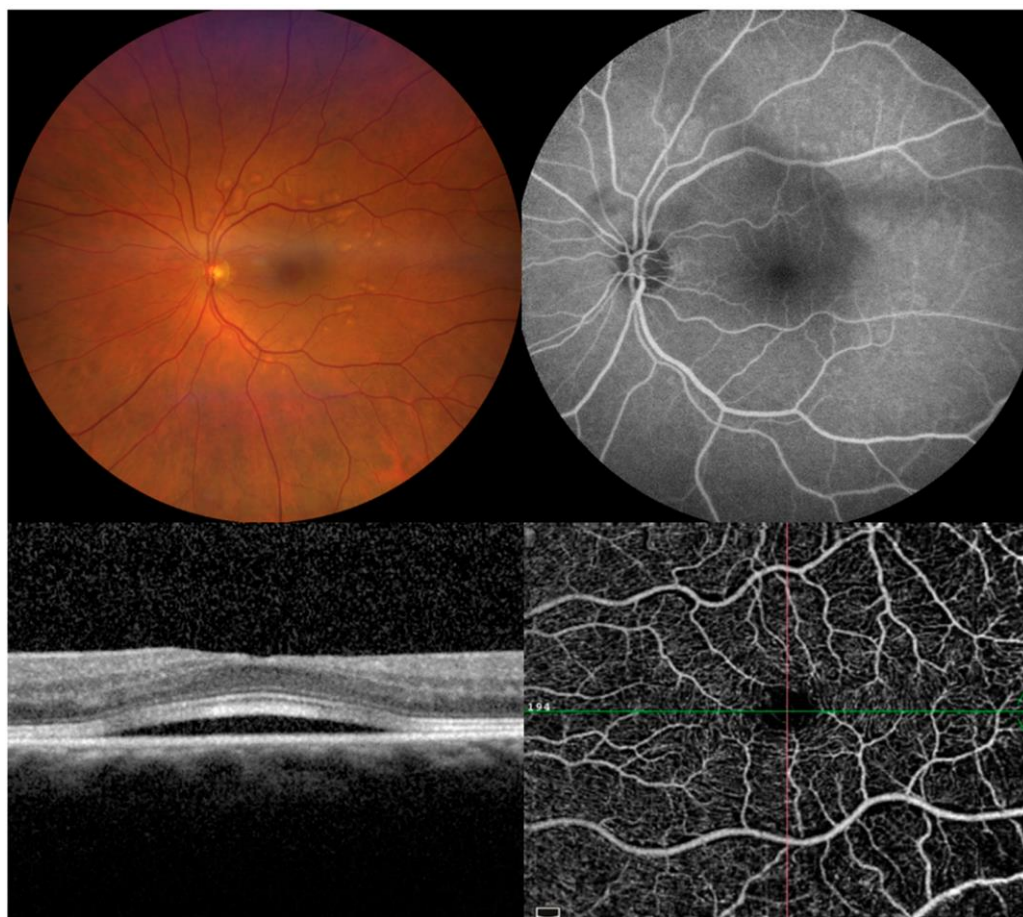


Figura 34. Imagen cedida por Fasolino et al. (154) de un paciente con MEKAR en el que se aprecian múltiples DNS en el polo posterior sin áreas de fuga en la AF ni engrosamiento corioideo en la TCO.

- Desprendimiento de retina regmatógeno y traccional pre y postoperatorio (147).
- Maculopatía serosa con ausencia de epitelio pigmentario retiniano (SMARPE) donde el FSR se acumula debido a la ausencia de EPR, la maculopatía serosa secundaria a disfunción del EPR por drusas confluentes y la maculopatía serosa por corioidopatía inespecífica (SMACH) (157).

1.7. Tratamientos de la CSC

La elección del tratamiento de la CSC depende de varios factores como la severidad de las lesiones, el tiempo de evolución y los síntomas del paciente (158). Existe una alta tasa de resolución espontánea en los casos agudos, por lo que la abstención al tratamiento y la observación suele ser la primera opción (56). Sin embargo, los casos crónicos tienen más riesgo de desarrollar complicaciones como NVC, atrofia del EPR o degeneración macular cistoide (159,160). En estos casos, se han demostrado mejores resultados visuales con tratamiento que

únicamente con observación porque la ausencia de tratamiento implica un tiempo superior hasta la reabsorción del FSR y, por tanto, una mayor exposición del mismo a los tejidos (161).

Desde que se describió por primera vez la CSC han sido numerosos los tratamientos que se han propuesto. Se comenzará con la descripción de los 2 tratamientos que disponen actualmente de una mayor evidencia a su favor: el láser subumbral (LSU) y la terapia fotodinámica (TFD) seguido de una descripción más breve de otros tratamientos que se han empleado alguna vez para la CSC.

1.7.1. Láser subumbral

El LSU, denominado también láser micropulso o micropulsado, es un tratamiento capaz de inducir una respuesta terapéutica en la retina evitando el componente de daño térmico del láser convencional.

1.7.1.1. Mecanismo de acción

El efecto terapéutico del LSU tiene su origen en los melanosomas de las células del EPR y probablemente también en los melanocitos de la coroides (162) y en las células de Müller (163). El objetivo del LSU es producir una activación térmica tisular por debajo del umbral de apoptosis celular, lo que tiene un efecto estimulante del metabolismo y regeneración tanto del EPR como de la retina según diversos mecanismos que se exponen a continuación (164).

- Liberación de factores de crecimiento (en especial el factor de crecimiento transformante-beta, TGF- β por sus siglas en inglés), enzimas y citoquinas que regulan la angiogénesis y disminuyen las áreas de fuga (165,166).
- Proteínas de choque térmico o *Heat Shock Proteins* (HSP), que se activan de forma secundaria al estrés celular producido por un daño térmico (167) y cuya función consiste en bloquear las vías apoptóticas e inflamatorias que producen daño celular (168). En un trabajo realizado por Lavinsky *et al.* se evidencia que la expresión de las HSP comienza cuando la energía térmica del láser está reducida a un 25% de la necesaria para llevar a cabo una quemadura visible en la retina (169). Lo cual significa que las quemaduras por láser no son necesarias para conseguir los beneficios del mismo, es decir, que no tienen valor terapéutico intrínseco (167).

- Restauración de la barrera hemato-retinana externa gracias al aumento de la adhesión celular (170), lo cual está regulado por las células gliales de la retina (163,171).

1.7.1.2. Estrategia de aplicación del LSU

En el LSU la energía térmica no se libera de forma constante, sino que se fragmenta en series de pulsos de microsegundos de duración (de ahí la denominación alternativa de láser micropulso) separados entre sí por tiempos de apagado más largos (172). Esto permite la disipación del calor entre los pulsos evitando la acumulación del mismo hasta un nivel crítico que desencadenaría una respuesta más agresiva en forma de apoptosis celular y cicatrices retinianas (Figura 35) (172,173). De esta forma se obtienen *spots* invisibles en la retina a corto o largo plazo tanto en el fondo de ojo como en cualquier técnica de imagen multimodal (174).

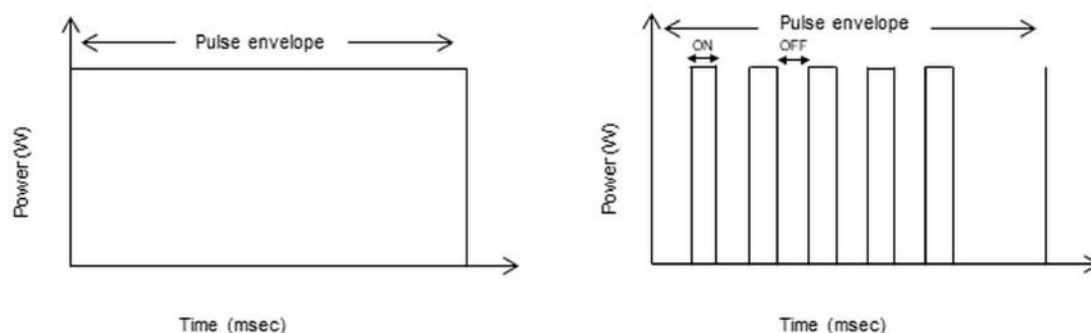


Figura 35. Obtenida de Battaglia et al. Muestra la diferencia entre la energía liberada por el láser convencional (diagrama izquierdo) y la liberada por el LSU (diagrama derecho). El láser convencional libera la energía de forma continua, en un único pulso, lo que conduce a un aumento de temperatura en las capas de la retina circundantes a la zona que ha recibido el impacto. En cambio, el LSU se libera en pulsos de microsegundos de duración. El tiempo "on" representa la duración de cada pulso y el tiempo "off" entre los pulsos permite la disipación del calor y conduce a la activación selectiva del EPR (175).

El tiempo efectivo de emisión del láser se representa con el ciclo de trabajo, que es la ratio entre el tiempo de encendido y el tiempo total de exposición (176). Por ejemplo, un ciclo de trabajo de 5% en un pulso de 200 ms significa que el láser está activo durante 10 ms, divididos en micropulsos regularmente dispuestos a lo largo de los 200 ms.

Una cuestión clave es que la potencia empleada se encuentre por debajo de la potencia umbral (que es la potencia a partir de la cual se produce un impacto visible en la retina) pero dentro del rango de respuesta terapéutica (169).

Existen diferentes tecnologías de LSU que utilizan longitudes de onda diferentes. En la literatura se han descrito el láser verde de 532 nm, el amarillo de 577 nm y el infrarrojo de 810 nm (164,177,178). En el presente estudio se utiliza el LSU amarillo con longitud de onda de 577 nm,

actualmente preferido dada su óptima absorción por la oxihemoglobina y el EPR y baja absorción por los pigmentos xantófilos maculares (179). Los estudios realizados hasta la fecha no muestran una diferencia clara a favor de ninguna longitud de onda cuando se trata del LSU (180).

A la hora de administrar el LSU se pueden configurar diferentes parámetros: el ciclo de trabajo, la potencia, la duración del impacto y el tamaño del *spot*. La combinación adecuada de éstos permitirá la activación térmica descrita por debajo del umbral de cicatrización o apoptosis, es decir, una acción subumbral al resultar en una *fluence* o densidad de energía adecuada (173).

Se han publicado dos guías con recomendaciones sobre parámetros e indicaciones del LSU, aunque todavía no existe un protocolo universalmente aceptado para el empleo del mismo en la CSC o en cualquier otra patología. En el año 2020 se publicó una guía por la Sociedad Internacional del Láser de Retina (LIGHT) (181), que proporciona una serie de consejos para la aplicación del LSU y da los ejemplos que se muestran a continuación para la aplicación de diferentes parámetros (Figura 36).

Laser Mode	Wavelength (nm)	Retinal Spot (um)	Power (Watts)	Duty Cycle (%)	Spot Duration (Seconds)	Therapeutic Range _g (Watts)
Nano _a	532	400	~24(mJ) _d	CW	3×10^{-9}	0
Micro _b	532	100	~0.117 _d	CW	0.00002	0.010
MP ⁸ _{c,e}	577	105	0.250	5	0.20	0.29
MP ⁶ _{c,e}	810	210	1.4	5	0.15	4 _h
MP _{c,e,f}	810	525	1.7	5	0.30	15 _h

^aNanosecond continuous wave (CW).

^bMicrosecond CW.

^cMicropulsed.

^dEstimate, by titration.

^eFixed, published.

^fFixed, currently preferred; used in over 20,000 consecutive panmacular treatments (Luttrull, unpublished data 2020).

^gCalculated difference between the laser power at given laser parameters required for reaching the activation threshold of 1.0 for the Arrhenius integrals of the therapeutic reset effect (lower limit of TR) and the 50/50 risk of thermal cell death (upper limit of TR).

Figura 36. Ejemplos de parámetros para diversos modos y configuraciones del LSU proporcionados por LIGHT (181).

En 2022 se publicó otra guía de consenso redactada por la Sociedad del Láser Oftálmico Subumbral (SOLS) (182), que aporta una información más actualizada y proporciona parámetros concretos para las dos patologías que han demostrado obtener mejores resultados con la aplicación del LSU: el edema macular diabético y la CSC.

Los expertos del SOLS recomiendan el LSU tanto para el tratamiento de la CSC aguda como crónica. En el caso de la CSC aguda recomiendan el uso del LSU si persiste el FSR tras 1 mes de observación, al contrario que la pauta clásica de observación durante 3-4 meses, apoyándose en el gran perfil de seguridad que aporta el LSU. Además, defienden que el LSU debería ser la

terapia de primera línea para el tratamiento de la CSCC y que se puede combinar con otras opciones terapéuticas.

Los parámetros que recomiendan sirven tanto para la CSC crónica como para la aguda y son los siguientes: un ciclo de trabajo al 5%, una duración del pulso de 200 ms, un tamaño del *spot* entre 100-200 μm y una calibración de la potencia al 50% de la potencia umbral (es decir, el 50% de la potencia mínima necesaria para provocar un *spot* visible en la periferia de la mácula sana) (Figura 37). Se recomienda administrar el tratamiento en patrones automatizados sin espacio entre los *spots* puesto que permite un tratamiento más completo y eficiente. De esta forma se evita sobre todo el infratratamiento, que se ha descrito como la principal causa de fracaso terapéutico del LSU (183).

Subthreshold laser settings	Diabetic macular oedema	Central serous chorioretinopathy
Duty cycle	5%	5%
Pulse duration	200 ms	200 ms
Spot size	150–200 μm	100–200 μm
Spacing between spots	No	No
Titration	Yes	Yes
Titration power	50% of threshold power	50% of threshold power

Figura 37. Guía consensuada de las pautas de LSU para el edema macular diabético y la CSC por SOLS (182).

En conclusión, el LSU lleva utilizándose en la práctica clínica desde hace más de 3 décadas y son numerosos los estudios que han probado su eficacia y seguridad (184). Aunque todavía no existe un consenso internacional ampliamente aceptado en cuanto a los parámetros de aplicación del LSU, se está avanzando en esa dirección.

1.7.2. Terapia fotodinámica con verteporfina

Otro tratamiento que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la CSC es la TFD con verteporfina (185–187). Se basa en el uso de un agente fotosensibilizante que produce un daño tisular selectivo cuando se activa con un haz de luz de una longitud de onda concreta.

La TFD se desarrolló inicialmente en la década de los 80 con el objetivo de tratar enfermedades oncológicas (188) y se utiliza actualmente como tratamiento tópico del cáncer de piel no melanocítico o de forma sistémica para los cánceres de pulmón, esófago y cabeza y cuello (189).

Una década más tarde, se desarrolló la TFD como tratamiento oftálmico para la NVC en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (190) y desde entonces se ha utilizado en oftalmología para el tratamiento de la NVC asociada y no asociada a la DMAE, del hemangioma coroideo, de la PCV y de la CSC.

En oftalmología el agente fotosensibilizante que se utiliza es la verteporfina, un derivado monoácido de la benzoporfirina que se administra por vía intravenosa debido a su afinidad con las células endoteliales anómalas por su mayor expresión de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL) (191).

Para activar la verteporfina se utiliza un láser que proporciona irradiación de luz localizada en la lesión objetivo. La verteporfina tiene un amplio espectro de absorción. Sin embargo, en la práctica clínica se utiliza la luz roja con longitud de onda de 689 nm porque permite una buena penetración a través de la melanina, la sangre y el tejido fibrótico, lo que facilita el tratamiento de lesiones hemorrágicas o pigmentadas en la coroides (192).

Tras la activación de la verteporfina se produce una reacción fotoquímica compleja que origina radicales libres altamente reactivos sobre el endotelio vascular, lo que conduce a la activación de la cascada de coagulación y la oclusión microvascular de los vasos coroides anómalos (193).

La eficacia y selectividad de la TFD depende de varios factores: la dosis y duración de la infusión de verteporfina y las características del haz de luz administrado.

En el tratamiento estándar de la TFD se utiliza una dosis de 6mg/m^2 de superficie corporal seguida de la aplicación de láser de baja potencia (con una densidad de energía de 50 J/cm^2 y potencia de 600mW/cm^2 de luz roja durante 83 segundos) (97). Sin embargo, se han utilizado también regímenes reducidos con el objetivo de disminuir el riesgo de complicaciones oculares asociadas al tratamiento. Se ha descrito la TFD de media dosis (186), con una dosis de verteporfina de 3 mg/m^2 , la TFD de media “fluencia” (79), con una densidad de energía láser de 25 J/cm^2 , y la TFD de medio tiempo (194), con una exposición al láser de 42 segundos.

La TFD está contraindicada en pacientes con alergia a la verteporfina y en aquellos pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, porfiria, insuficiencia hepática grave, dermatosis fotosensible y durante el periodo de lactancia. Además, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios producidos por la infusión intravenosa de verteporfina, que

incluyen: reacciones locales en el lugar de la inyección (como la necrosis cutánea), fotosensibilidad (3%), dolor lumbar transitorio (2%) y alergia (97). Debido a la fotosensibilidad que produce, el paciente debe protegerse de la luz las 48 horas siguientes a su administración.

Entre las complicaciones oftalmológicas de la TFD se encuentran la isquemia o infarto de la coriocapilar (hasta un 44% con la TFD estándar) (77), la atrofia del EPR (4%) (195), la NVC y la pérdida severa de visión (1,5%) (196).

1.7.3. Fotocoagulación focal con láser argón

La fotocoagulación de la retina con láser comenzó a desarrollarse en los años 1950 (177) y ha sido descrita como tratamiento para la CSC aguda. En estudios antiguos se muestra como una buena opción para el tratamiento de fugas extrafoveales en la CSC aguda (197,198).

Otros estudios más recientes demuestran que no se obtienen diferencias significativas entre la observación y el tratamiento con láser argón. Al tratarse de un tratamiento que no está exento de complicaciones, como cicatrices retinianas, escotomas, NVC y fibrosis subretiniana (178), se encuentra actualmente en desuso (199).

1.7.4. Antagonistas de los mineralocorticoides

Es amplia y consistente la evidencia que demuestra el uso de corticoides exógenos como un factor de riesgo de la CSC. En concreto, se ha encontrado un aumento en la expresión de receptores del tipo mineralocorticoide en pacientes con CSC (200). Una activación en los receptores esteroideos puede conducir a un desbalance electrolítico que produciría el FSR (72).

En el tratamiento de la CSC se han utilizado sobre todo dos antagonistas de mineralocorticoides. La espironolactona, un antagonista del receptor de aldosterona, tiene una alta afinidad por los receptores mineralocorticoides y ha demostrado disminución del GC y mejoría de la agudeza visual en varias series de casos (201,202). Sin embargo, existe riesgo de hiperpotasemia sobre todo en pacientes con enfermedades renales, lo que exige un control estricto del tratamiento.

La eplerenona es un fármaco que tiene una mayor selectividad ocular, por lo que se infiere que tiene menos efectos secundarios a nivel sistémico. No obstante, un ensayo clínico controlado con placebo realizado en 2017 por Schwartz *et al.* concluyó que el uso de eplerenona no tiene diferencias significativas al placebo (203).

1.7.5. Anti-VEGF

La terapia antifactor de crecimiento endotelial vascular, más conocida como anti-VEGF por sus siglas en inglés, se comenzó a utilizar cuando se pensó que la hiperpermeabilidad coroidea podría estar asociada con un aumento de la expresión de VEGF. Al comienzo se describió una mejoría del GC central y de la agudeza visual en estudios retrospectivos (204). Sin embargo, en un ensayo clínico realizado en 2014 por Bae *et al.* se evidenció la superioridad del tratamiento con TFD al uso de anti-VEGF (205). Actualmente, se utiliza en pacientes con CSC que han desarrollado NVC secundaria (206).

1.7.6. Otros tratamientos descritos

Existen otros tratamientos para la CSC, aunque su uso no se ha extendido. Entre ellos encontramos el metotrexato a bajas dosis (207), que dejó de utilizarse debido a su elevada toxicidad. Fármacos como el ácido acetilsalicílico (208), finasterida (209), el suplemento con luteína (210) y la melatonina (211) se han utilizado en la CSC. Sin embargo, han dejado de utilizarse o su uso no ha llegado a extenderse debido a que no se ha llegado a demostrar una efectividad equiparable a otros tratamientos más extendidos.

2. Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

Como se ha mencionado previamente, se desconoce el origen exacto de la CSC. Lo que se sabe hasta el momento es que guarda relación con alteraciones de la permeabilidad de los capilares coroideos, puesto que se han detectado cambios en la coroides de pacientes con CSC (212).

El tratamiento de esta enfermedad cuenta con diversas opciones. Las dos que actualmente disponen de mayor evidencia a su favor son la TFD y el LSU, ambos de una eficacia comparable (213). Este último punto se desarrollará ampliamente en la discusión.

Para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad se realiza un análisis mediante TCO de dominio espectral, en especial se utiliza la TCO-SS que con su mayor penetración permite un mejor estudio de la coroides, el área en la que se origina esta patología (214).

La hipótesis de este estudio es que el LSU será un tratamiento efectivo y seguro para pacientes diagnosticados de CSCC, en los que se podrán identificar cambios morfométricos en la coroides tras el tratamiento con LSU.

Esto último se basa en el conocimiento de que la coroides es una de las estructuras más importantes en el origen fisiopatológico de la enfermedad y se han detectado cambios en la misma tras el tratamiento con la TFD (215). Se utiliza la capacidad de la TCO-SS de mostrar de forma definida los detalles de la coroides, de forma que permite la medida de todas sus capas permitiendo la cuantificación de los cambios morfométricos que puedan producirse tras el tratamiento con LSU.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal consiste en el análisis del grosor coroideo global y diferenciado según las distintas capas de la coroides (las más superficiales: el complejo coriocapilar y capa de Sattler (C-S); y la más profunda: la capa de Haller) en las pruebas de TCO-SS que se han realizado durante el diagnóstico y seguimiento tras el tratamiento de pacientes diagnosticados de CSCC con LSU para evaluar cambios morfométricos de las mismas. De forma concreta se resume en los siguientes objetivos:

- Medición del grosor coroideo global y variación del mismo tras el tratamiento con LSU.
- Medición del grosor del complejo C-S y su variación tras el tratamiento con LSU.

- Medición del grosor de la capa de Haller y su variación tras el tratamiento con LSU.
- Comparación de los resultados de grosor entre las distintas capas coroideas mediante un ratio del grosor medio entre la capa de Haller y el complejo C-S.

2.2.2. Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios consisten en:

- Evaluar la efectividad del tratamiento de la CSCC con LSU utilizando una técnica de preservación foveal mediante 2 parámetros:
 - Medición del grosor promedio de FSR en pacientes afectados de CSCC y evolución del mismo tras el tratamiento con LSU (medida 1 de efectividad del tratamiento).
 - Mejor agudeza visual corregida (MAVC) y evolución de la misma tras el tratamiento con LSU (medida 2 de efectividad del tratamiento).
- Evaluar el perfil de seguridad del LSU mediante la presencia de efectos adversos derivados del tratamiento.
- Evaluar los cambios en el GC total y de sus capas (complejo C-S y capa de Haller) y evolución de los mismos en un grupo control que no haya estado expuesto al tratamiento con LSU.
- Cálculo de recurrencias tras el tratamiento con LSU.
- Evaluar la asociación entre la presencia de mayor recurrencias con un mayor o menor tiempo de evolución de los episodios de CSC.
- Cálculo del número de tratamientos con LSU necesarios en pacientes con CSCC en nuestro medio.

3. Material y métodos

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

El estudio ha sido llevado a cabo en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona desde enero del año 2018 hasta diciembre del año 2021. Se trata de una serie de casos retrospectiva de pacientes diagnosticados de CSC crónica. El estudio ha sido llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité de ética del *Institut d'Investigació Sanitaria Pere Virgili*.

3.2. Población del estudio

3.2.1. Criterios de inclusión

Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos diagnosticados de CSCC en el Hospital Joan XXIII de Tarragona y tributarios a tratamiento con LSU. Dicho diagnóstico se basa en el examen clínico y en el examen con TCO-SS, AF y AGF. Las imágenes han sido tomadas a través de *Triton Swept-Source OCT Topcon* (Tokio, Japón).

En el presente estudio se considera CSCC aquellos pacientes con un episodio de duración mayor o igual a 4 meses o con presencia de recurrencias (84).

3.2.2. Criterios de exclusión

- CSC aguda (definida como un primer episodio con una duración menor a 4 meses).
- Antecedentes de uso de tratamiento con corticoesteroides en los 6 meses previos al tratamiento con LSU.
- Diagnóstico de miopía magna.
- Diagnóstico de ambliopía.
- Diagnóstico de retinopatía diabética.
- Diagnóstico de oclusión arterial o venosa retiniana.
- Diagnóstico de DMAE.
- Diagnóstico de NVC.
- Diagnóstico de uveítis.
- Diagnóstico de enfermedad paquicoroidea distinta de la CSC.

3.2.3. Criterios de retirada de pacientes del estudio

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les dio la opción de retirar su consentimiento para su participación en cualquier momento sin perjuicio alguno. Por su parte, el investigador pudo retirar a un sujeto si, según la opinión clínica del investigador, se trataba del mejor interés del sujeto o si el sujeto no podía cumplir con los requisitos del protocolo (Anexo 1).

Los motivos para detener el estudio incluyeron pero no se limitaron a los siguientes:

- Incidencia inaceptable de acontecimientos adversos.
- Inclusión inadecuada de sujetos.
- Recogida de datos inadecuada o imprecisa.

Ningún paciente decidió retirarse del estudio. Se excluyeron 4 pacientes por parte del investigador. Uno de ellos presentaba ambliopía en el ojo en el que había desarrollado la CSC y los otros 3 pacientes no cumplían con los requisitos del protocolo debido a una pérdida en el seguimiento (Figura 38).

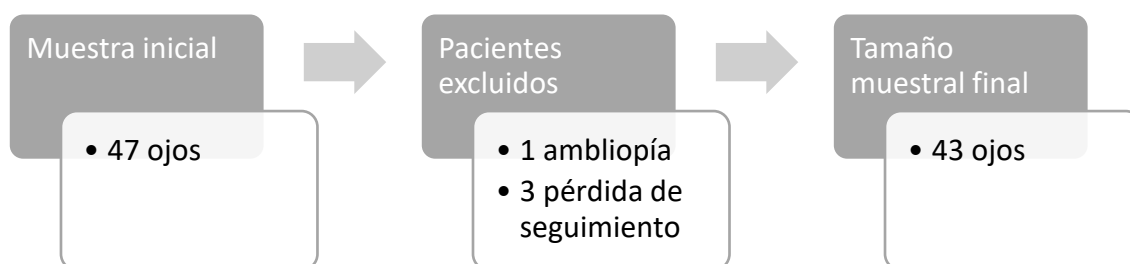


Figura 38. Proceso de inclusión y exclusión de pacientes en el estudio.

3.3. Datos recogidos

3.3.1. Primera visita

En la primera visita se informó al paciente respecto a los objetivos del estudio, especificando el protocolo del mismo y garantizando la confidencialidad de sus datos. Todo ello recogido en el consentimiento informado firmado tanto por el paciente como por el médico responsable del estudio (Anexo 2).

Para cada paciente incluido en el estudio se documentó su historia médica y características demográficas, haciendo hincapié en los siguientes aspectos:

- Sexo y edad.
- Antecedentes personales y familiares.

- Tratamientos recibidos previamente (en especial tratamientos con corticoesteroides en cualquiera de sus formas, tratamiento con terapia fotodinámica o láser subumbral).
- Número y duración de episodios previos de CSC.
- Duración del episodio actual.
- Lateralidad en episodios previos y episodio actual.
- Presencia o ausencia de bilateralidad.

Además se realizó en la primera visita una exploración oftalmológica completa acompañada de las siguientes pruebas:

- MAVC, utilizando el test de Snellen y la escala decimal.
- TCO-SS (cubo macular 7x7 y lineal HD a través de la fóvea).
- AF.
- AGF según el caso. No se realizó AGF en los casos con evolución breve y con presencia en la AF de una zona evidente de alteración del EPR que señalase el probable o probables focos de fuga.

En los pacientes incluidos en el estudio se realizó el tratamiento con láser subumbral en la primera visita. En cada procedimiento se registró la potencia y el número de impactos empleados, puesto que el resto de parámetros eran estandarizados (ver protocolo de uso del LSU en epígrafe 3.4).

3.3.2. Seguimiento

Las visitas de seguimiento se llevaron a cabo en la semana 6, 12 y 24 tras el tratamiento con LSU y posteriormente según la evolución de cada paciente.

En cada visita se registraron los datos mencionados en el epígrafe anterior.

3.4. Procedimientos realizados

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con LSU amarillo de 577 nm de longitud de onda (*Easyret, Quantel medical, Courgnon d'Auvergne, France*) a una potencia calibrada a un tercio de la mínima energía requerida para producir un impacto apenas visible en la periferia de la mácula, anejo a las arcadas vasculares. Se utilizó un tercio de la potencia en lugar de un 50% (tal como recomendaría la guía del SOLS (182)) debido a la preferencia del cirujano basada en su experiencia con el dispositivo empleado en concreto (Figura 39).



Figura 39. Evolución de AF. Imágenes previo tratamiento con LSU (a), a las 6 semanas (b) y a las 24 semanas (c) del LSU. En las imágenes (b) y (c) se aprecian discretos impactos hiperfluorescentes de láser cercanos a las arcadas vasculares debidos al calibrado del LSU. En cambio, no se muestran impactos por LSU en el área que incluye el DEP en la zona central de la mácula tras haber recibido un total de 460 spots correspondientes al tratamiento en sí.

El tamaño de los impactos utilizado fue de 160 μm y fueron administrados con un ciclo de trabajo al 5% en un patrón confluyente guiado por TCO-SS, AF y AGF. La zona tratada fue el área de fuga o áreas de hiperfluorescencia que se constataban en la imagen de AF, así como el área con presencia de FSR en la TCO-SS con márgenes sobre la retina aplicada. El láser siempre fue administrado con el principio de respeto foveal o *fovea sparing* (216). Por esto queremos decir que, tras localizar la fovea mediante visualización directa y correlación retinográfica, se excluían del tratamiento la fovea y su área circundante de 500 μm .

El mismo cirujano realizó el tratamiento en todos los casos.

3.5. Variables del estudio

3.5.1. Variable principal

La variable principal del presente estudio consiste en el GC, que fue definido como la distancia entre la base del EPR y la unión esclero-coroidea en TCO-SS (Figura 40, c). Además de medir el GC se realizaron medidas de las capas de Haller (Figura 40, b) y el complejo C-S. La capa de Haller fue definida como la capa corioidea externa con vasos sanguíneos de un diámetro igual o mayor a 100 μm (7). Por otra parte, el complejo C-S se definió como la diferencia de grosor entre el GC y la capa de Haller. Todas las medidas se han realizado en micrómetros (μm).

Las medidas de GC, de la capa de Haller y del complejo C-S fueron tomadas en el área subyacente a la máxima altura de FSR, lo que coincide con el centro del área tratada con LSU. También se

realizaron las mismas medidas 1000 μm nasal y temporal a este punto. El resultado final consistió en la media de estas 3 medidas.

Todas estas mediciones fueron realizadas por 2 oftalmólogos independientes en cada visita de forma enmascarada para aumentar la reproducibilidad inter-observador del estudio. Cada imagen de TCO-SS, AF y AGF fue analizada por uno de los dos especialistas sin el conocimiento del otro. Uno de ellos conocía el orden cronológico de las pruebas (si la imagen correspondía al momento previo o posterior al tratamiento) y el otro no.

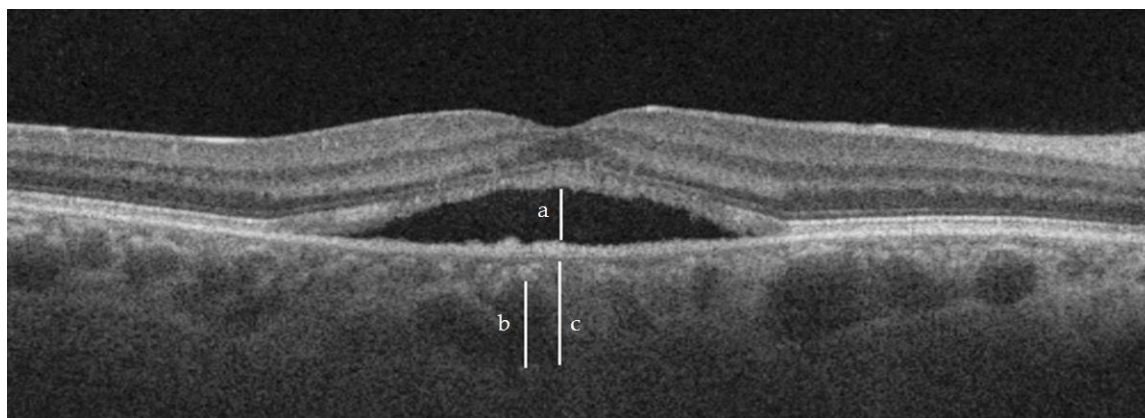


Figura 40. Medidas de FSR (a), capa de Haller (b) y grosor corioideo total (c) (217).

3.5.2. Variables secundarias

3.5.2.1. Reabsorción de FSR

La reabsorción de FSR tras el tratamiento con LSU fue medida con TCO-SS desde la retina neurosensorial hasta el EPR subyacente en el área de máximo grosor del FSR (Figura 40, a). La medida se realizó en micrómetros (μm). Se definió como reabsorción completa la ausencia de FSR en la TCO-SS, mientras que se definió como reabsorción parcial o aumento del FSR la disminución o aumento del grosor de FSR mayor o igual al 25%.

La recurrencia de FSR tras el tratamiento con LSU se definió como la presencia de FSR tras una resolución completa del mismo documentada en la TCO-SS (Figura 41).

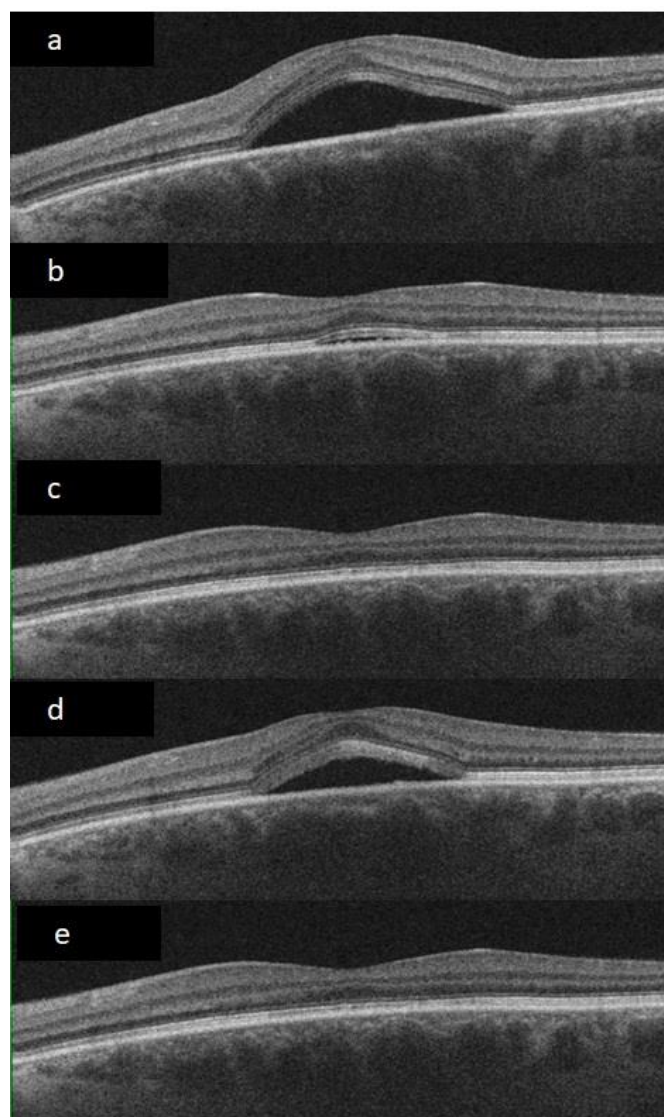


Figura 41. Ejemplo de un paciente con un episodio de recurrencia durante el seguimiento. Al diagnóstico (a) el paciente presentaba una mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0.5. Seis semanas tras el LSU (b) la MAVC era 0.7 y a las 24 semanas (c) era 1. El paciente presentó una recurrencia a las 36 semanas tras el primer tratamiento con LSU (d) que se volvió a tratar con LSU y se obtuvo una resolución del FSR a las 6 semanas tras el segundo tratamiento.

El tratamiento de los episodios recurrentes fue igualmente con LSU. Se utilizaron en todas las recurrencias los mismos parámetros que en el primer episodio, descritos en el epígrafe 3.4.

3.5.2.2. Mejor agudeza visual corregida

La MAVC se midió con la escala decimal mediante los test de Snellen. Se consideró un aumento o mejoría de la MAVC cualquier variación igual o superior a 0.2 en la escala decimal, mientras que una disminución o empeoramiento en la MAVC se consideró a cualquier variación igual o inferior a 0.2. La estabilización de la MAVC se definió como una variación restringida dentro de este rango.

3.5.2.3. Efectos adversos

Se utilizó esta variable como parámetro para evaluar la seguridad del tratamiento con láser subumbral. Para su determinación se evaluó la presencia de cambios en todas las imágenes de fondo de ojo, TCO-SS, AF y AGF tras el tratamiento con LSU. Se definieron como cambios todas las alteraciones pigmentarias o arquitecturales compatibles con daño térmico en la retina externa, así como signos de NVC. Asimismo, se evaluó la manifestación por parte de los pacientes de síntomas compatibles con daño láser (pérdida de visión o escotomas inmediatamente relacionados con el tratamiento).

3.6. Grupo control

El objetivo del grupo control es comprobar si los cambios producidos en la capa coroidea tras el tratamiento con el láser subumbral son atribuibles al tratamiento.

Como grupo control se seleccionaron los ojos adelfos sanos de los pacientes incluidos en el estudio. En estos ojos se llevaron a cabo las mismas determinaciones morfométricas en TCO que los ojos tratados con LSU.

3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa *StataCorp. 2020, Stata Statistical Software:V16.1*. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar (DE). Se utilizó la *t* de *Student* para determinar la diferencia estadística de los valores medios. La *Chi* cuadrado se utilizó para determinar la diferencia estadística en las variables categóricas. El coeficiente de correlación intraclase (CCI) se utilizó para estudiar la fiabilidad inter-observador de los datos recogidos por 2 investigadores independientes. Un valor *p* inferior o igual a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

4. Resultados

4. Resultados

4.1. Características generales

4.1.1. Población a estudio

En el estudio se ha incluido 43 ojos correspondientes a 37 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 55 ± 10.2 años (rango 37-77). La mayor parte de los pacientes eran varones, correspondiente al 75.5% de la muestra (28 pacientes varones, Figura 42).

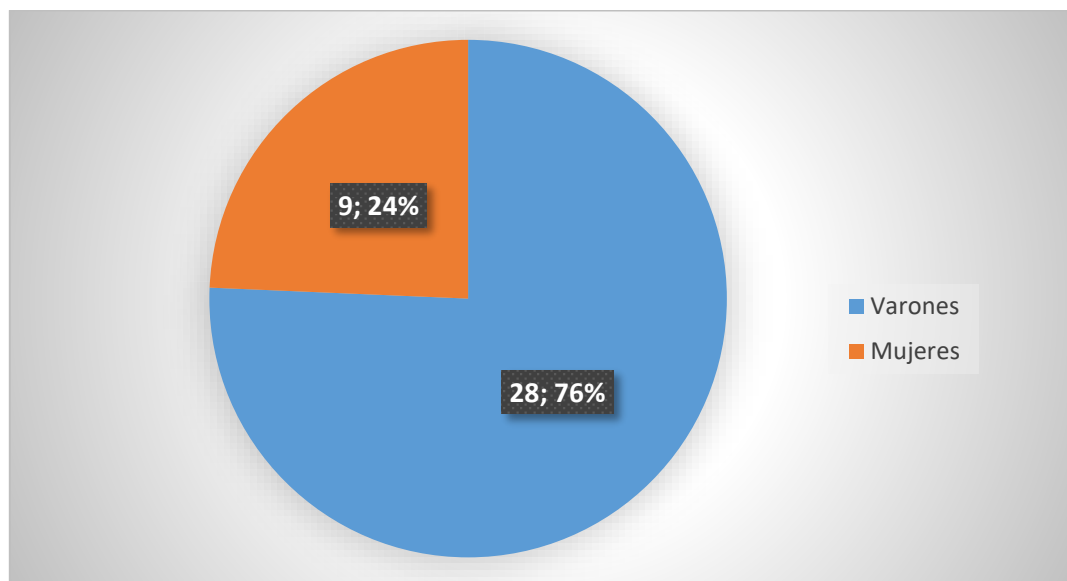


Figura 42. Proporción de pacientes incluidos en el estudio según el sexo.

Aproximadamente, la mitad de los ojos estudiados se trata de ojos derechos (21, 48,9%) y la otra mitad de ojos izquierdos (22, 51,1%). Un total de 7 pacientes (18,9%) presentaron CSCC bilateral (Figura 43).

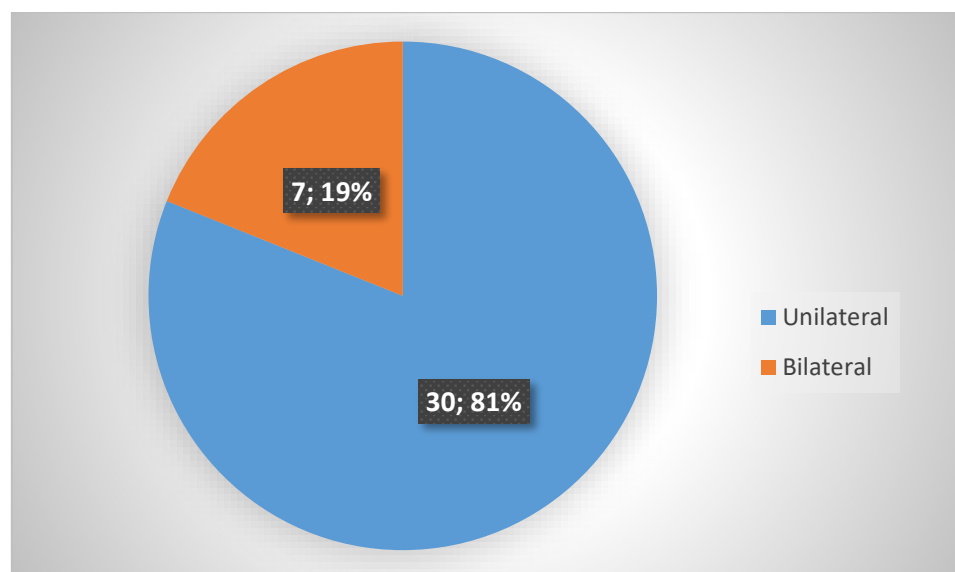


Figura 43. Tasa de bilateralidad.

En la Tabla 1 quedan reflejadas las características generales de los participantes del estudio.

Características basales de la muestra

Sexo	28 varones (75.5%)	9 mujeres (23.5%)
Lateralidad	21 ojos derechos (48,9%)	22 ojos izquierdos (51,1%)
Uni o bilateral	30 ojos unilaterales (81.1%)	7 ojos bilaterales (18.9%)
CSC recurrente	35 ojos recurrente (81.4%)	8 ojos no recurrente (18.6%)
Edad media	55 ± 10.2 años	Rango 37-77
AV media basal	0.4 ± 0.2	Rango 0.05-1
GC basal	374.9 ± 81.1 µm	Rango 271-406
Grosor C-S basal	62.8 ± 23.9 µm	Rango 34 - 150
Grosor Haller basal	312.1 ± 71.3 µm	Rango 214-340
Ratio Haller / C-S basal	5.5	
Altura FSR basal	150.8 ± 88.9 µm	Rango 34 a 375

Tabla 1. Características generales de la muestra.

4.1.2. Procedimientos realizados

En cuanto a los parámetros del LSU, en todos los casos se utilizó un tamaño del impacto de 160 µm que fueron administrados en un ciclo de trabajo al 5% y calibrados a un tercio de la potencia mínima requerida para producir un impacto apenas visible en la retina.

La media del número de impactos administrados fue de 598.3 ± 233.1 (rango 270-1430) con una mediana de 540.

La potencia media obtenida tras la calibración y empleada en el tratamiento fue de 357.1 ± 70.4 mW (rango 250-600).

4.2. Grosor coroides

Se ha descrito que el GC en la zona subfoveal de sujetos sanos es entre 191-350 µm (7,9). Ya se ha mencionado en apartados anteriores que el GC puede verse influenciado por múltiples factores, motivo por el cual no existe todavía una definición precisa de lo que se considera una coroides gruesa (16,218).

En la muestra de nuestro estudio la media de GC previo al tratamiento con LSU fue de $374.9 \pm 81.1 \mu\text{m}$, lo cual es consistente con el diagnóstico de CSC, una enfermedad paquicoroidea (18). Se cuantificó el grosor medio del complejo C-S, que fue de $62.8 \pm 23.9 \mu\text{m}$, mientras que el grosor medio de la capa de Haller fue de $312.1 \pm 71.3 \mu\text{m}$.

A las 6 semanas de seguimiento tras el tratamiento con LSU el GC fue de $345.3 \pm 71.5 \mu\text{m}$ ($p=0.0566$), lo que representa un 7.9% menos. Durante este mismo periodo, el grosor medio de C-S disminuyó a $57.9 \pm 20.8 \mu\text{m}$ ($p=0.3164$), y el grosor medio de la capa de Haller a $287.4 \pm 64.3 \mu\text{m}$ ($p=0.0953$).

A las 12 semanas de seguimiento el GC había disminuido adicionalmente a $325.8 \pm 59.2 \mu\text{m}$ ($p<0.05$), lo que representa un 13.1% de disminución respecto al momento previo al tratamiento con LSU. En el mismo periodo de tiempo, el complejo C-S disminuyó a $51.8 \pm 18.3 \mu\text{m}$ ($p<0.05$), traduciéndose en una disminución del 17.5%, y la capa de Haller a $274 \pm 55.1 \mu\text{m}$ ($p<0.05$), con una disminución del 12.2%.

A las 24 semanas las medidas fueron las siguientes: GC medio $280 \pm 114.6 \mu\text{m}$ ($p<0.05$) con una disminución del 25.3%, grosor medio del complejo C-S fue de $34 \pm 20.8 \mu\text{m}$ ($p<0.05$) con una disminución del 45.9% y grosor medio de la capa de Haller disminuyó a $246 \pm 115.9 \mu\text{m}$ ($p<0.05$) con una reducción del 21.2% del grosor (Tabla 2, Figura 44-45-46, Anexo 4 tabla 1).

La ratio de grosor medio entre la capa de Haller y el complejo C-S era 5.5 antes del tratamiento con LSU y aumentó a 7.8 en la semana 12 ($p<0.05$) mostrando una mayor disminución proporcional del grosor en las capas internas respecto a las externas.

	Valor basal *	6 semanas*	P	12 semanas*	P	24 semanas*	p
GC	374.9 ± 81.1	345.3 ± 71.5	0.0566	325.8 ± 59.2	<0.05	280 ± 114.6	<0.05
Haller	312.1 ± 71.3	287.4 ± 64.3	0.0953	274 ± 55.1	<0.05	246 ± 115.9	<0.05
C-S	62.8 ± 23.9	57.9 ± 20.8	0.3164	51.8 ± 18.3	<0.05	34 ± 20.8	<0.05

Tabla 2. Valores medios de GC, grosor de la capa de Haller y del complejo C-S medidos en μm . *Media $\pm$ DE.

Beatriz Torrellas Darvas

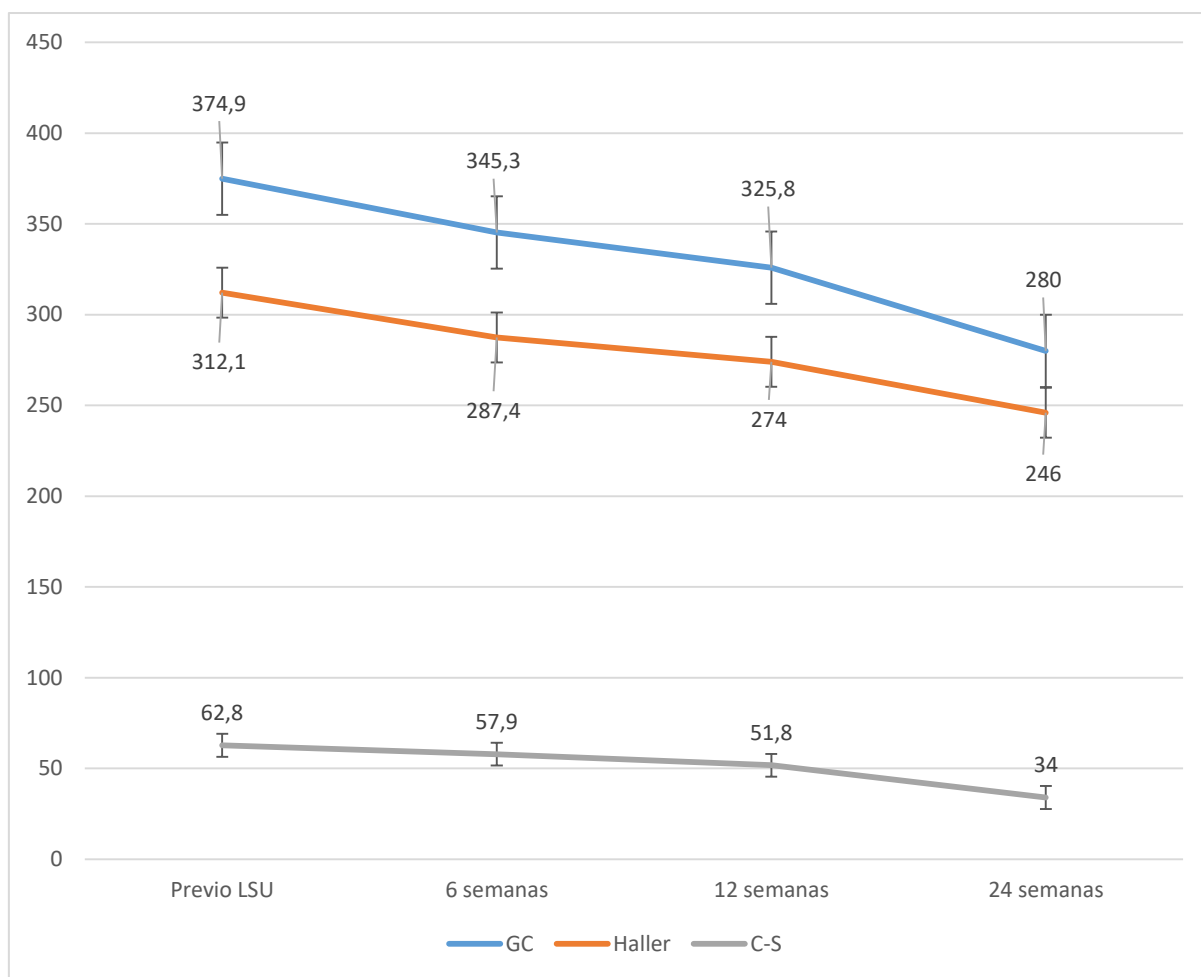


Figura 44. Intervalo de confianza del grosor medio de la capa coroidea, capa de Haller y C-S medidos en μm .

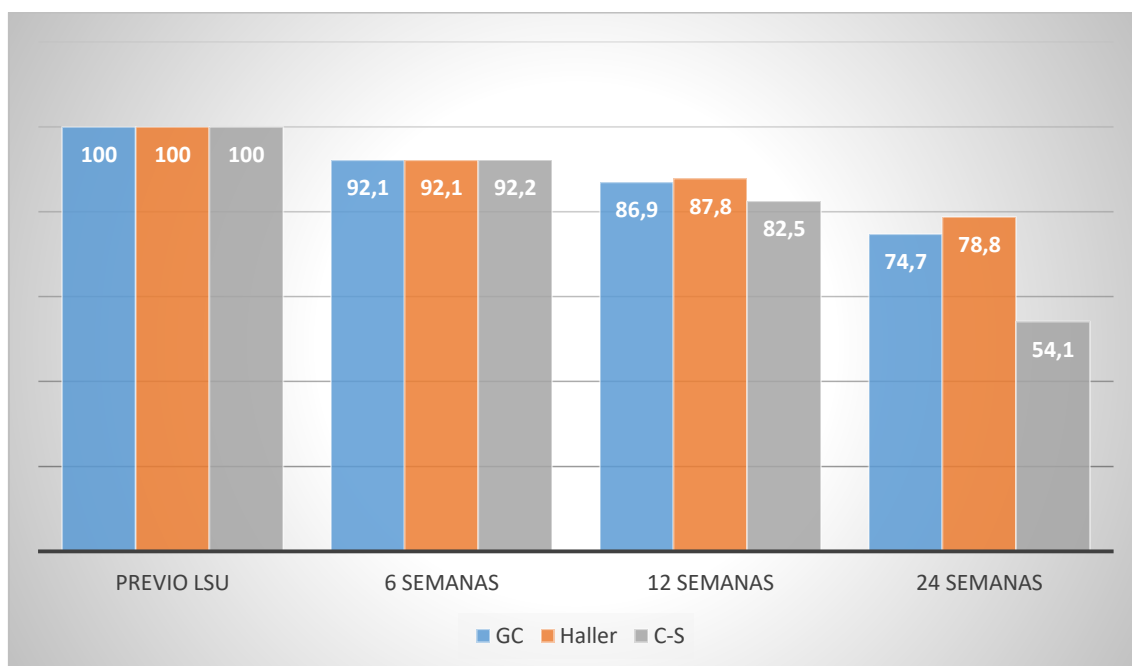


Figura 45. Porcentaje de reducción en cada visita de seguimiento según la capa coroidea correspondiente.

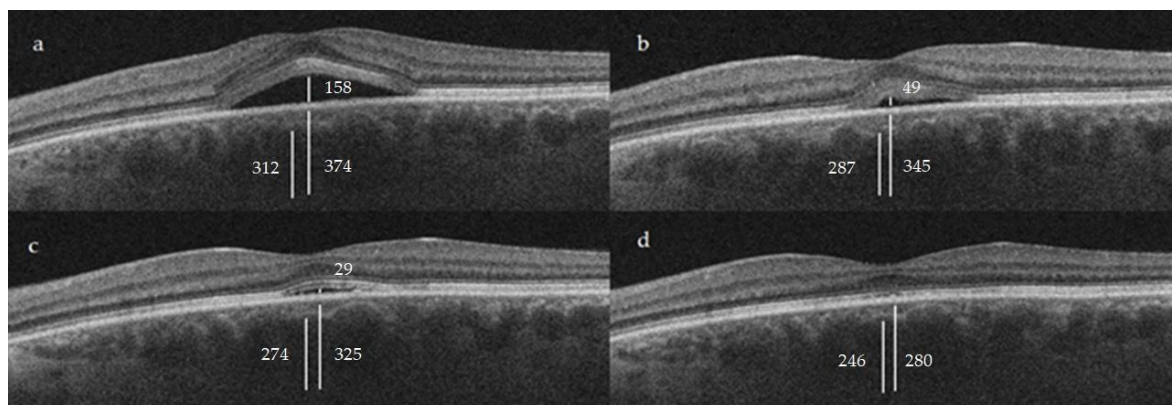


Figura 46. Imágenes de un varón de 46 años incluido en el estudio con un episodio de CSCC de 6 meses de duración (a). Tras el tratamiento con LSU se aprecia una disminución en el GC a las 6 semanas (b), 12 semanas (c) y 24 semanas (d). En las imágenes se aprecian las mediciones de FSR, GC y capa de Haller medidas en μm cuya metodología se explica en la Figura 40.

4.3. Fluido subretiniano

La reducción en el FSR tras el tratamiento con láser subumbral se observó en 33 (76.7%), 38 (88.4%) y 41 (95.4%) de los ojos tratados a las 6, 12 y 24 semanas respectivamente.

Se realizó un análisis de subgrupo en el que se evaluó si esta reducción del FSR se trataba de una absorción completa. Ésta se observó en 12 (27.9%), en 14 (32.6%) y en 30 (69.8%) de los ojos tratados a las 6, 12 y 24 semanas respectivamente.

Únicamente se observó un aumento en el FSR en 10 (23.2%), en 5 (10.8%) y en 2 (4.6%) de los ojos tratados a las 6, 12 y 24 semanas respectivamente (Tabla 3, Figura 47, Anexo 4 Tabla 2).

	Semana 6	Semana 12	Semana 24
Absorción completa y parcial de FSR	33 (76.7%)	38 (88.4%)	41 (95.4%)
Absorción completa de FSR	12 (27.9%)	14 (32.6%)	30 (69.8%)
Aumento de FSR	10 (23.2%)	5 (10.8%)	2 (4.6%)

Tabla 3. Número y porcentaje de ojos tratados con aumento o disminución del FSR según las semanas de seguimiento.

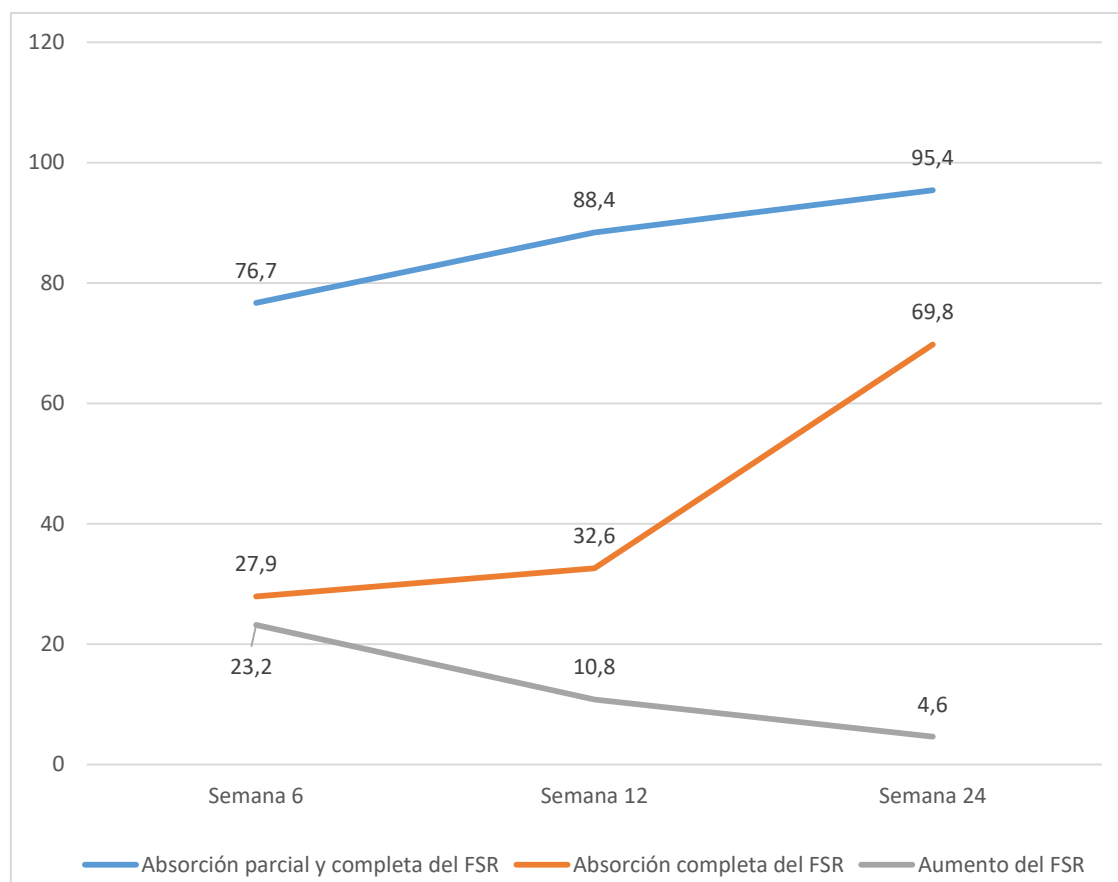


Figura 47. Tasa de absorción de FSR tras el tratamiento con láser subumbral.

4.3.1. Altura de FSR

La altura media de FSR en el momento previo al tratamiento con LSU fue de $150.8 \pm 88.9 \mu\text{m}$ (rango 34 a 375), que disminuyó a $78.7 \pm 71.5 \mu\text{m}$ a las 6 semanas ($p < 0.0001$), a $67.9 \pm 62.9 \mu\text{m}$ a las 12 semanas ($p < 0.0001$) y a $26.3 \pm 46.1 \mu\text{m}$ a las 24 semanas ($p < 0.0001$) (Anexo 4 Tabla 2).

4.3.2. FSR según duración del episodio

Se realizó otro análisis de subgrupo para comparar la tasa de absorción del FSR en aquellos pacientes que habían sufrido un episodio de duración igual o inferior a 12 meses con aquellos pacientes con episodios de mayor duración.

El primer grupo estaba compuesto por 12 ojos tratados (27.9%) de 12 pacientes, cuya duración media de los episodios fue de 26.7 ± 7.1 semanas. El segundo grupo se componía de 31 ojos tratados (72.1%) de 25 pacientes, con una duración media de 264 ± 182.5 semanas de cada episodio (Tabla 4). Todos los pacientes con CSC bilateral (7 pacientes) pertenecían al grupo con una mayor duración de los episodios.

	n (%) ojos tratados	n (%) pacientes	Duración media del episodio (semanas)
Duración media de episodio ≤ 12 meses	12 (27.9 %)	12 (32.4%)	26.7 ± 7.1
Duración media de episodio > 12 meses	31 (72.1%)	25 (67.6%)	264 ± 182.5

Tabla 4. Clasificación de la muestra según la duración de los episodios.

En el primer grupo el FSR fue completamente reabsorbido en el 75% de los ojos tratados tras 24 semanas de seguimiento, mientras que en el segundo grupo el 67.7% de los ojos tratados consiguió una reabsorción completa del FSR tras 24 semanas de seguimiento ($p=0.639$).

4.3.3. Historia de recurrencias

Una característica común en los pacientes con CSC es la presencia de episodios recurrentes de FSR (219). En el presente estudio 81.4% de los pacientes había presentado previo inicio del tratamiento con LSU episodios recurrentes de presencia de FSR. Entre ellos se incluían todos los pacientes con CSCC bilateral (Figura 48).

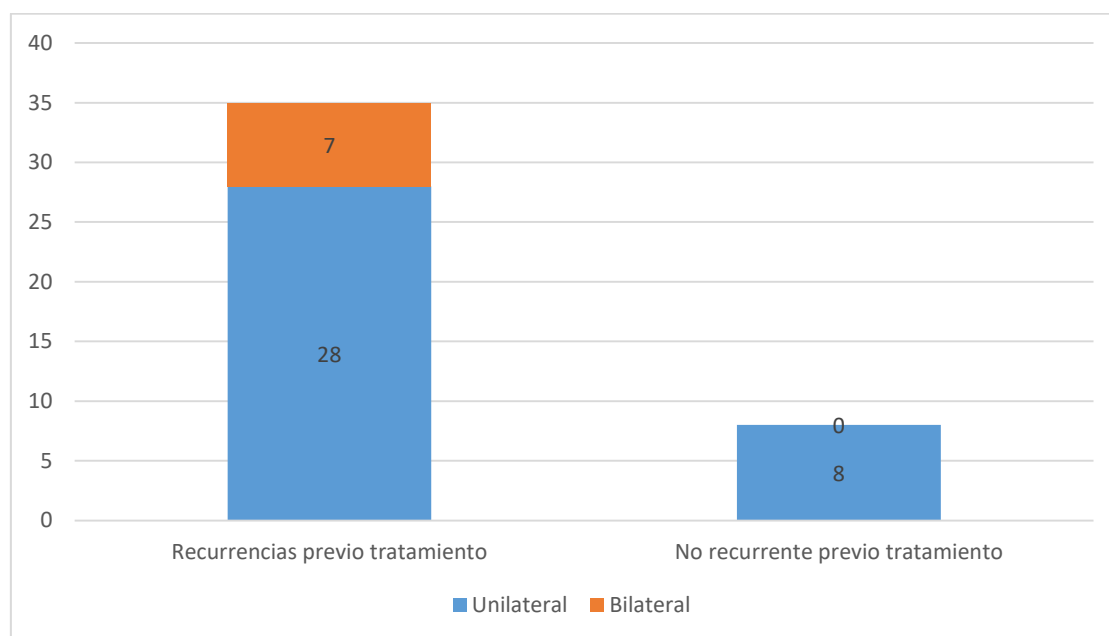


Figura 48. Ojos con episodios recurrentes tras el tratamiento con láser subumbral, diferenciando entre ojos con CSCC bilateral o unilateral.

4.3.4. Recurrencia tras tratamiento con láser subumbral

Por otra parte, se analizó la recurrencia de los episodios en cualquier grado tras el tratamiento con láser subumbral y se observó que aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban episodios recurrentes (58.1% de los ojos tratados). La mayoría de la muestra corresponde a pacientes varones (17, 73.9%, $p=0.2737$) con una media de edad de 58.2 ± 10.7 años. De estos pacientes, 5 (21.7%) pertenecía al grupo con episodios de duración ≤ 12 meses y 18 (72.3%) al de mayor duración ($p=0.3336$). La mayor parte de los pacientes (20, 87%, $p=0.3149$) había sufrido episodios recurrentes previamente al tratamiento con láser subumbral (Tabla 5).

	N (%)	Edad (años)*	Pacientes varones (%)	Recurrencia previa a LSU	Episodios de duración > 12 meses
Recurrente	23 (53.5%)	58.2 ± 10.7	17 (73.9%)	20 (87%)	18 (72.3%)
No recurrente	20 (46.5%)	51.3 ± 7.9	17 (85%)	15 (75%)	13 (65%)
Valor p	-	<0.05	0.3727	0.3149	0.3335

Tabla 5. Características de los pacientes con episodios recurrentes tras tratamiento con láser subumbral. *Media $\pm$ desviación estándar (DE).

De todos los pacientes con recurrencia tras el tratamiento, 5 de los ojos estudiados correspondían a pacientes con CSCC bilateral, consistentes en 2 pacientes con afectación de ambos ojos y 1 paciente con afectación de 1 único ojo (Figura 49).

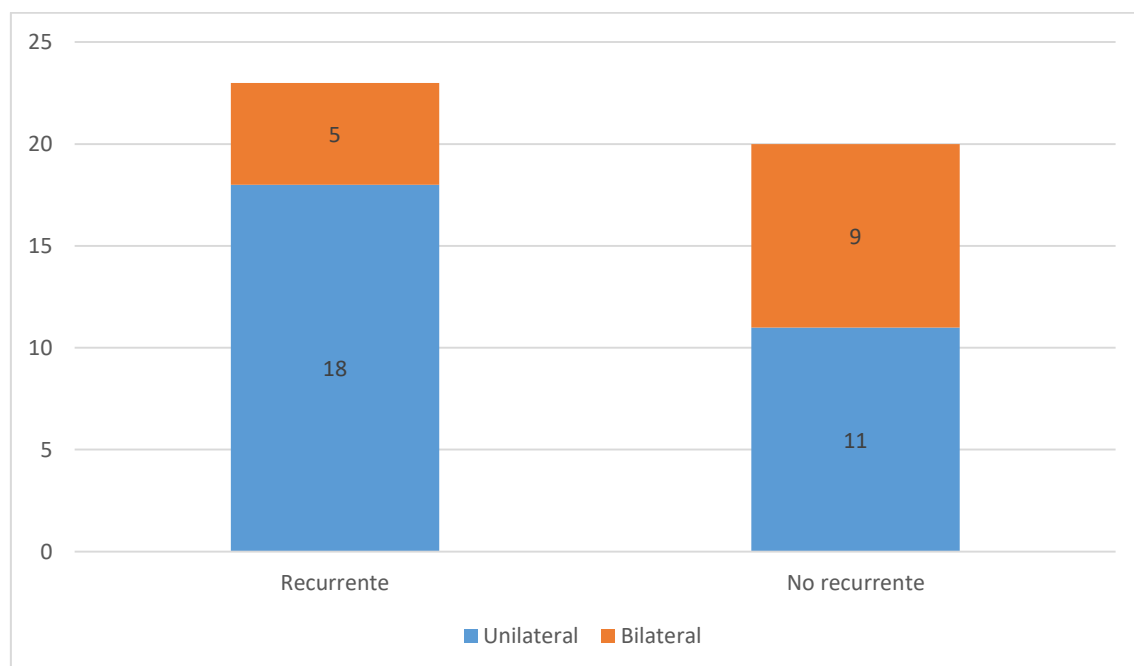


Figura 49. Ojos con episodios recurrentes tras el tratamiento con láser subumbral, diferenciando entre ojos con CSCC bilateral o unilateral.

En aquellos pacientes en los que se detectó una recurrencia se realizó tratamiento con LSU. El 41.9% de los pacientes recibió un único tratamiento con LSU, mientras que el 44.2% recibió 2 veces el tratamiento con láser subumbral y el 13.9% lo recibió en 3 ocasiones (Figura 50).

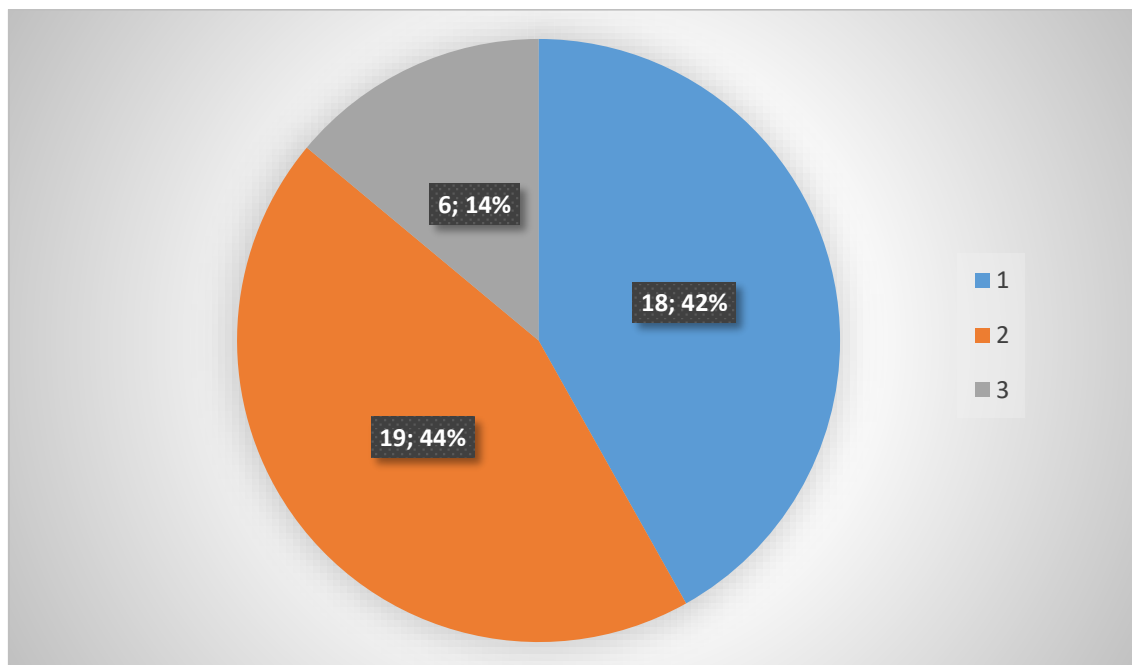


Figura 50. Número y porcentaje de pacientes que han recibido 1, 2 ó 3 tratamientos con LSU respectivamente.

4.4. Mejor agudeza visual corregida

Utilizando la escala decimal, el promedio de MAVC previo tratamiento con LSU fue de 0.4 ± 0.2 , que aumentó a 0.6 ± 0.2 a las 6 semanas ($p < 0.05$) tras el tratamiento y a 0.7 ± 0.2 tras 12 semanas ($p < 0.05$). En la semana 24 permaneció estable respecto a la semana 12, es decir, fue una media de 0.7 ± 0.2 ($p < 0.05$) (Tabla 6, Anexo 4 Tabla 3).

	Previo LSU	6 semanas	12 semanas	24 semanas
MAVC*	0.4 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
p	-	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$

Tabla 6. MAVC según visita de seguimiento. Valor p de significación estadística. *Media $\pm$ DE.

Tras el tratamiento con LSU, la MAVC mejoró en el 93% de los pacientes y se mantuvo estable en el 7%, mientras que no se mostró empeoramiento en ningún paciente.

4.5. Grupo control

El grupo control estuvo compuesto por el ojo no tratado de los 30 pacientes diagnosticados de CSCC unilateral, que consiste en el 81.1% de la muestra. La media de edad del grupo control fue de 55.3 ± 12.1 años, con un valor $p=0.9092$ respecto a la muestra principal del estudio. 21 de los pacientes del grupo control fueron varones (76.7%) y 9 mujeres, teniendo un valor $p=0.6022$ respecto a la muestra principal. 15 ojos fueron ojos derechos y 15 fueron izquierdos ($p=0.9221$) (Tabla 7).

	Edad (años)*	Varones (%)	Bilateral (%)
Muestra principal	55 ± 10.2	28 (75.5%)	7 (18.9%)
Grupo control	55.3 ± 12.1	21 (76.7%)	0 (0%)
Valor p	0.9092	0.6022	<0.05

Tabla 7. Características generales de la muestra principal y del grupo control. Las muestras son comparables en todas sus características excepto en la presencia de pacientes con CSCC bilateral. *Media $\pm$ DE.

En cuanto al análisis de la coroides y sus capas, se analizaron en el grupo control de la misma manera que en la muestra principal. En este caso no se hallaron diferencias significativamente estadísticas según la evolución (Tabla 8).

	Valor basal*	6 semanas*	p	12 semanas*	p	24 semanas*	p
GC	293 ± 85.2	275.3 ± 73.4	0.3923	273.7 ± 65	0.9291	241.2 ± 113.8	0.1731
Haller	250.6 ± 75.4	238.4 ± 67.8	0.5125	236.9 ± 62.4	0.4464	245.8 ± 61.2	0.7876
C-S	42.4 ± 19.8	36.8 ± 12.4	0.1944	36.7 ± 13.4	0.1968	34.4 ± 7.4	0.0571

Tabla 8. Valores medios de GC, capa de Haller y C-S del grupo control medidos en μm . *Media $\pm$ DE.

4.6. Coeficiente de correlación intraclase

Se realizó una comparación de las medidas de ambos oftalmólogos y se obtuvo un CCI de 0.99 con un intervalo de confianza al 95% de 0.99-1 ($p<0.05$). Esto significa que existe una alta correlación entre las medidas que fueron tomadas por dos oftalmólogos independientes.

4.7. Complicaciones derivadas del láser subumbral

Se preguntó a cada paciente por síntomas como la presencia de escotomas o metamorfopsias en cualquier momento tras el tratamiento y se revisaron cada una de las pruebas (fondo de ojo, TCO-SS, AF, AGF). Se buscaron alteraciones pigmentarias o arquitecturales compatibles con daño térmico en la retina externa, al igual que signos de NVC.

No se encontraron cambios relacionados con el láser o NVC en ninguna de las pruebas mencionadas (Figura 51-52).

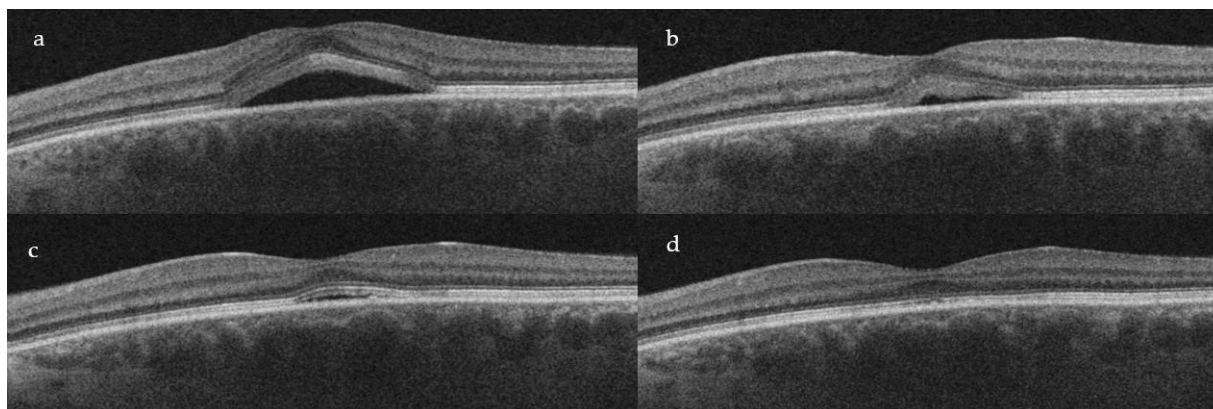


Figura 51. Evolución del paciente del estudio con imágenes de TCO-SS en la que no se aprecian cambios relacionados con el láser (o de cualquier tipo más allá de la resolución del FSR) o nueva aparición de NVC. Imagen tomada antes del tratamiento con LSU (a), a las 6 semanas (b), 12 semanas (c) y 24 semanas (d).



Figura 52. Evolución de un paciente del estudio con imágenes de AF. Imagen previo tratamiento con LSU (a), a las 6 semanas (b) y a las 24 semanas (c). En las imágenes b y c se puede apreciar discretos puntos hiperfluorescentes cercanos a la arcada supero-temporal debido al procedimiento de calibración previo al tratamiento con LSU. El área que comprende el DNS en la mácula central no muestra cambios inducidos por láser tras haber recibido un total de 460 impactos.

5. Discusión

5. Discusión

El tratamiento con LSU amarillo utilizando la técnica de preservación foveal ha arrojado resultados positivos para el tratamiento de la CSC crónica en la serie de casos presentada en este trabajo. Esta mejoría se ha demostrado tanto anatómicamente en la TCO-SS, en cuanto a la resolución del FSR y la restitución anatómica, como funcionalmente en la MAVC.

Por otro lado, se han obtenido datos coincidentes con la mayoría de los artículos en cuanto a la disminución del grosor total de la coroides tras el tratamiento de la CSC, que se ha descrito en varias ocasiones como un predictor de respuesta al tratamiento. Esta disminución del GC no se ha visto en el grupo control, lo que apoyaría la noción de que ésta es debida a la acción del láser.

Lo más novedoso de este trabajo es el estudio por separado del grosor de las capas coroides internas (coriocapilar y capa de Sattler) y externas (capa de Haller) tras el tratamiento con LSU, puesto que este detalle únicamente se ha estudiado tras el tratamiento con TFD y no con LSU. Los resultados obtenidos apoyan las últimas teorías fisiopatogénicas sobre la CSC que sitúan el origen de esta patología en una afectación de las capas internas, que han sido las que han presentado un mayor cambio tras el tratamiento con LSU en nuestros pacientes.

A continuación se desglosarán y analizarán los resultados obtenidos contrastándolos con lo que ya se ha publicado al respecto.

5.1. Efectividad del LSU

El LSU comenzó utilizándose como tratamiento del edema macular secundario a retinopatía diabética u oclusión venosa de la retina en 1997 (220) y no fue hasta el 2003 cuando se propuso por primera vez como tratamiento para la CSC por Bandello *et al.* (221). En este primer estudio se utilizó el LSU infrarrojo de 810 nm para el tratamiento de CSC idiopática en 5 ojos de 5 pacientes en quienes encontró una resolución completa del FSR en todos los casos al cabo de un mes sin evidencia de daños en la retina secundarios al láser, tanto inmediatamente como tras 6 meses de seguimiento.

Desde entonces, la efectividad del LSU se ha confirmado en varias publicaciones que han obtenido datos similares a nuestro estudio en cuanto a la tasa de mejoría de la enfermedad. En una serie de casos retrospectiva publicada en 2019 por Kim *et al.* de 27 pacientes con CSCC que habían recibido LSU se obtuvo una resolución completa del FSR en el 81.5% tras 3 años de seguimiento y la MAVC mejoró de forma estadísticamente significativa (222). En nuestro caso el tiempo de seguimiento fue inferior y a los 6 meses del tratamiento se obtuvo una resolución

completa del FSR del 69.8% de los pacientes, mientras que la disminución del FSR (resolución completa o parcial) fue del 95.4%. En otra serie de casos retrospectiva publicada en 2017 por Gawęcki *et al.* se realizó LSU a 51 ojos con CSCC y se obtuvo una resolución completa del FSR en 70.6% de los pacientes a los 2 meses del tratamiento con una mejoría estadísticamente significativa de la MAVC (223).

En la mayoría de los estudios en los que se analiza la efectividad de los diferentes tratamientos para la CSC (entre ellos el LSU y la TFD) se utiliza la reabsorción del FSR medida con TCO como el parámetro principal de respuesta anatómica al tratamiento y la MAVC como parámetro de respuesta funcional (177). En general, se utiliza el mismo método de medición del FSR que se ha utilizado en el presente estudio (217) midiendo la distancia entre la retina neurosensorial hasta el EPR (224).

En la última revisión de la literatura realizada sobre el LSU y publicada en 2023 por Iovino *et al.* (173) se comparan los estudios más relevantes realizados sobre el LSU hasta agosto del 2022 (Tabla 9). Esta revisión estudia la eficacia y la seguridad del LSU en el tratamiento del edema macular y de la CSC. Para la evaluación de la eficacia del LSU en la CSC se incluyeron 20 estudios siendo la mayoría series de casos, de los cuales 12 eran retrospectivos y 8 prospectivos.

Los estudios incluidos analizan principalmente 3 parámetros: el FSR, el grosor macular central y la MAVC. En todos los estudios se observa una disminución del FSR y del grosor macular central tras el tratamiento con LSU. En cuanto a la resolución completa de FSR, Altinel *et al.* (225) observan un 60.9% a los 12 meses, mientras que Ambiya *et al.* (226) describen una absorción completa del 60% de forma más precoz (a los 3 meses) que se mantiene hasta los 6 meses y Arsan *et al.* (227) consigue a los 3 meses una resolución completa en el 82.05% de los pacientes. En nuestro caso, se obtuvo una reabsorción completa del FSR del 32.6% de los pacientes a los 3 meses y del 69.8% a los 6 meses.

En cuanto a la MAVC, se observa una mejoría en todos los estudios, excepto en el de Altinel *et al.* (225) en el que no se aprecia una diferencia significativamente estadística al primer, tercer y sexto mes y sí se observa una mejoría con una $p < 0.05$ a los 12 meses de seguimiento. En nuestro caso se obtuvo una mejoría de la MAVC en todas las visitas de seguimiento.

References	Study	F-UP	No. eyes	BCVA	SRF reduction	CMT	Side effects ^a
Altinel et al. [75]	R	24MO	39	Stabilized	Yes	Decreased	None
Ambiya et al. [76]	P	6MO	10	Improved	Yes	Decreased	None
Arsan et al. [77]	P	17.82MO (SD $\pm$ 0.42)	39	Improved	–	Decreased	None
Chhablani et al. [78]	R	10MO (Range 5–36)	101	Improved	–	Decreased	None
Elhamid et al. [79]	P	6MO	15	Improved	–	Decreased	None
Gawecki et al. [80]	R	2MO	51 patients	Improved	Yes	Decreased	None
Gawecki et al. [81]	R	6MO	32 patients	Improved	Yes	Decreased	None
Isik et al. [82]	R	11.4MO (SD $\pm$ 8.5)	58	Improved	Yes	Decreased	None
Kim et al. [83]	R	3MO	10	Improved	–	Decreased	None
Kim et al. [84]	R	3.7YRS (SD $\pm$ 0.8)	27	Improved	Yes	Decreased	None
Kiraly et al. [85]	P	6MO	31 patients	–	Yes	Decreased	None
Long et al. [86]	R	6MO	34	Improved	–	Decreased	None
Prasuhn et al. [87]	P	1MO	27	Improved	Yes	Decreased	None
Scholz et al. [88]	R	5MO (SD $\pm$ 3.7)	38	Improved	Yes	Decreased	None
Schworm et al. [89]	P	6MO	42	Improved	Yes	Decreased	None
Uzlu et al. [90]	R	6MO	20	Improved	–	Decreased	None
Yadav et al. [91]	R	4W (Range 4–19)	15	Improved	Yes	Decreased	None
Zeng et al. [92]	R	3MO	58	–	Yes	–	None
Zhou et al. [93]	P	3MO	54	Improved	Yes	Decreased	None
Zhou et al. [94]	P	6MO	110 Patients	Improved	Yes	Decreased	None

P/R prospective/retrospective, *F-UP* follow-up, *No.* number, *MO* months, *W* weeks, *YRS* years, *BCVA* best-corrected visual acuity, *SRF* sub-retinal fluid, *CMT* central macular thickness, *SD* standard deviation

^aDevelopment of choroidal neovascularization, allergic reaction, laser scar, scotoma

Tabla 9. Cedida de Iovino et al. en la que se exponen los 20 estudios que utiliza para comparar la eficacia y seguridad del LSU (173).

Sin embargo, resulta difícil comparar directamente estos estudios puesto que difieren en gran medida en su diseño. Se realiza un seguimiento desigual y se describen diferentes criterios de inclusión y exclusión puesto que en algunos se incluye la CSC tanto crónica como aguda, mientras que en otros únicamente se incluye la variante crónica. Otros difieren en los parámetros del LSU utilizados, aunque se está avanzando hacia posiciones de consenso gracias a las recomendaciones de uso del LSU publicadas recientemente por LIGHT y SOLS comentadas en la introducción (181,182). La metodología del presente estudio se basa en las recomendaciones del SOLS (182).

Se han estudiado otros predictores de la eficacia del LSU; en 2022 Kiraly *et al.* (228) demostraron que la cantidad de FSR es un biomarcador importante para la predicción de la respuesta al tratamiento con LSU, puesto que observó una peor respuesta en los casos con mayor FSR. Sin embargo, en el mismo año, Zheng *et al.* (229) no encontraron evidencia para definir la cantidad de FSR como un factor predictor. En este trabajo se estudiaron 58 ojos de 58 pacientes que se habían sometido a LSU. Se dividieron en 2 grupos: 31 ojos consiguieron una reabsorción completa del FSR y 27 ojos tuvieron FSR persistente 3 meses tras el tratamiento con LSU. En ambos grupos se estudiaron factores como la edad y el sexo, la duración de los síntomas, la historia previa de recurrencias, la altura de FSR (medida en μm), las alteraciones en el EPR y el GC. Únicamente se encontraron 2 factores predictores de la respuesta al LSU; el GC basal del ojo afectado (OR = 1.01, IC del 95 %: 1.001–1.012, $p=0,019$) y las alteraciones presentes en el EPR o en la coroides interna (OR = 25.23, IC del 95 %: 2.89–220.28, $p=0,004$) se correlacionaban con una peor respuesta al LSU. Es decir, que los pacientes con una coroides más gruesa previa al LSU obtenían peores tasas de resolución del FSR, probablemente debido a una mayor actividad de la CSC en estos pacientes.

En cuanto a los cambios difusos en el EPR, éstos se observan habitualmente en pacientes con CSC crónica y severa e incluyen el DEP y la hipertrofia o atrofia del EPR (15). La atrofia difusa del EPR está posiblemente causada por FSR persistente, compresión de los vasos paquicoroides e isquemia de las capas internas de la coroides (84). La coriocapilar tiene una influencia directa sobre el EPR y su alteración puede llegar a producir isquemia y disfunción del mismo. Dado que el LSU fue diseñado para actuar principalmente sobre el EPR, sus alteraciones o las de las capas internas de la coroides podrían tener un impacto negativo sobre el efecto del tratamiento. Esto se evidencia en los resultados del estudio de Zheng *et al.*, en el que hubo una peor respuesta al LSU en los pacientes con alteraciones presentes en el EPR previas al tratamiento (229).

También se estudió el papel de los DEP en el estudio de Kiraly *et al.* mencionado previamente, concluyendo que la presencia de DEP de gran tamaño va asociada con una peor respuesta al LSU (228).

La conclusión que se extrae de todos estos estudios, e incluso de estudios realizados posteriormente que se expondrán en los siguientes epígrafes, es que el LSU es un tratamiento efectivo para la CSC y cuenta con un gran perfil de seguridad tanto a corto como a largo plazo. Además, se considera un tratamiento coste-efectivo y no invasivo (173).

5.2. LSU con técnica de preservación foveal

En cuanto a la realización del LSU se ha generalizado el uso de una técnica transfoveal, es decir, que la aplicación del láser se realiza en toda la superficie macular incluyendo la fovea. En general, ésta se ha descrito como una técnica segura cuando está realizada por expertos (182,230). En la revisión de Iovino *et al.* (173) mencionada previamente, de los 20 estudios incluidos que utilizan una técnica transfoveal no se evidenció daño retiniano secundario al láser en ninguno de ellos, al igual que en una revisión publicada en 2017 por Scholz *et al.* (177) en la que se incluyeron 18 artículos.

En el presente estudio se ha realizado el tratamiento del LSU con una técnica en la que se preservan las 500 μm que rodean la fovea, explicada con mayor detalle en el epígrafe 3.4, y los resultados que se han obtenido no parecen haberse visto afectados negativamente por ello. Esta técnica también ha arrojado resultados positivos en una publicación anterior realizada por nuestro grupo. En este caso, Filloy *et al.* hacen uso de los mismos parámetros del LSU que en este trabajo utilizando también la técnica de preservación foveal en 23 ojos de 19 pacientes afectados de edema macular secundario a retinopatía diabética y obtienen una resolución completa del edema macular en 56.5% de los pacientes y una disminución del grosor retiniano central estadísticamente significativo con estabilidad de la MAVC, datos comparables a los de estudios que emplean la técnica transfoveal para esta patología (216).

Otro estudio que ha utilizado una técnica en el que se evita el tratamiento central de la mácula en la CSC es el ensayo clínico PLACE (186), en el que se excluyen del tratamiento las 1000 μm centrales de la mácula y que se explicará con mayor detalle en el epígrafe siguiente. Sin embargo, existen diferencias importantes en cuanto a la aplicación del LSU entre nuestro estudio y este ensayo clínico. Por una parte, en el PLACE únicamente se realiza tratamiento de la zona en la que se evidencia una fuga por A-ICG, lo cual consiste en una muy pequeña área de tratamiento si se excluyen las 1000 μm centrales. En un comentario de Battaglia *et al.* que se le realizó al estudio PLACE se calculó que el área media expuesta al LSU era de 2.21 mm^2 (231). Si tenemos en cuenta que el diámetro medio de la mácula es de 5.5 mm (232), el área macular es habitualmente de 23.8 mm^2 , lo cual supone una muy pequeña porción tratada de la mácula.

En este mismo comentario de Battaglia *et al.* (231) se menciona que estos autores han utilizado también una técnica de preservación de las 100 μm centrales de la mácula en un grupo de 65 pacientes con CSCC con una buena tasa de resolución de FSR (69.2%) tras 3-6 meses de seguimiento.

Creemos que esta técnica puede ser de especial interés para los retinólogos que se inician en el uso del LSU debido a su mayor seguridad dado que, según la evidencia disponible, el principal peligro consiste en una falta de dominio de los parámetros láser que se relacionaría sobre todo con la inexperiencia del cirujano. Por ejemplo, en un estudio de Enríquez-Fuentes *et al.* (233) se describen 7 casos de hiperplasia del EPR secundario al LSU de una serie de 149 casos debido al uso de un exceso de energía (234).

5.3. LSU versus TFD

Actualmente, los dos tratamientos que han demostrado de forma más contundente su efectividad en el tratamiento de la CSC son la TFD con verteporfina y el LSU. Por este motivo, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de comparar ambos tratamientos, siendo los siguientes los más relevantes.

5.3.1. Estudio PLACE

El estudio PLACE (186,187,235) consiste en un ensayo clínico multicéntrico, no enmascarado, aleatorizado y controlado que se inició en 2013 con el objetivo de comparar la TFD a media dosis (3 mg/m²) con el LSU para el tratamiento de la CSCC en 179 pacientes.

En el estudio PLACE se utilizan 3 parámetros para demostrar la eficacia de los tratamientos: el porcentaje de pacientes con resolución completa del FSR, el aumento de la MAVC y la media de sensibilidad retiniana medida con microperimetría. A las 6 semanas tras el tratamiento el grupo tratado con TFD tuvo un 51.2% de resolución completa de FSR, que es superior al 13.8% que se obtuvo en el grupo tratado con LSU. A las 8 semanas tras el tratamiento esta tasa de resolución de FSR aumentó a 67.2% en el grupo de TFD y a 28.8% en el grupo del LSU, lo cual es claramente inferior a los resultados obtenidos en la mayoría de estudios que hemos expuesto previamente sobre la eficacia del LSU. Por ejemplo, en nuestro estudio a las 6 semanas se obtuvo casi el doble de pacientes con resolución completa del FSR (27.9%) que fue aumentando a 32.6% a las 12 semanas y a 69.8% a las 24 semanas.

En cuanto a la MAVC y a la sensibilidad retiniana también se obtuvo un resultado superior en el grupo tratado con TFD, aunque ninguno de estos 2 parámetros tuvo un resultado significativamente estadístico y en los resultados al cabo de un año apenas se notaron diferencias.

Los resultados de este estudio apoyan una mayor eficacia de la TFD, por lo que se ha utilizado de forma frecuente para determinar la superioridad de la misma sobre el LSU. Sin embargo, tanto su metodología como el análisis de los resultados ha sido objeto de una gran controversia. En especial, el hecho de que la administración del LSU no sigue unos parámetros aceptados por los expertos en el tratamiento (182).

Por un lado, se critica el hecho de que el seguimiento del LSU se haga a tan corto plazo. El estudio PLACE es uno de los pocos que únicamente evalúa los resultados del LSU a las 6 y 8 semanas del tratamiento. En general, los estudios realizan un análisis de los datos que como mínimo se alarga a 6 meses o 1 año tras el LSU, puesto que los resultados del LSU se aprecian tras un mayor seguimiento (180). En un ensayo clínico recientemente publicado por un grupo de Hong Kong que se ampliará con más detalle en el siguiente epígrafe se concluye que ambas terapias tienen una eficacia similar, pero que el LSU tarda más tiempo en realizar su efecto curativo (236). Puesto que con la TFD se obtuvo una resolución del FSR superior a la del LSU en el primer mes (24.2% en los pacientes con LSU y 58.8% en los de TFD), aunque en el seguimiento a los 12 meses no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (82.1% en LSU y al 90.9% en TFD).

Según la sección Métodos del estudio PLACE (235), el LSU fue dirigido al área hiperfluorescente detectada por la AGF y la A-ICG que se correspondía al punto de fuga y a la acumulación de FSR preservando un diámetro de 1000 μm alrededor de la fóvea sin tratar. Esto significa que en los ojos con FRS localizado inmediatamente debajo de la fóvea (que consiste en su localización más frecuente en los pacientes con CSC) únicamente se pudo tratar una zona muy restringida de la lesión (231).

Por otro lado, Battaglia *et al.* (231) critican el hecho de que el uso de LSU en el PLACE se basa en 2 estudios retrospectivos que utilizan protocolos muy diferentes en pacientes que tienen perfiles muy diferentes. Estos 2 estudios que toma como referencia fueron publicados en 2008 por Lanzetta *et al.* (237) y Chen *et al.* (238). Ambos hacen uso de un LSU con longitud de onda de 810 nm utilizando una técnica transfoveal, a diferencia del estudio PLACE que evita el tratamiento en las 1000 μm centrales. En el estudio PLACE se utilizan los mismos parámetros láser que el estudio de Lanzetta *et al.* pero utilizando una técnica de preservación foveal que no estaba descrita en dicho estudio (237). El segundo estudio tomado como referencia, publicado en 2008 por Chen *et al.*, solo incluye pacientes con un punto de fuga yuxtafoveal y en este caso también se realizó una técnica transfoveal (238).

Otra de las críticas recibidas tiene relación con los parámetros del LSU en el ensayo clínico PLACE, en el que se utilizó el láser diodo con una longitud de onda de 810 nm con una potencia de 1800

mW, un ciclo de trabajo del 5%, frecuencia de 500 Hz, tiempo de exposición de 0.2 segundos por impacto y un tamaño del *spot* de 125 μm . Se utilizó una media de 187 ± 209 *spots* con una potencia de 1739 ± 213 mW por paciente. En todos los casos se dejó una zona libre de impactos correspondiente a las 1000 μm de diámetro centradas en la fovea (186,235).

Luttrull y Sinclair recomiendan que al utilizar el LSU con longitud de onda de 810 nm se utilice también una potencia de 780-950 mW, un ciclo de trabajo del 5%, un tiempo de exposición de 0.3 segundos de duración y un tamaño de 125 μm del *spot*, realizando en todo caso un tratamiento transfoveal (239). Luttrull recalca que la deficiencia en el área tratada y la baja densidad de los impactos láser ha producido un infratratamiento en los pacientes del estudio PLACE, puesto que se administró aproximadamente el 10% del número promedio de impactos láser para el tamaño del *spot* aplicado. Para hacerse una mejor idea, en nuestro estudio hemos utilizado una media de 598.3 ± 233.1 *spots* (rango 270-1430) de un tamaño de 160 μm , lo cual supone una extensión de impactos claramente superior a los 187 ± 209 *spots* de 125 μm utilizados en el PLACE. Como se ha mencionado en el epígrafe anterior, si tenemos en cuenta el número y tamaño de los *spots* utilizado el área media expuesta al LSU en los pacientes del estudio PLACE fue de 2.21 mm^2 , lo cual supone una pequeña parte del área macular total (que es aproximadamente de 23.8 mm^2) (231).

Luttrull añade que los autores del estudio PLACE han cometido un error intentando aumentar la potencia del láser a un valor que duplica las recomendaciones de uso del LSU para compensar el bajo número de impactos de pequeño tamaño que se ha realizado, puesto que en el caso del LSU el hecho de aumentar la potencia del láser más allá del umbral de activación térmica de las HSP del EPR no aumenta su efectividad (240).

En conclusión, el estudio PLACE es uno de los pocos ensayos clínicos aleatorizados con los que se cuenta actualmente. Sin embargo, debido a una deficiencia en su diseño y sobre todo en la aplicación del LSU son muchos los autores que concluyen que no es un estudio que se pueda utilizar para demostrar la superioridad de la TFD sobre el LSU.

5.3.2. Estudio del grupo PACORES

El estudio realizado por el *Pan-American Collaborative Retinal Study Group* (PACORES) en 2018 consiste en un estudio comparativo multicéntrico y retrospectivo que cuenta con 159 ojos diagnosticados con CSCC: 92 ojos tratados con LSU y 67 ojos tratados con TFD a media dosis (3 mg/m^2) (180).

En este caso el objetivo principal a estudio fue el análisis de la MAVC medida con logMAR. En el grupo tratado con LSU se obtuvo una mejoría que fue estadísticamente significativa desde el primer mes hasta los 12 meses de seguimiento, en la que se mejoró de 0.41 ± 0.29 logMAR previo LSU hasta 0.21 ± 0.25 logMAR a los 12 meses. En el grupo tratado con TFD la mejoría en la MAVC no fue estadísticamente significativa.

En cuanto al resto de parámetros estudiados (GC, grosor central de la retina, persistencia de FSR) no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos. A los 12 meses, el grupo tratado con LSU había conseguido una resolución completa de FSR de 92.4% y el grupo con TFD de 95.5%, sin diferencias significativas entre los 2 grupos según lo mencionado.

En el estudio PACORES se utilizó un láser con una longitud de onda amarilla de 577 nm y una potencia de 320-669 mW utilizando calibración o *titration* al 50% de la misma, un ciclo de trabajo del 5%, una duración del pulso de 200 milisegundos y un tamaño del *spot* que varió entre 100-200 μm . Estos son los parámetros recomendados por SOLS en su guía terapéutica para LSU (182).

Las limitaciones de este estudio se basan principalmente en su diseño retrospectivo no aleatorizado. Además, existían diferencias en cuanto a la duración de síntomas previo al tratamiento que fue de 9.5 meses en el grupo tratado con LSU y de 15.8 meses en el de TFD. Esto está probablemente relacionado con el hecho de que en el grupo tratado con TFD no se mostrara una mejoría en la MAVC estadísticamente significativa, puesto que la cronicidad en la CSC puede producir daños irreversibles en el EPR que afectan a la MAVC.

5.3.3. Metaanálisis que comparan TFD con LSU

Los estudios PLACE y PACORES fueron incluidos, junto con otros estudios, en un metaanálisis publicado en 2021 que comparó el efecto terapéutico y la seguridad de la TFD y el LSU en el tratamiento de la CSCC (241). Los autores Wu *et al.* incluyen 4 ensayos clínicos (161,186,187,242), de los cuales 2 corresponden al ensayo clínico PLACE, y 5 estudios retrospectivos (180,187,243–245) (de los cuales uno es un análisis retrospectivo de los pacientes del PLACE y otro es el PACORES) con una fecha de publicación previa a agosto del 2020 que cuentan con un total de 790 ojos. En este metaanálisis se compararon la MAVC, la resolución completa de FSR, el grosor macular central y los efectos secundarios.

En cuanto a la MAVC, no se encontraron diferencias significativas entre los 2 tratamientos al mes y a los 3 meses de seguimiento. El LSU mostró una superioridad en cuanto a la mejoría de la MAVC medida en logMAR y ETDRS a los 6 meses que resultaba estadísticamente significativa.

El LSU también demostró ser superior a la TFD por tener menos efectos adversos, teniendo en cuenta que existe una baja incidencia de efectos adversos en ambos tratamientos.

Respecto a la variación del grosor coroides, la comparación entre estudios fue complicada puesto que 2 estudios la valoraban durante 1-2 meses, otros 2 estudios a los 3 y 6 meses y 2 estudios a los 6 meses. En total el GC fue valorado en 6 de los 9 estudios incluidos en el metaanálisis. En general, en ambos grupos el GC disminuyó de forma significativamente estadística a lo largo del seguimiento. Sin embargo, la TFD fue superior al LSU tras 1-2 meses a pesar de que no hubo diferencias entre ambos grupos durante el resto del periodo. Esto sucede de forma semejante en nuestro trabajo, puesto que a las 6 semanas de seguimiento no hubo diferencias significativas respecto a la disminución del GC (el GC basal pasó de $374.9 \pm 81.1 \mu\text{m}$ a $345.3 \pm 71.5 \mu\text{m}$ a las 6 semanas, $p=0.0566$), mientras que sí que las hubo a las 12 ($325.8 \pm 59.2 \mu\text{m}$, $p<0.05$) y 24 semanas ($280 \pm 114.6 \mu\text{m}$, $p<0.05$).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la resolución completa de FSR y el grosor macular central.

La conclusión de este metaanálisis es que ambos tratamientos son equivalentes e incluso resalta que el LSU podría considerarse como primera opción de tratamiento debido a su menor incidencia de efectos adversos y mayor comodidad para el paciente.

Otro metaanálisis ha sido publicado por You *et al.* en 2023 (246) en el que se compara la eficacia de la TFD, el LSU, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides y los anti-VEGF para el tratamiento de la CSCC (con episodios de más de 3 meses de duración). En él se analiza la reabsorción completa del FSR, la MAVC, el GC, el grosor macular central, las recurrencias y los efectos adversos.

Únicamente se incluyeron 3 ensayos clínicos en la comparación de la TFD con el LSU. En el estudio de Russo *et al.* de 2017 (247) se compara la TFD a media dosis con el LSU de 689 nm y se encuentra una mejoría significativa en todos los parámetros a estudio en ambas terapias, teniendo en cuenta que la reducción en el GC fue más rápida con la TFD que con el LSU. Ho *et al.* (242) encontró también una mejoría de todos los parámetros en ambos tratamientos, excepto que la tasa de resolución del FSR fue mayor en el grupo tratado con TFD. Por último, Kretz *et al.* (161) realizó una comparación de la TFD y el LSU con un grupo control y ambos tratamientos demostraron ser superiores a la observación.

5.3.4. Ensayo clínico Brelen *et al.*

Solo se ha realizado otro ensayo clínico adicional posterior a los 2 metaanálisis mencionados que compare estas 2 terapias para la CSC. Fue publicado en mayo del 2024 por Brelen *et al.*, un grupo de Hong Kong (236). Consiste en un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y con doble enmascaramiento que incluye 68 pacientes diagnosticados de CSCC en los que se comparan 33 pacientes que han recibido tratamiento con LSU y 34 pacientes con TFD. En el primer mes, se obtuvo una resolución completa del FSR en 24.2% de los pacientes con LSU y 58.8% en los de TFD. Estos porcentajes aumentaron al 82.1% en LSU y al 90.9% en TFD a los 12 meses de seguimiento. Los 2 grupos obtuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la MAVC y de la sensibilidad retiniana a los 12 meses. Sin embargo, no se pudieron demostrar diferencias entre ambos grupos por lo que no fue posible demostrar la superioridad de un tratamiento sobre el otro.

Este ensayo clínico concluye que los 2 tratamientos son opciones viables pudiendo obtener con la TFD una resolución del FSR más rápidamente que con el LSU. Sin embargo, aunque tiene el diseño de un ensayo clínico, todavía cuenta con un pequeño tamaño muestral.

En general, la gran mayoría de estudios obtienen la misma conclusión respecto a la eficacia del LSU comparado con la TFD y defienden que el LSU es una opción de primera línea válida para el tratamiento de la CSCC.

5.3.5. Diferencias entre TFD y LSU

Como hemos visto en epígrafes anteriores, la TFD y el LSU pueden considerarse tratamientos con una eficacia similar para el tratamiento de la CSC. Sin embargo, son tratamientos diferentes que cuentan con una serie de ventajas y desventajas que analizaremos a continuación.

Las ventajas potenciales del LSU frente a la TFD incluyen evitar los efectos secundarios asociados a la infusión de la TFD, facilitar el tratamiento de la CSC y reducir los costes implicados.

Aunque la TFD con verteporfina es relativamente segura puede producir efectos secundarios: los producidos por la infusión intravenosa de verteporfina (necrosis cutánea, fotosensibilidad en el, reacciones alérgicas, etc.) y los efectos secundarios oculares como isquemia de la coriocapilar por falta de perfusión coroidea (hasta en un 44% en la TFD estándar), atrofia del EPR en el 4% y NVC en 1.5% de los pacientes (248,249). En el metaanálisis de Wu *et al.* (241) mencionado previamente, que incluye 4 ensayos clínicos y 5 estudios retrospectivos, se describieron 2

pacientes con NVC tras el tratamiento con TFD con verteporfina a media dosis y 1 paciente con reacción alérgica moderada en 1 ojo (180,244).

También pueden ocurrir efectos secundarios con el LSU, sin embargo, son mucho menos frecuentes que en la TFD. En este mismo metaanálisis (241) se encuentra que los pacientes tratados con LSU tienen de forma estadísticamente significativa menos complicaciones que los tratados con LSU y ninguna complicación grave como las consistentes en una pérdida visual no asociada al LSU, cambios inespecíficos en el EPR típicos de la CSC e hipertrofia del EPR debido a una potencia excesiva del LSU (241). No se ha publicado todavía ningún caso de atrofia del EPR ni de NVC tras el tratamiento con LSU.

En cuanto al coste del tratamiento, éste es superior en la TFD con verteporfina que en el LSU. En un estudio realizado en España en 2006 por Muslera y Natal (250) se analizó el coste de la TFD con verteporfina. En este estudio se aprecia que la mayor parte del coste se debe a la verteporfina, que supone el 68% del coste de cada sesión, seguido de la amortización tanto del láser como de la bomba de infusión, que supone el 26% del coste total (Tabla 10).

Costes por concepto	Euros	%
1. Coste de personal	39,4	2
2. Coste de material	1.301,6	68
Material (inyección de verteporfina)	1.252,2	
Material necesario para la Angiografía	49,4	
3. Coste gestión del almacén	39,4	2
4. Coste de los equipos	505,0	26
Láser oftálmico	251,7	
Bomba de Infusión	253,3	
5. Costes generales	30,2	2
Mantenimiento, limpieza, agua, electricidad, seguridad, papeles	30,2	
Coste total de la sesión	1.915,7	100%

Tabla 10. Extraída del artículo de Muslera y Natal (250) en el que se muestra el coste por sesión de TFD con verteporfina en el Principado de Asturias

No se ha realizado todavía ningún trabajo que estudie el coste-efectividad del LSU. Sin embargo, se puede deducir que tendrá que ser necesariamente inferior al de la TFD, puesto que el coste consta de conceptos similares a excepción del medicamento verteporfina y de la bomba de infusión, que son los que suponen más de la mitad del coste de la sesión de TFD.

Es importante recordar que desde mayo del año 2020 se ha interrumpido el suministro de verteporfina (*Visudyne, Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Greifswald, Germany*) debido a una

reducción de la capacidad de manufacturación del único proveedor de verteporfina del mundo, una fábrica situada en Estados Unidos (251). Por este motivo, actualmente la Agencia Europea del Medicamento espera que la disponibilidad de verteporfina esté restringida hasta finales del año 2024 (252). Sin embargo, desde el año 2020 se ha retrasado año tras año esta fecha (252), de forma que previsiblemente este suministro seguirá limitado.

En cuanto a las desventajas que se asocian al LSU comparado con la TFD encontramos principalmente dos. Por un lado, el LSU se asocia a un mayor número de retratamientos. En el estudio de Altinel *et al.* publicado en 2021 (225) se calculó que el 82.6% de los pacientes tratados con LSU necesitaban de al menos otra sesión láser, siendo la media de sesiones de LSU de 2.48 ± 1.08 , mientras que solo un paciente necesitó retratamiento en el grupo de TFD con fluencia estándar (50 J/cm^2) y el 18.8% en el grupo de TFD con media fluencia (25 J/cm^2). En el estudio del grupo PACORES (180) el 17.4% de los pacientes tratados con LSU necesitó una media de 1.35 tratamientos (rango 1-4 sesiones), mientras que el 9% de los pacientes sometidos a TFD de media dosis precisaron una media de 1.1 retratamientos (rango 1-3 sesiones) ($p=0.0319$). En nuestro trabajo el 58.1% de los pacientes precisó un nuevo tratamiento con LSU (rango 1-3 sesiones).

Por otro lado, el tratamiento con LSU asocia una respuesta más tardía que la TFD, dado que varios estudios detectan una superioridad de la TFD en el primer mes de tratamiento, mientras que en el resto del seguimiento se ha demostrado una equiparabilidad entre ambos tratamientos. En el ensayo clínico de Brelen *et al.* (236) se obtuvo una resolución del FSR superior a la del LSU en el primer mes (24.2% en los pacientes con LSU y 58.8% en los de TFD), aunque en el seguimiento a los 12 meses no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (82.1% en LSU y al 90.9% en TFD). En el estudio de Altinel *et al.* (225) la tasa de resolución de FSR en el primer mes también fue significativamente inferior en el grupo tratado con LSU ($p<0.05$).

En conclusión, aunque la TFD con verteporfina es un tratamiento efectivo para la CSCC se hace necesaria la búsqueda de una alternativa que también sea efectiva y segura para continuar tratando esta enfermedad y el LSU parece cumplir esta función.

5.4. Cambios en la coroides tras LSU

5.4.1. Variación del grosor coroideo global

La CSC pertenece al espectro de enfermedades paquicoroideas, es decir, cuenta con una coroides engrosada. Por este motivo el GC ha sido ampliamente estudiado en la CSC y se utiliza en muchos estudios como un predictor de respuesta a los tratamientos existentes para esta patología (180,241). En el estudio de Zheng *et al.* (229), mencionado previamente, se encontró una correlación entre la disminución del GC 3 meses tras el tratamiento con LSU y una mejor respuesta al mismo. Esto podría deberse a una menor actividad de la enfermedad y a una mejora de la hiperpermeabilidad coroidea tras el tratamiento con LSU. Esto también se ha evidenciado en un estudio publicado en 2022 por Singh *et al.* (253), en el que se encontró que una disminución en el GC (al igual que en el grosor macular central y la altura de FSR) se correlacionaba con la respuesta al tratamiento con LSU.

En este sentido, nuestro estudio se muestra consistente con los resultados obtenidos hasta ahora, puesto que el GC ha disminuido progresivamente tras el tratamiento con LSU hasta el final del seguimiento. Esto se apoya también en el hecho de que no ha existido disminución del GC total ni de las capas coroideas en el grupo control, de forma que se asume que la disminución del grosor de la coroides ha sido debido al tratamiento con LSU y no al tiempo de seguimiento.

En un estudio realizado en 2018 por Arsan *et al.* (227) se estudiaron en 39 ojos de 39 pacientes con CSCC los cambios coroideos tras el LSU y se obtuvo una disminución en el GC desde $364 \mu\text{m}$ a $350 \mu\text{m}$ a los 3 meses y $342 \mu\text{m}$ a los 6 meses tras LSU ($p < 0.01$). Esto es parecido a los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde el GC pasa de $374.9 \pm 81.1 \mu\text{m}$ previo LSU a $325.8 \pm 59.2 \mu\text{m}$ a los 3 meses y a $280 \pm 114.6 \mu\text{m}$ a los 6 meses ($p < 0.05$).

En el ensayo clínico PLACE no se evaluaron los cambios coroideos producidos tras el tratamiento. En el estudio del grupo PACORES el GC disminuyó de forma estadísticamente significativa con el seguimiento. En el grupo tratado con LSU pasó de $410 \pm 90 \mu\text{m}$ previo tratamiento a $343 \pm 11 \mu\text{m}$ en 1 mes, $320 \pm 90 \mu\text{m}$ a los 3 meses, $302 \pm 80 \mu\text{m}$ a los 6 meses y $393 \pm 82 \mu\text{m}$ al año.

Este cambio en el GC se puede observar también en los pacientes sometidos a la TFD, como puede observarse en el estudio del grupo PACORES, donde el grupo tratado con TFD pasó de $421 \pm 110 \mu\text{m}$ a $261 \pm 110 \mu\text{m}$ en 1 mes, $274 \pm 111 \mu\text{m}$ en 3 meses, $277 \pm 96 \mu\text{m}$ en 6 meses y 335 ± 70 en 1 año (180). También se observa en el estudio de Flores-Moreno *et al.* (215), donde el GC global medio de 22 ojos de 22 pacientes pasa de $471.8 \pm 145.8 \mu\text{m}$ previo tratamiento a $441.1 \pm 150.7 \mu\text{m}$ a los 3 meses y $420.4 \pm 118.4 \mu\text{m}$ a los 6 meses ($p < 0.05$).

5.4.2. Variación diferenciada del grosor de las distintas capas coroides

Así como el GC ha sido ampliamente estudiado tras el tratamiento del LSU en la CSCC, no lo ha sido el análisis de las distintas capas que conforman la coroides: la coriocapilar, la capa de Sattler y la capa de Haller.

Los cambios observados en el presente estudio consisten en una disminución significativa en el complejo C-S, que disminuyó de 62.8 μm previo al tratamiento con LSU a 57.9 μm a las 6 semanas tras el tratamiento, 51.8 μm a las 12 semanas y a 34 μm a las 24 semanas. También se observó una reducción en el grosor de la capa de Haller, que pasó de 312.1 μm a 287.4 μm a las 6 semanas, 274 μm a las 12 semanas y a 246 μm a las 24 semanas tras el tratamiento. Esta disminución fue proporcionalmente de mayor grado en el complejo C-S que en la capa de Haller, lo cual se observa en la ratio de grosor medio entre la capa de Haller y el complejo C-S que fue de 5.5 antes del tratamiento con LSU y aumentó a 7.8 en la semana 12 ($p<0.05$). Este hecho podría reflejar el efecto del LSU en la vasculatura corioidea interna, lo que apoyaría aquellas teorías fisiopatogénicas que centran el origen de la CSC en la capa coriocapilar de la coroides expuestas en el epígrafe 1.3.1 (40–42).

Nuestro trabajo es el primero que estudia la variación de las capas coroides tras el tratamiento con LSU en CSCC. Existen también otros estudios que evalúan la variación de estas capas tras el tratamiento de la CSCC con TFD, de los cuales 2 obtienen una mayor disminución en la C-S comparado con la capa de Haller (215,254) y 2 obtienen un descenso equiparable en el grosor de ambas capas (255,256). Sin embargo, se trata de estudios con metodologías muy diferentes en cuanto a la medición de las subcapas coroides, por lo que no resultan comparables entre sí.

El más reciente de éstos y con una metodología similar a nuestro estudio es el de Flores-Moreno *et al.* (215), que también encuentra una mayor disminución en la C-S que en la capa de Haller. En éste se describe una disminución en la capa de Haller desde $358.4 \pm 122.6 \mu\text{m}$ previa TFD a $348.8 \pm 127.6 \mu\text{m}$ a los 3 meses ($p=0.483$) y $331.8 \pm 97.2 \mu\text{m}$ a los 6 meses ($p=0.055$) que no resulta significativamente estadística. En nuestro trabajo el adelgazamiento de la capa de Haller pasó de $312.1 \pm 71.3 \mu\text{m}$ a $274 \pm 55.1 \mu\text{m}$ a los 3 meses ($p<0.05$) y a $246 \pm 115.9 \mu\text{m}$ a los 6 meses ($p<0.05$), lo que corresponde con una reducción del 12.2% y 21.2% del grosor a los 3 y 6 meses respectivamente.

En cuanto a las capas coroides internas (C-S), en Flores-Moreno *et al.* pasaron de $114.3 \pm 27.8 \mu\text{m}$ a $92.4 \pm 27.9 \mu\text{m}$ a los 3 meses ($p<0.001$) y a $89.5 \pm 28.0 \mu\text{m}$ a los 6 meses ($p<0.001$). En nuestro trabajo la disminución del grosor de C-S también fue estadísticamente significativo pasando de $62.8 \pm 23.9 \mu\text{m}$ a $51.8 \pm 18.3 \mu\text{m}$ a los 3 meses ($p<0.05$) y $34 \pm 20.8 \mu\text{m}$ a los 6 meses

($p < 0.05$). Lo que en este caso corresponde a un adelgazamiento del 17.5% y del 45.9% del grosor de C-S a los 3 y 6 meses respectivamente. A pesar de que en nuestro caso la disminución del grosor se produjo en ambas capas, fue claramente superior en las capas internas de la coroides.

Este efecto que se produce en el complejo C-S tras la aplicación de los 2 tipos de tratamiento más eficaces para la CSC sugiere que el origen de la enfermedad podría localizarse, al menos parcialmente, en las capas coriocalilar y de Sattler. Esto reafirma la hipótesis de Gass, el primero en defender que la CSC podría originarse por una isquemia en la capa coriocalilar que produciría una hiperpermeabilidad secundaria de esta capa y conduciría a daño en el EPR y acúmulo de FSR (35). Además, apoya la propuesta en el estudio de Schubert *et al.* sobre la regulación de las células endoteliales de los capilares fenestrados de la coriocalilar. En él se concluye que la expresión de la CHD5 (la molécula que facilita la adhesión celular en el endotelio corioideo) disminuye en respuesta a los corticoesteroides, lo cual aumenta la permeabilidad de la vasculatura corioidea llevando a una fuga de fluido hacia la retina (49). Estos resultados podrían apoyar las teorías de Spaide *et al.* (55) sobre las anomalías en el flujo venoso que son las que podrían conducir a una dilatación de la capa de Haller y a una mayor compresión mecánica de las capas corioideas internas.

Son varios los trabajos que estudian la perfusión y el grosor de la capa coriocalilar en pacientes con CSC. En el estudio de Ho *et al.* (242) se identificaron áreas de déficit de flujo con sospecha de hiperfusión capilar en todos los casos de CSC al inicio del estudio y se observó una reducción gradual de este déficit de flujo tanto en pacientes sometidos a TFD como a LSU. De forma similar, Rochepeau *et al.* (257) encontraron áreas cuantificables con déficit de flujo coriocalilar acompañados de déficits microvasculares y Costanzo *et al.* (258) mostraron áreas oscuras en la coriocalilar de ojos con CSC en imágenes de angiografía con TCO.

Los resultados obtenidos en el presente estudio (la mayor disminución proporcional del grosor de C-S tras el tratamiento con LSU) podrían deberse a que el LSU promueve una restauración en la integridad de la función capilar vascular, lo que daría lugar a una disminución de la acumulación de líquido intersticial y un adelgazamiento secundario del grosor de la capa coriocalilar y de Sattler (259,260).

5.4.3. Método de medición de las capas corioideas

Para poder comparar los resultados obtenidos en cuanto al GC en los diferentes estudios es importante tener en cuenta el método de medición que se ha realizado en la coroides y en sus

distintas capas y el tipo de TCO empleado, siendo los dos más frecuentemente utilizados el TCO-SS o TCO-SD.

Por una parte, se ha estudiado en diferentes trabajos estos dos tipos de TCO. En los estudios de Copete *et al.* en 2013 (110) y de Adhi *et al.* en 2014 (111) se comparó la capacidad de ambos equipos en la medición del GC en sujetos sanos y se obtuvo un mejor resultado con la TCO-SS que con la TCO-SD. Además se ha estudiado por Ikuno *et al.* (261), Hirata *et al.* (262) y Ruiz-Moreno *et al.* (263) la reproducibilidad en las medidas del GC en adultos y niños sanos con el TCO-SS, obteniendo una muy buen resultado en los 3 estudios. En el estudio de Adhi *et al.* (111) el CCI fue de 0.98 (IC al 95% 0.93-0.99) para la TCO-SS ($p<0.0001$) lo cual es consistente con la obtenida en nuestro trabajo de 0.99 (IC al 95%: 0.99-1) ($p<0.05$).

Por otra parte, el método de medición del GC en la TCO se ha definido en varios artículos como la distancia perpendicular al EPR que se haya entre la porción externa del mismo y el borde interno de la esclera y ha sido utilizado en diferentes enfermedades coriorretinanas como CSC, DMAE, enfermedad de Stargardt, retinosis pigmentaria, retinopatía diabética y en individuos sanos (110,264–266).

En cuanto a la medición de las diferentes capas que componen la coroides, la mayoría de los estudios se basa en el método descrito en 2013 por Branchini *et al.* (7). Lo primero de lo que se percató es que no se pueden utilizar los estudios histológicos como referencia para la medición con TCO, puesto que el análisis histológico y los cambios *postmortem* de la coroides producen alteraciones en estas capas. Por ejemplo, en un estudio histológico realizado en 2002 se obtuvo un grosor de la capa de Haller que variaba de $28.2 \pm 11.2 \mu\text{m}$ a $37.1 \pm 12.5 \mu\text{m}$ en ojos sanos (267), que difiere del obtenido por TCO de $100 \mu\text{m}$ (rango 86-108) por Branchini *et al.* (7). Tampoco se pueden utilizar las técnicas de A-ICG ni la flujometría por láser *Doppler* que analizan el flujo de sangre coroideo, puesto que no proporcionan una información anatómica tridimensional de las capas vasculares de la coroides.

El método de Branchini *et al.* consiste en identificar los vasos coroides con un diámetro superior o igual a $100 \mu\text{m}$ ubicados adyacentes a la interfase coroideo-escleral y dibujar una línea perpendicular desde el punto más interno de los grandes vasos coroides hasta la interfase coroideo-escleral (marcado con una línea continua roja en la Figura 53) para obtener la capa de Haller. Para obtener las capas más internas de la coroides se resta el GC global a la capa de Haller. Este es el mismo método que se ha utilizado en el presente estudio.

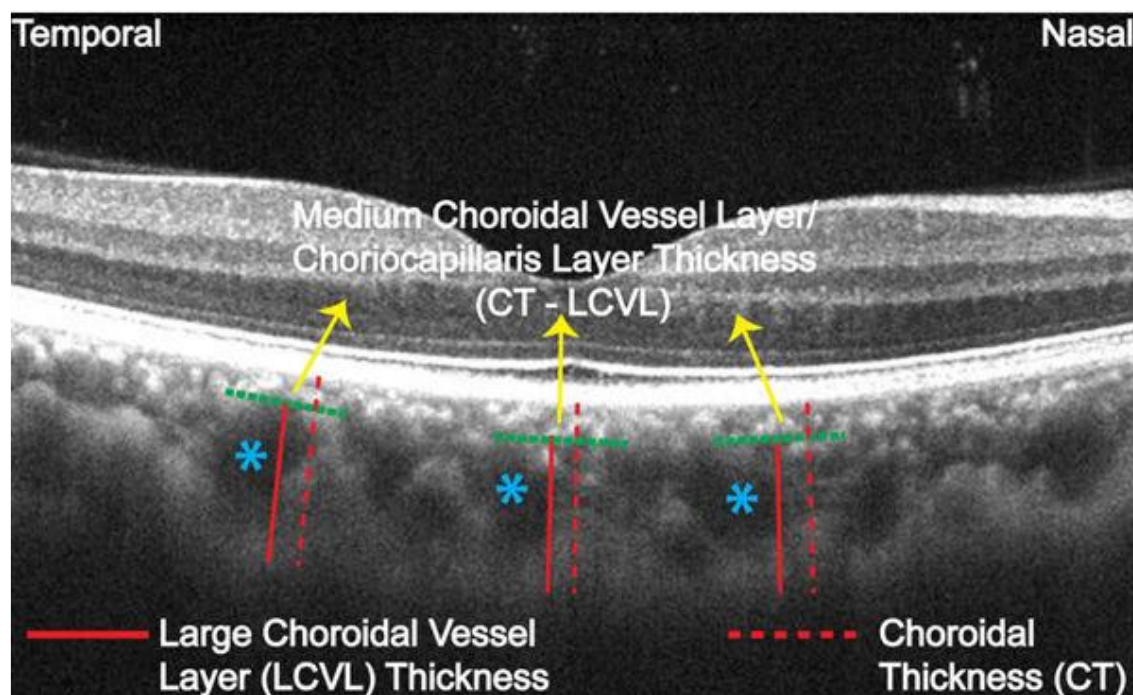


Figura 53. Ilustración del método utilizado para analizar la vasculatura corioidea obtenido de Branchini et al. (7) utilizando una imagen de TCO-SD de un ojo sano. Primero se realizan 3 mediciones del GC (marcado con una línea roja discontinua): subfoveal, 750 μ m nasal a la fovea y 750 μ m temporal a la fovea. A continuación se identifican (con un asterisco azul) los grandes vasos coroides y se realiza una medición desde el borde interno de la interfase corioideo-escleral hasta el punto más interno del gran vaso corioideo que se ha seleccionado.

En 2012 se describió por Zhang *et al.* otro método para la medición de las capas coroides que se realiza en base a un procesamiento complejo de las imágenes obtenidas de TCO-SD (268). Branchini *et al.* critican el hecho de que es un método difícilmente aplicable a la práctica clínica diaria, además de que se miden de forma conjunta las capas de vasos medianos y grandes de la coroides (es decir, las capas de Sattler y Haller respectivamente) (7).

5.5. Complicaciones del LSU

En nuestro estudio no se han hallado complicaciones secundarias al uso del LSU en pacientes con CSCC, lo que coincide con los hallazgos en la literatura (180,269).

Los efectos secundarios al LSU que se han descrito son los siguientes. En el ensayo clínico PLACE se reportó 1 paciente con disminución de MAVC. Sin embargo, se consideró que esta disminución de visión era secundaria al aumento de FSR independiente al LSU, por lo que no se incluyó como complicación del láser (186). En otro ensayo clínico realizado por Sun *et al.* se describieron cambios inespecíficos de despigmentación en el EPR en el 12% de los pacientes, pero se concluyó que estos son cambios típicos del curso normal de la CSC y tampoco se incluyeron como complicaciones (270). Por último, en un estudio observacional prospectivo que

incluía 149 ojos de 146 pacientes con CSCC se encontraron que 7 ojos desarrollaron hiperplasia del EPR tras el tratamiento con LSU, descrita como un material denso e hiperreflectivo en el EPR acompañado de pérdida visual (233). Chhablani *et al.* (234) respondieron a este artículo aduciendo que estos cambios son atribuibles al exceso de energía empleado con el láser en relación a la metodología empleada en ese estudio puesto que se aplicaron densidades de energía superiores a las habituales.

Así como el láser convencional produce daño inmediato y permanente en la retina y estructuras circundantes no se ha visto este tipo de alteraciones tras la aplicación correcta del LSU. Las quemaduras por láser convencional producen una pérdida del EPR y de las capas de fotorreceptores que se observan en la TCO como alteraciones en la capa elipsoide y cambios hiperreflectantes en la retina externa que corresponden a inflamación y proliferación glial (271). Se buscaron estos cambios en nuestros pacientes y no se encontró en ningún caso.

En cambio, el LSU trata el EPR de forma selectiva y no produce destrucción neurosensorial según estudios histopatológicos (272). Como se ha comentado en el epígrafe 1.3.1, en la CSC se produce una extravasación de factores proinflamatorios que causan la degradación de matriz extracelular y el adelgazamiento del tejido no vascularizado de la coroides (48). El LSU produce un efecto estimulante del metabolismo y regeneración tanto del EPR como de la retina que actúa mediante la liberación de factores de crecimiento, activación de las HSP y restauración de la barrera hemato-retinana externa (regulado por las células gliales) (164).

No se han descrito todavía en la literatura complicaciones secundarias al LSU como isquemia o infarto de la coriocapilar, NVC secundaria al láser ni atrofia del EPR, todas ellas complicaciones asociadas a la TFD. En conclusión, el tratamiento con LSU parece ser extremadamente seguro si se realiza con los parámetros láser adecuados.

5.6. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones que tiene este estudio es el diseño retrospectivo del mismo y el tamaño relativamente pequeño de la muestra, puesto que lo ideal es la realización de ensayos clínicos aleatorizados prospectivos con un gran tamaño muestral. En nuestro caso existía la dificultad para la realización de un ensayo clínico comparativo consistente en la indisponibilidad de tratamiento con TFD. Tanto el tratamiento con TFD como con LSU son superiores a la ausencia de tratamiento (139) y, debido a que en nuestro centro no hay disponibilidad de tratamiento

con TFD, el haber realizado este estudio con un grupo que no hubiera recibido tratamiento habría resultado éticamente incorrecto.

Respecto al tamaño muestral, nuestro estudio cuenta con el mismo o un número ligeramente superior de pacientes que la mayoría de las series de casos que estudian la efectividad del LSU en pacientes con CSC. En una revisión publicada en 2023 por Iovino *et al.* y mencionada previamente en el epígrafe 5.1.1 se analizan los 20 artículos más relevantes que estudian la efectividad del tratamiento con LSU en la CSC (Tabla 9). El tamaño muestral de los estudios incluidos es de 10-110 ojos (media 40.55, mediana 36). De estos estudios únicamente 6 tuvieron un tamaño muestral superior al nuestro (43 ojos) (173).

Otra limitación que tiene este estudio es el haber medido la MAVC en escala decimal utilizando los test de Snellen en lugar del logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR) o ETDRS, que han demostrado una mayor precisión en estudios clínicos (273). Los test de Snellen siguen siendo los más utilizados en la práctica clínica habitual (274) y son los que se utilizan actualmente en el centro en el que se realizó el estudio. Al tratarse de un estudio retrospectivo, las MAVC de cada paciente estaban ya medidas con este sistema, por lo que se decidió continuar con el mismo para no producir una mayor variación o cambio. Existen fórmulas y tablas de equivalencia para los que quieren convertir las MAVC obtenidas en escala decimal en logMAR o ETDRS. Sin embargo, la conversión de datos de Snellen a logMAR o ETDRS puede ser engañosa y se considera un factor de confusión (275).

Otro factor limitante es la relativa subjetividad en las medidas coroideas y del FSR, puesto que son medidas que tiene que realizar una persona de forma manual. Para intentar disminuir al máximo este posible error se han seguido 3 estrategias diferentes. Por una parte, se ha escogido el método de medición de la coroides y de sus diferentes capas más utilizado en la literatura por sus buenos resultados (el método de Branchini *et al.* mencionado en el epígrafe 5.4.3). Por otro lado, dos profesionales que realizaron todas las medidas lo hicieron de forma independiente y se vio una buena correlación entre las mismas. Por último, se realizaron las mismas medidas en un grupo control (ojos sin episodios previos de CSC y sin exposición al LSU) para verificar que los cambios coroideos eran debidos a la acción del láser y no a la evolución natural de la enfermedad.

Respecto a la toma de las medidas es un factor limitante el hecho de que no se hiciera de forma enmascarada puesto que uno de los 2 oftalmólogos era consciente de si la prueba era anterior o posterior al LSU y esto puede llevar a producir el sesgo del observador (276).

6. Conclusiones

6. Conclusiones

1. Existe una disminución en el GC global en los pacientes diagnosticados de CSCC que han sido sometidos a tratamiento con LSU.
2. Existe un adelgazamiento de las capas internas de la coroides (complejo C-S) tras el tratamiento con LSU en pacientes con CSCC.
3. Existe un adelgazamiento de las capas externas de la coroides tras el tratamiento con LSU en pacientes diagnosticados de CSCC.
4. Este adelgazamiento coroidal que sucede tanto de forma global como en las capas internas y externas se aprecia de forma más prominente en las capas internas (complejo C-S) que en las capas externas (capa de Haller).
5. El LSU resulta una terapia efectiva para el tratamiento de la variante crónica de la CSC en nuestro medio puesto que se han obtenido buenos resultados en cuanto a la reabsorción de FSR y disminución del GC tras el tratamiento al igual que una buena respuesta funcional al mismo (en cuanto a la MAVC), todo en consonancia con lo publicado.
6. La técnica de preservación foveal en el uso del LSU puede ser interesante para cirujanos noveles puesto que arroja resultados semejantes a las técnicas de LSU transfoveales.
7. La terapia con LSU tiene un gran perfil de seguridad en el tratamiento de la CSCC puesto que no se han detectado efectos secundarios al uso de láser.
8. No se han registrado cambios en el GC global ni en el diferenciado por capas en el grupo control consistente en los ojos adelfos no tratados con LSU de los pacientes incluidos en el estudio. Lo cual refuerza la noción de que la disminución del grosor de la coroides ha sido debido al tratamiento con LSU y no al tiempo de seguimiento de la CSC.
9. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con CSCC en nuestro medio han presentado recurrencias tras el tratamiento con LSU, las cuales se asocian en mayor medida a episodios de mayor duración.
10. En el tratamiento de la CSC con LSU suelen ser necesarias más de una sesión para lograr la reabsorción completa de FSR. En nuestro medio aproximadamente la mitad de los pacientes ha necesitado de 2 sesiones de LSU y la otra mitad únicamente de 1 sesión, siendo muy poco frecuente la necesidad de 3 sesiones.

Bibliografía

Bibliografía

1. Thébault S. Una luz frente a la pérdida de visión por diabetes. *Rev Digit Univ.* 3 de septiembre de 2018;19(5).
2. Naylor A, Hopkins A, Hudson N, Campbell M. Tight Junctions of the Outer Blood Retina Barrier. *Int J Mol Sci.* enero de 2020;21(1):211.
3. Jang HY, Cho CS, Shin YM, Kwak J, Sung YH, Kang BC, et al. Isolation and Characterization of the Primary Marmoset (*Callithrix jacchus*) Retinal Pigment Epithelial Cells. *Cells.* enero de 2023;12(12):1644.
4. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, Hernández C, Garcia-Ramírez M. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier. Implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:1-15.
5. Marmorstein AD, Finnemann SC, Bonilha VL, Rodriguez-Boulan E. Morphogenesis of the retinal pigment epithelium: toward understanding retinal degenerative diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 23 de octubre de 1998;857:1-12.
6. Provis JM, Hendrickson AE. The foveal avascular region of developing human retina. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. abril de 2008;126(4):507-11.
7. Branchini LA, Adhi M, Regatieri CV, Nandakumar N, Liu JJ, Laver N, et al. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* septiembre de 2013;120(9):1901-8.
8. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* marzo de 2010;29(2):144-68.
9. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. Pachychoroid: an inherited condition? *Retina Phila Pa.* enero de 2015;35(1):10-6.
10. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2009;148(3):445-50.
11. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa.* 2009;29(10):1469-73.
12. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mayo de 1994;35(6):2857-64.
13. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2009;147(5):811-5.
14. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* mayo de 2020;127(5):616-36.

15. Kaye R, Chandra S, Sheth J, Boon CJF, Sivaprasad S, Lotery A. Central serous chorioretinopathy: An update on risk factors, pathophysiology and imaging modalities. *Prog Retin Eye Res.* noviembre de 2020;79:100865.
16. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina Phila Pa.* marzo de 2016;36(3):499-516.
17. Ersoz MG, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Karacorlu M. Patient characteristics and risk factors for central serous chorioretinopathy: an analysis of 811 patients. *Br J Ophthalmol.* junio de 2019;103(6):725-9.
18. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye Lond Engl.* enero de 2019;33(1):14-33.
19. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook.* Saunders; 1971. 712 p.
20. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res.* noviembre de 2018;67:30-55.
21. Wajer SD, Taomoto M, McLeod DS, McCally RL, Nishiwaki H, Fabry ME, et al. Velocity measurements of normal and sickle red blood cells in the rat retinal and choroidal vasculatures. *Microvasc Res.* noviembre de 2000;60(3):281-93.
22. De Stefano ME, Mugnaini E. Fine structure of the choroidal coat of the avian eye. Vascularization, supporting tissue and innervation. *Anat Embryol (Berl).* mayo de 1997;195(5):393-418.
23. Bill A. Some aspects of the ocular circulation. Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* abril de 1985;26(4):410-24.
24. Krebs W, Krebs I. *Primate Retina and Choroid: Atlas of Fine Structure in Man and Monkey.* Springer Science & Business Media; 2012. 175 p.
25. Li XQ, Heegaard S, Kiilgaard JF, Munch IC, Larsen M. Enhanced-Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Human Choroid In Vivo Compared With Histology After Enucleation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de julio de 2016;57(9):371-6.
26. Xie R, Qiu B, Chhablani J, Zhang X. Evaluation of Choroidal Thickness Using Optical Coherent Tomography: A Review. *Front Med.* 2021;8:783519.
27. Roy R, Saurabh K, Vyas C, Deshmukh K, Sharma P, Chandrasekharan DP, et al. Choroidal Haller's and Sattler's Layers Thickness in Normal Indian Eyes. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(1):19-24.
28. Albrecht von Graefe. Ueber centrale recidivierende retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1866;12:211-5.
29. Horniker E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica. *Ann Ottalmol.* 1927;55:578-600, 830-40, 865-83.

30. Reiger H. Zur Atiologic der Retinitis exudative externa centralis. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1960;
31. Bettman JW. Allergic retinosis. Am J Ophthalmol. 1945;28:1323-8.
32. Hassan L, Carvalho C, Yannuzzi LA, Iida T, Negrão S. Central serous chorioretinopathy in a patient using methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or 'ecstasy'. Retina. 2001;21:559-61.
33. Yannuzzi LA. Type-A behaviour and central serous chorioretinopathy. Retina. 1987;7:111-30.
34. Klein B. Macular diseases: clinical manifestations. Central serous retinopathy and chorioretinopathy. Trans Am Acad Ophthalmol Otorinolaryngol. 1965;69:614-20.
35. John Donald Gass. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol. 1967;63(3):1-139.
36. Maumenee AE. Symposium on macular diseases: clinical manifestations. Trans Am Acad Ophthalmol Otorinolaryngol. 1965;69:605-13.
37. Gass JD. Specific diseases causing disciform macular detachment. 1997;1:52-70.
38. Guyer DR, Puliafito CA, Monés JM, Friedman E, Chang W, Verdooner SR. Digital indocyanine-green angiography in chorioretinal disorders. Ophthalmology. febrero de 1992;99(2):287-91.
39. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlock D. Digital Indocyanine Green Videoangiography of Central Serous Chorioretinopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1 de agosto de 1994;112(8):1057-62.
40. Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T, Sugawara R, Fukui K, Ishiko S, et al. Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol. junio de 2003;87(6):709-12.
41. Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T. Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. Int Ophthalmol. abril de 1986;9(1):37-41.
42. Prünte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol. enero de 1996;121(1):26-34.
43. Saito M, Saito W, Hashimoto Y, Yoshizawa C, Fujiya A, Noda K, et al. Macular choroidal blood flow velocity decreases with regression of acute central serous chorioretinopathy. Br J Ophthalmol. junio de 2013;97(6):775-80.
44. Saito M, Saito W, Hirooka K, Hashimoto Y, Mori S, Noda K, et al. Pulse Waveform Changes in Macular Choroidal Hemodynamics With Regression of Acute Central Serous Chorioretinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. octubre de 2015;56(11):6515-22.
45. Patwardhan JR, Gadgil RK, Pandit YK, Velankar BB. Comparative histopathological study of arteriosclerosis of the retina, the brain and the circle of Willis. J All India Ophthalmol Soc. diciembre de 1970;18(4):155-61.

46. Iijima H, Iida T, Murayama K, Imai M, Gohdo T. Plasminogen activator inhibitor 1 in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. abril de 1999;127(4):477-8.
47. Hayreh SS. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye Lond Engl*. 1990;4 (Pt 2):273-89.
48. Lee M, Lee H, Kim HC, Chung H. Changes in Stromal and Luminal Areas of the Choroid in Pachychoroid Diseases: Insights Into the Pathophysiology of Pachychoroid Diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de octubre de 2018;59(12):4896-908.
49. Schubert C, Pryds A, Zeng S, Xie Y, Freund KB, Spaide RF, et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat*. julio de 2014;35(7):859-67.
50. Spaide RF. The Ambiguity of Pachychoroid. *Retina Phila Pa*. 1 de febrero de 2021;41(2):231-7.
51. Spaide RF, Ledesma-Gil G. Choriocapillaris vascular parameters in normal eyes and those with pachychoroid with and without disease. *Retina Phila Pa*. 1 de abril de 2021;41(4):679-85.
52. Fung AT, Yang Y, Kam AW. Central serous chorioretinopathy: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. abril de 2023;51(3):243-70.
53. Matsumoto H, Hoshino J, Mukai R, Nakamura K, Kikuchi Y, Kishi S, et al. Vortex Vein Anastomosis at the Watershed in Pachychoroid Spectrum Diseases. *Ophthalmol Retina*. septiembre de 2020;4(9):938-45.
54. Wang Z, Xin Z, Yang J, Lu H, Wang H, Zhu L. Choriocapillaris Ischemia at the Leakage Point of Patients With Acute Central Serous Chorioretinopathy. *Front Med*. 2021;8:675876.
55. Spaide RF, Ledesma-Gil G, Gemmy Cheung CM. Intervortex venous anastomosis in pachychoroid-related disorders. *Retina Phila Pa*. 1 de mayo de 2021;41(5):997-1004.
56. Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H, Kishi S, Boon CJF, van Dijk EHC, et al. Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. *Prog Retin Eye Res*. enero de 2022;86:100973.
57. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. marzo de 2018;63:20-68.
58. Lee YJ, Lee YJ, Lee JY, Lee S. A pilot study of scleral thickness in central serous chorioretinopathy using anterior segment optical coherence tomography. *Sci Rep*. 12 de marzo de 2021;11(1):5872.
59. Fernández-Vigo JI, Moreno-Morillo FJ, Shi H, Ly-Yang F, Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, et al. Assessment of the anterior scleral thickness in central serous chorioretinopathy patients by optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol*. noviembre de 2021;65(6):769-76.
60. Imanaga N, Terao N, Nakamine S, Tamashiro T, Wakugawa S, Sawaguchi K, et al. Scleral Thickness in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*. marzo de 2021;5(3):285-91.

61. Sawaguchi S, Terao N, Imanaga N, Wakugawa S, Tamashiro T, Yamauchi Y, et al. Scleral Thickness in Steroid-Induced Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Sci.* 8 de febrero de 2022;2(2):100124.
62. Imanaga N, Terao N, Sonoda S, Sawaguchi S, Yamauchi Y, Sakamoto T, et al. Relationship Between Scleral Thickness and Choroidal Structure in Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 20 de enero de 2023;64(1):16.
63. Gupta P, Gupta V, Dogra MR, Singh R, Gupta A. Morphological changes in the retinal pigment epithelium on spectral-domain OCT in the unaffected eyes with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol.* abril de 2010;30(2):175-81.
64. Marmor MF. New hypotheses on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1988;226(6):548-52.
65. Ten Berge JCEM, van Dijk EHC, Schreurs MWJ, Vermeer J, Boon CJF, Rothova A. Antiretinal antibodies in central serous chorioretinopathy: prevalence and clinical implications. *Acta Ophthalmol (Copenh).* febrero de 2018;96(1):56-62.
66. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, Chou P, Chung CM, Chan WL, et al. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina Phila Pa.* septiembre de 2014;34(9):1867-74.
67. Khairallah M, Kahloun R, Tugal-Tutkun I. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* abril de 2012;20(2):76-85.
68. Wakakura M, Ishikawa S. Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol.* mayo de 1984;68(5):329-31.
69. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, Sjaarda RN, Elliott D. Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids. *Ophthalmology.* octubre de 1997;104(10):1653-60.
70. Haimovici R, Rumelt S, Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* abril de 2003;110(4):698-703.
71. Zhao M, Bousquet E, Valamanesh F, Farman N, Jeanny JC, Jaisser F, et al. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 11 de agosto de 2011;52(9):6340-7.
72. Zhao M, Célrier I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, Savoldelli M, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest.* julio de 2012;122(7):2672-9.
73. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology.* enero de 2008;115(1):169-73.
74. Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long-term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1 de noviembre de 1984;68(11):815-20.

75. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye*. diciembre de 2010;24(12):1743-56.
76. Singh SR, Matet A, van Dijk EHC, Daruich A, Fauser S, Yzer S, et al. Discrepancy in current central serous chorioretinopathy classification. *Br J Ophthalmol*. junio de 2019;103(6):737-42.
77. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. febrero de 2010;149(2):307-315.e2.
78. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. septiembre de 2015;48:82-118.
79. Shin JY, Woo SJ, Yu HG, Park KH. Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. enero de 2011;31(1):119-26.
80. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*. marzo de 2010;149(3):361-3.
81. Mehta PH, Meyerle C, Sivaprasad S, Boon C, Chhablani J. Preferred practice pattern in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. mayo de 2017;101(5):587-90.
82. Daruich A, Matet A, Marchionno L, De Azevedo JD, Ambresin A, Mantel I, et al. Acute central serous chorioretinopathy: Factors Influencing Episode Duration. *Retina Phila Pa*. octubre de 2017;37(10):1905-15.
83. Baran NV, Gürlü VP, Esgin H. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. agosto de 2005;33(4):369-72.
84. Chhablani J, Cohen FB, Central Serous Chorioretinopathy International Group. Multimodal Imaging-Based Central Serous Chorioretinopathy Classification. *Ophthalmol Retina*. noviembre de 2020;4(11):1043-6.
85. Breukink MB, Dingemans AJ, den Hollander AI, Keunen JE, MacLaren RE, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2017;11:39-46.
86. Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR, Gupta K. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1992;2(3):103-14.
87. Uyama M, Matsunaga H, Matsubara T, Fukushima I, Takahashi K, Nishimura T. Indocyanine green angiography and pathophysiology of multifocal posterior pigment epitheliopathy. *Retina Phila Pa*. 1999;19(1):12-21.
88. Haimovici R, Koh S, Gagnon DR, Lehrfeld T, Wellik S, Central Serous Chorioretinopathy Case-Control Study Group. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology*. febrero de 2004;111(2):244-9.

89. Subhi Y, Windfeld-Mathiasen J, Horwitz A, Horwitz H. Risk of Central Serous Chorioretinopathy in Male Androgen Abusers. *Ophthalmol Ther.* abril de 2023;12(2):1073-80.
90. Zhou M, Bakri SJ, Pershing S. Risk factors for incident central serous retinopathy: case-control analysis of a US national managed care population. *Br J Ophthalmol.* diciembre de 2019;103(12):1784-8.
91. Williams RB, Lane JD, Kuhn CM, Melosh W, White AD, Schanberg SM. Type A behavior and elevated physiological and neuroendocrine responses to cognitive tasks. *Science.* 29 de octubre de 1982;218(4571):483-5.
92. Bousquet E, Dhundass M, Lehmann M, Rothschild PR, Bayon V, Leger D, et al. Shift Work: A Risk Factor for Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2016;165:23-8.
93. Ji Y, Li M, Zhang X, Peng Y, Wen F. Poor Sleep Quality Is the Risk Factor for Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol.* 2018;2018:9450297.
94. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(4):219-38.
95. Pole C, Gaw stephanie SL, Tsui irena I. Utility of optical coherence tomography angiography in pregnancy-associated central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 22 de octubre de 2020;20:100979.
96. Yu J, Li L, Jiang C, Chang Q, Xu G. Clinical Characteristics of Pregnancy-Associated Central Serous Chorioretinopathy in the Chinese Population. *J Ophthalmol.* 16 de diciembre de 2021;2021:5580075.
97. Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye Lond Engl.* febrero de 2016;30(2):202-10.
98. Savastano MC, Rispoli M, Lumbroso B. The incidence of neovascularization in central serous chorioretinopathy by optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa.* febrero de 2021;41(2):302.
99. Mrejen S, Balaratnasingam C, Kaden TR, Bottini A, Dansingani K, Bhavsar KV, et al. Long-term Visual Outcomes and Causes of Vision Loss in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology.* abril de 2019;126(4):576-88.
100. Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* octubre de 2012;32(9):1829-37.
101. Ho M, Li G, Mak A, Ng D, Lu L, Lai F. Applications of Multimodal Imaging in Central Serous Chorioretinopathy Evaluation. *J Ophthalmol.* 2021;2021:9929864.
102. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 15 de julio de 1993;116(1):113-4.
103. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 22 de noviembre de 1991;254(5035):1178-81.

104. Wojtkowski M. High-speed optical coherence tomography: basics and applications. *Appl Opt*. 1 de junio de 2010;49(16):D30-61.
105. Fujimoto JG, Drexler W, Schuman JS, Hitzenberger CK. Optical Coherence Tomography (OCT) in ophthalmology: introduction. *Opt Express*. 2 de marzo de 2009;17(5):3978-9.
106. Choma M, Sarunic M, Yang C, Izatt J. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 8 de septiembre de 2003;11(18):2183-9.
107. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced visualization of the choroido-scleral interface using swept-source OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(6 Suppl):S40-42.
108. Ohno-Matsui K, Akiba M, Ishibashi T, Moriyama M. Observations of vascular structures within and posterior to sclera in eyes with pathologic myopia by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 19 de octubre de 2012;53(11):7290-8.
109. Filloy A, Caminal JM, Arias L, Jordán S, Català J. Swept source optical coherence tomography imaging of a series of choroidal tumours. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. junio de 2015;50(3):242-8.
110. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. marzo de 2014;98(3):334-8.
111. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Lu CD, Mohler KJ, et al. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. junio de 2014;157(6):1272-1281.e1.
112. Mudvari SS, Goff MJ, Fu AD, McDonald HR, Johnson RN, Ai E, et al. The natural history of pigment epithelial detachment associated with central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. 2007;27(9):1168-73.
113. Yang L, Jonas JB, Wei W. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 12 de julio de 2013;54(7):4659-65.
114. Chhablani J, Mandadi SKR. Commentary: Double-layer sign" on spectral domain optical coherence tomography in pachychoroid spectrum disease. *Indian J Ophthalmol*. enero de 2019;67(1):171.
115. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina Phila Pa*. septiembre de 2011;31(8):1609-19.
116. María Carmen López Quero. Coriorretinopatía serosa central. 2016. 1(075):1-28.
117. Shanmugam MP, Bhende M. Retinal pigment epithelial tears associated with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol*. diciembre de 2000;48(4):315-7.
118. Roberts P, Baumann B, Lammer J, Gerendas B, Kroisamer J, Bühl W, et al. Retinal Pigment Epithelial Features in Central Serous Chorioretinopathy Identified by Polarization-

- Sensitive Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 5 de abril de 2016;57(4):1595-603.
119. Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrao S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. febrero de 2003;23(1):1-7; quiz 137-8.
 120. Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cicinelli S. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. 2008;28(7):1008-12.
 121. Fujita A, Aoyama Y, Tsuneyoshi S, Sugiura A, Azuma K, Asano-Shimizu K, et al. Association between visual function and the integrity of residual ellipsoid zone in resolved central serous chorioretinopathy. *Sci Rep*. 27 de agosto de 2019;9(1):12433.
 122. Hasegawa T, Okamoto M, Masuda N, Ueda T, Ogata N. Relationship between foveal microstructures and visual outcomes in eyes with resolved central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. marzo de 2015;253(3):343-50.
 123. Sepah YJ, Akhtar A, Sadiq MA, Hafeez Y, Nasir H, Perez B, et al. Fundus autofluorescence imaging: Fundamentals and clinical relevance. *Saudi J Ophthalmol*. abril de 2014;28(2):111-6.
 124. Imamura Y, Fujiwara T, Spaide RF. Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. abril de 2011;118(4):700-5.
 125. Spaide RF, Klancnik JM. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. mayo de 2005;112(5):825-33.
 126. Dorey CK, Wu G, Ebenstein D, Garsd A, Weiter JJ. Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. agosto de 1989;30(8):1691-9.
 127. Lee WJ, Lee JH, Lee BR. Fundus autofluorescence imaging patterns in central serous chorioretinopathy according to chronicity. *Eye Lond Engl*. octubre de 2016;30(10):1336-42.
 128. Han J, Cho NS, Kim K, Kim ES, Kim DG, Kim JM, et al. Fundus autofluorescence patterns in central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. julio de 2020;40(7):1387-94.
 129. Santana Alas ER, Arencibia González DB, Gonzales Díaz R, Garcés Fernández A, Lapido Polanco S, Velázquez Villares Y. Autofluorescencia de fondo en pacientes con coriorretinopatía serosa central. *Rev Cuba Oftalmol*. 2010;23:770-80.
 130. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. julio de 1961;24:82-6.
 131. O'goshi K ichiro, Serup J. Safety of sodium fluorescein for in vivo study of skin. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI*. agosto de 2006;12(3):155-61.
 132. Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol*. agosto de 1966;50(8):441-53.

133. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünke C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. marzo de 2008;86(2):126-45.
134. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*. mayo de 2011;151(5):745-751.e1.
135. Spaide RF, Hall L, Haas A, Campeas L, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. 1996;16(3):203-13.
136. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DLL, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina Phila Pa*. junio de 2003;23(3):288-98.
137. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, Scassellati-Sforzolini B, Guyer DR, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. abril de 2000;107(4):767-77.
138. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakagawa S, et al. Punctate hyperfluorescent spots associated with central serous chorioretinopathy as seen on indocyanine green angiography. *Retina Phila Pa*. mayo de 2010;30(5):801-9.
139. Feenstra HMA, van Dijk EHC, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TYY, Koizumi H, et al. Central serous chorioretinopathy: An evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2024;101:101236.
140. Koh AHC, Expert PCV Panel, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina Phila Pa*. abril de 2013;33(4):686-716.
141. Arrigo A, Bordato A, Aragona E, Amato A, Viganò C, Bandello F, et al. Macular neovascularization in AMD, CSC and best vitelliform macular dystrophy: quantitative OCTA detects distinct clinical entities. *Eye Lond Engl*. diciembre de 2021;35(12):3266-76.
142. Meng Y, Long K, Chen J, Luo J. Effect of High Myopia on Delayed Absorption of Subretinal Fluid after Scleral Buckling Surgery. *J Clin Med*. 5 de julio de 2022;11(13):3906.
143. Mathan J, Odisho R, Karapanos L, Chiu ZK. Choroidal Rupture in the Setting of Multi-Trauma. *Open Access Emerg Med OAEM*. 2023;15:61-2.
144. Lima de Carvalho JR, Paavo M, Chen L, Chiang J, Tsang SH, Sparrow JR. Multimodal Imaging in Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de mayo de 2019;60(6):2012-22.
145. Lima LH, Laud K, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF. Acquired vitelliform lesion associated with large drusen. *Retina Phila Pa*. abril de 2012;32(4):647-51.
146. Jain N, Johnson MW. Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies. *Am J Ophthalmol*. septiembre de 2014;158(3):423-35.
147. van Dijk EHC, Boon CJF. Serosus business: Delineating the broad spectrum of diseases with subretinal fluid in the macula. *Prog Retin Eye Res*. septiembre de 2021;84:100955.

148. Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, Haouchine B, Puech M, Cohen SY, et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2008;145(5):909-14.
149. Caillaux V, Gaucher D, Gualino V, Massin P, Tadayoni R, Gaudric A. Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment. *Am J Ophthalmol.* noviembre de 2013;156(5):958-967.e1.
150. Viola F, Dell'Arti L, Benatti E, Invernizzi A, Mapelli C, Ferrari F, et al. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes: a longitudinal study. *Am J Ophthalmol.* enero de 2015;159(1):44-52.
151. Burke TR, Wu AD, Shen Y, Rajendram R. Longitudinal follow-up of dome-shaped macula. *Eye Lond Engl.* octubre de 2020;34(10):1903-8.
152. Heimann H, Jmor F, Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye.* febrero de 2013;27(2):208-16.
153. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Cater J, Demirci H. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology.* diciembre de 2001;108(12):2237-48.
154. Fasolino G, Awada G, Moschetta L, Koulalis JS, Neyns B, Verhelst B, et al. Assessment of Retinal Pigment Epithelium Alterations and Chorioretinal Vascular Network Analyses in Patients under Treatment with BRAF/MEK Inhibitor for Different Malignancies: A Pilot Study. *J Clin Med.* 3 de febrero de 2023;12(3):1214.
155. Miyakubo T, Mukai R, Nakamura K, Matsumoto H, Akiyama H. A Case Of Ipilimumab-Induced Unusual Serous Retinal Detachment In Bilateral Eyes. *Int Med Case Rep J.* 19 de noviembre de 2019;12:355-61.
156. Rewbury R, Hughes E, Purbrick R, Prior S, Baron M. Poppers: legal highs with questionable contents? A case series of poppers maculopathy. *Br J Ophthalmol.* noviembre de 2017;101(11):1530-4.
157. Cukras C, Agrón E, Klein ML, Ferris FL, Chew EY, Gensler G, et al. Natural History of Drusenoid Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration: AREDS Report Number 28. *Ophthalmology.* marzo de 2010;117(3):489-99.
158. Brown RB, Mohan S, Chhablani J. Pachychoroid Spectrum Disorders: An Updated Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2023;18(2):212-29.
159. Kumar Sahoo N, Lupidi M, Goud A, Gangakhedkar S, Cardillo Piccolino F, Chhablani J. One-year outcome of cystoid macular degeneration in central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol.* julio de 2022;32(4):2347-54.
160. Hanumunthadu D, Tan ACS, Singh SR, Sahu NK, Chhablani J. Management of chronic central serous chorioretinopathy. *Indian J Ophthalmol.* diciembre de 2018;66(12):1704-14.
161. Kretz FTA, Beger I, Koch F, Nowomiejska K, Auffarth GU, Koss MJ. Randomized Clinical Trial to Compare Micropulse Photocoagulation Versus Half-dose Verteporfin Photodynamic Therapy in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* septiembre de 2015;46(8):837-43.

162. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol.* septiembre de 2003;18(3):147-53.
163. Midena E, Bini S, Martini F, Enrica C, Pilotto E, Micera A, et al. Changes of aqueous humor müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment. *Retina Phila Pa.* enero de 2020;40(1):126-34.
164. Brader HS, Young LHY. Subthreshold Diode Micropulse Laser: A Review. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1-2):30-9.
165. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity photocoagulation (MIP). Can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol.* 2004;19(1-2):62-8.
166. Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor-beta 2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* diciembre de 1994;35(13):4245-52.
167. Sramek C, Mackanos M, Spitler R, Leung LS, Nomoto H, Contag CH, et al. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 28 de marzo de 2011;52(3):1780-7.
168. Piri N, Kwong JMK, Gu L, Caprioli J. Heat shock proteins in the retina: Focus on HSP70 and alpha crystallins in ganglion cell survival. *Prog Retin Eye Res.* mayo de 2016;52:22-46.
169. Lavinsky D, Wang J, Huie P, Dalal R, Lee SJ, Lee DY, et al. Nondamaging Retinal Laser Therapy: Rationale and Applications to the Macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de mayo de 2016;57(6):2488-500.
170. Quin GJ, Lyons B, Len ACL, Madigan MC, Gillies MC. Proteome changes induced by laser in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* marzo de 2015;43(2):180-7.
171. Midena E, Micera A, Frizziero L, Pilotto E, Esposito G, Bini S. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema. *Sci Rep.* 11 de julio de 2019;9(1):10034.
172. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices.* marzo de 2012;9(2):189-97.
173. Iovino C, Iodice CM, Pisani D, Rosolia A, Testa F, Giannaccare G, et al. Yellow Subthreshold Micropulse Laser in Retinal Diseases: An In-Depth Analysis and Review of the Literature. *Ophthalmol Ther.* junio de 2023;12(3):1479-500.
174. Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Palanker DV. Nondamaging retinal laser therapy for treatment for central serous chorioretinopathy: What is the Evidence? *Retina Phila Pa.* junio de 2017;37(6):1021-33.
175. Battaglia Parodi M, Arrigo A, Iacono P, Falcomatà B, Bandello F. Central Serous Chorioretinopathy: Treatment with Laser. *Pharm Basel Switz.* 2 de noviembre de 2020;13(11):359.
176. Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina Phila Pa.* febrero de 2012;32(2):375-86.

177. Scholz P, Altay L, Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther.* julio de 2017;34(7):1528-55.
178. Roider J. Laser treatment of retinal diseases by subthreshold laser effects. *Semin Ophthalmol.* marzo de 1999;14(1):19-26.
179. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology.* julio de 1986;93(7):952-8.
180. Roca JA, Wu L, Fromow-Guerra J, Rodríguez FJ, Berrocal MH, Rojas S, et al. Yellow (577 nm) micropulse laser versus half-dose verteporfin photodynamic therapy in eyes with chronic central serous chorioretinopathy: results of the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. *Br J Ophthalmol.* diciembre de 2018;102(12):1696-700.
181. Keunen JEE, Battaglia-Parodi M, Vujosevic S, Luttrull JK. International Retinal Laser Society Guidelines For Subthreshold Laser Treatment. *Transl Vis Sci Technol.* agosto de 2020;9(9):15.
182. Chhablani J, SOLS (Subthreshold Laser Ophthalmic Society) writing committee. Subthreshold laser therapy guidelines for retinal diseases. *Eye Lond Engl.* diciembre de 2022;36(12):2234-5.
183. Park YR, Jee D. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer thickness after pattern scanning laser photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol KJO.* junio de 2014;28(3):220-5.
184. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LAS, Dare A, Farah ME, Belfort R. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 17 de junio de 2011;52(7):4314-23.
185. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Tsonaka R, Feenstra HMA, Dijkman G, Peters PJH, et al. Half-Dose Photodynamic Therapy Versus Eplerenone in Chronic Central Serous Chorioretinopathy (SPECTRA): A Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol.* enero de 2022;233:101-10.
186. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM, Keunen JEE, et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology.* octubre de 2018;125(10):1547-55.
187. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Scholz P, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Souied EH, et al. Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated With Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2019;205:1-10.
188. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 17 de junio de 1998;90(12):889-905.
189. Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol.* agosto de 2004;5(8):497-508.
190. Regillo CD. Update on photodynamic therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* junio de 2000;11(3):166-70.

191. Miller JW, Walsh AW, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte TJ, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. junio de 1995;113(6):810-8.
192. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(3):195-214.
193. Moreno-Morillo FJ, Fernández-Vigo JI, Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, López-Guajardo L, Donate-López J. Update on the management of chronic central serous chorioretinopathy. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. mayo de 2021;96(5):251-64.
194. Liu HY, Yang CH, Yang CM, Ho TC, Lin CP, Hsieh YT. Half-dose Versus Half-time Photodynamic Therapy for Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. julio de 2016;167:57-64.
195. Lim JJ, Glassman AR, Aiello LP, Chakravarthy U, Flaxel CJ, Spaide RF, et al. Collaborative retrospective macula society study of photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. mayo de 2014;121(5):1073-8.
196. Wang SK, Sun P, Tandias RM, Seto BK, Arroyo JG. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Central Serous Chorioretinopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmol Retina*. febrero de 2019;3(2):154-60.
197. Piccolino FC. Laser treatment of eccentric leaks in central serous chorioretinopathy resulting in disappearance of untreated juxtafoveal leaks. *Retina Phila Pa*. 1992;12(2):96-102.
198. Burumcek E, Mudun A, Karacorlu S, Arslan MO. Laser photocoagulation for persistent central serous retinopathy: results of long-term follow-up. *Ophthalmology*. abril de 1997;104(4):616-22.
199. Ambiya V, Khodani M, Goud A, Narayanan R, Tyagi M, Rani PK, et al. Early Focal Laser Photocoagulation in Acute Central Serous Chorioretinopathy: A Prospective, Randomized Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1 de julio de 2017;48(7):564-71.
200. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina Phila Pa*. enero de 2016;36(1):9-19.
201. Herold TR, Prause K, Wolf A, Mayer WJ, Ulbig MW. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy - a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. diciembre de 2014;252(12):1985-91.
202. Herold TR, Rist K, Priglinger SG, Ulbig MW, Wolf A. Long-term results and recurrence rates after spironolactone treatment in non-resolving central serous chorio-retinopathy (CSCR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. febrero de 2017;255(2):221-9.
203. Schwartz R, Habot-Wilner Z, Martinez MR, Nutman A, Goldenberg D, Cohen S, et al. Eplerenone for chronic central serous chorioretinopathy-a randomized controlled prospective study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. noviembre de 2017;95(7):e610-8.

204. Chung YR, Kim JW, Song JH, Park A, Kim MH. Twelve-month efficacy of intravitreal Bevacizumab injection for chronic, atypical, or recurrent central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa.* enero de 2019;39(1):134-42.
205. Bae SH, Heo J, Kim C, Kim TW, Shin JY, Lee JY, et al. Low-fluence photodynamic therapy versus ranibizumab for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized trial. *Ophthalmology.* febrero de 2014;121(2):558-65.
206. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Fernandez-Muñoz M. Intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization following photodynamic therapy in central serous choroidopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(4):503-5.
207. Abrishami M, Mousavi M, Hosseini SM, Norouzpour A. Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Oral Methotrexate. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* octubre de 2015;31(8):468-75.
208. Caccavale A, Romanazzi F, Imparato M, Negri A, Morano A, Ferentini F. Low-dose aspirin as treatment for central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 9 de agosto de 2010;4:899-903.
209. Moisseiev E, Holmes AJ, Moshiri A, Morse LS. Finasteride is effective for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Eye Lond Engl.* junio de 2016;30(6):850-6.
210. Shinojima A, Sawa M, Sekiryu T, Oshima Y, Mori R, Hara C, et al. A Multicenter Randomized Controlled Study of Antioxidant Supplementation with Lutein for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2017;237(3):159-66.
211. Gramajo AL, Marquez GE, Torres VE, Juárez CP, Rosenstein RE, Luna JD, et al. Therapeutic benefit of melatonin in refractory central serous chorioretinopathy. *Eye Lond Engl.* agosto de 2015;29(8):1036-45.
212. Nkrumah G, Maltsev DS, Manuel PEA, Rasheed MA, Cozzi M, Ivernizzi A, et al. Current Choroidal Imaging Findings in Central Serous Chorioretinopathy. *Vis Basel Switz.* 16 de octubre de 2020;4(4):44.
213. Zeng M, Chen X, Song Y, Cai C. Subthreshold micropulse laser photocoagulation versus half-dose photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol.* 8 de marzo de 2022;22(1):110.
214. Ishikura M, Muraoka Y, Nishigori N, Takahashi A, Miyake M, Ueda-Arakawa N, et al. Widefield Choroidal Thickness of Eyes with Central Serous Chorioretinopathy Examined by Swept-Source OCT. *Ophthalmol Retina.* octubre de 2022;6(10):949-56.
215. Flores-Moreno I, Arcos-Villegas G, Sastre M, Ruiz-Medrano J, Arias-Barquet L, Duker JS, et al. Changes in choriocapillaris, Sattler and Haller layer thicknesses in central serous chorioretinopathy after half-fluence photodynamic therapy. *Retina Phila Pa.* diciembre de 2020;40(12):2373-8.
216. Filloy A, Chong V, Solé E. Subthreshold yellow laser for fovea-involving diabetic macular edema in a series of patients with good vision: effectiveness and safety of a fovea-sparing technique. *BMC Ophthalmol.* 6 de julio de 2020;20(1):266.

217. Torrellas B, Filloy A, Wu L, Chhablani J, Romero-Aroca P. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J Clin Med*. 31 de enero de 2023;12(3):1127.
218. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I. Outer nuclear layer thinning in pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina Phila Pa*. mayo de 2018;38(5):957-61.
219. Semeraro F, Morescalchi F, Russo A, Gambicorti E, Pilotto A, Parmeggiani F, et al. Central Serous Chorioretinopathy: Pathogenesis and Management. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2019;13:2341-52.
220. Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology*. diciembre de 1997;104(12):2030-8.
221. Bandello F, Lanzetta P, Furlan F, Polito A. Non Visible Subthreshold Micropulse Diode Laser Treatment of Idiopathic Central Serous Chorioretinopathy. A Pilot Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de mayo de 2003;44(13):4858.
222. Kim YJ, Kim SY, Ha S, Moon D, Seong S, Kwon OW, et al. Short-duration multiple-session subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) for chronic central serous chorioretinopathy: results at 3 years. *Eye Lond Engl*. mayo de 2019;33(5):819-25.
223. Gawęcki M, Jaszczuk-Maciejewska A, Jurska-Jaśko A, Grzybowski A. Functional and morphological outcome in patients with chronic central serous chorioretinopathy treated by subthreshold micropulse laser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. diciembre de 2017;255(12):2299-306.
224. Furuta M, Iida T, Kishi S. Foveal thickness can predict visual outcome in patients with persistent central serous chorioretinopathy. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2009;223(1):28-31.
225. Altinel MG, Kanra AY, Totuk OMG, Ardagil A, Turkmen OF. Comparison of the efficacy and safety between subthreshold micropulse laser, standard-fluence and low-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *J Fr Ophtalmol*. abril de 2021;44(4):499-508.
226. Ambiya V, Goud A, Mathai A, Rani PK, Chhablani J. Microsecond yellow laser for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 11 de agosto de 2016;10:1513-9.
227. Arsan A, Kanar HS, Sonmez A. Visual outcomes and anatomic changes after sub-threshold micropulse yellow laser (577-nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up. *Eye*. abril de 2018;32(4):726-33.
228. Kiraly P, Smrekar J, Jaki Mekjavić P. Morphological parameters predicting subthreshold micropulse laser effectiveness in central serous chorioretinopathy. *Lasers Med Sci*. octubre de 2022;37(8):3129-36.
229. Zheng F, He J, Su Z, Liu Y, Xu Y, Liu L, et al. OCT biomarkers related to subthreshold micropulse laser treatment effect in central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol*. 7 de junio de 2022;22(1):252.

230. Gawęcki M, Jaszczuk-Maciejewska A, Jurska-Jaśko A, Kneba M, Grzybowski A. Transfoveal Micropulse Laser Treatment of Central Serous Chorioretinopathy within Six Months of Disease Onset. *J Clin Med*. 6 de septiembre de 2019;8(9):1398.
231. Battaglia Parodi M, Iacono P. Re: van Dijk et al.: Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the PLACE trial (*Ophthalmology*. 2018;125:1547-1555). *Ophthalmology*. 1 de abril de 2019;126(4):e29-30.
232. Tick S, Rossant F, Ghorbel I, Gaudric A, Sahel JA, Chaumet-Riffaud P, et al. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 29 de julio de 2011;52(8):5105-10.
233. Enríquez-Fuentes JE, Alarcón-García AD, Oribio-Quinto C, Fernández-Vigo JI. Hyperplasia of the retinal pigment epithelium secondary to subthreshold laser treatment in chronic central serous chorioretinopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. diciembre de 2023;44:103896.
234. Chhablani J, Filloy A, Chong V, Wu L, Fong K. Comment on «Hyperplasia of the retinal pigment epithelium secondary to subthreshold laser treatment in chronic central serous chorioretinopathy.» *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 15 de mayo de 2024;48:104217.
235. Breukink MB, Downes SM, Querques G, van Dijk EHC, den Hollander AI, Blanco-Garavito R, et al. Comparing half-dose photodynamic therapy with high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy (the PLACE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 21 de septiembre de 2015;16:419.
236. Brelen ME, Ho M, Li S, Ng DSC, Yip YWY, Lee WS, et al. Comparing Half-Dose Photodynamic Therapy with Subthreshold Micropulse Laser for the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*. mayo de 2024;8(5):490-8.
237. Lanzetta P, Furlan F, Morgante L, Veritti D, Bandello F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810 nm) treatment of central serous chorioretinopathy. A pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(6):934-40.
238. Chen SN, Hwang JF, Tseng LF, Lin CJ. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology*. diciembre de 2008;115(12):2229-34.
239. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina Phila Pa*. octubre de 2014;34(10):2010-20.
240. Luttrull JK. Comment on: Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated With Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am J Ophthalmol*. abril de 2020;212:186-7.
241. Wu Z, Wang H, An J. Comparison of the efficacy and safety of subthreshold micropulse laser with photodynamic therapy for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 30 de abril de 2021;100(17):e25722.

242. Ho M, Lai FHP, Ng DSC, Lu LPL, Chen LJ, Mak ACY, et al. Analysis of choriocapillaris perfusion and choroidal layer changes in patients with chronic central serous chorioretinopathy randomised to micropulse laser or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. abril de 2021;105(4):555-60.
243. Ntomoka CG, Rajesh B, Muriithi GM, Goud A, Chhablani J. Comparison of photodynamic therapy and navigated microsecond laser for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye*. junio de 2018;32(6):1079-86.
244. Scholz P, Altay L, Fauser S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye Lond Engl [Internet]*. octubre de 2016 [citado 20 de junio de 2024];30(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391938/>
245. Özmert E, Demirel S, Yanik Ö, Batioğlu F. Low-Fluence Photodynamic Therapy versus Subthreshold Micropulse Yellow Wavelength Laser in the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol*. 2016;2016:3513794.
246. You EL, Hébert M, Jin TS, Bourgault S, Caissie M, Tourville É, et al. Comparing interventions for chronic central serous chorioretinopathy: A network meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(4):601-14.
247. Russo A, Turano R, Morescalchi F, Gambicorti E, Cancarini A, Duse S, et al. Comparison of half-dose photodynamic therapy and 689 nm laser treatment in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. junio de 2017;255(6):1141-8.
248. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa*. diciembre de 2003;23(6):752-63.
249. Eriktila OC, Crosby-Nwaobi R, Lotery AJ, Sivaprasad S. Photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Eye Lond Engl*. agosto de 2014;28(8):944-57.
250. Muslera E, Natal C. Coste-efectividad de la terapia fotodinámica en la degeneración macular asociada a la edad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. abril de 2006;81(4):199-204.
251. Sirks MJ, van Dijk EHC, Rosenberg N, Hollak CEM, Aslanis S, Cheung CMG, et al. Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. noviembre de 2022;100(7):e1522-32.
252. Sirks MJ, Subhi Y, Rosenberg N, Hollak CEM, Boon CJF, Diederens RMH, et al. Perspectives and Update on the Global Shortage of Verteporfin (Visudyne®). *Ophthalmol Ther*. julio de 2024;13(7):1821-31.
253. Singh SR, Iovino C, Zur D, Masarwa D, Iglicki M, Gujar R, et al. Central serous chorioretinopathy imaging biomarkers. *Br J Ophthalmol*. abril de 2022;106(4):553-8.
254. Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GOH, Laqua H, Michels S, Schmidt-Erfurth U. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. septiembre de 2002;240(9):748-57.

255. Chung YR, Kim JW, Choi SY, Park SW, Kim JH, Lee K. Subfoveal choroidal thickness and vascular diameter in active and resolved central serous chorioretinopathy. *Retina Phila Pa.* enero de 2018;38(1):102-7.
256. Izumi T, Koizumi H, Maruko I, Takahashi Y, Sonoda S, Sakamoto T, et al. Structural analyses of choroid after half-dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol.* abril de 2017;101(4):433-7.
257. Rochepeau C, Kodjikian L, Garcia MA, Coulon C, Burillon C, Denis P, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Quantitative Assessment of Choriocapillaris Blood Flow in Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* octubre de 2018;194:26-34.
258. Costanzo E, Cohen SY, Miere A, Querques G, Capuano V, Semoun O, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol.* 2015;2015:134783.
259. Agrawal R, Salman M, Tan KA, Karampelas M, Sim DA, Keane PA, et al. Choroidal Vascularity Index (CVI)--A Novel Optical Coherence Tomography Parameter for Monitoring Patients with Panuveitis? *PloS One.* 2016;11(1):e0146344.
260. Kim YH, Lee B, Kang E, Oh J. Peripapillary Choroidal Vascularity Outside the Macula in Patients With Central Serous Chorioretinopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 12 de julio de 2021;10(8):9.
261. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* abril de 2010;51(4):2173-6.
262. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 de julio de 2011;52(8):4971-8.
263. Ruiz-Moreno JM, Flores-Moreno I, Lugo F, Ruiz-Medrano J, Montero JA, Akiba M. Macular choroidal thickness in normal pediatric population measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 14 de enero de 2013;54(1):353-9.
264. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2010;150(3):325-329.e1.
265. Regatieri CV, Branchini L, Carmody J, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa.* marzo de 2012;32(3):563-8.
266. Adhi M, Regatieri CV, Branchini LA, Zhang JY, Alwassia AA, Duker JS. Analysis of the morphology and vascular layers of the choroid in retinitis pigmentosa using spectral-domain OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013;44(3):252-9.
267. Spraul CW, Lang GE, Lang GK, Grossniklaus HE. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vision Res.* marzo de 2002;42(7):923-32.

268. Zhang L, Lee K, Niemeijer M, Mullins RF, Sonka M, Abramoff MD. Automated segmentation of the choroid from clinical SD-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de noviembre de 2012;53(12):7510-9.
269. Chhablani J, Kalra G, Alkwatli L, Fassbender B, Amoroso F, Chandra K, et al. Safety of various parameter sets with navigated microsecond pulsing laser in central serous chorioretinopathy. *Int J Retina Vitre*. 16 de octubre de 2021;7(1):62.
270. Sun Z, Huang Y, Nie C, Wang Z, Pei J, Lin B, et al. Efficacy and safety of subthreshold micropulse laser compared with threshold conventional laser in central serous chorioretinopathy. *Eye Lond Engl*. septiembre de 2020;34(9):1592-9.
271. Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, Deak G, Lammer J, Treu C, et al. In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. marzo de 2010;117(3):538-44.
272. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de marzo de 2013;54(3):2216-24.
273. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. diciembre de 2009;107:311-24.
274. Tsui E, Patel P. Calculated Decisions: Visual acuity testing (Snellen chart). *Emerg Med Pract*. 1 de abril de 2020;22(4):CD1-2.
275. Elliott DB. The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. julio de 2016;36(4):355-8.
276. Mahtani K, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Catalogue of bias: observer bias. *BMJ Evid-Based Med*. febrero de 2018;23(1):23-4.

Anexo 1

Anexo 1. Protocolo del estudio



Hospital Universitari Joan XXIII
ICS Camp de Tarragona

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Efectividad, seguridad y cambios coroideos del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con técnica de preservación foveal.

Promotor	Beatriz Torrellas Darvas
Equipo Investigador	Investigador principal Beatriz Torrellas Darvas Oftalmología Hospital Joan XXIII de Tarragona e-mail: beatorrellas@gmail.com Investigador(es) colaborador(es) Alejandro Filloy Rius Oftalmología Hospital Joan XXIII de Tarragona e-mail: alejandrofilloy@gmail.com Pere Romero-Aroca Oftalmología Hospital Sant Joan de Reus e-mail: romeropere@gmail.com

ÍNDICE

1. Resumen	
2. Lista de abreviaturas	
3. Historia de versiones	
4. Marco teórico	
4.1. Antecedentes y justificación del estudio.....	
4.2. Hipótesis.....	
5. Objetivos	
6. Metodología	
6.1. Diseño del estudio	
6.2. Población de estudio, criterios de inclusión/exclusión y criterios de retirada de los sujetos.	
6.3. Definición de las variables del estudio	
7. Procedimientos del estudio	
8. Periodo del estudio	
9. Métodos estadísticos	
9.1. Cálculo y/o justificación del tamaño de la muestra	
9.2. Análisis estadísticos.....	
10. Aspectos éticos	
11. Gestión de muestras	
12. Confidencialidad de los datos	
13. Bibliografía	

1. RESUMEN

Título	Efectividad, seguridad y cambios corioideos del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con técnica de preservación foveal.
Descripción del estudio	Estudio retrospectivo de una serie de casos.
Objetivos	• Objetivos generales: obtener un mayor conocimiento de la fisiopatología de la Coriorretinopatía Serosa Central (CSC). • Objetivos específicos: análisis de las distintas capas de la coroides (las más superficiales: Coriocapilar y capa de Sattler; y la más profunda: capa de Haller) en todas las pruebas de tomografía de coherencia óptica (TCO) que se hayan realizado durante el seguimiento del paciente para evaluar cambios morfométricos de las mismas.
Diseño	Estudio retrospectivo de una serie de casos.
Criterios inclusión-exclusión	• Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de CSC crónica en el Hospital Joan XXIII de Tarragona que han recibido tratamiento con láser amarillo subumbral de 577 nm calibrado individualmente y utilizando <i>spots</i> de 160 micras con un ciclo de trabajo del 5% cubriendo el área afectada con márgenes excluyendo fovea y perifovea. • Criterios de exclusión: ○ Tratamiento corticoideo en los 6 meses previos. ○ Diagnóstico de enfermedad oftalmológica retiniana concomitante: miopía magna, ambliopía, retinopatía diabética, oclusión arteria o vena de la retina, degeneración macular asociada a la edad, neovascularización corioidea, uveítis, enfermedad paquicorioidea.

2. LISTA DE ABREVIATURAS

CSC	Coriorretinopatía Serosa Central
TCO	Tomografía de Coherencia Óptica
TCO-SS	Tomografía de Coherencia Óptica <i>Swept-Source</i>
AF	Autofluorescencia de fondo de
AGF	Angiografía con fluoresceína

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes y justificación del estudio

La Coriorretinopatía Serosa Central (CSC) es la cuarta enfermedad más frecuente de la retina y produce pérdida de visión en los pacientes. Inicialmente cursa en brotes pero puede acabar

cronificándose causando pérdida visual irreversible. La incidencia anual es de 5.8 por 100.000 individuos, siendo hasta 6 veces más frecuente en varones que en mujeres (73,82).

Se desconoce el origen exacto de la CSC, aunque se sabe que guarda relación con alteraciones de la permeabilidad de la red de capilares coroides, puesto que se han detectado cambios en la coroides de pacientes con CSC (56,212).

El tratamiento de esta enfermedad cuenta con diversas opciones. Las dos que actualmente disponen de mayor evidencia científica a su favor son la terapia fotodinámica y el láser subumbral, ambos de una eficacia comparable (213). El láser subumbral ha demostrado ser un tratamiento efectivo y de una alta seguridad para el paciente, puesto que no se han descrito efectos secundarios a su aplicación (174,182).

Para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad se utiliza un análisis mediante Tomografía de Coherencia Óptica (TCO), un sistema de escaneo láser que produce una imagen de las capas de la retina y coroides. En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de TCO, como es el caso de la TCO *Swept-Source* (TCO-SS), que con su mayor penetración permite un mejor estudio de la coroides, el área que origina esta patología, lo que está aportando datos relevantes sobre la fisiopatología de la misma (107,219).

Hasta el momento no existe apenas bibliografía sobre los efectos del láser subumbral sobre la coroides. Y hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen trabajos que estudien específicamente su efecto sobre las diferentes capas coroides, lo que se pretende estudiar con mayor profundidad en este trabajo. Para así conocer con mayor detalle una de las opciones terapéuticas de esta enfermedad y potencialmente ahondar en la fisiopatología de la misma. La detección de cambios coroides posteriores al tratamiento apuntaría a un efecto directo del láser sobre el tejido en el que se cree que se haya el origen de la CSC, lo que mejoraría tanto la comprensión del mecanismo del tratamiento como el de la propia enfermedad.

4.2 Hipótesis

La hipótesis de este estudio es que se pueden identificar cambios morfométricos en la coroides tras el tratamiento con láser subumbral en pacientes diagnosticados de CSC.

Esta hipótesis se basa en el conocimiento de que la coroides es una de las estructuras más importantes en el origen fisiopatológico de la enfermedad y que se han detectado cambios en la coroides tras el tratamiento con terapia fotodinámica, el otro tratamiento disponible para la CSC (215). Se utiliza la capacidad de la TCO-SS de mostrar de forma definida los detalles de la

coroides, de forma que permite la medida de todas sus capas, permitiendo la cuantificación de los cambios morfométricos que puedan producirse tras el tratamiento con láser subumbral.

4. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** análisis de las distintas capas de la coroides (las más superficiales: Coriicapilar y capa de Sattler; y la más profunda: capa de Haller) en las pruebas de TCO-SS que se hayan realizado durante el diagnóstico y seguimiento tras el tratamiento de los pacientes para evaluar cambios morfométricos de las mismas:
 - Grosor corioideo y evolución tras tratamiento con láser subumbral.
 - Grosor conjunto de Coriicapilar y capa de Sattler y evolución tras tratamiento con láser subumbral.
 - Grosor de capa de Haller y evolución tras tratamiento con láser subumbral.
 - Observación de estos mismos cambios en ojos adelfos no tratados.
- **Objetivos secundarios**
 - Tiempo de evolución medio de CSC.
 - Prevalencia de recurrencias.
 - Fluido subretiniano medio en pacientes afectos de CSC y evolución tras tratamiento con láser subumbral (medida 1 de efectividad del tratamiento).
 - Agudeza visual media en pacientes afectos de CSC y evolución tras tratamiento con láser subumbral (medida 2 de efectividad del tratamiento).

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de estudio

Estudio observacional retrospectivo de una serie de casos.

Analizar las pruebas de TCO-SS realizadas en pacientes diagnosticados de CSC y tratados con láser subumbral en este centro.

6.2 Población de estudio, criterios de inclusión/exclusión y criterios de retirada de los sujetos

Población de estudio: pacientes diagnosticados de CSC crónica en el Hospital Joan XXIII de Tarragona.

Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de CSC crónica en nuestro centro. Dicho diagnóstico está basado en el examen clínico, examen con TCO-SS, autofluorescencia de fondo de ojo (AF) y angiografía con fluoresceína (AGF). Las imágenes se toman a través de *Triton Swept-Source OCT Topcon* (Tokio, Japón).

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de uso de tratamiento con esteroides en los 6 meses previos al tratamiento con láser subumbral.
- Diagnóstico de miopía magna.
- Diagnóstico de ambliopía.
- Diagnóstico de retinopatía diabética.
- Diagnóstico de oclusión arterial o venosa retiniana.
- Diagnóstico de degeneración macular relacionada con la edad.
- Diagnóstico de neovascularización coroidea.
- Diagnóstico de uveítis.
- Diagnóstico de enfermedad paquicoroidea distinta de la CSC.

Criterios de retirada: Los sujetos pueden retirar su consentimiento para su participación en cualquier momento sin perjuicio. Adicionalmente, el investigador puede retirar a un sujeto si, según la opinión clínica del investigador, está en el mejor interés del sujeto o si el sujeto no puede cumplir con los requisitos del protocolo.

El promotor también puede interrumpir el protocolo en cualquier momento. Los motivos para detener el estudio pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes:

- Incidencia inaceptable de acontecimientos adversos.
- Inclusión inadecuada de sujetos.
- Recogida de datos inadecuada o imprecisa.

6.3 Definición de las variables de estudio

Variables principales:

- Grosor coroidal (μm).
- Grosor conjunto de la capa Sattler y coriocapilar (μm).
- Grosor de la capa de Haller (μm).
- Altura de fluido subretiniano (μm).

- Agudeza visual (Snellen).

Variables secundarias:

- Edad.
- Sexo.
- Lateralidad (ojo derecho o izquierdo).
- Unilateralidad o bilateralidad.
- Tiempo de evolución de la enfermedad (semanas).

Las variables grosor coroides (μm), grosor capa Sattler y coriocapilar (μm), grosor capa de Haller (μm) y altura de fluido subretiniano (μm) se calculan a partir de imágenes tomadas a través de *Triton Swept-Source OCT*, *Topcon* (Tokio, Japón). Las variables se miden el día del diagnóstico (en el que además se realiza el tratamiento con láser subumbral) y en las visitas sucesivas que se llevan a cabo a las 6, 12 y 24 semanas. El resto de variables se recogen de la historia clínica del paciente previo consentimiento informado.

7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Al tratarse de un análisis retrospectivo, el estudio consiste en analizar los datos de las pruebas (TCO-SS) y procedimientos (láser subumbral) que ya se han realizado conforme la práctica clínica habitual.

El diagnóstico de la CSC se basa en el examen clínico, examen con TCO-SS, AF y AGF.

El tratamiento se lleva a cabo con láser subumbral amarillo de 577 nm (*Easyret*, *Quantel medical*, *Courgnon d'Auvergne*, Francia) calibrado individualmente a un tercio de la potencia requerida para producir una quemadura mínimamente visible en la periferia macular. El tamaño del impacto empleado es de 160 micras con un ciclo de trabajo del 5%. Se utiliza un patrón confluyente guiado a través de TCO, AF o AGF. La zona tratada consiste en el punto o los puntos de fuga en AF y AGF y/o las áreas de hiperfluorescencia en AGF así como toda el área con fluido subretiniano en TCO. La fovea y el área de 200 μm a su alrededor no recibirán tratamiento.

El mismo cirujano experimentado realiza el tratamiento de láser subumbral en todos los casos.

El seguimiento se lleva a cabo a las 6, 12 y 24 semanas tras el tratamiento. Sin cambios respecto a la práctica clínica habitual.

No existen riesgos adicionales para los pacientes que participen en el estudio, puesto que el estudio sigue la práctica clínica habitual.

Los sujetos pueden retirar su consentimiento para su participación en cualquier momento sin perjuicio. Adicionalmente, el investigador puede retirar a un sujeto si, según la opinión clínica del investigador, está en el mejor interés del sujeto o si el sujeto no puede cumplir con los requisitos del protocolo.

8. PERIODO DEL ESTUDIO

Duración global del estudio estimado: 2 años.

Preparación: 1 año.

Ejecución: 8 meses.

Análisis de datos: 4 meses.

Periodo de duración de la participación de los voluntarios: 1 año (al tratarse de un estudio retrospectivo es necesario que se haya realizado el diagnóstico, tratamiento y seguimiento con 6 meses de antelación previo su inclusión en el estudio).

9. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

9.1 Cálculo y/o justificación del tamaño de la muestra

Teniendo en cuenta que la población del municipio de Tarragona es de 141.542 habitantes (estadística de población del Ayuntamiento de Tarragona 2021) y que la incidencia de la CSC es de 5,8 cada 100.000 habitantes por año (73), se puede deducir que en Tarragona hay 8,2 casos de CSC por año.

El láser subumbral está disponible en el Hospital Joan XXIII de Tarragona desde el año 2016, por lo que podemos esperar un total de 65,6 pacientes desde el año 2016 hasta el 2024. De todos estos pacientes, se puede esperar que al menos un 20% (13,1 pacientes) se hayan ido a tratar a otros centros o que no hayan sido diagnosticados todavía. Lo que dejaría un total de 52,5.

Además, se ha de prever las posibles pérdidas que pueda tener el estudio (que los participantes no hayan cumplido el seguimiento de forma correcta, que no hayan recibido tratamiento con

láser subumbral, que falten datos en la historia clínica, etc.) que podrían ser de un 20% (10,5 pacientes).

De forma que podríamos esperar la inclusión de 42 pacientes en el estudio. Lo que parece aceptable dado que es necesario un tamaño muestral de al menos 30 participantes para poder realizar estudios estadísticos paramétricos.

En conclusión, el objetivo es conseguir un tamaño muestral de mínimo 40 participantes para mantener un tamaño muestral superior a 30.

9.2 Análisis estadísticos

El análisis estadístico se realizará utilizando StataCorp. 2020. Software estadístico Stata: versión 16.1. Los resultados se informarán como media $\pm$ desviación estándar. Se utilizará la prueba t de Student para determinar la significación de las diferencias en los valores medios. Un valor de p de 0,05 o inferior se considerará estadísticamente significativo.

Las limitaciones de este estudio se asocian sobre todo al hecho de que se trata de un estudio observacional retrospectivo. Además, existe la limitación de un tamaño muestral pequeño y de no disponer de un grupo control que no haya recibido tratamiento con láser subumbral.

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento de una de las capas de la retina (la coroides) tras el tratamiento con láser subumbral en pacientes diagnosticados de CSC. Hasta la fecha no hay ningún estudio descriptivo de tales características, por lo que es interesante comenzar con un estudio observacional.

Por otra parte, a pesar de que al ser una enfermedad con una relativa baja incidencia y, por lo tanto, no podamos disponer de un tamaño muestral muy elevado, nuestro centro ha adquirido una gran reputación en los últimos años respecto al tratamiento de la CSC con el láser subumbral al haber sido el segundo centro de España y el primero de Cataluña de disponer del mismo (277). Lo que significa que se han derivado varios pacientes desde otros centros en estos últimos años, lo que podría suponer un aumento del tamaño muestral esperado.

Por último, se ha demostrado desde hace años la superioridad del tratamiento con láser subumbral en pacientes con CSC respecto a la observación, por lo que no sería ético disponer de un grupo de pacientes que no pudieran recibir el tratamiento.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará de acuerdo a los principios éticos que se derivan de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre de 2013). Además, el estudio se realizará de acuerdo con el protocolo, buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes.

El estudio se realizará según un protocolo revisado por un Comité. Se considera que los beneficios del estudio están en proporción con los riesgos; y se respetarán los derechos y el bienestar de los sujetos.

10.1 Consentimiento informado.

Adjunto se presenta un modelo de consentimiento informado por escrito, en cumplimiento con la BPC y los requisitos legales locales, para su revisión y aprobación antes de iniciar el estudio. Antes de incluir sujetos en el estudio el investigador revisará la hoja de información con el posible participante, y si éste accede a participar, se firmará y fechará el documento de consentimiento informado. El investigador proporcionará una copia del formulario de consentimiento informado firmado a cada sujeto y conservará una copia en el archivo del estudio.

No se prevé la compensación a los participantes.

10.2 Procedimiento de reclutamiento de los pacientes.

Durante el seguimiento en las consultas externas de Oftalmología del Hospital Joan XXIII de Tarragona de los pacientes diagnosticados de CSC se les planteará el estudio a todos aquellos pacientes que además hayan recibido tratamiento con láser subumbral y se les presentará el consentimiento informado si desean ser incluidos en el estudio.

La responsabilidad civil del Promotor está protegida por una póliza de seguro contratada por el Hospital Universitaria de Tarragona Joan XXIII, adjuntado la conformidad por parte de la dirección del centro.

11. GESTIÓN DE MUESTRAS

No se recogerán muestras en este estudio.

12. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Identificación de los datos y los sujetos que las tratan:

Las variables necesarias para llevar a cabo el estudio son: edad, sexo, tratamiento con láser subumbral y parámetros utilizados, terapias previas y agudeza visual. Los datos provendrán del SAP (programa informático) del Hospital Joan XXIII de Tarragona. La información estará codificada.

Las variables necesarias, descritas en el apartado 6.3 del protocolo, provienen del programa padrino, y están anonimizadas por el propio sistema del programa PADRIS.

La entidad responsable del tratamiento de los datos es el Hospital Joan XXIII de Tarragona y el promotor del estudio. Los datos de contacto del delegado de protección de datos es el siguiente: 977 29 58 00. Ninguna otra persona accederá a los datos para la realización del estudio, ni le serán enviados a nadie.

Las variables necesarias para llevar a cabo el estudio se han obtenido de forma retrospectiva del SAP, previo proceso de pseudonimización por parte de sistemas de información de la institución, de acuerdo con lo establecido en los artículos 6. e), 9.2. j) + 89 RGPD, así como la disposición adicional 17.2.d de la LOPD-GDD.

Los datos se almacenarán en carpetas del servicio de Oftalmología ubicadas en la red del Hospital Joan XXIII de Tarragona. Se protegerán los archivos con una contraseña únicamente conocida por el investigador principal.

No se realizarán comunicaciones de los datos que se produzcan en el marco del proyecto. No se realizarán transferencias internacionales de datos.

No se realizarán tratamientos de los datos que supongan un alto riesgo para los derechos y libertades de los titulares de los datos.

Estas situaciones que no serán realizadas son:

- *Realización de perfilado de datos o toma de decisiones automatizadas respecto participantes individuales.*
- *Uso de herramientas de inteligencia artificial.*
- *Utilización de técnicas de explotación de datos con tecnologías Big Data.*
- *Utilización de sistemas de biometría.*
- *Utilización de sistemas de geolocalización*

Los datos del estudio deben ser verificables con los datos fuente, lo que necesita el acceso a todos los registros originales, informes de laboratorio y registros de sujetos. La confidencialidad de los datos y la identidad de los pacientes se mantendrán durante el estudio y tras la finalización del mismo. Solo tendrá acceso a estos registros confidenciales el investigador principal y el personal autorizado del estudio.

Ningún dato utilizado en el análisis y posterior divulgación de los resultados del estudio contendrá referencia identificable alguna referente a los nombres de pacientes.

Una vez finalizado el estudio se comunicarán los resultados a las autoridades competentes, de forma conveniente, de acuerdo con la legislación local.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. enero de 2008;115(1):169-73.
2. Daruich A, Matet A, Marchionno L, De Azevedo JD, Ambresin A, Mantel I, et al. Acute central serous chorioretinopathy: Factors Influencing Episode Duration. *Retina Phila Pa*. octubre de 2017;37(10):1905-15.
3. Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H, Kishi S, Boon CJF, van Dijk EHC, et al. Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. *Prog Retin Eye Res*. enero de 2022;86:100973.
4. Nkrumah G, Maltsev DS, Manuel PEA, Rasheed MA, Cozzi M, Ivernizzi A, et al. Current Choroidal Imaging Findings in Central Serous Chorioretinopathy. *Vis Basel Switz*. 16 de octubre de 2020;4(4):44.
5. Zeng M, Chen X, Song Y, Cai C. Subthreshold micropulse laser photocoagulation versus half-dose photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmol*. 8 de marzo de 2022;22(1):110.

6. Wood EH, Karth PA, Sanislo SR, Moshfeghi DM, Palanker DV. Nondamaging retinal laser therapy for treatment for central serous chorioretinopathy: What is the Evidence? *Retina Phila Pa.* junio de 2017;37(6):1021-33.
7. Chhablani J, SOLS (Subthreshold Laser Ophthalmic Society) writing committee. Subthreshold laser therapy guidelines for retinal diseases. *Eye Lond Engl.* diciembre de 2022;36(12):2234-5.
8. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, Grulkowski I, Fujimoto JG, Duker JS. Enhanced visualization of the choroïdo-scleral interface using swept-source OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013;44(6 Suppl):S40-42.
9. Semeraro F, Morescalchi F, Russo A, Gambicorti E, Pilotto A, Parmeggiani F, et al. Central Serous Chorioretinopathy: Pathogenesis and Management. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2019;13:2341-52.
10. Flores-Moreno I, Arcos-Villegas G, Sastre M, Ruiz-Medrano J, Arias-Barquet L, Duker JS, et al. Changes in choriocapillaris, Sattler and Haller layer thicknesses in central serous chorioretinopathy after half-fluence photodynamic therapy. *Retina Phila Pa.* diciembre de 2020;40(12):2373-8.
11. Redacció. *Diari Més.* 2023 [citado 6 de abril de 2024]. El Joan XXIII, el primero de toda Cataluña en tener un láser que permite grabar y ver los tratamientos oculares. Disponible en: https://www.diarimes.com/es/tarragona/230418/el-joan-xxiii-primer-toda-cataluna-tener-laser-que-permite-grabar-ver-los-tratamientos-oculares_126253.html

Anexo 2

Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Efectividad, seguridad y cambios coroideos del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con preservación de la fovea.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: BTD.

PROMOTOR: Beatriz Torrellas Darvas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Beatriz Torrellas Darvas, servicio de Oftalmología.

CENTRO: Hospital Joan XXIII de Tarragona.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarles sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de nuestro centro.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento. Si decide o no participar la relación con su médico no se verá alterada ni se producirá perjuicio alguno en su tratamiento.

El médico podrá retirarle del estudio en cualquier momento por algunos motivos determinados, por ejemplo, si no puede cumplir los requisitos del estudio o deja de ser apto/a. El promotor también puede cancelar el estudio en cualquier momento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio consiste en un análisis retrospectivo de las características coroides observadas en la prueba de Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) en pacientes diagnosticados de Coriorretinopatía Serosa Central y tratados con láser subumbral. Su objetivo persigue un mayor entendimiento de la fisiopatología de dicha enfermedad valorando el cambio en el grosor de la coroides observado en la TCO.

Participando en este estudio únicamente se solicita el acceso a los datos de la Historia Clínica, al igual que los datos derivados de la prueba de TCO. El número de visitas seguirá siendo el necesario para el seguimiento de su enfermedad, sin necesidad de visitas extra.

NÚMERO DE PACIENTES/DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se espera que participen en el estudio un mínimo de 30 pacientes de la Provincia de Tarragona, Cataluña, España; su duración será 2 años y se requerirá un período de seguimiento de 1 año para cada paciente.

BENEFICIOS Y RIESGOS

La Coriorretinopatía Serosa Central se trata de una enfermedad que aún no se comprende totalmente. Afecta típicamente a pacientes varones jóvenes, a los que produce una pérdida de visión unilateral o bilateral que puede cursar en brotes o se establecerse de forma crónica.

El beneficio de este estudio radica en obtener un mayor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, al igual que un entendimiento del efecto que tiene el tratamiento con láser subumbral.

Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

No está descrito ningún efecto secundario debido a la realización de la prueba de TCO.

CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

El responsable del tratamiento de los datos:

Identificación	Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.
Dirección Postal	Calle Dr. Mallafré Guasch, 4, 43005, Tarragona, España.

Datos de contacto del Delegado de Protección de datos	977 29 58 00
--	--

Tanto el centro como el promotor son responsables del tratamiento de los datos y aceptan cumplir con la legislación vigente sobre protección de datos, que incluye el Reglamento 2016/679 de la UE¹ y la Ley Orgánica Española 3/2018 sobre Protección de Datos Personales y Garantías de Derechos Digitales.

Si está de acuerdo en que su Información sea utilizada en este estudio, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento informado. Sólo a partir de ese momento se procederá a extraer y analizar los datos recogidos en su historia clínica o durante la duración del estudio.

¿QUÉ DATOS SERÁN RECOPIADOS?

Los datos que se extraerán de su historia clínica durante el estudio, serán los siguientes: edad, sexo, número de historia clínica, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento con láser subumbral y parámetros utilizados, terapias previas y agudeza visual.

¿CÓMO SE UTILIZARÁ SU INFORMACIÓN PERSONAL?

Su información personal es información que le identifica o que podría utilizarse para identificarle, e incluye su nombre, año de nacimiento, datos de su historia clínica y resultados de exámenes, pruebas y procedimientos.

El médico y el personal del estudio solo recopilarán información codificada personal sobre usted de su historia clínica para comprender sus antecedentes médicos.

El médico del estudio también recopilará información de forma anónima codificada sobre usted durante su participación en el estudio.

Su información personal codificada se utilizará para los fines de este estudio de observación recogidos en esta hoja de información.

La información personal codificada sobre usted que se recoja en este estudio podrá ser utilizada en futuros proyectos de investigación médica relacionados con la enfermedad Coriorretinopatía

¹ Parlamento Europeo y Consejo. Reglamento General de Protección de Datos de la UE, Reglamento (UE) 2016/679, 27 de abril de 2016. http://ec.europa.eu/justice/data-protection/reform/files/regulation_oj_en.pdf

Serosa Central, cuyos detalles específicos pueden no conocerse en la actualidad. Dicha investigación médica futura podría incluir un examen más detallado de la seguridad o la eficacia de cualquier medicamento o tratamiento incluidos en el estudio, la identificación de nuevos usos médicos para cualquier medicamento o tratamiento incluidos en el estudio, un examen más detenido de la enfermedad objeto del estudio para identificar nuevos conocimientos. Los datos codificados que se utilicen para respaldar la investigación médica se remitirán a comités de ética de la investigación clínica.

CONFIDENCIALIDAD DE SU INFORMACIÓN PERSONAL

A fin de proteger su identidad, el médico y el personal del estudio sustituirán la información que le identifique directamente (como su nombre e información de contacto) por un código. Este código se utilizará para identificarles a usted y a sus informes de la investigación durante el estudio. La lista que vincula su código con su nombre se guarda en un lugar seguro en el centro del estudio.

Con el fin de verificar que los datos del estudio se registran con precisión y que el estudio se está realizando correctamente, cabe la posibilidad de que se facilite el acceso a los monitores y auditores, las autoridades sanitarias y el comité de ética de la investigación que supervisa el estudio a la información recopilada durante el mismo, que puede incluir datos codificados o no codificados, como su historia clínica original. Además, si su centro del estudio pide ayuda con la recopilación e introducción de datos del estudio, esta persona también podrá tener acceso a su historia clínica.

Para fines de futuros proyectos de investigación médica relacionados con la enfermedad Coriorretinopatía Serosa Central, el promotor podrá compartir su información con otros investigadores, empresas, organizaciones o universidades, entre otros. El promotor tomará las medidas adecuadas para proteger esta información y solo compartirá información codificada.

Los resultados de este estudio podrán publicarse en el informe del estudio o en presentaciones científicas. En dichas publicaciones, no se incluirá información que le identifique o que pueda usarse para identificarle. Su nombre nunca se utilizará en ninguna publicación ni presentación.

¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO SE CONSERVARÁ SU INFORMACIÓN PERSONAL?

El investigador y el promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio durante un mínimo de 15 años tras su finalización. Tras este período, el centro solo conservará su información personal para que pueda recibir atención médica.

SUS DERECHOS CON RESPECTO A SU INFORMACIÓN PERSONAL

Además de los derechos que ya conoce (de acceso, modificación, objeción y cancelación), también puede restringir el tratamiento de datos incorrectos, solicitar una copia o solicitar que se transfieran a un tercero los datos que proporcionó para el estudio (portabilidad). Para ejercer sus derechos, póngase en contacto con el investigador principal del estudio o con el representante de protección de datos del centro en la dirección osi.ics@gencat.cat. Recuerde que los datos no se pueden borrar, incluso después de que finalice su participación en el estudio, a fin de garantizar la validez de la investigación y cumplir con las obligaciones legales y los requisitos de autorización de medicamentos.

Si desea obtener más información sobre su derecho a la confidencialidad, o si desea presentar una queja, puede ponerse en contacto con la ACPDCAT Sede electrónica web: <https://apdcat.gencat.cat>

Es posible que se publique también un resumen del estudio en otros sitios web y registros públicos externos. Se podrá divulgar un resumen de los resultados del estudio según los requisitos locales y nacionales, lo que puede incluir una versión en lenguaje sencillo.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, Póngase en contacto con la Dra. Torrellas, servicio de Oftalmología del Hospital Joan XXIII de Tarragona, [977 29 58 00](tel:977295800).

He recibido esta Hoja de Información

Fecha:

Nombre y Apellidos:

Firma:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Efectividad, seguridad y cambios coroides del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con preservación de la fovea.

CÓDIGO DEL PROMOTOR: BTB.

PROMOTOR: Beatriz Torrellas Darvas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Beatriz Torrellas Darvas, servicio de Oftalmología.

CENTRO: Hospital Joan XXIII de Tarragona.

Yo (nombre y apellidos)

- A. Entiendo que monitores, auditores, personal del estudio, comités de ética de la investigación y autoridades sanitarias y de registro pueden revisar secciones tanto de mi historia clínica como de datos médicos codificados recopilados durante el estudio cuando sea relevante para mi participación en esta investigación. Doy permiso para que estas personas tengan acceso a mi historia clínica.
- B. Entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo total libertad para retirarme del estudio cuando lo desee sin necesidad de indicar el motivo. Esto no afectará a mi atención médica ni derechos legales. Entiendo que los datos codificados que ya se hayan recopilado no se pueden borrar, a fin de garantizar la validez de la investigación y cumplir con las obligaciones legales y los requisitos de autorización de medicamentos.
- C. He leído y comprendo el consentimiento/la hoja de información para el paciente adulto correspondiente al estudio mencionado, y he tenido tiempo suficiente para analizar la información. He tenido oportunidad de plantear preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a las mismas. Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento.
- D. Estoy de acuerdo con la transferencia de mis datos codificados personales. Entiendo que el investigador y/o promotor tomarán medidas razonables para mantener la confidencialidad de mi información sanitaria personal codificada.

Con la firma de este documento, confirmo que:

- ☐ Se me ha explicado el estudio
- ☐ Se ha respondido a todas mis preguntas
- ☐ Se me han explicado los posibles daños y molestias, así como los posibles beneficios de este estudio.

☐Entiendo que tengo derecho a no participar y derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin dar explicaciones.

☐Entiendo que puedo rechazar participar en el estudio sin que ello tenga ninguna consecuencia.

☐Se me ha informado de que se mantendrá la confidencialidad de mi información personal y doy mi consentimiento para la recopilación, el uso y la divulgación de mi información del estudio como se describe en la hoja de información.

☐Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento

Por la presente doy mi consentimiento para participar en este estudio:

Nombre y apellidos del paciente	Firma del paciente	Fecha
--	--------------------	-------

Nombre y apellidos del médico que explica el consentimiento	Firma del médico que explica el consentimiento	Fecha
--	--	-------

*Si el paciente tiene un representante legal, este representante debe documentar su consentimiento.

☐ No procede

Nombre y apellidos del representante legal *	Firma del representante legal	Fecha
---	-------------------------------	-------

**Si el paciente no puede leer o escribir, será necesario que un testigo imparcial documente que el participante entiende el estudio y el proceso de consentimiento, y que ha accedido a participar.

☐ No procede

Nombre y apellidos del testigo imparcial **	Firma del testigo imparcial	Fecha
--	-----------------------------	-------

Anexo 3

Anexo 3. Aprobación comité de ética



DICTAMEN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

FRANCESC XAVIER SUREDA BATLLE, Secretario del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del IISPV da fe de los acuerdos aprobados con el visto bueno de JOSEP MARIA ALEGRET COLOMÉ que preside la reunión.

Este Comité, en su reunión de fecha **25/07/2024** acta número **007/2024** se ha evaluado y decidido emitir **Informe Favorable** para que se realice el estudio titulado:

"Efectividad, seguridad y cambios coroideos del tratamiento de la coriorretinopatía serosa central crónica con láser amarillo subumbral con preservación de la fovea."

Código: CSC

Versión Protocolo: Versión 1. 26/06/2024

Versión H.I.P. y Consentimiento Informado: Versión 1. 26/06/2024

Promotor: INVESTIGADOR

Ref. CEIM: 179/2024

CONSIDERA QUE:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

Este comité **acepta** que dicho estudio sea realizado en:

Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona por TORRELLAS DARVAS, BEATRIZ del Servicio de Oftalmología

En el caso que se evalúe algún proyecto en el que participe como investigador/colaborador algún miembro de este comité, se ausentará de la reunión durante la discusión del estudio.

La composición actual del CEIm del Instituto d'Investigació Sanitària Pere Virgili es la siguiente:

Presidente

Dr. Josep M^a Alegret Colomé

Cardiólogo. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.

Vicepresidente

1 / 2



CEIm

Comitè Ètic d'Investigació amb medicaments

Dra. Maria Teresa Auguet Quintilla*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Joan XXIII. Representante de la Comisión de Investigación.***Secretario****Dr. Francesc Xavier Sureda Batlle***Profesor Titular de Farmacología. Universitat Rovira i Virgili.***Vocales****Sra. Mònica Cots Morenilla***Unidad de Atención Usuario. Hospital Universitari Joan XXIII.***Dr. Joaquín Escribano Súbias.***Médico del Servicio de Pediatría. Representante de la Comisión de Bioética Asistencial. Salut Sant Joan de Reus-Baix Camp.***Dra. Gemma Flores Mateo***Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Xarxa Santarià Santa Tecla***Sra. Elisabet Galve Aixa***Delegada en Protecció de Dats del IISPV***Sra. M. Mar Granell Barceló***Abogada i Asesora Jurídica del Comitè.***Dra. M. Francisca Jiménez Herrera***Profesora Titular Universitaria Departamento Enfermería. Universidad Rovira i Virgili***Dr. Jesús Miguel López-Dupla***Servicio de Medicina Interna Hospital Universitari Joan XXIII***Dr. Jordi Mallo Mirón***Catedrático de Farmacología.***Dr. Donis Mas Rosell***Medicina Psiquiatria - Institut Pere Mata.***Dra. Montserrat Olona Cabezas***Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Universitari Joan XXIII***Dra. M^a Angels Roch Ventura***Farmacia Hospitalaria Hospital Universitari Joan XXIII***Sra. Isabel Rosich Martí***Farmacèutica Atención Primaria***Dr. Xavier Ruiz Plazas***Urología. Hospital Universitari Joan XXIII.***Sra. Meritxell Torres Paisal***Delegada Protecció de Dats - IISPV***Sra. Mercè Vilella Papaseit***Representante de la Sociedad Civil*

Firma **Francesc Xavier Sureda Batlle -**
DNI 38088115T
(TCAT)

Firmado digitalmente por Francesc Xavier Sureda Batlle - DNI 38088115T (TCAT) Fecha: 2024.07.31 09:21:23 +02'00'

Dr. Francesc Xavier Sureda

Secretario CEIm IISPV

Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya núm. inscripció 2.206 – NIF G43814045

2 / 2

Anexo 4

Anexo 4. Tablas de datos

1. Tabla con valores individuales de GC, capa de Haller y complejo C-S

	Previo LSU			6 semanas			12 semanas			24 semanas		
	C-S	Haller	GC	C-S	Haller	GC	C-S	Haller	GC	C-S	Haller	GC
1	66	340	406	33	328	361	30	367	397	24	310	334
2	150	458	608	22	249	271	23	235	258	20	208	228
3	50	513	563	44	278	322	28	315	343	27	309	336
4	96	352	448	109	317	426	28	105	133	22	100	122
5	106	368	474	56	228	284	48	235	283	33	285	318
6	59	242	301	60	264	324	43	199	242	40	185	225
7	37	296	333	30	289	319	20	245	265	17	142	159
8	69	284	353	40	294	334	66	314	380	36	367	403
9	66	324	390	56	335	391	73	311	384	56	331	387
10	34	314	348	26	369	395	47	285	332	46	269	315
11	46	341	387	66	334	400	59	281	340	36	249	285
12	40	265	305	45	284	329	63	248	311	59	240	299
13	53	265	318	43	225	268	50	298	348	34	282	316
14	40	307	347	63	255	318	40	215	255	30	254	284
15	51	297	348	60	226	286	74	274	348	65	270	335
16	66	261	327	50	234	284	64	288	352	56	327	383
17	59	232	291	47	225	272	55	271	326	26	190	216
18	46	216	262	61	291	352	42	264	306	53	244	297
19	43	364	407	48	359	407	36	352	388	42	350	392
20	59	274	333	59	314	373	61	376	437	47	324	371
21	56	272	328	63	258	321	55	334	389	60	205	265
22	46	327	373	47	309	356	53	276	329	48	219	267
23	63	275	338	76	219	295	51	247	298	122	232	354
24	48	253	301	70	253	323	50	256	306	50	259	309
25	34	280	314	46	251	297	30	238	268	45	251	296
26	50	311	361	50	317	367	46	324	370	33	278	311
27	53	267	320	53	309	362	66	221	287	24	327	351
28	51	327	378	47	272	319	41	300	341	48	294	342
29	99	319	418	76	267	343	26	304	330	24	246	270
30	43	280	323	73	286	359	66	281	347	83	301	384
31	40	315	355	24	261	285	50	283	333	18	188	206
32	69	331	400	74	333	407	99	305	404	80	288	368
33	63	264	327	73	278	351	66	251	317	47	258	305
34	101	271	372	98	280	378	95	226	321	82	226	308
35	95	260	355	74	240	314	85	219	304	59	236	295
36	47	506	553	132	407	539	55	349	404	39	288	327
37	86	499	585	76	556	632	28	294	322	44	283	327
38	72	362	434	53	317	370	49	315	364	54	359	413
39	95	365	460	62	310	372	49	358	407	35	319	354

Beatriz Torrellas Darvas

40	86	238	324	55	203	258	50	277	327	35	270	305
41	66	288	354	65	261	326	51	244	295	40	265	305
42	43	284	327	53	297	350	76	267	343	74	207	281
43	57	214	271	33	176	209	40	136	176	35	164	199

Tabla 1. Valores individuales de C-S, capa de Haller y GC en μm previo LSU y a las 6, 12 y 24 semanas.

2. Valores individuales de altura de FSR

	FSR			
	Previo LSU	6 semanas	12 semanas	24 semanas
1	375	61	73	0
2	267	22	0	0
3	70	0	0	0
4	110	0	0	0
5	189	59	43	0
6	152	52	11	0
7	201	130	140	0
8	327	255	165	0
9	70	0	56	66
10	76	36	0	0
11	182	69	175	0
12	175	86	126	0
13	43	0	0	36
14	149	23	96	0
15	178	50	135	0
16	194	0	96	172
17	201	77	77	0
18	76	138	76	66
19	253	0	0	0
20	99	130	159	46
21	175	40	106	0
22	241	76	103	86
23	248	216	169	111
24	66	93	178	174
25	286	150	142	155
26	258	0	0	0
27	106	0	0	0
28	230	132	14	0
29	58	57	0	0
30	266	221	123	0
31	229	0	0	0
32	64	0	0	0
33	137	106	110	111

Beatriz Torrellas Darvas

34	61	150	187	57
35	142	148	118	80
36	149	0	0	0
37	72	77	17	0
38	81	89	49	9
39	58	22	13	0
40	73	83	0	0
41	34	62	54	31
42	53	146	84	90
43	0	0	0	0

Tabla 2. Valores individuales de altura de FSR previo LSU y a las 6, 12 y 24 semanas.

3. Valores individuales de MAVC

	MAVC			
	Previo LSU	6 semanas	12 semanas	24 semanas
1	0,7	0,4	0,7	0,7
2	0,5	0,7	0,9	0,9
3	0,1	0,2	0,4	0,5
4	0,55	0,9	1	1
5	0,4	0,5	0,6	0,7
6	0,4	0,6	0,8	1
7	0	0,2	0,2	0,1
8	1	1	1	1
9	0,7	1	1	0,8
10	0,3	0,5	0,6	0,6
11	0,6	0,7	0,8	0,9
12	0,4	0,6	0,6	0,5
13	0,7	1	1	1
14	0,5	0,6	0,7	0,4
15	0,3	0,7	0,7	0,7
16	0,2	0,5	0,2	0,3
17	0,2	0,6	0,8	0,8
18	0,2	0,9	1	0,4
19	0,4	0,4	0,5	0,5
20	0,7	1	1	1
21	1	1	1	1
22	0,4	1	1	1
23	0,7	1	1	1
24	0,3	0,3	0,5	0,4
25	0,3	0,2	0,4	0,4
26	0,4	0,6	0,7	0,7
27	0,8	1	1	1

Beatriz Torrellas Darvas

28	0,5	0,6	0,6	1
29	0,3	0,7	1	1
30	1	1	1	1
31	0,3	1	1	1
32	0,5	0,8	0,8	0,8
33	0,3	0,4	0,5	0,5
34	0,3	0,2	0,4	0,3
35	0,4	0,4	0,5	0,5
36	0,7	0,75	0,9	0,9
37	0	0,4	0,5	0,5
38	0,15	0,5	0,5	0,5
39	0,2	1	1	1
40	0,1	0,2	0,3	0,3
41	0,05	0,1	0,1	0,1
42	0,4	0,5	0,6	0,6
43	0	0,1	0,1	0,1

Tabla 3. Valores individuales de MAVC previo LSU y a las 6, 12 y 24 semanas.

Anexo 5

Anexo 5. Artículo publicado

Journal of
Clinical Medicine

Article

Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold LaserBeatriz Torrellas ^{1,2,*}, Alejandro Filloy ^{1,2,3}, Lihteh Wu ⁴ , Jay Chhablani ⁵ and Pedro Romero-Aroca ^{2,6} ¹ Ophthalmology Department, Joan XXIII University Hospital, 43007 Tarragona, Spain² Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Rovira & Virgili University, 43204 Reus, Spain³ Clínica Oftalmològica de Tarragona (COT), 43001 Tarragona, Spain⁴ Asociados de Mácula, Vitreo y Retina de Costa Rica, San José 10102, Costa Rica⁵ UPMC Eye Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15213, USA⁶ Ophthalmology Department, University Hospital Sant Joan de Reus, 43204 Reus, Spain

* Correspondence: beatorrellas@gmail.com



Citation: Torrellas, B.; Filloy, A.; Wu, L.; Chhablani, J.; Romero-Aroca, P. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1127. <https://doi.org/10.3390/jcm12031127>

Academic Editor: Francesca Romana Patacchioli

Received: 19 November 2022

Revised: 22 January 2023

Accepted: 30 January 2023

Published: 31 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of a yellow subthreshold laser (STL) for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy delivered in a fovea-sparing pattern and to analyze the post-laser changes in the choroidal structure by Swept-Source Optical Coherence Tomography. This study was a prospective case series of 43 eyes corresponding to 37 patients. Data were recorded at 6, 12 and 24 weeks after the STL treatment. The best-corrected visual acuity improved in 93% of the patients and remained stable in 7%. The subretinal fluid was completely reabsorbed in 27.9%, 32.6% and 69.8% of the patients at 6, 12 and 24 weeks, respectively. There were reductions in the choroidal thickness of 13.1% and 25.3% at 12 and 24 weeks, which corresponded to reductions of 17.5% and 45.9% in the choriocapillaris and Sattler layer and reductions of 12.2% and 21.2% in the Haller layer at 12 and 24 weeks, respectively ($p < 0.05$). This might account for the effect of the laser on the inner choroidal vasculature, the dysregulation of which is believed to be at the core of central serous chorioretinopathy. No laser-related complications were detected. Overall, the fovea-sparing STL was safe and effective in this series of patients.

Keywords: central serous chorioretinopathy (CSC); yellow subthreshold laser; choriocapillaris; choroid; choroidal thickness; Haller layer; Sattler layer; Swept-Source optical coherence tomography; pachychoroid disease

1. Introduction

Central serous chorioretinopathy (CSC) is a retinal disease characterized by serous retinal detachments involving the macula, often combined with alterations in or the detachment of the retinal pigment epithelium (RPE) due to the focal leakage of fluid from the choroid [1].

CSC is the fourth most frequent retinal pathology after age-related macular degeneration, diabetic retinopathy and branch retinal vein occlusion. It is typically observed in male patients [2]. It is classified as acute or chronic based on the duration of the serous retinal detachment, which varies between different studies, ranging from 3 to 6 months. In its acute form, it is a self-limited disease which usually resolves within 4–8 weeks. However, in its recurrent or chronic form, there is a need for treatment because of the persistence of serous retinal detachment. Chronic central serous chorioretinopathy (CCSC) causes progressive RPE and photoreceptor deterioration, resulting in persistent visual impairment [3].

Optical Coherence Tomography (OCT) is an essential tool used to evaluate this disease. In recent years, new OCT techniques such as Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT) have been developed, showing improvements in both definition and penetration

and enabling the study of the choroid's layers [4]. This has led to the new classification of the pachychoroid disease spectrum, which includes CSC. Increased choroidal thickness is understood to be caused primarily by dilatation in Haller's layer, while there is also a thinning of the choriocapillaris and Sattler's layer. However, our understanding of the exact pathological mechanism of this disease is still lacking [5].

Nowadays, photodynamic therapy (PDT), subthreshold laser (STL) photocoagulation and various forms of laser photocoagulation are available as treatments. STL consists of a series of repetitive laser pulses with a cooling interval, which enables the precise control of its thermal effect. By inducing the production of antiexudative factors (especially heat shock proteins, among the other identified molecules [6]) by the RPE and, probably, Müller cells, STL promotes the recovery and restoration of the outer blood retinal layer, resulting in the resorption of the subretinal fluid [7].

Although an international consensus has been met in the recently published guidelines for STL indications and application [8], registered clinical trials are still required in order to validate it. Most of the current literature favors the use of STL in widely confluent patterns so as to stimulate a high enough number of RPE cells to produce a clinically significant response.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and safety of yellow (577 nm) STL for the treatment of CCSC delivered in a fovea-sparing pattern and to analyze the presence of post-laser changes in the choroidal structure of SS-OCT.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The study was conducted at the University Hospital Joan XXIII of Tarragona (Tarragona, Spain) from January 2018 to December 2021 as a prospective case series of patients affected by CCSC. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Patients

The diagnosis of CCSC was based on clinical examination, SS-OCT, Fundus Autofluorescence (AF) and Fluorescein Angiography (FA). Images were taken through SS-OCT (Triton, Topcon, Tokyo, Japan).

Patients with a history of steroid treatment in the previous 6 months as well as patients with other evolving ocular conditions were excluded. The exclusion criteria included the following: acute CSC (defined as a first episode shorter than 4 months), high myopia, amblyopia, any previous diagnosis of diabetic retinopathy, retinal vein or arterial occlusion, age-related macular degeneration, choroidal neovascularization choroidal neovascularization correlated with pachychoroid disease, uveitis or any other pachychoroid disease other than CSC.

2.3. Procedures

The enrolled patients received treatment with a 577 nm subthreshold laser (Easyret, Quantel medical, Courgnon d'Auvergne, France) at a power titrated to one third of the minimum energy required to produce a minimally visible burn in the macular periphery. The spot size employed was 160 microns delivered in a 5% duty cycle in a confluent pattern guided by OCT, AF or FA. The treated zone was the leakage point or points on the FA and/or the areas or hyperfluorescence on the AF, as well as the whole area with subretinal fluid (SRF) on OCT. The laser was delivered following a "fovea-sparing" principle. That is, after localizing the fovea through direct observation and retinographic correlation, the fovea itself and its surrounding 500 microns were excluded from treatment. The same experienced surgeon performed the treatment in all cases.

Medical history and demographic characteristics were documented for each patient at the baseline visit. Data were recorded for both eyes prior to the STL treatment, at 6, 12 and 24 weeks, and thereafter on a basis determined by individual evolution. We registered best-corrected visual acuity (BCVA) using Snellen visual acuity ratios, SS-OCT (macular cube

and an HD line through the fovea), FA and AF. Every case was analyzed for changes in the BCVA, SRF and choroidal thickness (CT) as a whole, as well as Haller's and Sattler's layers, respectively. Laser-induced changes on funduscopy, OCT or AF, as well the occurrence as choroidal neovascularization, were also registered.

2.4. Outcomes

The primary outcome of the study was SRF absorption. SRF was measured from the neurosensory retina to the underlying RPE in the area of maximum height of SRF. Complete SRF reabsorption was defined as the absence of SRF on SS-OCT, whereas a partial reabsorption or increase in SRF was defined as a decrease or increase in the SRF thickness of at least 25%.

The secondary outcomes were CT, BCVA and the presence of adverse events.

CT was defined as the distance between the base of the RPE and the choroid-sclera junction, as displayed on SS-OCT. Haller's layer was defined as the outer choroidal layer containing a 100 μm or larger vessel [9]. Additionally, the choriocapillaris and Sattler's (C-S) layer were defined as the difference between the CT and Haller's layer thickness (Figure 1).

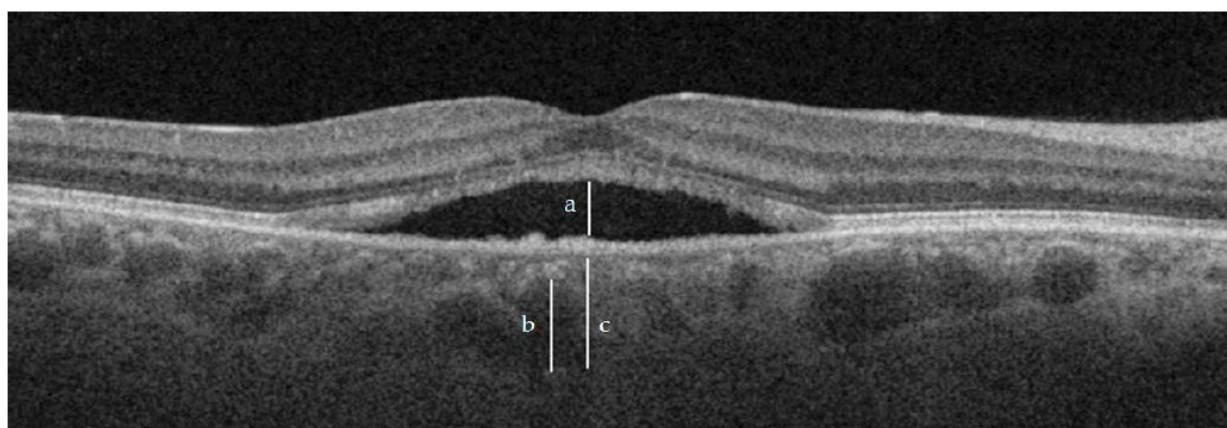


Figure 1. Measurements of SRF (a), Haller layer (b) and CT (c). For reference purposes, the Haller layer was not measured exactly under the maximum height of SRF.

Measurements of the CT and Haller's and C-S layers were taken just under the area of maximum height of SRF (which was also the center of the laser-treated area), as well as 1000 μm nasal and temporal to that point. The mean of these three values produced the resulting values.

The measurements of the CT and Haller's and C-S layers were performed by two independent masked retinal specialists at every visit to study the interobserver reliability of the data.

2.5. Control Group

For the control group, we selected the fellow non-treated eye in the patients with unilateral CCSC.

2.6. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using StataCorp. 2020, Stata Statistical Software: V16.1. The results are reported as the mean $\pm$ standard deviation (SD). Student's *t*-test was used to determine the significance of the differences in the mean values. The chi-square test was used to determine the significance of the differences in the categorical variables. The intraclass correlation coefficient (ICC) was used to study the interobserver reliability of

the data collected by the two independent investigators. A p -value of 0.05 or lower was considered statistically significant.

3. Results

The study included 43 eyes corresponding to 37 patients (Figure 2). The mean age was 55 ± 10.2 years old (range 37–77). The patients were mostly men (28, 75.7%), and we assessed 21 right eyes and 22 left eyes. Bilateral disease was observed in seven patients (18.9%).

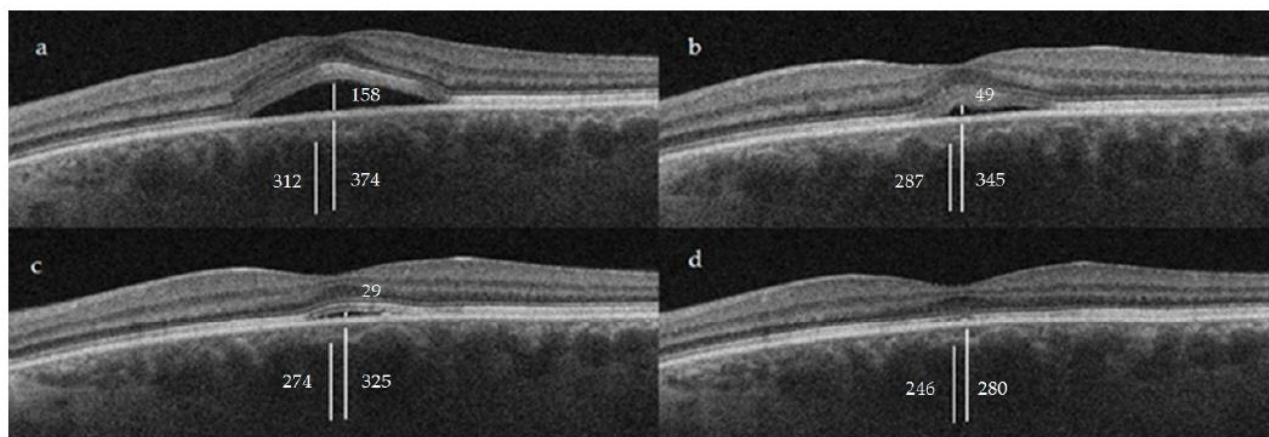


Figure 2. Clinical case of a 46-year-old male patient with a 6-month episode of CCSC and an initial BCVA of 20/50 at baseline (a). After STL treatment, we observed a progressive improvement throughout weeks 6 (b), 12 (c) and 24 (d), with a final BCVA of 20/20. In the image the CT, Haller and SRF measures can be appreciated, measured in μm . See Figure 1 for referencing purposes.

3.1. Subretinal Fluid (SRF)

A reduction in SRF was achieved in 76.7%, 88.4% and 95.4% of the patients at 6, 12 and 24 weeks, respectively. A subgroup analysis was performed in which complete absorption of the SRF was observed in 27.9% of the patients at 6 weeks, 32.6% at 12 weeks and 69.8% at 24 weeks. There was an increase in SRF in 23.2%, 10.8% and 4.6% of the patients at 6, 12 and 24 weeks, respectively (Figure 3).

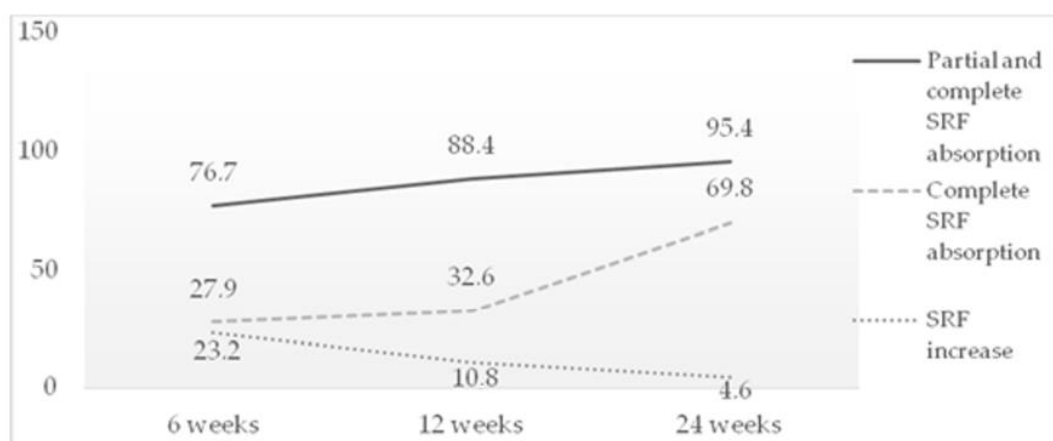


Figure 3. Rate of SRF absorption after STL treatment.

A subgroup analysis was performed to compare the patients who experienced episodes of a duration shorter than 12 months (26.67 ± 7.1 weeks, 12 patients) with the patients with long standing disease (236.97 ± 182.5 weeks, 21 patients). In the first group, SRF was

completely reabsorbed in 75% of the patients after 6 months of follow-up, while 67.7% of the patients in the second group had complete reabsorption of SRF after 6 months ($p = 0.639$).

The recurrence of SRF to any degree was observed in 58.1% of the patients. Therefore, 44.2% and 13.9% of the patients required two and three STL treatments, respectively, while a single STL treatment was sufficient for 41.9% of the patients.

3.2. Best-Corrected Visual Acuity (BCVA)

The mean BCVA before STL was $20/50 \pm 20/100$, which increased to $20/33 \pm 20/100$ at 6 weeks ($p < 0.05$) and to $20/28 \pm 20/100$ after 12 weeks ($p < 0.05$). After the STL treatment, the BCVA improved in 93% of the patients and remained stable in 7%, while no patients showed deterioration.

3.3. Choroidal Thickness (CT)

The mean CT before STL was $374.9 \pm 81.1 \mu\text{m}$. At 12 weeks, it was $325.8 \pm 59.2 \mu\text{m}$ (13.1% $p < 0.05$). During this same period, the C-S layer thickness decreased from $62.8 \pm 23.9 \mu\text{m}$ to $51.8 \pm 18.3 \mu\text{m}$ (17.5% $p < 0.05$), while the Haller layer thickness decreased from $312.1 \pm 71.3 \mu\text{m}$ to $274 \pm 55.1 \mu\text{m}$ (12.2% $p < 0.05$). The ratio between the average Haller and C-S layer thickness was 5.5 before the treatment, increasing to 7.8 ($p < 0.05$) at week 12.

The measurements after 24 weeks were as follows: mean CT $280 \pm 114.6 \mu\text{m}$ (25.3% $p < 0.05$), with the C-S layer thickness decreasing to $34 \pm 20.8 \mu\text{m}$ (45.9% $p < 0.05$). Additionally, the Haller layer thickness decreased to $246 \pm 115.9 \mu\text{m}$ (21.2% $p < 0.05$) (Table 1).

Table 1. Mean values of the CT, Haller layer and C-S layer measured in μm .

Layer	Baseline *	6 Weeks *	<i>p</i>	12 Weeks *	<i>p</i>	24 Weeks *	<i>p</i>
CT	374.9 ± 81.1	345.3 ± 71.5	0.0566	325.8 ± 59.2	<0.05	280 ± 114.6	<0.05
Haller layer	312.1 ± 71.3	287.4 ± 64.3	0.0953	274 ± 55.1	<0.05	246 ± 115.9	<0.05
C-S	62.8 ± 23.9	57.93 ± 20.8	0.3164	51.8 ± 18.3	<0.05	34 ± 20.8	<0.05

* Mean $\pm$ standard deviation (SD).

The control group comprised the fellow non-treated eyes of 30 patients (81.1%) with unilateral disease. The mean age was 55.3 ± 12.1 years old, and 21 patients were men (76.7%). No significant differences were found in the same measurements for the control group (Table 2).

Table 2. Mean values of CT, Haller layer and C-S layer measured in μm in the control group.

	Baseline *	6 Weeks *	<i>p</i>	12 Weeks *	<i>p</i>	24 Weeks *	<i>p</i>
CT	293.0 ± 85.2	275.3 ± 73.4	0.3923	273.7 ± 65.0	0.9291	241.2 ± 113.8	0.1731
Haller layer	250.6 ± 75.4	238.4 ± 67.8	0.5125	236.9 ± 62.4	0.4464	245.8 ± 61.2	0.7876
C-S	42.4 ± 19.8	36.8 ± 12.4	0.1944	36.7 ± 13.4	0.1968	34.4 ± 7.4	0.0571

* Mean $\pm$ SD.

3.4. Adverse Events

All the OCT slides were reviewed after treatment, together with the AF and FA images. No laser-induced changes or choroidal neovascularization were found in the OCT, AF and FA images in any case.

4. Discussion

In this case series, the treatment with yellow STL applied through a fovea-sparing technique with 1/3 power titration yielded positive results for the treatment of CCSC, both anatomically in the OCT and functionally in the BCVA. The effectiveness of STL has already been confirmed in previous series that provided similar results in regard to the rate of

disease improvement [10,11]. Most of the previously published series were shorter than that assessed in this study, and to the best of our knowledge, a fovea-sparing technique has not been previously described in relation to CCSC. Moreover, we did not find any previous reports studying the effects of STL on the CT and its different layers.

The changes observed in the CT after treatment consisted of a significant thinning at the level of both the C-S layer and Haller's layer, which was proportionally more prominent in the former. This decrease in thickness was statistically significant from the first follow-up visit at 12 weeks. This might reflect an effect of the laser on the inner choroidal vasculature, the dysregulation of which is believed to be at the core of CCSC.

The results obtained in our study are consistent with those described in the study of Flores-Moreno et al., which demonstrated a reduction in the CT at the expense of the C-S layer in patients diagnosed with CCSC and treated with half-fluence PDT [12]. The effects on the C-S layer induced by both forms of treatment for CCSC suggest that the origin of this disease could, at least partly, be ascribed to the choriocapillaris and Sattler layer. This supports the hypothesis proposed in a recent study on the regulation of the choroidal vessel endothelial cells by Shubert C et al., who concluded that the expression of cadherin 5, the major molecule that enables cell-to-cell adhesion in the choroidal endothelium, is downregulated by corticosteroids [13]. The involvement of a glucocorticoid response pathway in CSC was demonstrated in a study conducted by Zhao et al. [14]. This may increase the permeability of the choroidal vasculature, leading to fluid leakage in the retina.

With knowledge of the pathology of CCSC and its mechanism of response to STL, various hypotheses can be proposed regarding the changes in the choroid after STL treatment. On the one hand, these changes might be due to the restoration of the integrity of the vascular capillary function, which would result in a decrease in the accumulation of interstitial fluid. On the other hand, the decrease in the vascular caliber could help to improve the structural integrity of the blood vessel wall [15,16].

Since May 2020, the supply of verteporfin (Visudyne, Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Greifswald, Germany) has been interrupted due to a reduction in the manufacturing capacity of a factory situated in the United States, which is the single producer of verteporfin worldwide [17]. For this reason, the European Medicines Agency expects the quantity of verteporfin to be limited until the end of 2023 [18]. This global shortage of verteporfin has resulted in the need for an effective alternative to PDT, which is the main treatment option for CCSC together with STL. PDT has been compared to STL previously, with the two most recent studies being the PLACE trial [19,20] and the study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) [21]. The PLACE study yielded superior results for PDT compared to STL in terms of the SRF resolution at three months. On this basis, it has been established as a reference study used to determine the superiority of PDT. However, its analysis of the results and its methodology have been subject to controversy, mostly related to the STL administration, which did not follow the methodology generally accepted by the community of STL practitioners [7], especially the need for large treatments (in the sense of treating a large surface area). The study of PACORES yielded much more positive results for STL, providing results indicating no significant differences in either anatomical or functional success between PDT and STL. A recent meta-analysis on PDT vs. STL for CCSC [22] including data from these studies, among others, also concluded that STL is a viable alternative as a first-line treatment for CCSC due to its equivalent results.

Few researchers have used a control group in the analysis of a treatment for CCSC. In our study, we included the fellow non-treated eyes, which did not display changes in their CT after STL, as opposed to the main group. This supports the hypothesis of a local effect of the laser on the inner choroidal vasculature.

There were no complications related to STL after 6 months of follow-up, such as visible laser scars, outer retinal anomalies on SS-OCT or RPE alterations on AF (Figure 4). Moreover, the results of STL treatment do not seem to be diminished by the use of a fovea-sparing technique [23]. In a previous publication by our study group [24], the fovea-sparing technique also yielded positive results in the treatment of diabetic macular edema. The

results of the present study lend to support this concept of refraining from transfoveal treatment, despite this technique having delivered positive results in terms of safety when performed by experts [25]. We believe that this technique is of special interest for novice laser practitioners due to its enhanced safety, which may be useful when handling with first cases.

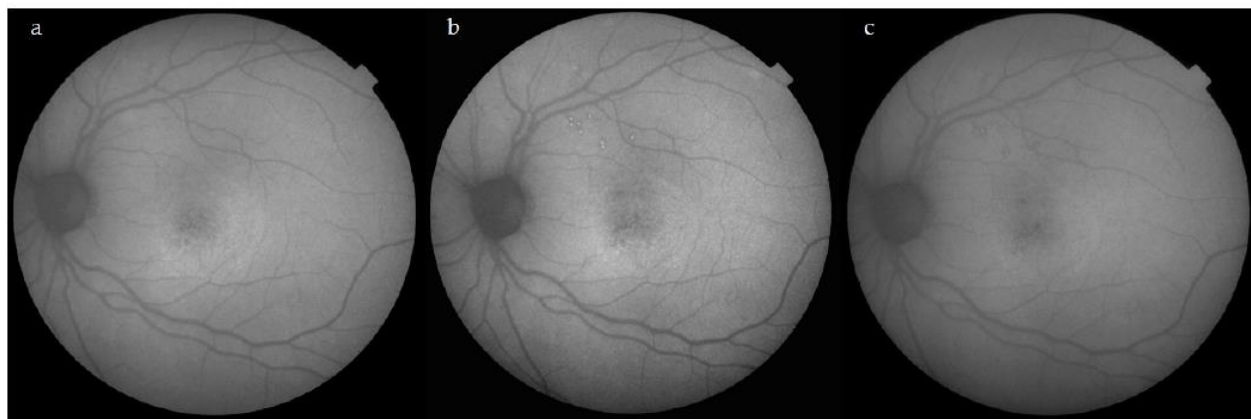


Figure 4. Evolution of AF. Images prior STL treatment (a), at 6 weeks (b) and at 24 weeks after STL treatment. Both (b,c) display discrete hyperautofluorescent laser spots near the superotemporal arcades due to the laser titration procedure. The area encompassing the neurosensory detachment in the central macula does not show any laser-induced changes after receiving a total of 460 spots at the titrated power (see methods section for power titration procedure).

The main limitations of our study were the relatively small sample size of the study and the lack of a non-laser treatment control group. Ideally, multicentric large studies are required to confirm our findings.

5. Conclusions

To sum up, STL was an effective treatment for CCSC both functionally (in terms of the BCVA) and anatomically (in the reduction of the SRF and CT) in this case series. Its effect on the reduction in CT, especially the C-S layer, indicates the effect of the laser on the inner choroidal vasculature, which can enhance our understanding of its pathophysiology. The absence of adverse events without an apparent decrease in effectiveness supports the use of a fovea-sparing technique.

Author Contributions: Conceptualization, B.T. and A.F.; Methodology, B.T., A.F. and P.R.-A.; Validation, B.T., A.F., L.W. and J.C.; Formal analysis, B.T. and A.F.; Investigation, B.T. and A.F.; Resources, B.T., A.F. and P.R.-A.; Data curation, B.T.; Writing—original draft, B.T.; Writing—review & editing, B.T., A.F., L.W., J.C. and P.R.-A.; Visualization, B.T., A.F., L.W. and J.C.; Supervision, A.F. and P.R.-A.; Project administration, A.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all the subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: A.F. received lecture fees from Allergan, Bryll Pharma and Quantel Medical.

References

- Wang, M.; Munch, I.C.; Hasler, P.W.; Prünke, C.; Larsen, M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* **2008**, *86*, 126–145. [CrossRef] [PubMed]
- Daruich, A.; Matet, A.; Dirani, A.; Bousquet, E.; Zhao, M.; Farman, N.; Jaisser, F.; Behar-Cohen, F. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog. Retin. Eye Res.* **2015**, *48*, 82–118. [CrossRef] [PubMed]
- Semeraro, F.; Morescalchi, F.; Russo, A.; Gambicorti, E.; Pilotto, A.; Parmeggiani, F.; Bartollino, S.; Costagliola, C. Central Serous Chorioretinopathy: Pathogenesis and Management. *Clin. Ophthalmol.* **2019**, *13*, 2341–2352. [CrossRef] [PubMed]
- Mrejen, S.; Spaide, R.F. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv. Ophthalmol.* **2013**, *58*, 387–429. [CrossRef] [PubMed]
- Cheung, C.; Lee, W.K.; Koizumi, H.; Dansingani, K.; Lai, T.; Freund, K.B. Pachychoroid disease. *Eye* **2019**, *33*, 14–33. [CrossRef]
- Scholz, P.; Altay, L.; Fauser, S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv. Ther.* **2017**, *34*, 1528–1555. [CrossRef]
- Arsan, A.; Kanar, H.S.; Sonmez, A. Visual outcomes and anatomic changes after sub-threshold micropulse yellow laser (577-nm) treatment for chronic central serous chorioretinopathy: Long-term follow-up. *Eye* **2018**, *32*, 726–733. [CrossRef]
- Chhablani, J.; SOLS (Subthreshold Laser Ophthalmic Society) Writing Committee. Subthreshold laser therapy guidelines for retinal diseases. *Eye* **2022**, *36*, 2234–2235. [CrossRef]
- Branchini, L.A.; Adhi, M.; Regatieri, C.V.; Nandakumar, N.; Liu, J.J.; Laver, N.; Fujimoto, J.G.; Duker, J.S. Analysis of choroidal morphologic features and vasculature in healthy eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* **2013**, *120*, 1901–1908. [CrossRef]
- Sun, Z.; Huang, Y.; Nie, C.; Wang, Z.; Pei, J.; Lin, B.; Zhou, R.; Zhang, J.; Chong, V.; Liu, X. Efficacy and safety of subthreshold micropulse laser compared with threshold conventional laser in central serous chorioretinopathy. *Eye* **2020**, *34*, 1592–1599. [CrossRef]
- Scholz, P.; Altay, L.; Fauser, S. Comparison of subthreshold micropulse laser (577 nm) treatment and half-dose photodynamic therapy in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Eye* **2016**, *30*, 1371–1377. [CrossRef]
- Flores-Moreno, I.; Arcos-Villegas, G.; Sastre, M.; Ruiz-Medrano, J.; Arias-Barquet, L.; Duker, J.S.; Ruiz-Moreno, J.M. Changes in choriocapillaris, Sattler, and Haller layer thickness in central serous chorioretinopathy after half-fluence photodynamic therapy. *Retina* **2020**, *40*, 2373–2378. [CrossRef]
- Schubert, C.; Pryds, A.; Zeng, S.; Xie, Y.; Freund, K.B.; Spaide, R.F.; Merriam, J.C.; Barbazetto, I.; Slakter, J.S.; Chang, S.; et al. Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum. Mutat.* **2014**, *35*, 859–867. [CrossRef]
- Zhao, M.; Célérier, I.; Bousquet, E.; Jeanny, J.C.; Jonet, L.; Savoldelli, M.; Offret, O.; Curan, A.; Farman, N.; Jaisser, F.; et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J. Clin. Investig.* **2012**, *122*, 2672–2679. [CrossRef]
- Kim, Y.H.; Lee, B.; Kang, E.; Oh, J. Peripapillary Choroidal Vascularity Outside the Macula in Patients with Central Serous Chorioretinopathy. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2021**, *10*, 9. [CrossRef]
- Agrawal, R.; Salman, M.; Tan, K.A.; Karampelas, M.; Sim, D.A.; Keane, P.A.; Pavesio, C. Choroidal Vascularity Index (CVI)-A Novel Optical Coherence Tomography Parameter for Monitoring Patients with Panuveitis? *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0146344. [CrossRef]
- Sirks, M.J.; van Dijk, E.H.C.; Rosenberg, N.; Hollak, C.E.M.; Aslanis, S.; Cheung, C.M.G.; Chowes, I.; Eandi, C.M.; Freund, K.B.; Holz, F.G.; et al. Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta Ophthalmol.* **2022**, *100*, e1522–e1532. [CrossRef]
- Shortage of Visudyne (Verteporfin), European Medicine Agency. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/visudyne-verteporfin-supply-shortage_en.pdf (accessed on 14 January 2023).
- Van Dijk, E.H.C.; Fauser, S.; Breukink, M.B.; Blanco-Garavito, R.; Groenewoud, J.M.M.; Keunen, J.E.E.; Peters, P.J.H.; Dijkman, G.; Souied, E.H.; MacLaren, R.E.; et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology* **2018**, *125*, 1547–1555. [CrossRef]
- Breukink, M.B.; Downes, S.M.; Querques, G.; van Dijk, E.H.C.; den Hollander, A.I.; Blanco-Garavito, R.; Keunen, J.E.E.; Souied, E.H.; MacLaren, R.E.; Hoyng, C.B.; et al. Comparing half-dose photodynamic therapy with high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy (the PLACE trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2015**, *16*, 419. [CrossRef]
- Roca, J.A.; Wu, L.; Fromow-Guerra, J.; Rodríguez, F.J.; Berrocal, M.H.; Rojas, S.; Lima, L.H.; Gallego-Pinazo, R.; Chhablani, J.; Arevalo, J.F.; et al. Yellow (577 nm) micropulse laser versus half-dose verteporfin photodynamic therapy in eyes with chronic central serous chorioretinopathy: Results of the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. *Br. J. Ophthalmol.* **2018**, *102*, 1696–1700. [CrossRef]
- Wu, Z.; Wang, H.; An, J. Comparison of the efficacy and safety of subthreshold micropulse laser with photodynamic therapy for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A meta-analysis. *Medicine* **2021**, *100*, e25722. [CrossRef] [PubMed]
- Chegade, L.; Chidlow, G.; Wood, J.; Casson, R.J. Short-pulse duration retinal lasers: A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **2016**, *44*, 714–721. [CrossRef] [PubMed]

24. Filloy, A.; Chong, V.; Solé, E. Subthreshold yellow laser for fovea-involving diabetic macular edema in a series of patients with good vision: Effectiveness and safety of a fovea-sparing technique. *BMC Ophthalmol.* **2020**, *20*, 266. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Gawęcki, M.; Jaszcuk-Maciejewska, A.; Jurska-Jaśko, A.; Kneba, M.; Grzybowski, A. Transfoveal Micropulse Laser Treatment of Central Serous Chorioretinopathy within Six Months of Disease Onset. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1398. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Anexo 6

Anexo 6. Comment on Torrellas et al.

Journal of
Clinical Medicine

Comment

Comment on Torrellas et al. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1127**Jose Ignacio Fernandez-Vigo^{1,2,*}, Jacobo Emilio Enríquez-Fuentes¹, Carlos Oribio-Quinto¹, Antonio Domingo Alarcón-García¹, Francisco Javier Moreno-Morillo¹ and Juan Donate-López¹**¹ Department of Ophthalmology, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), 28040 Madrid, Spain² Centro Internacional de Oftalmología Avanzada, 28010 Madrid, Spain

* Correspondence: jfvigo@hotmail.com



Citation: Fernandez-Vigo, J.I.; Enríquez-Fuentes, J.E.; Oribio-Quinto, C.; Alarcón-García, A.D.; Moreno-Morillo, F.J.; Donate-López, J. Comment on Torrellas et al. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1127. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4302. <https://doi.org/10.3390/jcm12134302>

Received: 27 February 2023

Revised: 7 April 2023

Accepted: 12 June 2023

Published: 27 June 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Recently, we read with great interest the article by Torrellas et al. [1], in which the authors analyzed the anatomical and functional results in chronic Central Serous Chorioretinopathy after yellow subthreshold Laser (STL). We believe it to be an excellent study and the data offered could have great clinical relevance, and we would like to congratulate the authors.

However, from our point of view, some methodological and research concerns need to be clarified by the authors to support their conclusions.

First, they concluded that the best-corrected visual acuity improved in 93% of the patients and remained stable in 7%. However, in their study, the authors did not define the criteria employed regarding what they considered a visual acuity (VA) improvement or stabilization, allowing them to reach that conclusion. It is well known that VA can have slight fluctuations and variability between clinical visits, in particular when the BCVA was measured on a decimal scale and not in logMAR or ETDRS, which are more accurate.

Second, in the methods section, the authors described their procedure for the application of the laser. They outlined a power titrated to one-third of the minimum energy required to produce a minimally visible burn in the macular periphery. However, there is no information in the manuscript about the energy ultimately employed in their cases for the impacts after titration, with the mean, standard deviation, and range of energy employed, as well as the total energy delivered in an area. As pointed out by some experts in the field, the most common error and criticism made for this treatment is the lack of efficacy due to undertreatment, secondary to low energy, too few spot applications, or insufficient density and small areas treated [2–4].

Third, the authors stated that the spot size employed was 160 microns, delivered in a 5% duty cycle in a confluent pattern guided by OCT, AF, or FA. The treated zone was the leakage point or points on the FA and/or the areas of hyperfluorescence on the AF, as well as the whole area with SRF on OCT. However, despite the variability in regard to the patient and the amount of fluid, it would be interesting to know the data about the mean number of impacts as well as the range employed to treat the patients in this study.

Fourth, although it is clear that the main purpose was to focus on the SRF resorption, it would be interesting, if possible, to have information on the treatment response regarding a characteristic commonly present in CSC patients, namely serous pigmentary epithelium detachment (PED), and an analysis of its height or size, as well as the efficacy on patients with fibrin secondary to high hyperpermeability.

Fifth, the authors reported that the reliability of the measurements was assessed for the choroidal thickness and Haller's, choriocapillaris, and Sattler's layers using two

independent masked retinal specialists. However, they did not define whether the SRF were performed by one or two observers and in a masked fashion in order to avoid a possible involuntary bias if the observer knows that the image corresponds to the visit after treatment.

Sixth, the authors observed that a complete resorption of the SRF was achieved in 75% of the patients with shorter disease duration (less than 12 months) after 6 months of follow-up, while 67.7% of the patients with long-standing disease had a complete response. The authors mentioned that a single STL treatment was sufficient for 41.9% of the patients. However, due to the recurrence of SRF to any degree, which was observed in 58.1% of the patients, 44.2% and 13.9% of the patients required two and three STL treatments, respectively. We believe it would be interesting if the authors could detail when the recurrences occurred in the patients treated more than once during the six-month study in order to differentiate them from the persistence of fluid. In addition, it would be interesting to know whether the authors identified some of the baseline characteristics of the patients associated with the need for retreatment and whether the latter was performed with the same parameters as the initial SLT or whether any changes were made when trying to increase the efficacy of this treatment.

As reported by Keunen et al., despite the proven effectiveness of STL, the lack of standardization has limited its clinical application and usefulness [2]. Recently, some of the authors of the present study [1], have proposed STL therapy guidelines for retinal diseases [5], which could represent a great advance. However, there is a need for a broad consensus among retina specialists as well as a need for a consensus about the criteria to assess the efficacy of the treatment, both in anatomical and functional results, in order to compare among different studies.

For all the reasons outlined, we believe that clarifications from the authors regarding the issues raised could help to improve the reproducibility of their interesting method by other researchers and improve the results of this treatment in many patients worldwide.

Author Contributions: Conceptualization, J.I.F.-V.; methodology, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L.; validation, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L.; formal analysis, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L.; investigation, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L.; writing—original draft preparation, J.I.F.-V.; writing—review and editing, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L.; visualization, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L.; supervision, J.I.F.-V., J.E.E.-F., C.O.-Q., A.D.A.-G., F.J.M.-M., J.D.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Torrellas, B.; Filloy, A.; Wu, L.; Chhablani, J.; Romero-Aroca, P. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1127. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Keunen, J.E.E.; Battaglia-Parodi, M.; Vujosevic, S.; Luttrull, J.K. International Retinal Laser Society Guidelines for Subthreshold Laser Treatment. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2020**, *9*, 15. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Luttrull, J.K. Comment on: Focal and Diffuse Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated with Half-Dose Photodynamic Therapy or Subthreshold Micropulse Laser: PLACE Trial Report No. 3. *Am. J. Ophthalmol.* **2020**, *212*, 186–187. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Van Dijk, E.H.C.; Fauser, S.; Breukink, M.B.; Blanco-Garavito, R.; Groenewoud, J.M.M.; Keunen, J.E.E.; Peters, P.J.H.; Dijkman, G.; Souied, E.H.; MacLaren, R.E.; et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology* **2018**, *125*, 1547–1555. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Chhablani, J.; Chhablani, J.; Ong, J.; Rajendran, A.; Zhang, X.; Parolini, B.; Filloy, A.; Wu, L.; Fong, K.; Chong, V.; et al. Subthreshold Laser Therapy Guidelines for Retinal Diseases. *Eye* **2022**, *36*, 2234–2235. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Anexo 7

Anexo 7. Reply to Fernández-Vigo et al.



Reply

Reply to Fernandez-Vigo et al. Comment on “Torrellas et al. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1127”

Beatriz Torrellas ^{1,2,*}, Alejandro Filloy ^{1,2,3}, Lihteh Wu ⁴, Jay Chhablani ⁵ and Pedro Romero-Aroca ^{2,6}

¹ Ophthalmology Department, Joan XXIII University Hospital, 43007 Tarragona, Spain

² Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Rovira & Virgili University, 43204 Reus, Spain

³ Clínica Oftalmològica de Tarragona (COT), 43001 Tarragona, Spain

⁴ Asociados de Mácula, Vítreo y Retina de Costa Rica, San José 10102, Costa Rica

⁵ UPMC Eye Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15213, USA

⁶ Ophthalmology Department, University Hospital Sant Joan de Reus, 43204 Reus, Spain

* Correspondence: beatorrellas@gmail.com



Citation: Torrellas, B.; Filloy, A.; Wu, L.; Chhablani, J.; Romero-Aroca, P. Reply to Fernandez-Vigo et al. Comment on “Torrellas et al. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1127”. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 5440. <https://doi.org/10.3390/jcm12175440>

Academic Editors: Atsushi Mizota and Masahiko Shimura

Received: 21 June 2023

Revised: 27 July 2023

Accepted: 14 August 2023

Published: 22 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

We thank the comment written by Fernández-Vigo et al. [1] on our study [2]. Their points are of high interest, and we would like to make further clarification.

First, we considered a variation in the best corrected visual acuity (BCVA) to be any variation larger or equal than 0.2 on a decimal scale and stabilization when the BCVA stood within this range. Also, we are aware that the BCVA measured using logMAR or ETDRS charts is more accurate than the decimal scale. The reason why we chose to use the decimal scale was because of the logistics of our hospital. This is one of the main reasons why the study of BCVA was not the main purpose of study, although it helps to understand the evolution of the visual function of the patient. We also did not convert BCVA from the decimal scale to logMAR or ETDRS because it would be considered a confusion factor [3]. Our goal is to continue the study by changing the Snellen charts to logMAR ones and present our new data in a future study.

To respond to the second and third points, we are providing further data: the mean energy employed after titration was 357.1 ± 70.4 mW (range 250 to 600). The mean number of spots used was 598.3 ± 233.1 (range 270 to 1430) with a size of 160 microns.

In regard to the fourth point, we have not yet recorded the presence, height, or size of serous pigmentary epithelium detachment (PED). This is a limitation of our study, although it is a fairly interesting point for future studies.

Fifth, the measurement of subretinal fluid (SRF), as well as the remaining measurements, were performed by two different observers in a masked way in every visit. Meaning that every test (Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT), autofluorescence, and fluorescein angiography tests) was analyzed by one of the two retinal specialists without knowledge of the other. In regard to the masked fashion that Fernández-Vigo et al. suggest, one of the retinal specialists knew if the images corresponded to the visit after treatment and the other retinal specialist did not. Nevertheless, all measurements had a strong inter-observer reproducibility (ICC of 0.99), meaning that an involuntary bias was probably avoided.

In reference to the sixth point, the recurrence of SRF after subthreshold laser treatment (STL) was defined as the presence of SRF after complete resolution documented in SS-OCT, while the persistence of SRF after STL without complete resolution was not considered a recurrence but an unresolved case. In relation to this, it seems to be an association with a higher chronicity and the need of retreatment, but more studies with a higher sample

size are needed to validate this association. In relation to the retreatment of STL, patients retreated received the same parameters as in their first session.

We hope these clarifications help to improve the design and results of studies focused on central serous chorioretinopathy treatment.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Fernandez-Vigo, J.I.; Enríquez-Fuentes, J.E.; Oribio-Quinto, C.; Alarcón-García, A.D.; Moreno-Morillo, F.J.; Donate-López, J. Comment on Torrellas et al. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1127. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 4302. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Torrellas, B.; Filloy, A.; Wu, L.; Chhablani, J.; Romero-Aroca, P. Effectiveness, Safety and Choroidal Changes of a Fovea-Sparing Technique for the Treatment of Chronic Central Serous Chorioretinopathy with Yellow Subthreshold Laser. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1127. [[CrossRef](#)]
3. Elliott, D.B. The good (logMAR), the bad (Snellen) and the ugly (BCVA, number of letters read) of visual acuity measurement. *Ophthalmic Physiol Opt.* **2016**, *36*, 355–358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

