

# Características clínicas y evolución a largo plazo de la coriorretinopatía serosa central crónica

## Clinical Characteristics and Long-Term Evolution of Chronic Central Serous Chorioretinopathy

A. Dyrda<sup>1</sup>, A. Rey<sup>1</sup>, V. Poposki<sup>1</sup>, E. Tsiroukis<sup>1</sup>, A. Morilla<sup>1</sup>, I. Jürgens<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut Català de Retina. Barcelona. <sup>2</sup>Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona.

### Correspondencia:

Agnieszka Dyrda

E-mail: [agnieszkaannadyrda@wp.pl](mailto:agnieszkaannadyrda@wp.pl)

### Resumen

**Objetivo:** Describir las características de la coriorretinopatía serosa central crónica (CCSC) durante un seguimiento largo (>1 año).

**Métodos:** Análisis retrospectivo de casos consecutivos de CCSC entre 2010 y 2016.

**Resultados:** Se incluyeron 134 pacientes (146 ojos), 78,8% eran hombres. La edad media fue de  $47,7 \pm 10,5$  años. Las mujeres eran mayores ( $p=0,01$ ). El seguimiento medio fue de 3,2 años. El primer episodio duró aproximadamente un año. Hubo recurrencia y cronicidad en 37,7% y 24,7%, respectivamente. Aunque se observó una mejoría en la agudeza visual (AV) ( $p<0,001$ ), la AV del ojo contralateral fue mejor ( $p<0,001$ ) y el 8,2% de los pacientes presentaron pérdida visual (AV<0,5). Se observó una reducción en el grosor foveal y coroideo durante el seguimiento ( $p<0,05$ ). La terapia fotodinámica con anti-VEGF fue la más empleada (35,2%). Los pacientes mejoraron a los 3 meses del tratamiento ( $p<0,001$ ) y no se detectaron diferencias entre los tratamientos usados. La interrupción de MLE y elipsoide, desprendimiento neurosensorial, elongación de los fotorreceptores, puntos hiperreflectivos, persistencia del líquido subretiniano, edad avanzada, sexo femenino y tratamiento se asociaron con mal pronóstico.

**Conclusiones:** La CCSC no es una enfermedad benigna dada la alta frecuencia de bilateralidad, severidad, cronicidad y recurrencia.

### Resum

**Objectiu:** Descriure les característiques de la coriorretinopatia serosa central crònica (CCSC) durant un llarg seguiment (>1 any).

**Mètodes:** Anàlisi retrospectiu de casos consecutius de CCSC entre 2010 i 2016.

**Resultats:** Es van incloure 134 pacients (146 ulls), 78,8% eren homes. L'edat mitja va ser de  $47,7 \pm 10,5$  anys i les dones eren d'edat major ( $p=0,01$ ). El seguiment mig va ser de 3,2 anys. El primer episodi va durar un any. Es va registrar recurrència i cronicitat en 37,7% i 24,7%, respectivament. Tot i que es va observar una milloria en l'agudesa visual (AV) ( $p<0,001$ ), la AV de l'ull contralateral va ser millor ( $p<0,001$ ) i el 8,2% dels pacients van presentar pèrdua visual (AV<0,5). Es va observar una reducció en gruix foveal i coroïdal durant el seguiment ( $p<0,05$ ). La teràpia fotodinàmica amb anti-VEGF va ser la més utilitzada (35,2%). Els pacients van millorar als 3 mesos del tractament ( $p<0,001$ ) i no es van detectar diferències entre tractaments. La interrupció de MLE i el.lipsoide, desprendiment neurosensorial, elongació dels fotorreceptors, punts hiperreflectius, líquid subretinian persistent, edat avançada, sexe femení i tractament es van associar amb mal pronòstic.

**Conclusions:** La CCSC no és una malaltia benigna tenint en compte l'alta freqüència de bilateralitat, severitat, cronicitat i recurrència.

### Abstract

**Objective:** To describe the characteristics of chronic central serous chorioretinopathy (CCSC) during a long follow-up (>1 year).

**Methods:** Retrospective analysis of a consecutive case series of CCSC between 2010 and 2016.

**Results:** We included 134 patients (146 eyes), 78.8% were men. The mean age was  $47.7 \pm 10.5$  years and women were older ( $p=0.01$ ). The mean follow-up was 3.2 years. First episode lasted on average one year. Recurrence and chronicity were present in 37.7% and 24.7%, respectively. Although, significant improvement in visual acuity (VA) was observed ( $p<0.001$ ), 8.2% of patients finished with VA less than 0.5 and VA in contralateral eye was significantly better ( $p<0.001$ ). Reduction in foveal and choroidal thickness was noticed during follow-up ( $p<0.05$ ). Photodynamic therapy combined with anti-VEGF was the most frequent option (35.2%). Patients improved 3 months after treatment ( $p<0.001$ ) and no significant difference between used treatments was detected. Interruption of ELM and ellipsoid, neurosensorial detachment, photoreceptors elongation, hyperreflective deposits, subretinal fluid persistence, advanced age, female sex and treatment were factors associated with poor prognosis.

**Conclusions:** CCSC is not a benign disease as bilaterality, severity, chronicity and recurrence were observed with frequency.

## Introducción

La coriorretinopatía serosa central (CSC) es un trastorno de la zona macular caracterizado por desprendimiento seroso de la retina neurosensorial (DNS) asociado frecuentemente a desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) y con fuga de fluido a través del epitelio pigmentario de la retina (EPR) hacia el espacio subretiniano<sup>1</sup>.

Es una patología frecuente. Afecta anualmente a 9,9 hombres de cada 100.000 y a 1,7 mujeres de cada 100.000<sup>2</sup>. La proporción entre hombres y mujeres oscila entre el 2,7:1<sup>3</sup> y el 7:1<sup>4</sup>. Afecta característicamente a personas entre los 39 y 51 años<sup>5</sup>.

Se han identificado numerosos factores de riesgo, siendo el más constante el uso de glucocorticoides (OR=4,29, IC95%: 2,01-9,15)<sup>1,6</sup>.

En el 90% de casos se trata de una patología autolimitada<sup>7</sup>. La mejoría de la agudeza visual (AV) se produce por lo general dentro de los primeros 3-4 meses coincidiendo con la reaplicación de la retina neurosensorial<sup>8-10</sup>. La posibilidad de complicaciones visuales aumenta en los casos de CSC crónica (CSCC): DNS y/o DEP en OCT acompañado por clínica de >3 meses de evolución; y/o CSC recurrente: nuevo DNS y/o DEP en la OCT acompañado por clínica después de resolución completa del brote anterior. La tasa de cronicidad se estima entre el 10 y 20% y de recurrencia entre el 30 y 50% en 1 año<sup>11</sup>. Estos casos de DNS crónico o de repetición pueden llevar a la atrofia o a la degeneración del EPR, daño de las capas externas de la retina, degeneración quística o neovascularización coroidea (membrana neovascular subretiniana, MNVSR) dejando como secuela una pérdida de AV permanente<sup>12-14</sup>. Por estos motivos se considera a la CSCC una de las retinopatías que más amenazan la visión, junto con la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y la oclusión venosa<sup>15</sup>.

La fisiopatología no es bien conocida a pesar de haber sido descrita por vez primera por von Graefe en 1866<sup>16</sup>. Los hallazgos clínicos han dado lugar a varias teorías acerca de su patogénesis, cada uno de los cuales puede explicar en parte la enfermedad. Las principales teorías incluyen las etiologías que se originan en la coroides, EPR y el desequilibrio hormonal<sup>1,17-20</sup>. Como resultado de las múltiples teorías, se han propuesto diversos tratamientos. Hasta ahora se han publicado pocos estudios de nivel alto de evidencia científica. Según una revisión sistemática de Cochrane<sup>21</sup> la terapia fotodinámica (TFD) fue la mejor opción terapéutica en la CSC aguda<sup>22</sup> y CSCC<sup>23,24</sup>.

Dado que tenemos poca evidencia científica por la falta de estudios bien diseñados, aparte de realizar este tipo de estudios, es interesante saber el manejo de esta enfermedad en la práctica clínica diaria. En la revisión bibliográfica realizada, sólo se ha encontrado un trabajo publicado sobre el manejo de CSC por los expertos<sup>25</sup>.

Aunque la CSCC es una de las formas más comunes de maculopatía<sup>26</sup>, se sabe relativamente poco sobre su curso natural y las consecuencias visuales a largo plazo. Este trabajo pretende mostrar los patrones de práctica clínica diaria en la CSCC.

## Material y métodos

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de CSCC en el *Institut Català de Retina*, Barcelona, España entre 2010 y 2016. Todos los casos consecutivos de CSCC con afectación foveal y seguimiento de más de 1 año fueron incluidos en el estudio retrospectivo y observacional cuando cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (Tabla 1).

Se recogieron para su análisis los siguientes datos cuando fueron disponibles: demográficos (edad, sexo), antecedentes sistémicos de interés, antecedentes oftalmológicos (ojo afecto, estado del ojo contralateral, brotes y tratamientos previos), datos clínicos del ojo afecto y contralateral al principio y al final de seguimiento y,

### Criterios de inclusión

- CSC crónica definida como episodio de coriorretinopatía serosa central acompañado de manifestaciones clínicas y de DNS y/o DEP con FSR en OCT Spectralis durante más de 3 meses de evolución
- Afectación foveal definida como DNS y/o DEP con FSR en subcampo central en OCT Spectralis
- Seguimiento mínimo de 1 año

### Criterios de exclusión

- Patología macular distinta a coriorretinopatía serosa central
- Atrofia de los fotorreceptores y/o de epitelio pigmentario de retina de cualquier causa incluyendo también CSC (epiteliotipatía)
- Patología ocular que condicione pérdida de agudeza visual como el glaucoma avanzado, neuritis óptica anterior, neuritis retrobulbar, atrofia de nervio óptico
- Opacidad de medios (opacidad corneal, catarata avanzada...) que dificulte la exploración del polo posterior y resulte en obtención de pruebas de mala calidad
- Falta de OCT al inicio y final del seguimiento

**Tabla 1.** Criterios de elegibilidad.

en pacientes tratados, también a los 3 meses y al año de inicio de tratamiento. De la exploración se registraron la AV de lejos con corrección (AVLcc) en la escala de Snellen y de cerca con corrección (AVCcc) en la escala de Jaeger, el grosor foveal central (GFC) y grosor coroideo central (GCC), presencia de paquicoroides y otros parámetros tomográficos (DNS, elongación de fotorreceptores, puntos hiperreflectivos, disrupción de membrana limitante externa (MLE) y de la línea elipsoide y alteraciones del EPR (AEPR) como: disrupción, DEP, DEP plano e irregular, alteraciones difusas), los patrones en autofluorescencia del fondo del ojo (AF), angiografía fluorescénica (AGF) y con verde indocianina (AVI). Además, se recogieron los datos sobre tratamientos usados, duración del seguimiento y del primer brote y la tasa de recurrencia y de persistencia.

Dado que fue un estudio retrospectivo se revisaron historias clínicas en búsqueda de los posibles antecedentes patológicos. En el centro estudiado se usa una plantilla diseñada especialmente para seguimiento de los pacientes con CSC incluyendo el apartado de las preguntas sobre los factores de riesgo (sí o no) descritos en la literatura como por ejemplo el estrés.

Se recogieron los datos de AVL en la escala de Snellen y se convirtieron en logMAR para realizar los cálculos estadísticos.

Se midió de forma automatizada el grosor promedio de la retina dentro de un radio de 1 mm de la fóvea central en la cuadrícula del ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) llamado GFC mediante SD-OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Para el cálculo cuantitativo se usaron sólo las medidas obtenidas con SD-OCT Spectralis, debido a que las medidas obtenidas con OCT Spectralis y OCT Cirrus no son intercambiables. En OCT Spectralis se mide el grosor desde borde posterior del EPR hacia la membrana limitante interior (MLI) a diferencia de la OCT Cirrus donde se mide el grosor desde el borde anterior del EPR hacia la MLI, de modo que el grosor medido por OCT Spectralis es mayor que medido por OCT Cirrus<sup>27</sup>.

El grosor coroideo fue medido manualmente en SD-OCT EDI (Enhanced Depth Imaging) con el programa Heidelberg Eye Explorer software (version 1.5.12.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) y según el procedimiento estándar descrito por Margolis *et al.*<sup>28</sup>. Para los cálculos se usaron solo las medidas del grosor subfoveal (GCC).

Para la valoración cualitativa se usaron los resultados obtenidos con SD-OCT y AF Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), AGF y AVI (HRA, Heidelberg Engineering, Heidelberg,

Germany, ambas). Cada imagen fue valorada de manera independiente por dos examinadores con experiencia en la interpretación de los resultados de las imágenes multimodales (AD, ET), y en caso de dudas, valorada por el tercer examinador experimentado (IJ).

### Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron para la población total del estudio (análisis general) y de forma separada para cada grupo (por ejemplo: grupo de tratamiento y grupo de observación, grupo de pacientes menores de 50 años y de mayores de 50 años).

Se analizaron todas las variables de forma descriptiva con métodos estadísticos apropiados: análisis de frecuencias en el caso de variables categóricas y en el caso de variables cuantitativas, como medidas de tendencia central se utilizaron la media y la moda, y como medidas de dispersión la desviación estándar y rango intercuartil, dependiendo de la distribución de los datos.

Las variables continuas se describieron mediante el punto temporal del análisis (inicio y final de seguimiento) y como cambio desde el inicio de la terapia.

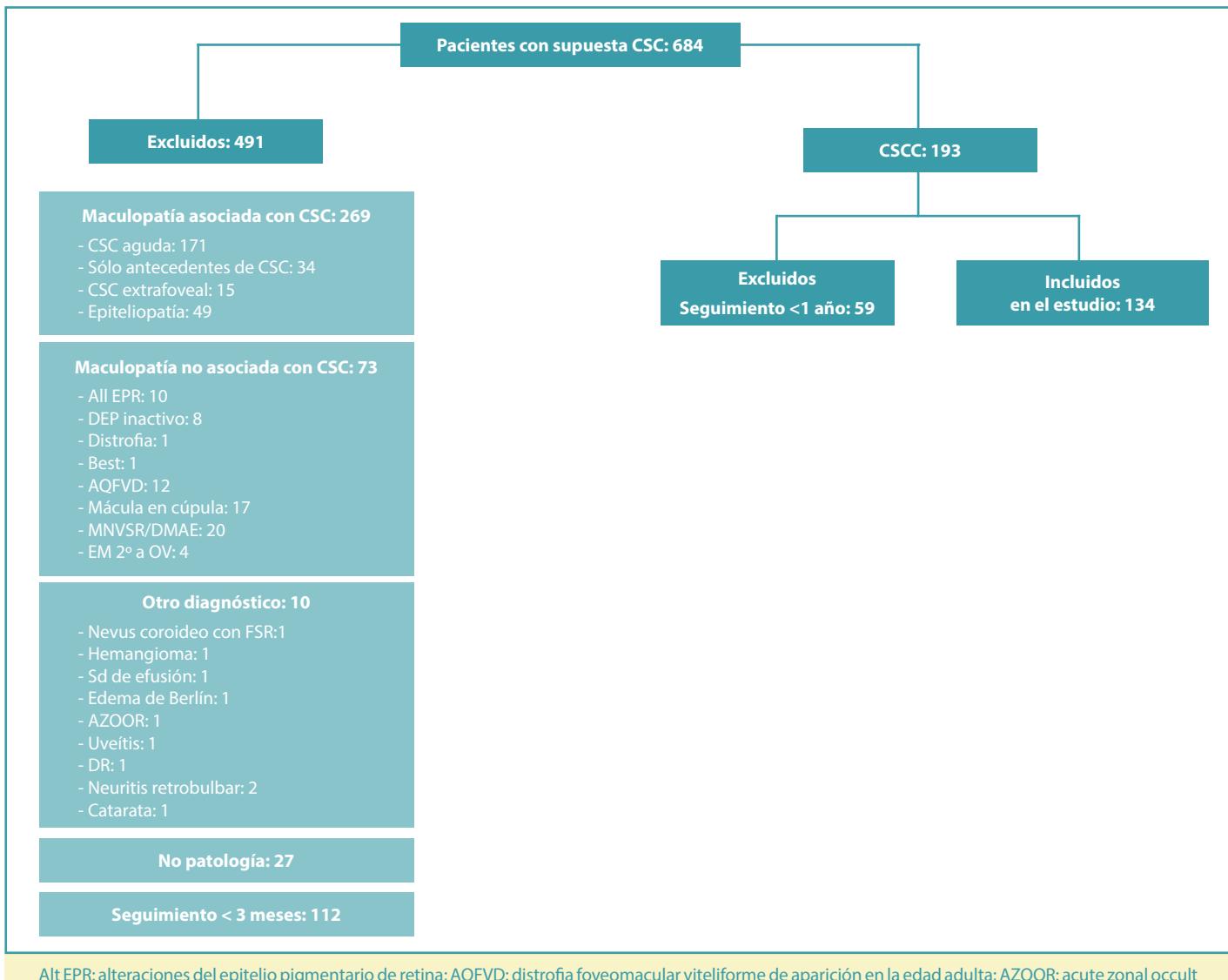
Se convirtió la AV en Snellen en la AV en logMAR para realizar los cálculos estadísticos.

En cuanto a comparación inicial/final de dos muestras se usaron: prueba T para muestras relacionadas (variables cuantitativas), y el test de Wilcoxon (variables cualitativas), test U de Mann-Whitney para muestras relacionadas en el caso de variables cualitativas con más de dos valores. La comparación entre dos grupos: test Chi cuadrado (variables cualitativas) y test T de Student (variables cuantitativas). Los cambios con el tiempo se analizaron mediante ANOVA de medias repetitivas (variables cuantitativas) y test de Friedman (variables cualitativas) y finalmente para el estudio de correlaciones: test de Pearson (variables cuantitativas) y test de Spearman (variables cualitativas).

Los datos fueron recogidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 16.0.

## Resultados

Se revisaron 684 pacientes con supuesto diagnóstico de CSC entre enero 2010 y abril 2016, de ellos se incluyeron al análisis retrospectivo 146 ojos de 134 pacientes al cumplir criterios de estudio. El diagrama del flujo de los pacientes se presenta en Figura 1.



Alt EPR: alteraciones del epitelio pigmentario de retina; AOFVD: distrofia foveomacular viteliforme de aparición en la edad adulta; AZOOR: acute zonal occult outer retinopathy; CSC: coriorretinopatía serosa central; CSCC: coriorretinopatía serosa central crónica; DEP: desprendimiento de EPR; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; DR: desprendimiento de retina; FSR: fluido subretinino; MNVSR: membrana neovascular subretiniana; OV: oclusión vascular.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de los participantes del estudio retrospectivo.

### Demografía y características basales

La mayoría de los pacientes fueron hombres, la edad media fue de  $47,7 \pm 10,5$  años, observándose una diferencia significativa entre sexos ( $p < 0,001$ ). Los datos demográficos se presentan en la Tabla 2.

Al inicio de seguimiento, 46 pacientes (34,3%) presentaban afectación bilateral, en 15 ojos (10,3%) se observaba DNS subfoveal y en 6 ojos (4,1%) DNS extrafoveal, en 4 (2,7%) DEP y en 33 (22,6%)

AEPR. La tasa de recurrencias previas fue de 26,7% con media de  $2,0 \pm 1,8$  brotes previos y de tratamiento previo 3,4% (eplerenona en 1 caso, TFD en 2 casos, inyección intravítreo del inhibidor de factor de crecimiento de endotelio vascular (antiVEGF, anti-vascular endothelial growth factor) en 3 casos).

En un 67,1% de los casos, al interrogar al paciente, se encontraron factores de riesgo, siendo el estrés y los factores de riesgo cardio-vasculares los más frecuentes (28,7% y 30,8%, respectivamente).

V/M; n (%)	115 (78,8%) / 31 (21,2%)
V:M; proporción	3,7:1
Edad; años	47,7±10,5
Edad V/M; años	45,9±9,8 / 54,4±10,7
OD: Ol; proporción	1:1

V: varón; M: mujer; OD: ojo derecho; Ol: ojo izquierdo.

**Tabla 2.** Datos demográficos de los pacientes incluidos.

Otros factores como el tratamiento con ansiolíticos y corticosteroides, la presencia del *Helicobacter pylori*, la apnea del sueño y el uso de sildenafil fueron encontrados en el 15,8%, 11,6%, 9,9%, 2,2% y 1,35%, respectivamente.

## Resultados funcionales

A pesar de observar una mejoría significativa de la AVLcc, AVCcc y de la metamorfopsia al final de seguimiento ( $p<0,001$ ), tal y como se presenta en la Tabla 3, la AV final fue significativamente más baja que en el ojo contralateral ( $p<0,001$ ). Sólo el 59,5% de pacientes tenía una AV de la unidad y el 8,2% de los pacientes acabaron con AV baja (AV<0,5 en Snellen; 0,3 en logMAR).

## Resultados anatómicos

### Tomografía de coherencia óptica

Al final de seguimiento en los ojos afectos se observó una reducción significativa del GFC y GCC y diferencias significativas entre

ambos ojos, a pesar de la presencia de paquicoroides también en el ojo contralateral. Se encontró el grosor retiniano reducido en ojo afectado en comparación con el ojo contralateral por los cambios crónicos debidos a la atrofia de las capas externas, aunque no de manera significativa ( $p=0,075$ ). En el ojo contralateral no hubo cambios significativos al final del seguimiento, tal y como está presentado en la Tabla 3.

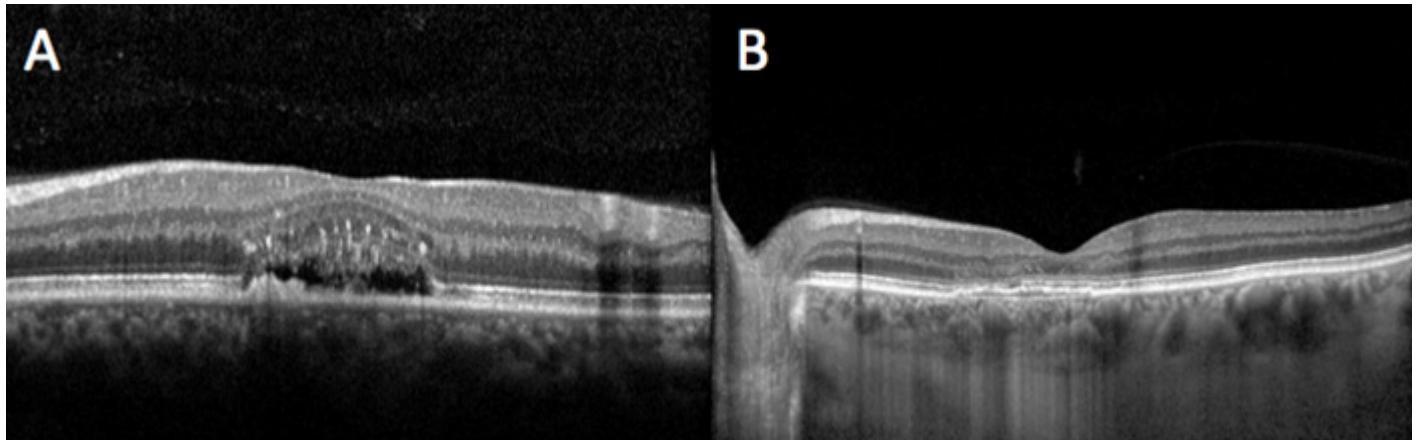
Otras características tomográficas estudiadas fueron: DNS, elongación de fotorreceptores y puntos hiperreflectivos presentes al inicio en 100%, 95,9% y 61,6% de ojos, respectivamente, y al final en el 23,3%, 23,3% y 11%, respectivamente ( $p<0,001$ ). Así mismo se revisó la integridad de la MLE y de la línea elipsoide observando su interrupción al inicio en el 4,1% y 8,9%, respectivamente y al final en el 18,5% y 41,1% ( $p<0,001$ ), respectivamente. La tasa de las AEPR disminuyó al final de seguimiento del 100% al 87% ( $p<0,001$ ), con la disrupción focal del EPR como la alteración más frecuente al principio (52,1%) y la AEPR difusa al final (49,3%). Es importante destacar la presencia de alteraciones tomográficas en el 73% de ojos contralaterales al inicio y 65,5% al final con las AEPR como más frecuentes al inicio y al final (37,2% y 33,1%, respectivamente). Aunque se observó un aumento de la tasa de disrupción de la MLE y la línea elipsoide del 2,7 y 4,1% al 5,5 y 10,3%, respectivamente, no hubo cambios significativos a lo largo de seguimiento en los ojos contralaterales en ningún parámetro tomográfico estudiado. Estos parámetros tomográficos estudiados se presentan en la Figura 2.

Al final del seguimiento se observaron los siguientes hallazgos: DEP en 18, DNS extrafoveal en 10, DNS subfoveal en 36, degenera-

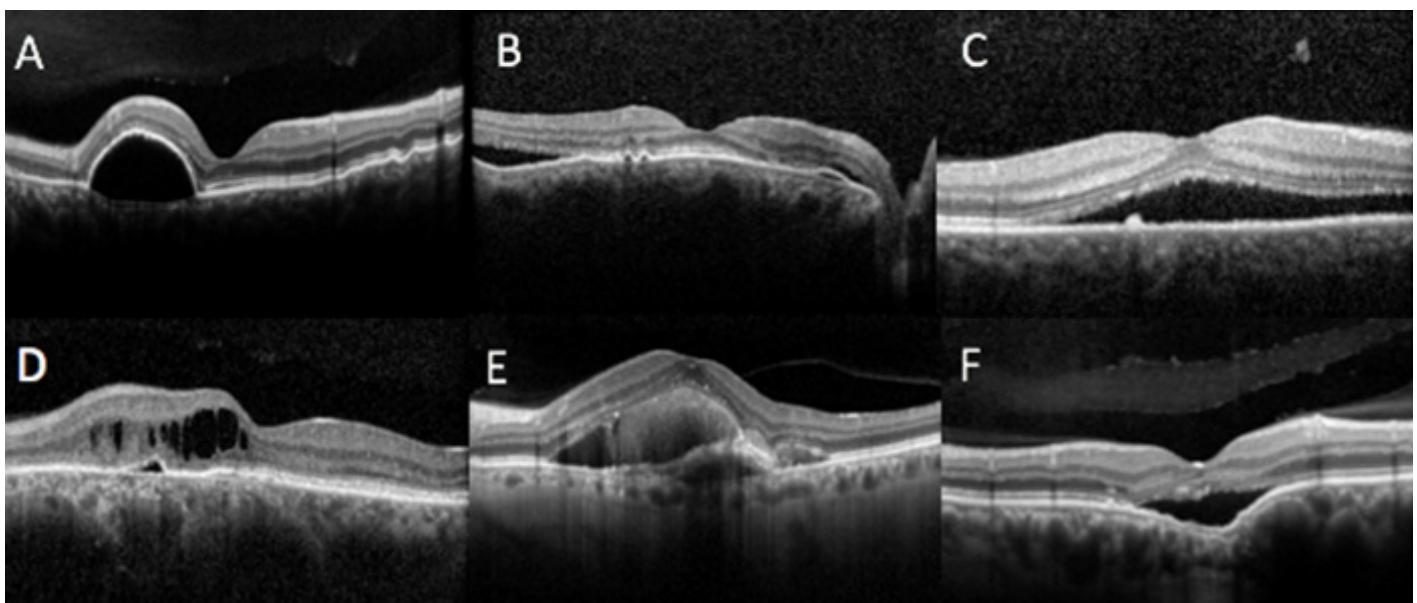
	Ojo afecto		p*	Ojo contralateral		p**	p***	p****
	Inicial	Final		Inicial	Final			
AVLcc M±DS	0,14±0,2	0,09±0,21	<0,001	0,04±0,19	0,00±0,19	0,992	p<0,001	p<0,001
Rango	(1,30;-0,08)	(1,30;-0,08)		(1,30;-0,08)	(1,30;-0,08)			
AVCcc	J1-2 73,7%	J1-2 86,7%	<0,001	J1-2 96,4%	J1-2 95%	0,992	p<0,001	p<0,001
	M 2, IQR 2	M 1, IQR1		M 1	M 1			
Metamorfopsia %	96,3	57,3	<0,001	9,8	12,0	0,317	p<0,001	p<0,001
GFC M±DS µm	436,6±154,8	269±72,5	<0,001	287,6±40	283,7±70,3	0,463	p<0,001	0,075
GCC M±DS µm	423,7±115,7	386±98,2	0,028	381,3±124	373,1±117,1	0,563	0,003	0,005
Paquicoroides %	100	100	1	93,8	93,2	1	1	1

p\*: diferencia en datos funcionales finales e iniciales en ojo afecto; p\*\*: diferencia en datos funcionales finales e iniciales en ojo contralateral; p\*\*\*: diferencia en datos funcionales iniciales entre ojo afecto y contralateral; p\*\*\*\*: diferencia en datos funcionales finales entre ojo afecto y contralateral; AVLcc: agudeza visual de lejos con corrección en logMAR; AVCcc: agudeza visual de cerca con corrección en la escala de Jaeger; M±DS: media±desviación estándar; M: moda; IQR: rango intercuartil.

**Tabla 3.** Resultados visuales y anatómicos en ojos afectos, ojos contralaterales al inicio y final de seguimiento.



**Figura 2.** Parámetros tomográficos estudiados: desprendimiento neurosensorial, elongación de los fotorreceptores, puntos hiperreflectivos (**A**), disrupción de la membrana limitante externa y la línea elíptica, alteraciones del epitelio pigmentario (desprendimiento del epitelio pigmentario plano e irregular) (**B**).



**Figura 3.** Hallazgos tomográficos al final de seguimiento: desprendimiento del epitelio pigmentario (**A**), fluido subretiniano extrafoveal (**B**), fluido subretiniano subfoveal (**C**), edema macular quístico (**D**), membrana neovascular subretiniana (**E**), excavación coroidea (**F**).

ción retiniana cistoidea posterior en 2, MNVSR en 11 y excavación coroidea en 2 casos (Figura 3).

Se analizó la influencia de los parámetros de OCT en la AV final y se encontró una correlación significativa entre la presencia del DNS, la elongación de los fotorreceptores, los puntos hiperreflectivos, la disrupción de la línea elíptica ( $p<0,001$  en todos parámetros mencionados anteriormente) y la disrupción de la MLE ( $p=0,003$ ). La AV final no dependía del grosor retiniano ni coroideo ni tampoco de la presencia de las AEPR.

### Otras pruebas complementarias

AF fue realizada en el 29,6% de casos al principio y en el 37,7% al final del estudio. El patrón más frecuente fue el mixto, presente en el 38,5% al inicio y 57,1% al final, seguido por hiperautofluorescencia en el 33,3% y 21,4%, hipoautofluorescencia en el 7,7% y 14,3% y epiteliopatía en reguero en el 15,4% y 8,6%, respectivamente. En el ojo contralateral no se observaron alteraciones en la mayoría de casos (76,9% y 66,1%, respectivamente). Los cambios del patrón no fueron significativos ni en los ojos afectos ( $p=0,096$ ) ni en los contralaterales ( $p=0,564$ ).

Se realizó AGF en el 66,4% de casos al principio y en el 11% al final del seguimiento. El examen mostró en el 100% de los casos iniciales una fuga, con "escape" focal como el hallazgo más frecuente (56,7%). El cambio del patrón angiográfico en el ojo afecto fue significativo ( $p=0,031$ ), ya que las AEPR fueron las alteraciones más frecuentemente observadas (50%) al final de seguimiento. En los ojos contralaterales no se detectaron alteraciones angiográficas ni al inicio ni al final en el 64,2% y 68,8%, respectivamente ( $p=0,109$ ).

AVI fue la prueba menos realizada, en el 24,1% al inicio y en el 6,2% al final de seguimiento. En ambos ojos no se observó el cambio del patrón ( $p=0,180$ ), siendo el más frecuente el de la hiperpermeabilidad y dilatación de los vasos coroideos en los ojos afectos (75,7% al inicio y 77,8% al final) y la dilatación vascular sin hiperpermeabilidad en los ojos contralaterales (72,2% y 44,4%, respectivamente). A diferencia de las pruebas anteriores, se detectaron alteraciones en el ojo contralateral en la mayoría de casos (88,9% y 77,8%, respectivamente).

Los patrones más frecuentes se presentan en la Figura 4.

### **Curso clínico**

Durante el seguimiento medio de 3 años ( $1166 \pm 562$  días), se observaron persistencia del FSR subfoveal en el 24,7% y recurrencia en el 37,7% con un número medio de brotes de  $1,5 \pm 1,2$ . La duración del primer brote fue aproximadamente de 1 año ( $316,5 \pm 222,6$  días).

### **Análisis de subgrupos**

Se compararon las características basales, el curso clínico y los resultados funcionales y anatómicos en los subgrupos: mujeres

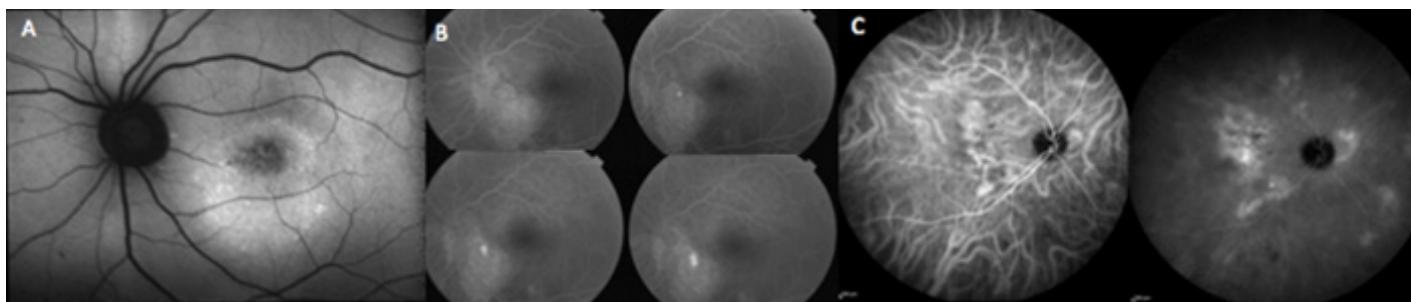
vs varones, pacientes de edad inferior a 50 años vs pacientes de edad superior o igual a 50 años, pacientes que presentaron recurrencias o no y los que tenían FSR persistente o no. Así mismo se analizaron las diferencias entre los pacientes tratados o no y entre los diferentes tratamientos usados.

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, recurrencias y tratamiento previo, AVLcc, AVCcc y metamorfopsia iniciales y finales, duración del primer brote, tasa del tratamiento, recurrencia y persistencia del FSR subfoveal, así como duración del seguimiento. Los resultados se presentan en la Tabla 4. También se estudiaron las posibles diferencias entre los subgrupos en los parámetros tomográficos: GFC, GCC, presencia de paquicoroides, DNS, elongación de los fotorreceptores, puntos hiperreflectivos, integridad de la MLE y de la línea elíptope al inicio y al final de seguimiento. Los datos se detallan en la Tabla 5.

La edad de las mujeres fue significativamente mayor ( $p<0,001$ ), tenían AVCcc más baja ( $p=0,035$ ) y metamorfopsia más frecuente ( $p=0,028$ ) al inicio y AVLcc peor ( $p=0,028$ ) al final. El seguimiento de este grupo fue más largo ( $p=0,001$ ). No hubo diferencias significativas en los parámetros tomográficos estudiados.

El grupo de pacientes mayores de 50 años fue significativamente mayor ( $p<0,001$ ), constituido en el 55% por mujeres, mientras que en grupo joven sólo en el 6% ( $p<0,001$ ). La AV fue peor al final de seguimiento ( $p<0,001$ ), el primer brote fue más largo (0,025), el grosor coroideo fue menor al principio ( $p=0,029$ ) y al final ( $p=0,047$ ) y la tasa de interrupción de MLE y de elíptope fue más alta (0,016 y 0,008, respectivamente) en el grupo de pacientes mayores de 50 años.

En el grupo que presentaba recurrencias a lo largo del seguimiento ( $n=55$ ) los únicos parámetros diferentes fueron: la mayor tasa de



**Figura 4.** Los patrones más frecuentes al inicio de seguimiento: el patrón mixto (hiper- e hipofluorescencia) en autofluorescencia del fondo (A), fuga puntiforme en angiografía fluoresceína (B), hiperpermeabilidad y dilatación de los vasos coroideos con angiografía de verde de indocianina (C).

	Sexo			Edad			Recurrencia			Resolución			Tratamiento		
	Varón (n=115)	Mujer (n=31)	P	<50a (n=84)	≥50a (n=62)	P	No recu- rrencia (n=91)	Recu- rrencia (n=55)	P	Reso- lución (n=110)	No reso- lución (n=36)	P	Obser- vación (n=92)	Trata- miento (n=54)	P
Edad M±DS	45,9±9,8	54,4±10,7	<0,001	40,3±5,3	57,8±6,8	<0,001	47,6±10,4	47,8±10,9	0,911	47,2±10,7	49,1±9,6	0,364	46,5±11	49,7±9,6	0,072
Sexo V/M	x	x	x	75/9	40/22	<0,001	73/18	42/13	0,581	87/23	28/8	0,867	73/18	42/13	0,582
Recurrencias previas	28,7%	19,4%	0,297	28,6%	24,2%	0,555	24,2%	30,9%	0,373	30%	25%	0,789	18,7%	40%	0,005
Tratamiento previo	2,6%	6,5%	0,296	2,4%	4,8%	0,420	3,3%	3,6%	0,913	3,6%	2,8%	0,806	1,1%	7,3%	0,047
AVLcc inicial M±DS	0,13±0,21	0,17±0,19	0,312	0,11±0,2	0,17±0,2	0,095	0,15±0,21	0,13±0,18	0,527	0,14±0,21	0,13±0,17	0,813	0,10±0,17	0,2±0,23	0,004
AVCcc inicial	J1-2 77%, M2, IQR2	J1-2 73%, M1,5, IQR1,5	0,035	J1-2 74%, M2, IQR2	J1-2 73%, M2, IQR2	0,302	J1-2 71%, M2, IQR2	J1-2 78%, M1, IQR1	0,302	J1-2 74%, M2, IQR2	J1-2 74%, M1, IQR2	0,450	J1-2 78%, M1, IQR1	J1-2 67%, M3, IQR3	0,004
Metamorfopsia inicial	89,3%	98,1%	0,028	97,5%	94,3%	0,341	95,2%	89,1%	0,415	96%	97,1%	0,778	95,1%	98,1%	0,364
AVLcc final M±DS	0,07±0,19	0,16±0,24	0,028	0,04±0,18	0,15±0,21	<0,001	0,08±0,22	0,1±0,19	0,488	0,07±0,21	0,15±0,19	0,035	0,05±0,18	0,15±0,23	0,006
AVCcc final	P1-2 88%, M1, IQR1	P1-2 87%, M2, IQR1	0,775	P1-2 94%, M1	P1-2 77%, M2, IQR1	<0,001	P1-2 91,9%, M1, IQR1	P1-2 81,8%, M1, IQR1	0,067	P1-2 89%, M1, IQR1	P1-2 80%, M1, IQR1	0,178	P1-2 93%, M1, IQR1	P1-2 76%, M1, IQR1	0,004
Metamorfopsia final %	56,2%	62,5%	0,643	50%	68,6%	0,084	50,9%	66,7%	0,141	51,4%	82,4%	0,020	50,9%	66,7%	0,143
1º brote	317,9 ±222,2	311,4 ±227,5	0,887	280,9 ±209,7	364,2 ±231,9	0,025	338,5 ±246,6	280,6 ±172,3	0,129	302,3 ±223,3	359,5 ±217,4	0,182	289,6 ±246,2	360,5 ±170,4	0,062
Tratamiento	36,5%	41,9%	0,581	38,5%	36,4%	0,801	38,5%	36,4%	0,800	35,5%	44,4%	0,581	x	x	x
Persistencia FSR	24,3%	25,8%	0,867	20,2%	40,0%	0,149	15,4%	40,0%	0,001	x	x	x	24,2%	25,5%	0,863
Recurrencia	36,5%	41,9%	0,581	34,5%	41,9%	0,361	x	x	x	30%	61,1%	0,001	38,5%	36,4%	0,801
Seguimiento	1050 ±600	1596 ±1379	0,001	1082 ±632	1279 ±1077	0,169	1157 ±947	1181 ±675	0,866	1175 ±901	1137 ±692	0,817	1038 ±591	1377 ±1138	0,019

M±DS: media±desviación estándar; V: varón; M: mujer; AVLcc: agudeza visual de lejos con corrección (logMAR); AVCcc: agudeza visual de cerca con corrección; M: moda; IQR: rango intercuartil.

**Tabla 4.** Resultados de comparaciones de características basales, parámetros funcionales y curso clínico en subgrupos.

persistencia del FSR ( $p<0,001$ ), un menor GFC inicial y una mayor tasa de presencia de DNS, elongación de los fotorreceptores y puntos hiperreflectivos en OCT.

Los pacientes con presencia de FSR subfoveal al final de seguimiento ( $n=36$ ) tenían peores resultados funcionales: AVLcc y metamorfopsia ( $p=0,035$  y  $0,020$ , respectivamente) y también anatómicos asociados a su persistencia tomográfica (mayor GFC, mayor tasa de DNS, de elongación de fotorreceptores y de presencia de puntos hiperreflectivos,  $p<0,001$  en todos los

parámetros mencionados). También en este grupo se observó un mayor número de brotes durante el seguimiento ( $p=0,001$ ).

Se trajeron 54 casos, 19 con terapia combinada, 16 con TFD, 13 con antiVEGF, 5 con fotocoagulación laser y uno con eplerenona después de aproximadamente 8 meses ( $256,1\pm204$ días) de observación. En el 74% de casos de terapia combinada se añadió la TFD al antiVEGF, en el 75% de la TFD se usó baja fluencia, en el 85% de antiVEGF se administró bevacizumab, en el 100% de los casos tratados con láser argón la fuga fue extrafoveal y sólo en

	Sexo			Edad			Recurrencia			Resolución			Tratamiento		
	Varón (n=115)	Mujer (n=31)	P	<50a (n=84)	≥50a (n=62)	P	No recu- rrencia (n=91)	Recu- rrencia (n=55)	P	Reso- lución (n=110)	No reso- lución (n=36)	P	Obser- vación (n=92)	Trata- miento (n=54)	P
GFC inicial	450±164	389±102	0,050	450±164	396±149	0,006	459±169	401±119	0,027	442±148	420±174	0,453	450±165	414±134	0,174
GCC inicial	447±104	373±134	0,128	466±121	379±79	0,029	434±125	423±88	0,804	427±115	462±110	0,625	456±104	394±120	0,127
DNS inicial	100%	100%	0,461	100%	100%	0,555	100%	100%	0,417	100%	100%	0,417	97,8%	100%	0,270
Elongación fotorreceptores inicial	96,5%	93,5%	0,461	97,6%	93,5%	0,420	96,7%	94,5%	0,141	97,3%	91,7%	0,141	96,7%	94,5%	0,526
Puntos hiperreflectivos inicial	37,4%	41,9%	0,644	29,8%	50%	0,027	39,6%	36,4%	0,208	35,5%	47,2%	0,208	27,5%	56,4%	0,001
Disrupción MLE inicial	5,2%	0%	0,194	4,8%	3,2%	0,302	3,3%	5,5%	0,141	2,7%	8,3%	0,141	3,3%	5,5%	0,526
Disrupción Línea Elipsoide inicial	9,6%	6,5%	0,589	9,5%	8,1%	0,341	7,7%	10,9%	0,592	8,2%	11,1%	0,592	5,5%	14,5%	0,064
AEPR inicial	51,3%	45,5%	0,296	39,3%	59,3%	<0,001	46,2%	50,9%	0,207	46,4%	52,8%	0,207	39,6%	61,8%	0,007
GFC final	272±58	258±112	0,331	274±50	262±96	0,322	268±59	271±91	0,799	253±40	316±117	<0,001	273±60	262±90	0,382
GCC final	414±115	349±90	0,063	426±110	368±109	0,047	393±101	409±127	0,581	388±111	447±108	0,103	413±102	376±128	0,221
DNS final	24,6%	22,6%	0,819	21,4%	27,9%	0,371	14,4%	40%	0,001	0%	100%	<0,001	24,2%	24,1%	0,989
Elongación fotorreceptores final	23,7%	22,6%	0,898	20,2%	27,9%	0,284	14,4%	38,2%	0,001	2,8%	86,1%	<0,001	24,2%	22,2%	0,789
Puntos hiperreflectivos final	12,4%	6,5%	0,351	9,6%	13,1%	0,512	6,7%	18,2%	0,034	0,9%	41,7%	<0,001	9,9%	13,2%	0,543
Disrupción MLE final	17,7%	22,6%	0,537	12%	27,4%	0,016	15,3%	23,6%	0,238	15,7%	27,8%	0,109	7,8%	37%	<0,001
Disrupción Línea Elipsoide final	40,4%	45,2%	0,630	32,1%	53,2%	0,008	41,1%	41,8%	0,933	43,1%	36,1%	0,459	27,5%	64,8%	<0,001
AEPR final	86%	80,3%	0,945	81%	54,8%	0,418	93,3%	81,3%	0,495	82,6%	80,6%	0,529	90,1%	92,6%	0,416

GFC: grosor foveal central; GCC: grosor coroideo central; DNS: desprendimiento neurosensorial; MLE: membrana limitante externa; AEPR: alteraciones de EPR.

**Tabla 5.** Resultados de comparaciones de los parámetros tomográficos en subgrupos.

1 caso se dio eplerenona como la única opción terapéutica. Se aplicó TFD 1,1±0,4 veces por cada CSCC tratada en primer año y 1,2±0,6 durante el seguimiento, antiVEGF 1,4±0,8 y 2,4±2,7 veces, respectivamente y láser sólo 1 vez en un año y durante todo el periodo de seguimiento. No se detectaron diferencias entre las opciones más usadas, pero la muestra era pequeña.

Se observó una mejoría significativa funcional y estructural a los 3 meses, que se mantenía al año (Tabla 6). A pesar de ello, el grupo

tratado tenía peores resultados visuales: AVLcc y AVCcc más bajas ( $p=0,004$ , para ambas) y además peores resultados anatómicos: tasa de interrupción de la MLE y de elipsoide más alta ( $p<0,001$ ).

## Discusión

Uno de los aspectos más importantes de este estudio es el largo periodo de seguimiento de los pacientes (tiempo medio de 3

	<b>Inicio</b>	<b>3 meses</b>	<b>1 año</b>	<b>p</b>
AVLcc M±DS	0,24±0,11	0,15±0,25	0,13±0,21	<0,001
AVCcc	J1-2 60% M2, IQR2,5	J1-2 83% M1, IQR1	J1-2 85,7% M1, IQR1	0,001
GFC M±DS µm	374,3±97	263±67,1	259,6±67,8	<0,001

Inicio: antes de realizar el tratamiento; AVLcc: agudeza visual de lejos con corrección en logMAR; AVCcc: agudeza visual de cerca con corrección en la escala de Jaeger; M±DS: media±desviación estándar; M: moda; IQR: rango intercuartil; GFC: grosor foveal central.

**Tabla 6.** Resultados funcionales y estructurales en los pacientes tratados a los 3 meses y al año.

años), ya que, según la revisión bibliográfica realizada, en sólo 35 de 1.613 trabajos publicados, el seguimiento fue mayor de un año. Nuestros resultados muestran que la CSCC es una coriorretinopatía progresiva con un impacto significativo en la función visual. A pesar de la resolución, la CSCC deja secuelas visuales que disminuyen de manera marcada la calidad de vida<sup>7-9,29</sup>. Aunque la AV mejoró de manera significativa en los ojos afectados, era significativamente peor que en ojo contralateral, el 8,2% de los pacientes acabaron con una AV marcadamente reducida y sólo en el 59,5% la AV fue de la unidad. Además, al final del estudio, el 13,3% presentó mala AVCcc y casi el 50% metamorfopsia residual. En general, nuestros pacientes se quedaron con una AV subóptima.

La naturaleza progresiva de la CSCC se demostró en la OCT, AF, AGF y AVI. Se observó una disminución del GFC, no sólo como resultado de la resolución del DNS, sino también de la atrofia de las capas externas, ya que en nuestro estudio el GFC medio final en los ojos afectados fue menor, aunque no de manera significativa ( $p=0,075$ ), que en los contralaterales ( $269\pm72,5 \mu\text{m}$  vs  $283,7\pm70,3 \mu\text{m}$ ). Lo mismo describieron Eandi *et al.*<sup>30</sup>. El aumento del número de los ojos con la disrupción de las capas externas (MLE y elipsoide) que observamos al final del seguimiento fue significativo. Este hallazgo fue previamente descrito y se corresponde con el adelgazamiento de la capa nuclear externa, posiblemente a partir de la apoptosis de los fotorreceptores<sup>31</sup>. Encontramos las AERP en casi la mitad de los pacientes en la OCT y en el 92,8% en la AF (lesiones hipo-, hiperautofluorescentes y mixtas), tal y como fueron mencionadas en el trabajo de Mangione *et al.*<sup>32</sup>. El daño permanente de los fotorreceptores y del EPR puede explicar las quejas visuales persistentes, incluso después de la resolución del DNS, tal y como en nuestros pacientes que presentaron al final del estudio metamorfopsia en 57,3% y peor AVL y AVC que en ojo contralateral ( $p<0,001$ , en ambos casos), a pesar de mejoría de AV final. Este hecho se explica con la mejoría de las amplitudes en el

electrorretinograma multifocal (ERGmf) después de la resolución del FSR, pero sin volver a los niveles normales<sup>33</sup> así como en disminución de la densidad de los conos foveales en la óptica adaptativa a pesar de la reaplicación retiniana<sup>34</sup>. Desafortunadamente, no se pudo incluir en el análisis porque el ERGmf se hizo en muy pocos pacientes y no se dispuso de óptica adaptativa. Además, se observaron lesiones asociadas claramente a secuelas visuales<sup>35</sup> como degeneración retiniana cistoidea posterior<sup>1,28,36</sup> presente en el 1,4% y la MNVSR secundaria a CSC en el 7% de nuestros pacientes. La degeneración retiniana cistoidea posterior apareció en el 8% después de 9 años por término medio en el trabajo de Piccolino *et al.*<sup>36</sup>. La diferencia en el tiempo de seguimiento puede explicar el contraste en la prevalencia entre nuestro estudio y el previamente mencionado<sup>36</sup>. La MNVSR secundaria a CSC es una complicación relativamente infrecuente, aparece sólo entre el 2 y 9% de los pacientes<sup>11</sup> y predomina en los mayores, 84% de ellos tenían una edad superior a 50 años<sup>5</sup>, o incluso el 100%, como en nuestra cohorte.

Se encontró una correlación entre los hallazgos anatómicos y funcionales finales. La interrupción de la MLE y elipsoide fue asociada de manera significativa a baja AV final, tal y como en los estudios anteriores<sup>31,37,38</sup>. El daño de las capas externas es el factor de mal pronóstico visual más constante en los trabajos publicados. También la presencia de DNS, elongación de los fotorreceptores y de puntos hiperreflectivos se correlacionaron con peores resultados funcionales en nuestros pacientes. De igual manera, Loo *et al.*<sup>11</sup> encontraron asociación significativa entre el DNS, Cidat *et al.*<sup>39</sup> entre la elongación de fotorreceptores y Kon *et al.*<sup>40</sup> entre los puntos hiperreflectivos y los peores resultados funcionales. Contrariamente al estudio de Nair *et al.*<sup>41</sup>, no evidenciamos correlación significativa entre el GFC y la AV final, posiblemente porque en los casos agudos estudiados por el autor mencionado, el GFC fue mucho mayor: 535,2 µm (Cirrus) que en nuestra cohorte crónica:

436,6 µm (Spectralis). Tampoco se encontró asociación entre las AERP y la AV final ni en nuestro ni en otros estudios<sup>11,39</sup> donde las AEPR se asociaron con la edad de inicio de los síntomas, pero no con la AV final.

Wang *et al.*<sup>42</sup> demostraron en la era preOCT que el FSR persistente por más de 3-4 meses puede ocasionar atrofia foveal, lo que llevó a un cambio de la definición de la cronicidad de 6 meses a 3 meses, razón por la que se adoptó este criterio en nuestro estudio.

Actualmente, no está claro por qué algunas personas desarrollan CSC activa en el caso de una coroides engrosada disfuncional ("paquicoroides") a diferencia de otras<sup>43</sup> y por qué en un mismo individuo la enfermedad puede permanecer subclínica en un ojo a pesar de la presencia de anomalías de coroides similares en ambos<sup>44</sup>. En la literatura médica sobre esta enfermedad se insiste en la presencia del aumento del GCC en los ojos afectados<sup>44-46</sup> y en los ojos contralaterales de los mismos pacientes<sup>47-49</sup> en comparación con los sujetos sanos. En nuestro estudio, la paquicoroides estaba presente en todos los ojos afectos (100%) y también contralaterales (93%), tal y como en el estudio de Warrow *et al.*<sup>43</sup> donde 100% de los pacientes presentaron características de paquicoroides a pesar de no presentar CSC activa. Sin embargo, en nuestra cohorte, el grosor en el ojo con CSCC (436,6±154,8 µm) fue significativamente mayor que en el ojo contralateral (287,6 ± 40 µm), como en el estudio de Goktas *et al.*<sup>47</sup>, pero él, a diferencia de nosotros, estudió casos agudos donde el GCC medio fue más alto (461,4±101,4 µm y 375,3±103,7 µm, respectivamente). Lo mismo observaron otros autores<sup>48,49</sup>. El GCC medido con EDI-OCT oscilaba entre 307±72 µm<sup>50</sup> y 517±98 µm<sup>51</sup> en los ojos afectos en la CSC crónica y media 350±98 µm en los ojos controlaterales en casos de CSC aguda y crónica analizados conjuntamente en estudio de Maruko *et al.*<sup>48</sup>.

En nuestro estudio, el porcentaje de los pacientes con lesiones bilaterales fue alto. El 40% presentaban clínicamente alteraciones bilaterales al principio del seguimiento, similar a otros trabajos publicados: 32% en el estudio de Bujarborua *et al.*<sup>52</sup> y 40% en estudio de Gackle *et al.*<sup>53</sup>. No obstante, en las pruebas complementarias se observaron alteraciones bilaterales en casi el 100% con EDI, 80% en la AVI, 70% en la OCT y 35% en la AF y AGF. Por lo tanto, aunque el diagnóstico de la enfermedad no es difícil en casos típicos, las pruebas adicionales son muy importantes para diagnosticar casos más complejos, por ejemplo, ante una sospecha de MNVSR secundaria a CSCC. Las pruebas diagnósticas

nos sirven para conocer la extensión de la enfermedad en el ojo afecto y en el ojo contralateral y para planificar el tratamiento. En consecuencia, el diagnóstico y seguimiento de la CSC se basa principalmente en la imagen multimodal. Mientras que la OCT es la modalidad más frecuentemente usada, la AF es útil para identificar las AEPR de episodios previos y la AGF para indicar el origen de la fuga. Los casos recurrentes, crónicos y atípicos son los que se benefician especialmente de la imagen multimodal integrando OCT, AF, AGF y AVI para realizar diagnóstico diferencial, guiar el tratamiento, seguir la extensión y detectar componentes neovasculares o polipoideos.

En nuestra cohorte, el mayor porcentaje de alteraciones halladas en los ojos contralaterales en OCT, AF, AGF y AVI al inicio del seguimiento se puede explicar por la presencia de CSCC bilateral activa. Por lo tanto, al final de la observación, disminuyó la tasa de las alteraciones observadas con la resolución del brote activo.

Como se mencionó anteriormente, se desconoce por qué algunas personas desarrollan CSC. Es factible que existan algunos factores adicionales que influyan en la probabilidad de padecer CSC, por ejemplo, diferencias específicas en la genética del paciente<sup>54</sup>, diferencias locales en la función de la retina externa, el EPR y posiblemente de los fotorreceptores<sup>55</sup> o presencia de factores desencadenantes. En el metaanálisis de Liu *et al.*<sup>6</sup> se identificaron la hipertensión, la infección por *H. pylori*, el uso de esteroides, los trastornos del sueño, las enfermedades autoinmunes, el uso de psicofármacos, el reflujo gastroesofágico, la úlcera péptica, el uso de antihistamínicos, los agentes antiácidos/antirreflujo, el estrés psicológico, el embarazo y el consumo de alcohol como factores de riesgo significativamente relacionados con la ocurrencia de CSC. En nuestro estudio, los factores de riesgo estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes (67,1%), siendo el más frecuente la HTA (30,8%), el estrés (28,7%) y el uso de fármacos: psicofármacos (15,8%), esteroides (11,6%). Estos factores se conocen como los factores de riesgo independientes<sup>3,56,57</sup>. La infección por *H. pylori*, trastornos de sueño y el uso de Sildenafil<sup>58</sup> se hallaron menos frecuentemente en nuestro trabajo, en sólo el 9,9%, 2,7% y 1,35% de los casos, respectivamente.

Tampoco está claro por qué la prevalencia es mayor en los hombres. Oscila en varios estudios entre un 72% y un 88%<sup>3,5</sup>, similar al nuestro (78,8%). Se postulan mecanismos hormonales. Aparte de la activación del receptor de aldosterona/mineralocorticoides por gluco- y mineralocorticoides, se sospecha de la influencia de la

testosterona y los estrógenos. En una cohorte de 400 casos de CSC (en comparación con 1.400 controles emparejados) se encontró una asociación significativa con 4 polimorfismos comunes de un solo nucleótido de cadherina 5 en varones<sup>59</sup>. Dado que esta molécula contribuye a las adherencias intercelulares en el endotelio vascular y está regulada negativamente por los corticosteroides, las variaciones genéticas en la cadherina 5 combinadas con eventos desencadenantes como el tratamiento con corticosteroides, podrían explicar la proporción alta de varones con CSC<sup>59</sup>. También se sospecha que el exceso de testosterona juega un papel importante<sup>26</sup>. Tal asociación podría explicar la preponderancia de la enfermedad en los hombres y su disminución con el aumento de la edad provocado por descenso en los niveles plasmáticos de testosterona. Además, se confirmó la presencia de los receptores de andrógenos en las células del EPR<sup>60</sup> y los niveles elevados de testosterona en personas con personalidad de tipo A<sup>61</sup> y en el embarazo<sup>62</sup>. Por otro lado, se cree que los estrógenos pueden jugar un papel protector, sugiriendo que las mujeres padecen CSC en edades más avanzadas<sup>63</sup>. Eso explicaría que, a partir de cierta edad, la proporción entre los sexos se iguala, como en nuestro estudio, en el que a partir de los 50 años las mujeres constituyan el 55% del grupo estudiado, mientras que en la población menor de 50 sólo fueron el 6%. El papel protector de los estrógenos explica parcialmente que los hombres con CSC tengan un riesgo significativamente más alto de enfermedad coronaria (Hazard Ratio (HR): 1,72)<sup>56</sup> y de desarrollar HTA (Odds Ratio (OR): 2,25-2,3)<sup>3</sup>.

En nuestro estudio, la mayor incidencia fue en pacientes más jóvenes, 48 años de media. En otros estudios la edad media osciló entre 39<sup>2</sup> y 51 años<sup>5</sup>. El predominio de los hombres en edades menores se puede explicar por disminución de los niveles de testosterona con la edad, mencionada previamente. La menor prevalencia en los pacientes mayores también se puede atribuir al proceso de atrofia coroidea que se expresa como disminución del GCC con la edad<sup>28,64</sup>, tal y como se encontró en nuestro estudio, donde en los pacientes mayores de 50 años la coroides fue significativamente más delgada que en los pacientes más jóvenes. En nuestra cohorte, la coroides también fue más delgada en las mujeres que en los hombres ( $348,8 \pm 90 \mu\text{m}$  y  $414,4 \pm 114,8 \mu\text{m}$ , respectivamente), lo que puede contribuir a las diferencias en la prevalencia entre los sexos<sup>28</sup>. Una disminución del GCC se observó también en la respuesta al tratamiento con TFD<sup>65</sup>. Un año después del tratamiento con media fluencia, en la EDI-OCT se mostró una reducción de aproximadamente un 20% en el GCC<sup>48,65</sup>.

Este efecto de la TFD se asoció no sólo a la resolución del brote actual, sino también a menor frecuencia de las recurrencias (RR 19,83 [IC 95% 1,19-330,50])<sup>23</sup>, al contrario del tratamiento con las inyecciones de antiVEGF (RR 1,46 [IC 95% 0,59-3,58])<sup>24</sup> con el que no se observaron cambios en las recurrencias ni en el GCC<sup>21,66</sup>. Así mismo lo demostraron Kim *et al.*<sup>67</sup> quienes observaron que una disminución del GCC después de la resolución de la CSC fue mayor en los ojos sin recurrencia que en los ojos con brotes recurrentes ( $91,35 \pm 46,40 \mu\text{m}$  vs.  $19,25 \pm 16,47 \mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ), y el grado de reducción del GCC se asoció con la tasa de recurrencia de CSC (OR=0,877,  $p=0,019$ ). Desafortunadamente, debido al escaso tamaño de la muestra no pudimos examinar los cambios del GCC después del uso de TFD. Al analizar todas las opciones conjuntamente no se observó un cambio significativo del GCC, probablemente debido al alto porcentaje de las inyecciones intravítreas (casi 50% de los pacientes tratados).

Como los clínicos consideran la CSC una enfermedad autolimitada y benigna, aunque es la cuarta retinopatía más amenazante para la visión<sup>15</sup>, es frecuente que se opte por un manejo expectante. En la encuesta realizada por Mehta *et al.*<sup>25</sup>, el 79,1% de los retinólogos expertos eligieron la observación. Sabemos que, a mayor tiempo de persistencia de FSR hay mayor riesgo de cambios irreversibles estructurales (OCT, óptica adaptativa) y, por lo tanto, peores resultados funcionales finales (ERGmf, microperimetria y AV). En nuestro estudio, el primer brote fue muy duradero, aproximadamente 1 año. Además, el tiempo de observación antes de tomar la decisión sobre el tratamiento fue muy largo, aproximadamente 8 meses, exactamente lo mismo que en el estudio de Chan *et al.*<sup>22</sup>. El tiempo de espera tan largo y a su vez, la presencia de FSR tan persistente pudieron contribuir a una AVLcc y AVCcc inicial significativamente peor y a una tasa de interrupción de las capas retinianas externas significativamente mayor, lo que resultó en peor AV final de lejos y cerca en el grupo tratado. Por lo tanto, si queremos adoptar una actitud expectante, es muy importante tener conciencia de que la observación no es válida en todos los casos. Hay algunos grupos de pacientes, como mujeres y pacientes mayores, que tienen peor pronóstico visual, como lo demuestra nuestro estudio, y que quizás se beneficien del tratamiento precoz. Asimismo, es el caso de los grupos clásicamente considerados para el tratamiento temprano: pacientes que presentan cronicidad, recurrencia y mal resultado final del ojo contralateral previamente afectado por CSC. Las condiciones que agravan el pronóstico funcional como la recurrencia y la persistencia de FSR

estuvieron presentes en nuestros pacientes en el 37,7% y en 24,7%, respectivamente, similar a la tasa de recurrencia del 15 al 50% en otros estudios<sup>11,34</sup> y a la tasa de persistencia del FSR del 5% al 28% en el trabajo de Loo *et al.*<sup>11</sup>. Además, es muy importante saber y recordar que el DNS, la elongación de los fotorreceptores, los puntos hiperreflectivos, la interrupción de la MLE y elipsoide fueron los factores asociados con una peor AV final, para poder informar correctamente al paciente sobre el pronóstico visual y para tomar decisiones terapéuticas correctas. Los hallazgos de este estudio demuestran que el posible impacto negativo de la CSCC sobre la visión no debe subestimarse. La ausencia de investigaciones bien diseñadas con elevada evidencia científica, supone un problema. Nuestros resultados tampoco resuelven las dudas sobre la superioridad de algún modo de tratamiento. Como se presentó, no se encontraron diferencias entre la TFD, los fármacos antiVEGF o la terapia combinada, al contrario de los resultados de revisión y metaanálisis realizado por Salehi *et al.*<sup>21</sup>, posiblemente por la poca cantidad de pacientes en cada grupo de tratamiento. Por otro lado, se vio que, en el caso de combinar el tratamiento, en la mayoría (56,5%) se tuvo que añadir TFD después de observar una escasa respuesta o su falta a antiVEGF, lo que sugeriría una mejor respuesta a la TFD, que coincide con el metaanálisis mencionado<sup>21</sup> y la encuesta sobre los patrones de actuación por los expertos<sup>25</sup>.

Para concluir, aunque no es infrecuente que los oftalmólogos adopten un enfoque conservador en los pacientes con CSCC, los hallazgos de este estudio sugieren que el posible impacto negativo de la enfermedad no debe subestimarse. Este estudio confirma que la coriodopatía serosa central crónica, al contrario de las creencias generales, no es benigna, ni unilateral, ni tan corta, ni tan homogénea, ni tan fácil de tratar.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Societat Catalana d’Oftalmologia por haber otorgado a este estudio la Beca de la Societat Catalana d’Oftalmologia 2015 en su 46º Congreso.

Así mismo, agradecemos al equipo del Departamento de Retina de Institut Català de Retina por su colaboración y al de Optometría, especialmente a Liliana Araujo por su ayuda en la recogida de datos de EDI-OCT. Además, queremos reconocer el apoyo de Isabel Benavente en el análisis estadístico.

## Bibliografía

- Nicholson B, Noble J, Forooghian F, Meyerle C. Central Serous Chorioretinopathy: Update on Pathophysiology and Treatment. *Survey of Ophthalmology*. 2013;58(2):103-26.
- Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The Incidence of Central Serous Chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008;115(1):169-73.
- Tittl MK, Spaide RF, Wong D, Pilotto E, Yannuzzi LA, Fisher YL, *et al.* Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(1):63-8.
- Spitznas M, Huke J. Number, shape, and topography of leakage points in acute type I central serous retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(6):437-40.
- Spaide RF, Campeas L, Haas A, Yannuzzi LA, Fisher YL, Guyer DR, *et al.* Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2070-80.
- Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: A Systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2016(1):9-19.
- Ross A, Ross AH, Mohamed Q. Review and update of central serous chorioretinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):166-73.
- Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience with Nontreatment of Central Serous Choroidopathy. *Arch Ophthalmol*. 1974;91(4):247-50.
- 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*. 2007;27(9):1168-73.
- Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:361-3.
- Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Gass JDM, Murray TG, Lewis M Lou, *et al.* Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22(1):19-24.
- Baran N V, Gürlü VP, Esgin H. Long-term macular function in eyes with central serous chorioretinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 33(4):369-72.
- Bujarborua D. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001; 79(4):417-21.
- Folk JC, Thompson HS, Han DP, Brown CK. Visual function abnormalities in central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(9): 1209-302.
- Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(2):126-45.
- von Graefe A. Uebercentralerecidivierende retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1866;12:211-5.
- Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(1): 26-34.
- Spaide RF, Koizumi H, Pozzani MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.

19. Spaide RF, Klanck JM. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2005;112(5):825-33.
20. Zhao M, Célérier I, Bousquet E, Jeanny J-C, Jonet L, Savoldelli M, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2672-9.
21. Salehi M, Wenick AS, Law HA, Evans JR, Gehlbach P. Interventions for central serous chorioretinopathy: a network meta-analysis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12(12):CD011841.
22. Chan W-M, Lai TYY, Lai RYK, Liu DTL, Lam DSC. Half-Dose Verteporfin Photodynamic Therapy for Acute Central Serous Chorioretinopathy: One-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1756-65.
23. 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*. 2014;121(2):558-65.
24. Semeraro F, Romano MR, Danzi P, Morescalchi F, Costagliola C. Intravitreal bevacizumab versus low-fluence photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(6):608-12.
25. Mehta PH, Meyerle C, Sivaprasad S, Boon C, Chhablani J. Preferred practice pattern in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):587-90.
26. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41(2):201-14.
27. Wolf-Schnurrbusch UEK, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Tomography Instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;3432-7.
28. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-5.
29. Breukink MB, Dingemans AJM, den Hollander Al, Keunen JEE, McLaren RE, Fauser S, et al. Chronic central serous chorioretinopathy: long-term follow-up and vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:39-46.
30. Eandi CM, Chung JE, Cardillo-Piccolino F, Spaide RF. Optical coherence tomography in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2005;25(4):417-21.
31. Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Outer Nuclear Layer Thickness at the Fovea Determines Visual Outcomes in Resolved Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):105-10.
32. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Coleman AL. Development of the 25-item National Eye Institute visual function questionnaire. Vol. 3, *Evidence-Based Eye Care*. 2002;3(1):58-9.
33. Chappelow AV, Marmor MF. Multifocal electroretinogram abnormalities persist following resolution of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2000;118(9):1211-15.
34. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ojima Y, et al. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1800-1809.e2.
35. Kim YY, Flaxel CJ. Factors influencing the visual acuity of chronic central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(2):90-7.
36. Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cincinelli S. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2008;28(7):1008-12.
37. Kim SW, Oh J, Huh K. Correlations among various functional and morphological tests in resolved central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(3):350-5.
38. Piccolino FC, De La Longrais RR, Ravera G, Eandi CM, Ventre L, Abdollahi A, et al. The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):87-99.
39. Cidad P, González E, Asencio M, García J. Structural and Functional Outcomes in Chronic Central Serous Chorioretinopathy Treated with Photodynamic Therapy. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(5):331-5.
40. Kon Y, Iida T, Maruko I, Saito M. The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina*. 2008;28(6):864-9.
41. Nair U, Ganekal S, Soman M, Nair K. Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings in acute central serous chorioretinopathy with visual acuity. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1949-54.
42. Wang MSM, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(6):787-93.
43. Warow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*. 2013;33(8):1659-72.
44. Kim YT, Kang SW, Bai KH. Choroidal thickness in both eyes of patients with unilaterally active central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2011;25(12):1635-40.
45. Kuroda S, Ikuno Y, Yasuno Y, Nakai K, Usui S, Sawa M, et al. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2013;33(2):302-8.
46. Yang L, Jonas JB, Wei W. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4659-65.
47. Goktas A. Correlation of subretinal fluid volume with choroidal thickness and macular volume in acute central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*. 2014;28(12):1431-6.
48. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness in fellow eyes of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(8):1603-8.
49. Yang L, Jonas JB, Wei W. Choroidal vessel diameter in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):e358-62.
50. Pitcher JD, Witkin AJ, DeCroos FC, Ho AC. A prospective pilot study of intravitreal afibercept for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: The CONTAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):848-52.
51. Alkin Z, Ozkaya A, Agca A, Yazici AT, Demirok A. Early visual and morphologic changes after half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(4):359-65.
52. Bujarborua D, Chatterjee S, Choudhury A, Bori G, Sarma AK. Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2005;25(4):422-9.

53. Gacke HC, Lang GE, Freissler KA, Lang GK. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmologe*. 1998;95(8):529-33.
54. Miki A, Kondo N, Yanagisawa S, Bessho H, Honda S, Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1067-72.
55. Hageman GS, Marmor MF, Yao XY, Johnson L V. The Interphotoreceptor Matrix Mediates Primate Retinal Adhesion. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(5):655-60.
56. Chen S-N, Lian I. Increased risk of coronary heart disease in male patients with central serous chorioretinopathy: results of a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(7):110-4.
57. Tsai D-C, Huang C-C, Chen S-J, Chou P, Chung C-M, Chan W-L, et al. Central serous chorioretinopathy and risk of ischaemic stroke: a population-based cohort study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1484-8.
58. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Central serous chorioretinopathy associated with sildenafil. *Retina*. 2008;28(4):606-9.
59. 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*. 2014;35(7):859-67.
60. Rocha EM, Wickham L a, da Silveira L a, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, et al. Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(1):76-84.
61. Zumoff B, Rosenfeld RS, Friedman M, Byers SO, Rosenman RH, Hellman L. Elevated daytime urinary excretion of testosterone glucuronide in men with the Type A behavior pattern. *Psychosom Med*. 1984;46(3):223-5.
62. Laudat MH, Guilhaume B, Blot P, Fournier C, Giauque JP, Luton JP. The hormonal state of pregnancy: modification of cortisol and testosterone. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1987;48(4):334-8.
63. Tsai DC, Chen SJ, Huang CC, Chou P, Chung CM, Huang PH, et al. Epidemiology of Idiopathic Central Serous Chorioretinopathy in Taiwan, 2001-2006: A Population-based Study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66858.
64. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):325-9.
65. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Furuta M, Sekiryu T. One-year choroidal thickness results after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(9):1921-7.
66. Ünlü C, Erdogan G, Gezginaslan TA, Akcay BI, Kardes E BT. Subfoveal choroidal thickness changes after intravitreal bevacizumab therapy for central serous chorioretinopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(5):308-11.
67. Kim DY, Joe SG, Yang HS, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Subfoveal choroidal thickness changes in treated idiopathic central serous chorioretinopathy and their association with recurrence. *Retina*. 2015;35(9):1867-74.