

Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Ciencias Biomédicas



Estudio de la retina y la coroides mediante tomografía de coherencia óptica, retinografía y autofluorescencia en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Francisco López Martínez

Dirigida por:

Elena Sorlí Clemente

VALENCIA
2017



Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Ciencias Biomédicas

Elena Sorlí Clemente, Doctora en Medicina y Cirugía

Certifica:

Que el trabajo titulado “ESTUDIO DE LA RETINA Y LA COROIDES MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA, RETINOGRAFÍA Y AUTOFLUORESCENCIA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO” ha sido realizado por D. Francisco López Martínez bajo mi dirección y reúne, a mi juicio, las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad CEU Cardenal Herrera.

Y para que así conste, firmo en Castellón a ____ de _____ de _____.

Fdo.: Elena Sorlí Clemente

"No hagas de tu cuerpo la tumba de tu alma"

PITÁGORAS

"La mayor sabiduría que existe es conocerse a uno mismo"

GALILEO GALILEI

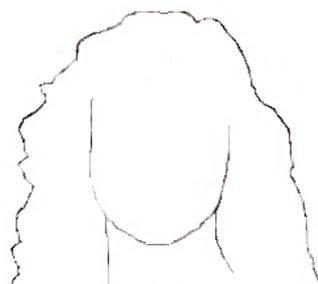
"Carpe diem, quam minimum credula postero"

HORACIO

DEDICADO



A mis **padres**,
por su apoyo incondicional,
por su dedicación para que pudiera estudiar
y por su ejemplo como personas.



A **Conchi**,
por su paciencia,
por estar siempre a mi lado
y por su gran ayuda para la realización de este trabajo.



Y una especial dedicatoria a mi otra familia:

A **Conchi Samblás**, por luchadora y por haber sido capaz de guardarme el secreto todo este tiempo.

A **Juan Antonio Vivó**, gran suegro, mejor padre y ejemplo de buena persona. Siempre estarás en nuestro recuerdo.

AGRADECIMIENTOS

Una de las definiciones que podría atribuirse a una tesis doctoral es la de ser un trabajo en el que el doctorando demuestra su capacidad de investigación. A esto podríamos añadir la capacidad del investigador, o la suerte, de rodearse de buenos profesionales y, en mi caso, de buenas personas que le ayuden en el desarrollo de la tesis. Por todo ello, me gustaría tener unas palabras de agradecimiento en la recta final de este trabajo.

A **Elena Sorlí**, por su gran trabajo como directora de tesis, por su capacidad para guiar mis ideas y por la oportunidad que he tenido de conocer no solo a una gran profesional, sino también a una gran persona. Gracias por tu constante apoyo y asesoramiento en todos los aspectos de la investigación y elaboración de esta tesis.

A los oncólogos **Eduardo Martínez** y **Ángeles López**, por su apoyo desde el inicio de este proyecto y sin la ayuda de los cuales no podría haberlo realizado, así como a las compañeras de consultas externas de oncología, en especial a **Lolín**, a **Pilar** y a **M^a Luisa**.

Al **Dr. Esteban**, por el apoyo recibido cuando la investigación era solo un proyecto y por facilitar los medios para poder llevar a cabo las actividades necesarias para su desarrollo.

Al **Dr. Belles**, por su implicación y tiempo dedicado durante el desarrollo de este trabajo.

A **Lucía Verdejo**, por su apoyo, motivación y ayuda durante el transcurso de este trabajo.

A todos los compañeros del **servicio de oftalmología**, que siempre han tenido palabras de ánimo y me han ofrecido su ayuda desinteresadamente. Posiblemente no seáis conscientes de lo arropado que me he sentido durante el desarrollo de este trabajo. Muchas gracias por vuestro apoyo y por ser tan excelentes compañeros.

A **Francisco Boch**, por su tiempo, orientación y recomendaciones en la gestión de los trámites administrativos para el desarrollo de esta tesis.

A **Francisco García**, por su trabajo en el análisis estadístico, su paciencia y su profesionalidad.

A la **Fundación del Hospital Provincial de Castellón**, por la financiación del análisis estadístico y su apoyo a la investigación.

A mis **amigos**, por perdonarme todas las veces que he dejado de quedar con ellos por estar estudiando y que han sabido disculpar mis ausencias siempre con palabras de ánimo. Gracias por vuestro apoyo y vuestra amistad.

Y por último, un agradecimiento especial a todas aquellas personas que han participado en esta investigación de forma desinteresada y que me han dedicado un poco de su valioso tiempo, sin las cuales no habría sido posible desarrollar esta investigación.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO TEÓRICO	5
2.1.	El cáncer de mama	6
2.1.1.	Recuerdo anatómico	6
2.1.2.	Concepto	8
2.1.3.	Epidemiología.....	8
2.1.4.	Etiología y factores de riesgo	9
2.1.5.	Diagnóstico.....	10
2.1.6.	Clasificación.....	11
2.1.7.	Tratamiento.....	13
2.1.8.	Supervivencia y seguimiento del cáncer	16
2.1.9.	Efectos secundarios del tratamiento del cáncer de mama	16
2.2.	El tamoxifeno	22
2.2.1.	Introducción	22
2.2.2.	Características del fármaco	22
2.2.3.	Revisión de la literatura	25
2.2.4.	Mecanismo de acción.....	46
2.2.5.	Conclusiones	47
2.3.	El aparato visual	49
2.3.1.	Anatomía del aparato visual	49
2.3.2.	El globo ocular.....	49
2.3.3.	La retina.....	50
2.3.4.	La coroides	61
2.3.5.	Patología de la retina y la coroides	65
2.4.	Instrumentos de exploración del segmento posterior	67
2.4.1.	Biometría ocular	68
2.4.2.	Tomografía de coherencia óptica.....	69
2.4.3.	Fotografía de fondo ocular: retinografía y autofluorescencia	79
2.5.	Estudios del espesor de la retina y la coroides mediante OCT	85
2.5.1.	Estudios del espesor de la retina	85
2.5.2.	Estudios del espesor de la coroides	87
2.5.3.	Conclusiones de los estudios del espesor de la retina y/o la coroides (OCT)	96

3.	MARCO METODOLÓGICO	99
3.1.	Planteamiento metodológico	99
3.1.1.	Pregunta del investigador	99
3.1.2.	Objetivos	99
3.2.	Material y métodos.....	100
3.2.1.	Tipo de estudio.....	100
3.2.2.	Sujetos de estudio.....	101
3.2.3.	Instrumentos y técnicas de medida de las variables.....	103
3.2.4.	Metodología	111
3.2.5.	Cronograma.....	112
3.2.6.	Datos estadísticos	113
3.2.7.	Presupuesto económico y financiación.....	122
3.2.8.	Consideraciones y aspectos ético-legales	122
4.	RESULTADOS.....	127
4.1.	Características generales del estudio	128
4.1.1.	Características de la muestra	128
4.1.2.	Características del grupo caso.....	132
4.1.3.	Características de las imágenes y mediciones realizadas	134
4.1.4.	Características del análisis estadístico	135
4.2.	Análisis descriptivo e inferencial.....	136
4.2.1.	Alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.....	137
4.2.2.	Anatomía del fondo de ojo en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno mediante OCT.....	139
5.	DISCUSIÓN	177
5.1.	Discusión de las características generales del estudio	180
5.1.1.	Características de la muestra	180
5.1.2.	Características del grupo caso.....	183
5.1.3.	Características de las imágenes y mediciones realizadas	184
5.1.4.	Características del análisis estadístico	185
5.2.	Discusión de los resultados obtenidos.....	186
5.2.1.	Alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.....	186
5.2.2.	Anatomía del fondo de ojo en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno mediante OCT.....	187

5.3.	Significación de los resultados	201
5.3.1.	Significancia estadística.....	201
5.3.2.	Significancia clínica.....	203
5.3.3.	Contribución de la investigación al cuerpo de conocimientos.....	204
5.3.4.	Dificultades y limitaciones encontradas.....	204
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	207
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	211
8.	ANEXOS.....	235

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cánceres más frecuentes en España en 2012 (incidencia)	5
Tabla 2. Principales patologías oncológicas en España en 2012	6
Tabla 3. Agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama	14
Tabla 4. Efectos adversos oculares de los tratamientos sistémicos para el cáncer de mama	21
Tabla 5. Informes de casos oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno	26
Tabla 6. Pruebas complementarias utilizadas en los informes de casos	28
Tabla 7. Tendencia del uso de pruebas complementarias en los informes de casos	29
Tabla 8. Resumen de los hallazgos oftalmológicos en los informes de casos	30
Tabla 9. Hallazgos oftalmológicos en los informes de casos	36
Tabla 10. Estudios oftalmológicos en pacientes en tratamiento con tamoxifeno	40
Tabla 11. Características de los estudios oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno	42
Tabla 12. Principales hallazgos en los estudios oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno...	45
Tabla 13. Enfoque de Sanders et al. (1988) para la longitud axial	68
Tabla 14. Estructura del tipo de estudio	100
Tabla 15. Anillos maculares	148
Tabla 16. Grosor promedio y volumen del área macular	150
Tabla 17. Grosor promedio y volumen del cubo macular	151
Tabla 18. Variables de la retina a nivel macular en el grupo de longitud axial normal y corrección del factor edad	155
Tabla 19. Variables de la retina a nivel macular en función del uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama	157
Tabla 20. Grosor promedio y volumen del área coroidea	164
Tabla 21. Grosor promedio y volumen del cubo coroideo	165
Tabla 22. Variables de la coroides a nivel macular en el grupo longitud axial normal y corrección del factor edad	169
Tabla 23. Variabilidad interindividual del espesor coroideo	172
Tabla 24. Espesor coroideo en función del grupo horario de estudio.....	173

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Capas de la retina	53
Ilustración 2. Anatomía macular	58
Ilustración 3. Patrón normal de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (color)	71
Ilustración 4. Patrón normal de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (escala de grises)	71
Ilustración 5. Imagen tomográfica de la retina a nivel macular: visualización a color y en blanco/negro (coroides fina)	72
Ilustración 6. Imagen tomográfica de la retina a nivel macular: visualización a color y en blanco/negro (coroides gruesa)	72
Ilustración 7. Representación tomográfica de la retina a nivel macroscópico	73
Ilustración 8. Representación tomográfica del área macular	73
Ilustración 9. Terminología de la OCT fisiológica	74
Ilustración 10. Efecto pantalla de los vasos sanguíneos en imagen tomográfica de la retina a nivel macular	74
Ilustración 11. Zonas de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (color)	75
Ilustración 12. Zonas de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (escala de grises)	75
Ilustración 13. Correspondencia histológica de la OCT	76
Ilustración 14. Visualización de la coroides en imagen tomográfica de la retina a nivel macular	76
Ilustración 15. Visualización de la coroides y parte interna de la esclera	77
Ilustración 16. Aplicación de filtros en retinografía	80
Ilustración 17. Patrón normal de autofluorescencia de la retina	82
Ilustración 18. Diagrama de flujo de Prieto et al. para la descripción de la autofluorescencia de la retina (2008) y adaptación del diagrama a las características de este trabajo	84
Ilustración 19. Biómetro ocular IOL Master de Zeiss®	104
Ilustración 20. Cirrus HD-OCT modelo 400 de Zeiss®	104
Ilustración 21. Modificación del ángulo de dirección de las líneas de adquisición tomográficas	105
Ilustración 22. Imágenes tomográficas en función del ángulo de adquisición	106
Ilustración 23. Cubo macular: <i>3D visualización</i>	106
Ilustración 24. Pantalla y proceso del cambio de las líneas de segmentación	107
Ilustración 25. Pantalla e informe del análisis del cubo macular	107
Ilustración 26. Pantalla e informe del análisis del cubo papilar	107
Ilustración 27. Método de medición del espesor coroideo	108
Ilustración 28. Medición del espesor coroideo en las cuatro líneas tomográficas	108
Ilustración 29. Cámara retiniana midriática TRC-50DX de Topcon®	109
Ilustración 30. Amplitudes de campo fotográfico	109

Ilustración 31. Retinografía, aplicación de filtros y autofluorescencia.....	110
Ilustración 32. Muestra obtenida en función del grupo de procedencia	128
Ilustración 33. Distribución de la edad y rango de mayor concentración	129
Ilustración 34. Horario de realización del estudio en función del grupo de procedencia.....	130
Ilustración 35. Longitud axial del ojo en función del grupo de procedencia	131
Ilustración 36. Distribución de los ojos en función de la longitud axial	131
Ilustración 37. Longitud axial del ojo en función del grupo de procedencia	131
Ilustración 38. Tipo de cáncer de mama	132
Ilustración 39. Dosis acumulada de tamoxifeno.....	132
Ilustración 40. Otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama utilizados dentro del grupo caso.....	133
Ilustración 41. Hallazgos en la autofluorescencia de la retina en función del grupo de procedencia	137
Ilustración 42. Localización de los hallazgos en la autofluorescencia de la retina	138
Ilustración 43. Espesor medio de los sectores papilares como un ojo derecho.....	139
Ilustración 44. Espesor medio de los sectores papilares en función del grupo de procedencia	140
Ilustración 45. Sectores papilares (p-valor)	140
Ilustración 46. Relación entre la longitud axial y el espesor medio peripapilar	141
Ilustración 47. Variables papilares en función de la longitud axial agrupada (p-valor).....	141
Ilustración 48. Variables papilares en función de la longitud axial en el grupo caso (p-valor)	142
Ilustración 49. Variables papilares en función de la longitud axial en el grupo control (p-valor)	142
Ilustración 50. Variables papilares en el grupo de longitud axial normal en función del grupo de procedencia	143
Ilustración 51. Variables papilares en el grupo de longitud axial normal (p-valor).....	143
Ilustración 52. Impacto del factor edad sobre el espesor medio peripapilar.....	144
Ilustración 53. Impacto del factor edad sobre el espesor medio peripapilar en el grupo control	144
Ilustración 54. Espesor medio peripapilar en función del uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer	145
Ilustración 55. Impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno sobre el espesor medio peripapilar	145
Ilustración 56. Espesor medio de los sectores de la cartilla ETDRS	146
Ilustración 57. Sectores de la cartilla ETDRS en función su espesor.....	147
Ilustración 58. Espesor medio de los sectores de la cartilla ETDRS en función del grupo de procedencia	147
Ilustración 59. Sectores de la cartilla ETDRS (p-valor)	148
Ilustración 60. Espesor medio de los anillos maculares en función del grupo de procedencia	149
Ilustración 61. Anillos maculares (p-valor)	149
Ilustración 62. Grosor promedio del área macular en función del grupo de procedencia.....	150
Ilustración 63. Volumen del área macular en función del grupo de procedencia.....	150
Ilustración 64. Grosor promedio del cubo macular en función del grupo de procedencia.....	151

Ilustración 65. Volumen del cubo macular en función del grupo de procedencia	151
Ilustración 66. Variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial del ojo (p-valor) ...	152
Ilustración 67. Variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial del ojo en el grupo caso (p-valor)	153
Ilustración 68. Variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial del ojo en el grupo control (p-valor)	153
Ilustración 69. Variables de la retina a nivel macular en el grupo de longitud axial normal en función del grupo de procedencia	154
Ilustración 70. Variables de la retina a nivel macular en el grupo de longitud axial normal (p-valor)	154
Ilustración 71. Impacto del factor edad sobre el grosor promedio del área macular	156
Ilustración 72. Impacto del factor edad sobre el grosor promedio del área macular en el grupo control	156
Ilustración 73. Impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno sobre el grosor promedio del área macular	157
Ilustración 74. Espesor medio de los puntos de estudio coroideos	158
Ilustración 75. Características de los puntos de espesor coroideo	159
Ilustración 76. Características de las líneas de espesor coroideo	160
Ilustración 77. Características de las líneas de espesor coroideo en función del grupo de procedencia	161
Ilustración 78. Espesor medio de los puntos de estudio coroideos (p-valor)	162
Ilustración 79. Anillos coroideos	163
Ilustración 80. Anillos coroideos en función del grupo de procedencia.....	163
Ilustración 81. Anillos coroideos (p-valor).....	164
Ilustración 82. Grosor y volumen del área coroidea en función del grupo de procedencia	164
Ilustración 83. Grosor y volumen del cubo coroideo en función del grupo de procedencia	165
Ilustración 84. Relación entre la longitud axial y el espesor coroideo subfoveal.....	166
Ilustración 85. Espesores de los anillos coroideos en función de la longitud axial	167
Ilustración 86. Espesores del área y del cubo coroideo en función de la longitud axial	167
Ilustración 87. Espesor medio de los puntos de estudio coroideos en el grupo de longitud axial normal (p-valor)	168
Ilustración 88. Variables de la coroides a nivel macular en el grupo longitud axial normal en función del grupo de procedencia	169
Ilustración 89. Impacto del factor edad sobre el espesor coroideo subfoveal y el grosor promedio del área coroidea	170
Ilustración 90. Espesor del área y del cubo coroideo en función del uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama.....	171
Ilustración 91. Impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno sobre el grosor promedio del área coroidea	171
Ilustración 92. Distribución topográfica de espesores y mapas 3D del cubo coroideo.....	196

Ilustración 93. Comparativa del espesor de los anillos de la retina y la coroides I	197
Ilustración 94. Comparativa del espesor de la retina y la coroides a nivel del área y del cubo macular I.	197
Ilustración 95. Comparativa del espesor de los anillos de la retina y la coroides II	198
Ilustración 96. Comparativa del espesor de la retina y la coroides a nivel del área y del cubo macular II	198

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACC: anillo coroideo central
ACE: anillo coroideo externo
ACI: anillo coroideo interno
ACR: arteria central de la retina
AF: autofluorescencia
AJCC: <i>American Joint Commission on Cancer</i>
AMC: anillo macular central
AME: anillo macular externo
AMI: anillo macular interno
ASTC: agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer
CDI: carcinoma ductal invasivo o infiltrante
CDIS: carcinoma ductal <i>In situ</i>
CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina
CLI: carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante
CLIS: carcinoma lobulillar <i>In situ</i>
CST: <i>central subfield thickness</i>
DS: desviación estándar
EC: espesor coroideo
ECSF: espesor coroideo subfoveal
EMP: espesor medio peripapilar
EOG: electrooculograma
EPR: epitelio pigmentario de la retina
ER: receptor de estrógeno
ERG: electrorretinograma
ETDRS: <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy</i>
GPAC: área coroidea (grosor promedio)
GPAM: área macular (grosor promedio)
GPCC: cubo coroideo (grosor promedio)
GPCM: cubo macular (grosor promedio)
HER2: factor de crecimiento epidérmico humano
IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IIM: <i>inferior inner macula</i>
INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IOM: <i>inferior outer macula</i>
NIM: <i>nasal inner macula</i>
NOM: <i>nasal outer macula</i>
OCT: tomografía de coherencia óptica
PEV: potenciales evocados visuales
SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógeno
SIM: <i>superior inner macula</i>
SOM: <i>superior outer macula</i>
SP: sector papilar; superior (S), inferior (I), nasal (N) y temporal (T)
TIM: <i>temporal inner macula</i>

TOM: <i>temporal outer macula</i>
VAC: volumen del área coroidea
VAM: volumen del área macular
VCC: volumen del cubo coroideo
VCM: volumen del cubo macular

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las patologías oncológicas con mayor incidencia y prevalencia en mujeres. Dentro de las alternativas terapéuticas disponibles para tratar el cáncer de mama destaca el tamoxifeno, un fármaco antiestrogénico utilizado con relativa frecuencia y durante largos periodos de tiempo, pero que puede producir efectos secundarios, entre ellos la toxicidad ocular. Esta toxicidad afecta sobre todo al segmento posterior del ojo.

Si bien el objetivo principal del tratamiento oncológico es sobrevivir a la enfermedad, una vez superada esta, la calidad de vida es uno de los factores que adquiere mayor importancia. El sentido de la visión es uno de los más importantes en los seres humanos, y por tanto cualquier alteración en su función va a producir una merma importante en la calidad de vida.

Por lo expuesto, esta investigación se realizó con el fin de aportar conocimientos sobre la relación entre el uso de tamoxifeno y la afectación de las estructuras del fondo de ojo desde el punto de vista anatómico. La pregunta de investigación de la presente tesis doctoral era conocer si el tamoxifeno puede afectar a la anatomía del fondo de ojo, y para contestarla se plantearon dos objetivos principales. El primero consistió en evaluar la presencia de las alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno. El segundo fue estudiar mediante tomografía de coherencia óptica la anatomía del fondo de ojo en estas mujeres.

Por tanto, por un lado se buscó la presencia de alteraciones anatómicas de la retina como depósitos cristalinos, hemorragias, alteración del patrón de normalidad de la autofluorescencia, presencia de quistes intrarretinianos, alteración de la línea de fotorreceptores o del epitelio pigmentario de la retina, todo ello mediante retinografía, autofluorescencia y análisis cualitativo de las imágenes de tomografía de coherencia óptica.

En segundo lugar, se estudió mediante tomografía de coherencia óptica la anatomía del fondo de ojo, prestando atención a las estructuras más importantes dentro de esta zona: la papila óptica, estudiando los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar, y el área macular, estudiando a este nivel los espesores de la retina y la coroides.

Para llevar a cabo esta investigación se optó por un estudio observacional analítico de corte transversal, con la presencia de un grupo control. La población diana estuvo compuesta por mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, independientemente de que también hubieran recibido o no tratamiento con otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer.

Introducción

El marco del estudio fue el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. La población de estudio la conformaron mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno visitadas en las consultas médicas oncológicas de este hospital que cumplían con los criterios de selección y dieron su consentimiento a participar en la investigación. El grupo control se obtuvo gracias a mujeres que, cumpliendo los requisitos, decidieron participar voluntariamente en el estudio.

La investigación que se planteó fue mixta, tanto básica como aplicada. Con la investigación básica se pretendía aportar conocimientos teóricos acerca de los efectos del tamoxifeno sobre el polo posterior del ojo, y con la investigación aplicada obtener información destinada a solucionar problemas prácticos, como valorar la aplicación de un protocolo de vigilancia oftalmológica en pacientes asintomáticos en tratamiento con tamoxifeno.

Los estudios fueron realizados en las instalaciones del servicio de oftalmología del citado hospital, y todas las pruebas y mediciones fueron realizadas por el mismo investigador.

2. MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

La oncología es la rama de la medicina que se dedica al estudio y tratamiento de las neoplasias, en especial las malignas, y por extensión, al cuidado del paciente que las padece. El cáncer es el nombre dado a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control, que pueden invadir los tejidos cercanos, y diseminar hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático. Es uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia, letalidad, sufrimiento humano que provoca y recursos sanitarios implicados en su asistencia ^{(1) (2) (3)}.

La incidencia de algunos tumores ha aumentado de forma progresiva en los últimos años, y se prevé que aumente aún más en los siguientes, no solo debido al crecimiento de la población, sino también al envejecimiento de la misma y, fundamentalmente gracias a las técnicas de detección precoz (*screening*), capaces de revelar la enfermedad en estadios iniciales ⁽⁴⁾.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y se prevé que este número aumente en aproximadamente un 70 % en los próximos 20 años ⁽⁵⁾. El cáncer es un problema de salud pública y, en el ámbito mundial, ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad en los países desarrollados, ubicándose detrás de las enfermedades cardiovasculares ⁽⁶⁾.

El tumor más frecuentemente diagnosticado en varones a nivel global en 2012 fue el cáncer de pulmón, mientras que en mujeres fue el cáncer de mama. En nuestro contexto, se calcula que en 2020 se diagnosticarán 246 713 casos nuevos de cáncer en España, 97 715 en mujeres y 148 998 en varones ⁽⁴⁾.

Según el informe GLOBOCAN 2012 por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), los cánceres más frecuentes en España en 2012 fueron ⁽⁴⁾:

	HOMBRE	MUJER	AMBOS SEXOS
1	Próstata	Mama	Colon
2	Pulmón	Colon	Próstata
3	Colon	Útero	Pulmón
4	Vejiga	Pulmón	Mama
5	Gástrico	Ovario	Vejiga

Tabla 1. Cánceres más frecuentes en España en 2012 (incidencia).

En la siguiente tabla podemos ver resumidas las patologías oncológicas con más alta incidencia, mortalidad y prevalencia a cinco años en España en 2012⁽⁴⁾.

	HOMBRES	MUJERES	AMBOS SEXOS
INCIDENCIA	Próstata	Mama	Colon
MORTALIDAD	Pulmón	Mama	Pulmón
PREVALENCIA	Próstata	Mama	Mama

Tabla 2. Principales patologías oncológicas en España en 2012.

Como podemos observar, el cáncer de mama es la patología oncológica con mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a cinco años en mujeres.

2.1. El cáncer de mama

2.1.1. Recuerdo anatómico

Las mamas son dos formaciones situadas simétricamente en relación con la línea mediana, en la cara anterior y superior del tórax. Se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla inclusive, y horizontalmente desde el esternón a la línea axilar media, presentando una prolongación axilar (cola de Spence)^{(7) (8)}.

La mama en el varón tiene los mismos elementos que en la mujer, solo que menos desarrollados, y también puede ser asiento de procesos patológicos, hipertróficos, inflamatorios o tumorales. En este breve recuerdo anatómico nos referiremos a la anatomía de la mama de la mujer⁽⁷⁾.

2.1.1.1. Estructura

La mama está formada por tejido glandular, tejido fibroadiposo y piel. Su forma y tamaño varía enormemente entre mujeres y también en cada mujer, dependiendo de la edad y el estado hormonal. La irrigación mamaria corre a cargo de las arterias procedentes de la mamaria interna, de las torácicas y de las intercostales. El drenaje venoso se realiza a través de una red superficial (plexo venoso de Haller), y una red profunda que recoge la sangre de la mama y de los músculos adyacentes. La mama presenta además una rica red de vasos linfáticos, tanto cutáneos como glandulares, que se reúnen en el plexo retroareolar, desde donde la abandonan por diversas vías de drenaje. El drenaje linfático de las mamas se produce fundamentalmente a los ganglios linfáticos axilares. Los nervios de la glándula mamaria proceden de los cinco intercostales correspondientes, del supraclavicular y del plexo cervical superficial, y se distribuyen por la piel y los músculos areolares así como por los vasos sanguíneos y por la misma glándula^{(8) (9) (10) (11)}.

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas, localizadas en la fascia superficial por delante de los músculos pectorales y la pared torácica anterior, y están sostenidas por haces de tejido fibroso denominados ligamentos suspensorios de Cooper, que se continúan con la dermis de la piel y proporcionan soporte a la mama. Una capa de tejido conjuntivo laxo (espacio retromamario) separa la mama de la fascia profunda y proporciona un cierto grado de movimiento sobre las estructuras subyacentes. El tejido adiposo subcutáneo se desdobra en dos láminas, la anterior, entre la glándula y la piel, y la posterior, entre la glándula y el ligamento suspensorio de la mama ^{(8) (12) (13)}.

Cada glándula mamaria está constituida por 15 a 20 lóbulos glandulares funcionalmente independientes. Estos lóbulos tienen forma cónica y están formados por la unión de numerosos lobulillos donde se encuentran los alveolos, que son los encargados de producir la leche. Cada lóbulo posee un conducto excretor, el conducto galactóforo o ducto, que se dirige hacia el pezón presentando antes de llegar a él una dilatación fusiforme, la ampolla o seno galactóforo, donde se almacena la secreción láctea en el intervalo de cada lactada. El conducto galactóforo atraviesa el pezón según un trayecto rectilíneo para ir a abrirse en su vértice por los poros galactóforos. El espacio entre los lobulillos y los ductos está lleno de grasa y tejido fibroso. La piel a nivel de la areola descansa sobre un sustrato de células musculares lisas, dispuestas tanto de forma circular como de forma longitudinal, cuya contracción origina la erección del pezón y la eyección láctea en la lactancia ^{(7) (8) (9) (11)}.

2.1.1.2. Función

La glándula mamaria permanece en estado rudimentario hasta la pubertad, momento en el que adquiere su desarrollo definitivo. Experimenta variaciones con los periodos menstruales y modificaciones típicas en el curso del embarazo. La misión fundamental de la mama es la de producir leche para la alimentación del niño, en el periodo conocido como lactación o lactancia. También tiene una función inmunitaria por la secreción de inmunoglobulinas y citoquinas en el calostro y en la leche. En las mujeres no lactantes, el componente predominante de la mama es la grasa, mientras que el tejido glandular es más abundante en las mujeres lactantes. Después de la menopausia, la glándula es el asiento de una involución senil, con desaparición progresiva de los elementos glandulares y proliferación de tejido conjuntivo más o menos cargado de grasa ^{(7) (8) (9) (12)}.

2.1.1.3. Patología

Las afecciones benignas de la mama constituyen el 90 % de los motivos de consulta por patología mamaria, y se definen como cualquier afección mamaria no maligna. Abarcan una amplia gama de alteraciones clínicas y anatomopatológicas, siendo la mastalgia una de las causas más frecuentes de consulta, seguida de las tumoraciones benignas. Debido a sus consecuencias, el cáncer de mama ha recibido una atención prioritaria, tanto en la investigación de los factores causales y de riesgo, como en lo relativo al diagnóstico precoz y los tratamientos. Es una enfermedad muy común, que afecta aproximadamente del 7 al 12 % de la población femenina en alguna etapa de su vida ^{(14) (15) (16) (17)}.

2.1.2. Concepto

Se denomina cáncer de mama al tumor maligno originado en las células y estructuras de esta glándula. Consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular, que pueden diseminarse llegando a otras partes del cuerpo donde tienen la capacidad de adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis. Su desarrollo puede darse en las células de los acinos, los conductos lactíferos y los lóbulos de la mama. Aunque el cáncer de mama puede aparecer en hombres, más del 99 % de los casos ocurre en mujeres ^{(11) (12) (18)}.

El crecimiento y la diseminación dependen del origen celular del cáncer. Las localizaciones a distancia más frecuentes incluyen encéfalo, huesos, hígado y pulmón, pero casi cualquier órgano puede resultar afectado, ya sea por crecimiento local, por diseminación linfática o por diseminación hematológica ^{(12) (13) (18) (19)}.

2.1.3. Epidemiología

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), cada 25 segundos es diagnosticado un nuevo caso de cáncer de mama en el mundo ⁽²⁰⁾.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer española. Según el informe GLOBOCAN 2012, la incidencia estimada para mujeres en España en ese año fue de 25 215 casos, representando el 29 % de todos los tumores femeninos ⁽⁴⁾.

Aproximadamente una de cada ocho mujeres presentará esta enfermedad a lo largo de su vida, situándose la edad de máxima incidencia por encima de los 50 años. Aproximadamente un 10 % se diagnostica en mujeres menores de 40 años, resultando excepcional por debajo de los 30. Las tasas de incidencia están aumentando lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y al diagnóstico cada vez más temprano ^{(11) (15) (21)}.

La mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, pero pese a ello, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en España en las mujeres, con 6075 fallecimientos registrados en 2012. En ese mismo año, la prevalencia a cinco años para las mujeres en España fue de más de 100 000 casos. La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años gracias al diagnóstico y tratamiento precoz. El estadio en el que se diagnostica el cáncer también influye en la supervivencia, siendo esta superior al 98 % en el estadio I⁽⁴⁾ ⁽¹¹⁾
(21).

2.1.4. Etiología y factores de riesgo

Aunque las causas que producen el cáncer de mama todavía no están aclaradas, sí se han identificado numerosos factores de riesgo, estando la mayor parte de los ellos relacionados con los antecedentes reproductivos que modifican el estado hormonal durante la vida ⁽¹¹⁾. La acción hormonal sobre el epitelio mamario, dejada a su libre evolución, va afectando a este, pasando por procesos benignos hasta el desarrollo del cáncer ⁽²²⁾. Dentro de los factores de riesgo tenemos ⁽¹¹⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽²²⁾ ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾.

- La pertenencia al sexo femenino. Representa un riesgo en sí misma, ya que por cada 100 mujeres solo un hombre padece esta enfermedad.
- La edad es el principal factor de riesgo para padecer un cáncer de mama, a mayor edad mayor riesgo.
- Los factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos:
 - Menarquia antes de los 14 años o menopausia después de los 55.
 - Edad de primer embarazo a término después de los 35 años.
 - No haber estado embarazada nunca.
- Antecedentes de tratamiento hormonal: terapia de remplazo hormonal combinada, estrógeno más progesterona.
- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Antecedentes personales de formas proliferativas de enfermedad mamaria benigna.
- Antecedente familiar de cáncer de mama (dependiendo del parentesco). El riesgo es mayor si se trata de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija).
- Ciertos genes hereditarios: se cree que alrededor del 5 al 10 % de los casos de cáncer de seno son hereditarios, siendo la causa más común una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2.
- La densidad mamaria alta también se relaciona con mayor riesgo de cáncer de mama.

- La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo durante la pubertad.
- Otros factores como la raza, el consumo de alcohol, la obesidad, la dieta rica en grasas o la falta de ejercicio también aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama.

Pese a todos los factores de riesgo comentados anteriormente, al menos el 60 % de los casos de cáncer de mama no presenta ningún factor de riesgo conocido, por lo que en principio todas las mujeres son susceptibles de padecer la enfermedad. Poseer un riesgo mayor para el cáncer de mama no implica la seguridad de que se vaya a desarrollar la enfermedad, solo indica cierta predisposición^{(21) (25)}.

2.1.5. Diagnóstico

Las manifestaciones de un tumor en el organismo dependen de su localización, extensión y volumen, y de las sustancias liberadas por él, que alteran la función de órganos distantes⁽¹⁾.

El diagnóstico en estadios iniciales suele realizarse gracias a programas de cribado o a mamografías rutinarias. En otros casos es la mujer la que acude al médico debido a la presencia de algún signo o síntoma como dolor en la mama a la palpación, aparición de nódulos o cambios en la piel o el pezón. La historia clínica, el examen físico y el estudio mediante imágenes permiten una primera impresión diagnóstica, sin embargo, el diagnóstico definitivo debe confirmarse con el estudio histológico del tumor, obtenido mediante biopsia^{(18) (22) (26)}.

Mediante la anamnesis se recoge el motivo de consulta y la enfermedad actual, así como los antecedentes familiares y personales. El examen físico es el método más importante para el diagnóstico del cáncer mamario. Cuando existe una sospecha de cáncer de mama, bien por la exploración física o por una mamografía de rutina, se inicia un estudio de imagen para confirmar o descartar el diagnóstico. Las pruebas de imagen que se utilizan para estudiar la mama son la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética nuclear. En caso de ser necesario, se dispone también de una serie de pruebas que permitirán valorar la existencia de diseminación a otros órganos, como la radiografía de tórax, la ecografía abdominal, la gammagrafía ósea, la tomografía axial computarizada o la tomografía por emisión de positrones. Los parámetros analíticos como el hemograma, la química sérica, las pruebas de hepatitis y los marcadores tumorales aportarán información complementaria sobre la enfermedad. El análisis de la muestra de tejido permitirá determinar las características benignas o malignas del proceso, así como el tipo de células tumorales y el grado de agresividad de las mismas^{(11) (16) (27) (28)}.

2.1.6. Clasificación

La clasificación del cáncer de mama crea un sistema de estadios clínicos que permite establecer patrones de comparación internacional, orientando las conductas terapéuticas específicas en cada caso⁽¹⁵⁾.

Con el análisis de las muestras del tumor se obtiene información sobre las características específicas del tejido afectado, como son el tipo de cáncer, la presencia de receptores hormonales y condición del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el grado histológico.

2.1.6.1. Tipo histológico

El cáncer es una enfermedad maligna que invade y mata, pero no todas las variedades histológicas que se pueden producir a partir de los diferentes tejidos mamarios tienen la misma agresividad. Aunque la mama puede estar comprometida por otros tumores de escasa frecuencia como linfomas, sarcomas o melanomas, los de mayor relevancia y frecuencia son los cánceres de mama epiteliales primarios de la mujer^{(15) (23)}.

El Carcinoma *In situ* es la proliferación celular maligna que ocurre en el interior del conducto mamario, sin traspasar la pared del mismo y sin invasión o infiltración del tejido que lo rodea, pudiendo ser ductal (CDIS) o lobulillar (CLIS)⁽¹⁸⁾.

Se denomina Carcinoma invasivo o infiltrante cuando la proliferación celular maligna traspasa la frontera natural anatómica del ducto o el lobulillo, invadiendo el tejido circundante. Fundamentalmente existen dos tipos de cáncer de mama invasivo, el ductal (CDI), el tipo más frecuente, y el lobulillar (CLI)⁽¹⁸⁾.

Otros tipos menos frecuentes de cáncer de mama incluyen el carcinoma Inflamatorio de la mama, que se produce porque las células tumorales bloquean los vasos linfáticos cutáneos, y la modalidad clínica que aparece en la enfermedad de Paget^{(11) (24)}.

2.1.6.2. Clasificación del cáncer de seno según los receptores hormonales y condición de HER2

En función de la presencia de receptores hormonales así como de la proteína HER2 en la célula tumoral, se pueden considerar los siguientes tipos de cáncer de mama^{(18) (28)}:

- Hormonales: son los tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos y progesterona.

- HER2 positivos: la célula tumoral tiene sobreexpresada la proteína HER2, que se encuentra en las células cancerosas y que es importante para el crecimiento de las células tumorales. No contiene receptores para hormonas.
- Triples negativos: la célula tumoral no posee receptores para hormonas ni tiene sobreexpresión de la proteína HER2.
- Positivos para todo: la célula tumoral tiene receptores positivos para hormonas pero también sobreexpresa la proteína HER2.

2.1.6.3. Grado histológico

Las características de las células malignas permiten una clasificación adicional en función de su parecido con respecto a las células normales de la mama. Desde este punto de vista distinguimos⁽¹⁸⁾:

- Grado 1 o bien diferenciadas: las células tumorales se parecen mucho a las células normales y son tumores que crecen despacio.
- Grado 2 o moderadamente diferenciadas: las células tumorales guardan cierta semejanza con las células de origen y su crecimiento es más rápido que en el grado 1.
- Grado 3 o indiferenciado: las células tumorales no se parecen a las células de donde proceden y crecen rápidamente. Son los que se diseminan con mayor frecuencia.

2.1.6.4. Clasificación y estadiaje del cáncer

Con la información de la anamnesis, la exploración física, las pruebas complementarias y el estudio del tejido tumoral, se procede a clasificar y estadificar el cáncer para decidir el tratamiento más adecuado para el paciente.

La mayoría de los sistemas de estadificación incluyen información acerca de la ubicación del tumor en el cuerpo y su tamaño, el tipo de células y grado, la afectación de ganglios linfáticos cercanos y la diseminación a una parte diferente del cuerpo. La clasificación TNM de la *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* es el sistema de estadificación de cáncer de mayor uso, y permite agrupar el cáncer de mama en cinco etapas, donde el estadio 0 son lesiones premalignas y el estadio IV representa el cáncer diseminado. Esta clasificación por estadios está muy relacionada con el pronóstico de la enfermedad y la supervivencia^{(18) (24) (29)}.

2.1.7. Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico y evaluado el estadio de la enfermedad se procede a seleccionar el tratamiento, cuya elección se realiza adaptándose a las particularidades de cada paciente, teniendo en cuenta múltiples factores. Suele involucrar a un equipo multidisciplinario que incluye cirujanos oncólogos, radiooncólogos, oncólogos médicos, cirujanos plásticos y reconstructores, psicooncólogos, patólogos y grupos de apoyo^{(11) (25)}.

Hay varias maneras de tratar el cáncer de seno, dependiendo del tipo de cáncer y la etapa en la que este se encuentre. Los protocolos que se emplean de forma generalizada recogen las indicaciones o limitaciones del tratamiento en función de factores como la edad del paciente y su estado general, el estado hormonal, el tipo histológico y localización del tumor, el estadio de la enfermedad y la presencia de receptores hormonales o la sobreexpresión de la proteína HER2 en el tumor^{(18) (23) (24)}.

La decisión terapéutica depende de la etapa clínica del proceso, dividiéndose la enfermedad en temprana, localmente avanzada y metastásica⁽²⁵⁾. Las opciones terapéuticas para el cáncer de mama incluyen la cirugía, la radioterapia y los tratamientos sistémicos (quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida).

2.1.7.1. Cirugía

Es la modalidad terapéutica más antigua y aún a día de hoy el pilar del tratamiento más importante de esta neoplasia. Consiste en la eliminación completa del tumor primario en la mama con o sin contenido axilar. El tipo de cirugía dependerá del tamaño, localización y extensión del tumor, y su objetivo es extirparlo^{(18) (30)}.

2.1.7.2. Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento localizado que se basa en el uso de rayos X de alta energía u otros tipos de radiación con el fin de destruir células tumorales o impedir que estas crezcan, causando el menor daño posible a los tejidos sanos que rodean el tumor. Los objetivos de la radioterapia incluyen disminuir el tamaño del tumor antes de la cirugía, evitar que el tumor reaparezca después de la misma, eliminar las células cancerosas en otras partes del cuerpo y aliviar el dolor^{(11) (18) (31)}.

2.1.7.3. Tratamiento médico o terapia sistémica

La terapia sistémica es aquella que actúa sobre todo el organismo, en contraste con los tratamientos locales como la cirugía o la radioterapia. Se administra por vía intravenosa o por vía oral, aunque también puede ser administrada por vía intratecal, intraperitoneal,

intraarterial o tópica. Este tipo de terapia tiene su papel tanto en la enfermedad en estadio precoz como en la enfermedad diseminada o metastásica. El tratamiento sistémico para el cáncer de mama consta de tres modalidades: quimioterapia, terapia dirigida y terapia hormonal ^{(11) (28) (32)}. En la siguiente tabla podemos ver algunos de los fármacos sistémicos aprobados para el tratamiento del cáncer de mama.

FÁRMACOS PARA EL CÁNCER DE MAMA		
QUIMIOTERAPIA	TERAPIA HORMONAL	
<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina • Carboplatino • Ciclofosfamida • Docetaxel • Doxorubicina • Epirrubicina • Eribulina • Fluorouracilo • Gemcitabina • Paclitaxel • Vinorelbina 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifeno • Anastrozol • Letrozol • Exemestano • Fulvestrant 	
		TERAPIA DIRIGIDA
		<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab • Pertuzumab • Lapatinib • Everolimus

Tabla 3. Agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama ⁽³³⁾.

2.1.7.3.1. Quimioterapia

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas de mayor uso en el tratamiento del cáncer, siendo su objetivo destruir las células que componen el tumor con el fin de lograr la reducción o desaparición de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

El tratamiento consiste en un régimen de fármacos administrados a intervalos repetidos durante un periodo de tiempo determinado ⁽³³⁾.

2.1.7.3.2. Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas contra el cáncer son fármacos que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir con moléculas específicas, denominadas “dianas moleculares”. Son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer y están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral ^{(34) (35) (36)}.

El tratamiento con quimioterapia tiene el problema de ser poco específico, ya que actúa sobre las células que se reproducen rápidamente, tanto tumorales como sanas, lo que ocasiona múltiples efectos secundarios. Las terapias dirigidas intentan ser mucho más selectivas y, por tanto, más eficaces y menos tóxicas. Estos medicamentos atacan los cambios específicos de

ciertos tipos de células cancerosas, bloqueando su crecimiento y propagación en lugar de destruir de manera indiscriminada todas aquellas células que se reproducen rápidamente. Por ello, en general, tienen un perfil de efectos secundarios mucho más tolerable^{(11) (24) (36)}.

Las primeras terapias dirigidas aprobadas para el cáncer de mama fueron las terapias hormonales. Posteriormente se aprobaron las terapias dirigidas al HER2 para tratar el cáncer de mama con HER2 positivo⁽³³⁾.

2.1.7.3.3. Terapia hormonal

Algunos tumores se activan y desarrollan gracias a la fijación de determinadas hormonas a receptores específicos que se encuentran en la superficie celular; es por ello que parece razonable intentar bloquear esta unión para detener el avance del cáncer. Es el caso de hormonas como los estrógenos y la progesterona, que pueden promover el crecimiento de algunos cánceres de mama cuando las células de dicho cáncer contienen proteínas receptoras para estas hormonas. La terapia hormonal actúa modificando las hormonas para frenar el crecimiento del tumor. Habitualmente se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata, de mama, de tiroides y del sistema reproductivo^{(31) (37) (38)}.

La hormonoterapia es la modalidad de tratamiento médico para el cáncer de mama más importante y también la primera conocida y utilizada. Aproximadamente el 60-70 % de los tumores mamarios presentan receptores de estrógenos y/o progesterona en la superficie de sus células y pueden por tanto responder a esta forma de tratamiento⁽³⁷⁾.

Se han formulado varias estrategias para tratar el cáncer de seno sensible a las hormonas, entre las que se incluyen el bloqueo de la función ovárica, el bloqueo de la producción de estrógenos y el bloqueo de los efectos estrogénicos. Esta última estrategia dispone de varios tipos de fármacos que interfieren con la capacidad del estrógeno para estimular el crecimiento de las células del cáncer de seno, entre los que destacan los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), como el tamoxifeno y el toremifeno⁽³⁸⁾.

El tratamiento hormonal del cáncer de mama tiene como objetivo reducir la cantidad o el efecto de los estrógenos circulantes en sangre. En las mujeres premenopáusicas se utiliza fundamentalmente un fármaco conocido como tamoxifeno, que funciona como un antiestrógeno, mientras que en las mujeres postmenopáusicas el tratamiento hormonal de primera elección son los fármacos denominados inhibidores de aromatasas, que funcionan impidiendo la síntesis de estrógenos⁽³⁷⁾.

2.1.8. Supervivencia y seguimiento del cáncer

Son numerosos los factores que contribuyen al pronóstico de vida futura, tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad. Los principales factores pronóstico en el cáncer de mama los obtenemos de la biopsia, pero hay algunos que dependen de la propia paciente, como la edad y el estado menopáusico. El resto de factores a tener en cuenta son el tamaño tumoral, la afectación de los ganglios axilares, el grado de diferenciación celular, la expresión de receptores hormonales, la expresión o amplificación de HER2 o el subtipo de cáncer de mama ^{(11) (15)}.

El pronóstico del cáncer de mama depende principalmente de la extensión de la enfermedad en el momento de la detección. Por ello, la mejor herramienta para luchar contra este cáncer es el diagnóstico precoz. Los programas de cribado con mamografías permiten diagnosticar los tumores de mama en estadios iniciales, siendo la mejor vía para mejorar sus posibilidades de curación. La mamografía se ha acreditado como la prueba de cribado más efectiva, por lo que generalmente se recomienda realizarla de forma periódica a partir de los 45-50 años ^{(11) (18)}.

Una vez conseguido el control de la enfermedad se diseña un plan de seguimiento definiendo la frecuencia de las citas, los estudios a solicitar, y la periodicidad de ambos. Estas revisiones periódicas son necesarias para confirmar el estado del paciente, seguir y controlar los efectos secundarios del tratamiento y, si reaparece la enfermedad, instaurar un nuevo tratamiento lo más rápidamente posible. El diagnóstico precoz y los avances terapéuticos favorecen la supervivencia y el pronóstico de la enfermedad ^{(1) (18)}.

2.1.9. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer de mama

Como hemos podido ver anteriormente, el cáncer de la mama dispone de diferentes alternativas terapéuticas. Atendiendo a los objetivos y el alcance de las terapias podemos distinguir los tratamientos locales como la cirugía y la radioterapia, cuyo objetivo es extraer, destruir o dañar las células cancerosas en su lugar de origen, y los tratamientos sistémicos, que pueden alcanzar a las células cancerosas en cualquier parte del cuerpo ⁽³⁹⁾.

Si bien estos tratamientos tienen como finalidad la eliminación de las células cancerosas, también pueden afectar a las células normales y producir diversos efectos secundarios. A continuación procedemos a exponer los efectos secundarios generales de los tres pilares del tratamiento oncológico: la cirugía, la radioterapia y los tratamientos sistémicos.

2.1.9.1. Efectos secundarios generales

2.1.9.1.1. Cirugía

La cirugía puede ocasionar efectos secundarios diferentes, cuya intensidad varía de una persona a otra según el tipo y la ubicación del cáncer, el tipo de cirugía y el estado de salud general. Uno de los efectos secundarios más frecuentes es el dolor. Otros efectos secundarios de la cirugía oncológica pueden incluir fatiga, pérdida de apetito, hematomas, hemorragias, infección o disfunción de los órganos. Dentro de las complicaciones concretas de la cirugía de mama nos encontramos los seromas y los linfedemas^{(15) (31) (40)}.

2.1.9.1.2. Radioterapia

La radioterapia actúa destruyendo o haciendo más lento el crecimiento de las células cancerosas mediante grandes dosis de radiación, pero también puede dañar las células y tejidos sanos cercanos al área de tratamiento. El objetivo del tratamiento con radiación es maximizar la dosis administrada a la lesión mientras se minimiza la dosis a los tejidos vecinos. El daño a las células sanas puede causar efectos secundarios y estos van a depender del tipo de cáncer, la ubicación, las dosis y el estado de salud general^{(41) (42) (43)}.

Teniendo en cuenta que la radioterapia es un tratamiento local, tanto los beneficios como los efectos secundarios se circunscriben a la parte del cuerpo que recibe el tratamiento. El efecto secundario más común de la radioterapia es la fatiga. Otros efectos secundarios comunes son problemas en la piel, caída de pelo, bajo recuento sanguíneo o problemas para comer. La mayor parte de los efectos secundarios desaparece después del tratamiento, sin embargo, algunos continúan, reaparecen o se desarrollan posteriormente^{(41) (42) (44)}.

La radioterapia dirigida al área del seno también puede afectar a los tejidos sanos cercanos al área de tratamiento, y producir efectos secundarios tales como reacciones cutáneas, edema mamario, linfedema, alteraciones del tejido cardíaco, problemas respiratorios y/o deglutorios^{(18) (44)}.

2.1.9.1.3. Terapias sistémicas

Quimioterapia

Los fármacos quimioterápicos circulan por todo el cuerpo, atacando a las células que se dividen rápidamente. Por esta razón funcionan contra las células cancerosas, que son las que habitualmente se reproducen con mayor celeridad. Sin embargo, otras células que también se dividen rápidamente pueden verse afectadas por la quimioterapia. Al no poder discriminar las células de replicación alta, la quimioterapia afecta por igual a las células enfermas y a las sanas, lo que conduce a manifestaciones tóxicas^{(24) (36) (39) (45) (46)}.

Cada vez que se administra la quimioterapia se procura un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas y la preservación de las células normales. Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen del tipo de medicamento, de la cantidad administrada y de la duración del tratamiento, y son diferentes para cada persona, en función del tipo de cáncer, la ubicación y su estado de salud general^{(24) (39) (47)}.

Las células normales con más probabilidades de resultar dañadas son aquellas que se dividen rápidamente, como las células que producen sangre en la médula ósea, las células de los folículos pilosos, las células del recubrimiento del tracto digestivo o las células del recubrimiento del tracto reproductor, pero es importante señalar que la toxicidad asociada a la quimioterapia es susceptible de afectar a cualquier órgano o sistema, y se puede producir a corto, medio o largo plazo^{(39) (45) (48)}.

Algunos de los posibles efectos secundarios más comunes de la quimioterapia incluyen caída de pelo y cambios en las uñas, úlceras en la boca, pérdida o aumento de apetito, náuseas y vómitos, fatiga, dolor, diarrea, estreñimiento, efectos en el sistema nervioso, cambios en el pensamiento y la memoria, problemas sexuales y reproductivos, nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, disminución de la fórmula hemática y disminución del recuento de plaquetas y aumento de la probabilidad de padecer infecciones. El efecto secundario más común es la fatiga^{(15) (24) (32) (47)}.

Terapia dirigida

La terapia dirigida también puede causar efectos secundarios, que dependen del tipo de terapia y de la reacción del cuerpo al tratamiento. Los tratamientos dirigidos suelen tener efectos secundarios específicos que afectan a la piel, el cabello y las uñas u otras áreas del cuerpo. Los efectos secundarios más comunes son la diarrea y problemas en el hígado^{(31) (49)}.

La terapia hormonal

La terapia hormonal también tiene efectos secundarios que dependen del fármaco utilizado y de la reacción del cuerpo, así como de las características individuales de cada paciente. La forma en que se manifiestan también puede diferir en función del sexo. Entre los efectos secundarios de la terapia hormonal para el cáncer de seno están los sofocos, sequedad vaginal, cambios en el periodo menstrual, falta de interés en el sexo, náuseas, cambios en el estado de ánimo o fatiga ^{(31) (50)}.

2.1.9.2. Efectos secundarios oculares

El perfil de los efectos secundarios es clave tanto para la enfermedad en estadio temprano como en la enfermedad metastásica, donde la calidad de la vida es a menudo tan importante para el paciente como ralentizar la progresión de la enfermedad ⁽⁵¹⁾.

Dentro de estos efectos secundarios se encuentra la potencial afectación del aparato visual, sobre todo de su elemento principal, el globo ocular y sus distintas estructuras. El conocimiento de los efectos secundarios oculares es importante para ayudar a guiar el plan de tratamiento adecuado para cada individuo ⁽⁵¹⁾.

2.1.9.2.1. Radioterapia

La radioterapia es uno de los pilares del tratamiento oncológico y puede producir daño ocular. Esta afectación involucra a todas las estructuras del aparato visual y a todo el espectro de modalidades de la radioterapia, presentando un amplio intervalo de sensibilidad dependiente de la dosis de exposición a la radiación ^{(52) (53)}.

Las complicaciones oculares secundarias a la radiación pueden darse tanto como consecuencia de la irradiación directa del ojo para el tratamiento de tumores intraoculares, como de la irradiación indirecta, cuando el globo ocular se encuentra en el trayecto de la radiación, como ocurre al tratar la órbita, la cavidad nasal, la nasofaringe o ciertos tumores intracraneales. La toxicidad ocular por radiación incluye daños transitorios o permanentes, que se pueden presentar de forma aguda o crónica ^{(52) (54)}.

En general, los efectos inmediatos de la radiación se manifiestan como alteraciones en el segmento anterior, y las complicaciones tardías afectan al segmento posterior y tejidos orbitarios. La radioterapia puede afectar a los párpados, la conjuntiva, la glándula del sistema lagrimal, la córnea, el iris, el cristalino, la retina y el nervio óptico ^{(53) (55)}.

2.1.9.2.2. Terapias sistémicas

El ojo tiene un alto grado de sensibilidad a sustancias tóxicas. Aunque los eventos adversos oculares no son infrecuentes con la quimioterapia, rara vez son graves a dosis limitada. La proporción de pacientes que experimentan un efecto adverso grave como consecuencia de la quimioterapia es baja, y la mayoría de complicaciones se consideran raras o divulgadas solo como informes de casos individuales^{(56) (57) (58)}.

Los mecanismos de toxicidad ocular inducida por la quimioterapia continúan siendo en general poco conocidos e incluyen un amplio espectro de trastornos, lo que refleja las peculiaridades anatómicas, fisiológicas y bioquímicas del ojo. La gravedad de las reacciones adversas de las drogas sistémicas viene determinada por numerosos factores que hacen difícil su valoración definitiva. De hecho, los regímenes de la quimioterapia combinada pueden dificultar el atribuir la toxicidad ocular a una droga en particular^{(56) (59) (60)}.

En la tabla 4 se resumen algunos de los efectos adversos oculares encontrados por diversos investigadores en los últimos años, y que hacen referencia a los fármacos más comúnmente utilizados para el cáncer de mama en nuestro medio^{(51) (57) (60) (61)}. La información abarca desde informes de casos, hasta estudios pivote, ensayos clínicos o reportes de agencias farmacéuticas. Aunque no existe unanimidad en cuanto a la frecuencia e incidencia de las reacciones adversas oculares derivadas del uso de quimioterápicos, los autores consultados coinciden en proponer la colaboración multidisciplinar como una herramienta fundamental para el diagnóstico precoz y la minimización de los mencionados efectos secundarios.

Las toxicidades oculares inducidas por agentes quimioterapéuticos generalmente no se pueden prevenir, por ello, es necesario tomar conciencia de las posibles complicaciones que amenazan la visión para poder reconocerlas lo antes posible. La rápida derivación al oftalmólogo puede conducir a la detección temprana y al diagnóstico y medidas terapéuticas adecuadas antes de que ocurran cambios irreversibles que afecten a la calidad de vida del paciente^{(56) (60) (62)}.

A pesar de que no hay consenso en cuanto a la recomendación sobre la supervisión y gestión oftalmológica rutinaria de la toxicidad ocular para los pacientes en tratamiento con agentes anticáncer, se recomienda un examen oftalmológico antes de comenzar el tratamiento, así como una evaluación continua durante los ciclos subsiguientes de la terapia^{(60) (61)}.

AFECTACIÓN DEL APARATO VISUAL		
GENÉRICO	ÓRGANOS ANEJOS Y SEGMENTO ANTERIOR	SEGMENTO POSTERIOR Y NEUROFTÁLMICOS
ANASTROZOL	Cataratas	N/E
CAPECITABINA	Irritación ocular, depósitos corneales	Disminución visual
CARBOPLATINO	N/E	Maculopatía, neuropatía óptica, ceguera cortical, dolor ocular, visión borrosa, coriorretinitis
CICLOFOSFAMIDA	Queratoconjuntivitis sicca, blefaroconjuntivitis, estenosis del conducto lagrimal	Hemorragias puntiformes, visión borrosa
DOCETAXEL	Estrechamiento del canalículo y obstrucción del conducto nasolacrimal, conjuntivitis erosiva	Edema macular
DOXORRUBICINA	Lagrimo, conjuntivitis	N/E
EPIRRUBICINA	N/E	N/E
ERIBULINA	N/E	N/E
EVEROLIMUS	Edema de párpados, hiperemia ocular, conjuntivitis	N/E
EXEMESTANO	N/E	N/E
FLUOROURACILO	Ectropión, fibrosis canalicular, queratitis, conjuntivitis, excesiva lagrimación, irritación ocular, edema circunferencial, estenosis del conducto lagrimal, epífora	Visión borrosa, dolor ocular, fotofobia
FULVESTRANT	N/E	N/E
GEMCITABINA	N/E	Retinopatía
LAPATINIB	N/E	N/E
LETROZOL	N/E	N/E
PACLITAXEL	Glaucoma	Edema macular, alteración de potenciales evocados visuales, neuropatía óptica, escotoma centelleante, fopsias, deterioro visual
PERTUZUMAB	Aumento de la secreción lagrimal	N/E
TAMOXIFENO	Queratopatía, depósitos corneales, cataratas	Retinopatía con depósitos blancos en área macular (cristales intrarretinianos), edema macular, hemorragias retinianas, disminución de la agudeza visual, hemorragias peripapilares, neuritis óptica
TRASTUZUMAB	Aumento de la secreción lagrimal, ojo seco	Hemorragia retinal, papiledema, edema macular, maculopatía isquémica
VINORELBINA	N/E	N/E
N/E: no encontrado		

Tabla 4. Efectos adversos oculares de los tratamientos sistémicos para el cáncer de mama.

Un examen de base inicial puede ayudar a detectar afecciones oculares previas, especialmente en pacientes de edades avanzadas, con el fin de poder discriminar posteriormente si los efectos nocivos se deben a los agentes quimioterapéuticos ⁽⁶⁰⁾.

Debemos tener en cuenta que la toxicidad ocular inducida por la quimioterapia no es infrecuente, pero está infravalorada y poco registrada y divulgada debido a la prioridad que se da a otras condiciones que amenazan la vida. Sin embargo, es importante tenerla presente, ya que el deterioro o la pérdida de la visión, el dolor ocular, el lagrimo continuo o la necesidad de operaciones futuras, afectan a la calidad de vida ^{(60) (63)}.

2.2. El tamoxifeno

2.2.1. Introducción

En 1896 se realizó por primera vez una ovariectomía en una paciente con cáncer de mama avanzado, logrando la detención temporal del proceso y considerándose esta forma una manera útil de detener la producción hormonal. El hallazgo de sustancias antiestrogénicas, que se adhieren al receptor específico y no permiten la acción estimulante hormonal constituyó una verdadera revolución en esta modalidad terapéutica, destacándose el tamoxifeno como el antiestrogénico por excelencia. El tamoxifeno fue sintetizado por Harper y Walpole en 1966 en Gran Bretaña como droga antifertilizante, pero fue a partir de 1970 que su propiedad antiestrogénica permitió realizar uno de los primeros estudios desarrollado por Howell, en 274 pacientes con carcinoma de mama avanzado^{(15) (64)}.

2.2.2. Características del fármaco

2.2.2.1. ¿Qué es?

El citrato de tamoxifeno es el compuesto dominante de una clase de fármacos conocidos como SERM, grupo en el que también están incluidos el toremifeno y el raloxifeno. La mayoría de los SERM se comportan como antagonistas del estrógeno en algunos tejidos y como agonistas en otros. Estos agentes se unen al receptor de estrógeno (ER) y ejercen efectos estrogénicos o antiestrogénicos en función del órgano, de ahí su denominación^{(24) (25) (38) (65)}.

2.2.2.2. ¿Cómo actúa?

El tamoxifeno es un inhibidor competitivo de la unión del estradiol al ER. Inhibe la actividad mediada por estrógenos y, una vez que se une al receptor, bloquea los eventos de transcripción y también los que ocurren con posterioridad a la misma. En la mama, el tamoxifeno actúa bloqueando los receptores de estrógeno en las células mamarias, impidiendo su crecimiento y división. El tamoxifeno solo afecta a los tumores positivos a ER^{(18) (65) (66)}.

Como ya se ha comentado anteriormente, el tamoxifeno presenta actividad antagonista o agonista en función del tipo de receptor al que se une. Por ello, además de sus efectos como antagonista estrogénico sobre el cáncer de mama, también ejerce efectos en el hueso, el hígado y el tejido endometrial, donde actúa como agonista de los estrógenos^{(65) (66) (67)}.

2.2.2.3. Indicaciones y posología

El tamoxifeno es un medicamento que bloquea el estrógeno e impide su fijación a las células del cáncer de mama. Es el SERM más común, se usa en pacientes con receptores hormonales positivos y está indicado en varias situaciones ^{(19) (24) (33) (65) (68)}.

- Como agente preventivo para el cáncer de mama: el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad, ya sea debido a la edad o a los antecedentes personales y/o familiares.
- Disminuye el riesgo de recurrencia local en mujeres con CDIS que han sufrido una tumorectomía: en las mujeres que han sido tratadas con cirugía y radioterapia por CDIS con receptor hormonal positivo, tomar tamoxifeno durante cinco años reduce la probabilidad de recidiva, reduciendo también la probabilidad de padecer un cáncer de seno invasivo.
- Evita la reaparición de un nuevo cáncer: el tamoxifeno resulta eficaz para reducir el riesgo de recurrencia en la mama que tenía cáncer, el riesgo de desarrollar cáncer en la otra mama y el riesgo de recurrencia a distancia en otros órganos. El tratamiento se puede iniciar antes o después de la cirugía, y se toma generalmente de 5 a 10 años, reduciendo las probabilidades de que el cáncer regrese y aumentando la supervivencia. Puede utilizarse:
 - Como tratamiento endocrino auxiliar del cáncer de mama premenopáusico positivo a ER, durante cinco años, de manera aislada o en combinación con la extirpación ovárica.
 - Como tratamiento endocrino coadyuvante del cáncer de mama postmenopáusico durante dos, tres o cinco años, previo a la administración de un inhibidor de la aromatasa.
- Como tratamiento de cáncer de mama metastásico positivo a ER: el tamoxifeno también es un tratamiento eficaz contra el cáncer de mama metastásico positivo para receptor hormonal, produciendo respuestas positivas en un 50 a 60 % de pacientes con enfermedad metastásica, ya sea como tratamiento exclusivo o en combinación con quimioterapia. El tratamiento con tamoxifeno puede ayudar a desacelerar o detener el crecimiento del cáncer y podría incluso reducir algunos tumores.

El citrato de tamoxifeno se comercializa para administración por vía oral, y la dosis prescrita más habitual es de 20 mg diarios en una sola toma por periodos no inferiores a cinco años. Aunque es un fármaco relativamente bien tolerado, la toxicidad asociada a su ingesta está presente en aproximadamente el 7 % de pacientes tratadas con este fármaco, e incluye efectos adversos tales como síntomas menopáusicos, dolores de cabeza, retención de líquidos, enfermedad tromboembólica y cáncer endometrial ^{(15) (37) (65) (69)}.

2.2.2.4. Efectos secundarios generales

2.2.2.4.1. Efectos secundarios frecuentes

Dentro de los efectos secundarios del tamoxifeno se encuentran los síntomas vasomotores (sofocos), que suelen presentarse durante los tres primeros meses del tratamiento, disminuyendo posteriormente en intensidad ⁽⁷⁰⁾. Otros efectos secundarios habituales son la sequedad vaginal, irritabilidad, molestias osteomusculares, insomnio, disminución de la libido, atrofia del recubrimiento de la vagina, pérdida del cabello, náuseas, vómitos, irregularidades menstruales, sangrado vaginal y flujo, prurito vulvar o dermatitis ^{(37) (65)}.

2.2.2.4.2. Efectos secundarios poco frecuentes

En algunas mujeres el uso prolongado del tamoxifeno induce un crecimiento anómalo de la mucosa del endometrio, que en casos raros puede degenerar en un cáncer endometrial ⁽³⁷⁾. Otros efectos colaterales del tamoxifeno son ^{(37) (65) (68) (71)}:

- Aumento del riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas como tromboflebitis en miembros inferiores, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos trastornos pueden ser graves y, en algunos casos, mortales.
- El tamoxifeno también puede aumentar el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer, incluyendo cáncer de hígado.

2.2.2.5. Efectos beneficiosos

El tamoxifeno puede tener algunos efectos positivos, tales como disminución del colesterol total, colesterol LDL y lipoproteínas, elevación de las concentraciones de apolipoproteína AI, preservación de la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, o posible disminución de enfermedades cardiovasculares ^{(65) (70)}.

2.2.2.6. Recomendaciones

Como hemos comentado, las pacientes que usan tamoxifeno tienen un riesgo real de padecer alteraciones endometriales, siendo su mayor expresión el cáncer de útero. Por ello, mientras dure el tratamiento con el fármaco, debe realizarse una revisión ginecológica anual, vigilando periódicamente el grosor del endometrio mediante una ecografía vaginal. En caso de sangrado vaginal anormal se recomienda una rápida evaluación ginecológica ^{(11) (22) (37) (65)}.

Además de los posibles efectos secundarios ya mencionados, la toxicidad ocular también ha sido reportada como un posible efecto secundario del tratamiento con tamoxifeno. El análisis de la bibliografía existente al respecto sobre esta cuestión se expone a continuación.

2.2.3. Revisión de la literatura

La revisión de la literatura realizada analiza la relación entre el uso del tamoxifeno y la presencia de efectos adversos oculares. Nos centraremos en primer lugar en los informes de casos y, posteriormente, en estudios descriptivos y analíticos.

2.2.3.1. Informes de casos de hallazgos oculares en pacientes en tratamiento con tamoxifeno

La primera publicación sobre la afectación ocular relacionada con el uso de tamoxifeno fue descrita en 1978 por Kaiser-Kupfer y Lippman ⁽⁷²⁾. Estos autores informaron de cuatro pacientes que estaban recibiendo altas dosis de tamoxifeno (entre 240 y 320 mg al día) y llevaban más de un año de tratamiento, con dosis totales que oscilaban entre 108 y 230 g. Las cuatro pacientes presentaron síntomas y manifestaciones oculares similares, que consistieron en opacidades corneales superficiales (3/4), disminución de la agudeza visual (3/4), retinopatía, descrita como pequeñas opacidades blancas refractivas intrarretinianas en el área paramacular (4/4) y edema macular (3/4).

En un informe posterior realizado por los mismos autores en 1981, se estudiaron las características *post mortem* de la retina de una de estas pacientes. El estudio histopatológico confirmó que las lesiones se localizaban en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y plexiforme interna, con características sugestivas de degeneración axonal. Las lesiones más pequeñas (localizadas en el área macular) eran intracelulares, y las lesiones más grandes (localizadas en el área paramacular) eran extracelulares y parecían representar los productos de degeneración axonal ⁽⁷³⁾.

2.2.3.1.1. Características generales de los informes

A continuación se presenta una revisión de 37 informes de casos, que recogen un total de 44 pacientes con hallazgos oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno, pertenecientes al periodo comprendido entre 1978 y 2016 ^{tab. 5}. Por lo que respecta a la nacionalidad de las publicaciones, a nivel europeo destaca Reino Unido con 6, mientras que en Asia y América el mayor número de artículos se da en India (5) y EEUU (11) respectivamente. Solo uno de los informes es español ⁽⁷⁴⁾.

AÑO	AUTOR/ES	Nº CASOS	EDAD	DOSIS DIARIA Mg	DOSIS TOTAL G
1978	Kaiser-kupfer y Lippman (72)	1	69	240	108
1978	Kaiser-kupfer y Lippman (72)	2	65	240	115
1978	Kaiser-kupfer y Lippman (72)	3	49	320	230
1978	Kaiser-kupfer y Lippman (72)	4	54	240	151
1981	McKeown et al. (75)	1	63	180	90
1986	Pugesgaard y Von Eyben (76)	1	57	30/40	6
1987	Griffiths (77)	1	42	20	7,7
1988	Ashford et al. (78)	1	42	20	0,42
1989	Gerner (79)	1	44	30/40	22,8
1990	Costa et al. (80)	1	51	80	205
1992	Bentley et al. (81)	1	72	40	73
1993	Chern y Danis (82)	1	50	20	21,6
1995	Sekhar y Nagarajan (83)	1	73	20	14,4
1995	Sekhar y Nagarajan (83)	2	56	20	86,4
1998	Rolf (84)	1	48	20	21,9
1998	Lee (85)	1	64	20	36
2000	Sommer (86)	1	52	20	3,6
2002	Alwitry y Gardner (87)	1	64	20	57,6
2003	Tsai et al. (88)	1	45	20	1,86
2004	Colley at Elston (89)	1	68	20	7,2
2005	Gualino et al. (90)	1	64	NR	34,2
2005	Gualino et al. (90)	2	72	NR	30,6
2005	Inada et al. (91)	1	63	20	28,8
2006	Zinchuk et al. (92)	1	74	20	36,5
2008	Baget-Bernaldiz et al. (74)	1	53	20	95
2008	Besch et al. (93)	1	56	190/250	NR
2009	Park et al. (94)	1	66	20	28,8
2010	Srikantia et al. (95)	1	51	20	14
2011	Hui-Bon-Hoa et al. (96)	1	70	NR	32
2011	Caramoy et al. (97)	1	49	20	33
2012	Tarafdar et al. (98)	1	69	20	14,4
2012	Divina et al. (99)	1	48	20	28,8
2012	Nair et al. (100)	1	80	20	14
2013	Onder et al. (101)	1	53	20	21
2013	Nair et al. (102)	1	43	20-200	500
2013	Georgalas et al. (103)	1	55	20	72
2014	Zafeiropoulos et al. (104)	1	41	20	43,2
2014	Rijal et al. (105)	1	43	20	36
2014	Doshi et al. (106)	1	63	20	36,5
2014	Doshi et al. (106)	2	50	20	18,25
2014	Doshi et al. (106)	3	52	20	58,4
2015	Wang et al. (107)	1	57	20	36,5
2015	Neuville y Yevseyenkov (108)	1	82	NR	NR
2016	Bommireddy y Carrim (109)	1	52	20	40

Tabla 5. Informes de casos oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno.

En la tabla 5 podemos ver una presentación de los informes de casos consultados, donde se señala el año, autor/es, edad y dosis de tamoxifeno (diaria y total). Las 44 pacientes de estos informes estaban en tratamiento con tamoxifeno en el momento del estudio, excepto cinco que ya lo tenían retirado (15 días, 9 meses y, el resto un año o más)^{(97) (103) (105) (107) (108)}. Todos los informes se refieren a mujeres diagnosticadas de cáncer de mama excepto dos^{(93) (102)}, que se encontraban en tratamiento con tamoxifeno por otros procesos oncológicos. El rango de edad osciló entre 41 y 82 años, con un promedio de 57 años.

En gran parte de los casos la dosis diaria de tamoxifeno era de 20 mg (29/44, 66 %). En un pequeño grupo (7/44, 16 %) las dosis eran altas (entre 180 y 320 mg al día). Cuatro pacientes tenían una dosis de entre 30 y 80 mg/día (9 %) y en otras cuatro no se refería la dosis diaria del fármaco (9 %).

Es de destacar que de las siete pacientes tratadas con dosis altas, cinco pertenecen a los primeros informes reportados (años 1978 y 1981). Los otros dos casos, descritos en 2008 y 2013, pertenecen a pacientes en tratamiento con dosis altas de tamoxifeno para otros procesos oncológicos^{(93) (102)}.

En cuanto a la dosis total de tamoxifeno recibida, este dato no se encontraba referido de forma explícita en 17 de las 44 pacientes que presentaron hallazgos. Por ello, y con el fin de recabar una información lo más completa posible, en aquellos casos en los que sí se concretaba la dosis diaria y el tiempo de duración del tratamiento, se ha procedido a realizar el cálculo para obtener dicho dato de forma aproximada, tomando como criterio 30 días por mes. Estos datos están marcados en granate en la columna correspondiente.

La dosis total osciló entre 0,42 y 500 g con un promedio de 59,8 g. En función de la dosis diaria podemos distinguir:

- Pacientes con altas dosis diarias (entre 180 y 320 mg al día): la dosis total de tamoxifeno estaba en un rango de 90 a 500 g. El promedio de la dosis acumulada fue de 199 g totales, pertenecientes a seis de las siete mujeres, ya que de una de ellas no se disponía de este dato.
- Pacientes con dosis bajas de tamoxifeno: un total de 29 pacientes, con un rango entre 0,42 y 95 g totales y un promedio de 31,5 g.
- Si tenemos en cuenta a las pacientes cuya dosis diaria de tamoxifeno se sitúa entre 20 y 80 mg, nos encontramos 33 mujeres con un rango entre 0,42 y 205 g totales de tamoxifeno y un promedio de 36,9 g.

Cuatro pacientes no fueron clasificadas en ningún grupo al desconocer la dosis diaria.

2.2.3.1.2. Herramientas utilizadas en los informes

En los distintos informes reportados el protocolo de atención al paciente fue similar, con una primera medición de la agudeza visual con la mejor corrección posible y una exploración oftalmológica. A partir de ahí, se utilizaron distintas pruebas complementarias a criterio del especialista. En la siguiente tabla podemos ver un resumen de las pruebas complementarias referidas en los informes y utilizadas para atender a estas pacientes (a excepción de cinco informes que no aportaban datos de interés para esta tabla). Las zonas sombreadas indican las herramientas utilizadas en cada paciente.

AÑO	AF	OCT	AG	ERG	PEV	EOG	CV	COLOR	AMS
1978			1					1	
1978			1					1	
1978			1					1	
1978			1					1	
1981			1	1			1		
1986			1	1	1				
1987			1				1	1	1
1988			1				1		
1989			1	1	1		1	1	1
1990			1	1		1	1	1	
1992			1	NE	NE		1	1	
1993			1				1	1	
1998									1
2000			1						
2003				1		1			
2004				1	1		1		
2005			1						
2005		1	1						
2005		1	1						
2006			1	1					
2008				1			1		
2008		1	1			1			
2009		1	1	1					
2010		1	1	1				1	
2011		1	1						1
2011	1	1	1	1					
2012		1	1				1		1
2012		1					1	1	
2013		1	1						
2013	1	1							
2013		1	1						
2014	1	1	1						
2014	1	1	1						
2014	1	1	1						
2014		1	1						
2014	1	1	1						
2015		1	1	1		1			
2015	1	1							
2016		1							

NE: no especificado.

Tabla 6. Pruebas complementarias utilizadas en los informes de casos.

Las pruebas de la tabla se dividen en tres bloques:

- Pruebas anatómicas (rojo): autofluorescencia (AF), tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía (AG).
- Pruebas fisiológicas objetivas (neurofisiológicas, en azul claro): electroretinograma (ERG), potenciales evocados visuales (PEV) y electrooculograma (EOG).
- Pruebas fisiológicas subjetivas (lila): estudio campimétrico (CV), estudios de la discriminación de colores (COLOR) y rejilla de Amsler (AMS).

Como podemos observar en la tabla 7, la angiografía está presente en gran parte de las pacientes estudiadas (31 de 39, 80 %). Con respecto al resto de pruebas, vemos una clara tendencia en cuanto a su utilización: si bien en las dos primeras décadas destaca el uso de pruebas fisiológicas, tanto objetivas como subjetivas, es a partir de 2005, cuando gracias a la introducción de nuevas tecnologías se produce un cambio de tendencia en las herramientas utilizadas, adquiriendo las pruebas anatómicas mayor protagonismo. Desde 2005 prácticamente todos los informes de casos incluyen la OCT y, a partir de 2011, destaca el uso de la AF.

AÑO	AF	OCT	AG	ERG	PEV	EOG	CV	COLOR	AMS
1978			1					1	
1978			1					1	
1978			1					1	
1978			1					1	
1981			1	1			1		
1986			1	1	1				
1987			1				1		1
1988			1				1		
1989			1	1	1		1	1	1
1990			1	1		1	1	1	
1992			1	NE	NE			1	
1993			1				1	1	
1998									1
2000			1						
2003				1		1			
2004				1	1		1		
2005			1						
2005		1	1						
2005		1	1						
2006			1	1					
2008				1			1		
2008		1	1			1			
2009		1	1	1					
2010		1	1	1				1	
2011		1	1						1
2011	1	1	1	1					
2012		1	1				1		1
2012		1					1	1	
2013		1	1						
2013		1	1						
2014	1	1	1						
2014	1	1	1						
2014	1	1	1						
2014	1	1	1						
2015		1	1	1		1			
2015		1							
2016		1							

Tabla 7. Tendencia del uso de pruebas complementarias en los informes de casos.

2.2.3.1.3. Hallazgos en los informes de casos y características

Los hallazgos relacionados con el uso de tamoxifeno recogidos en esta bibliografía se encuentran resumidos en la tabla 8. Hay que tener en cuenta que gran parte de las pacientes presentaban más de un hallazgo (34 de las 44, un 77 % aproximadamente).

Además de los efectos secundarios reportados por Kaiser-Kupfer y Lippman en 1978 ⁽⁷²⁾ que incluían retinopatía y depósitos corneales, existen otros hallazgos asociados al uso de tamoxifeno como cataratas, espacios quísticos, alteraciones vasculares (hemorragias y trombosis) y afectación del nervio óptico.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN INFORMES			Nº
SEGMENTO ANTERIOR	CÓRNEA	DEPÓSITOS CORNEALES	7
	CRISTALINO	CATARATAS	5
SEGMENTO POSTERIOR	RETINA	ESPACIOS QUÍSTICOS	17
		EDEMA	10
		DEPÓSITOS CRISTALINOS	29
		ALT. VASCULARES	4
		NERVIO ÓPTICO	3
OTROS HALLAZGOS			29

Tabla 8. Resumen de los hallazgos oftalmológicos en los informes de casos.

A continuación se procede a analizar y comentar de forma específica las particularidades de los hallazgos encontrados. Los porcentajes están redondeados para facilitar la exposición.

Opacidades corneales

La primera referencia a las alteraciones corneales fue realizada por los ya mencionados Kaiser-Kupfer y Lippman en 1978 ⁽⁷²⁾. Estos autores describieron opacidades corneales superficiales blancas en ambos ojos, a nivel central (un caso) e inferior (dos casos). Los hallazgos se vieron en tres de cuatro pacientes que estaban recibiendo altas dosis de tamoxifeno.

La siguiente referencia a esta entidad clínica aparece en el estudio de Inada et al. ⁽⁹¹⁾ (2005), quienes describen unas córneas transparentes con opacidades subepiteliales en la línea inferior al eje visual. En 2006, Zinchuk et al. ⁽⁹²⁾ refieren opacidades cristalinas de diferentes colores, localizadas a nivel subepitelial y que afectaban a ambos ojos. En 2008, Besch et al. ⁽⁹³⁾ describen una córnea verticillata con afectación bilateral. El último caso reportado de los

informes consultados data de 2012, donde Tarafdar et al. ⁽⁹⁸⁾ encuentran depósitos cristalinos en el estroma profundo de la córnea en ambos ojos.

La afectación corneal está presente en 7 de los 44 pacientes, un 16 %. El rango de edad de las pacientes se situó entre 49 y 74 años, con una media de 61 años. Por lo que respecta a la dosis total de tamoxifeno recibida, uno de los casos no hace referencia a este dato, mientras que en los otros seis el rango se sitúa entre 14,4 y 230 g. En pacientes con altas dosis diarias la media fue de 165 g (rango 115-230 g) y en pacientes con dosis bajas diarias la media fue 26,5 g (rango 14,4-36,5 g).

Cataratas

La presencia de cataratas solo está referida en 5 de las 44 pacientes (11 %). La edad media fue de 55 años (rango 45-63 años) y la dosis media total de tamoxifeno fue de 24 g.

El primer informe que hace referencia a las cataratas en la bibliografía consultada es el de Tsai et al. en 2003 ⁽⁸⁸⁾. En él describen el caso de una mujer de 45 años con dosis diaria y dosis acumulada de tamoxifeno baja (20 mg y 1,86 g respectivamente), que presentaba una opacidad subscapular posterior del cristalino en ambos ojos de forma asimétrica. Los autores refieren que no podían explicar el desarrollo de las cataratas, pero que la relación temporal entre el uso de tamoxifeno y las anomalías oculares parecía ser más que una coincidencia, sugiriendo que estas se debían a la exposición al fármaco.

Los otros cuatro casos descritos hacen referencia a mujeres en tratamiento con tamoxifeno a bajas dosis (20 mg/ día), con edades comprendidas entre 50 y 63 años y una dosis acumulada media de 30 g ^{(91) (106) (107)}. Las cuatro pacientes presentaban afectación de la retina relacionada con el uso de tamoxifeno (en un caso también existía afectación corneal), pero en ninguno de los informes los autores establecen una relación entre la presencia de cataratas y el uso de tamoxifeno.

Edema macular

La presencia de edema macular la encontramos en diez casos (23 %), siendo la primera referencia la de Kaiser-Kupfer y Lippman (1978) ⁽⁷²⁾, que lo describieron en tres de las cuatro pacientes ya mencionadas anteriormente en los hallazgos corneales. En uno de estos casos estaba afectado solo un ojo y el edema tenía cambios císticos. Las otras dos pacientes

presentaron patrones de angiografía que indicaban edema macular. De los siete casos restantes, en tres de ellos se especificaba que presentaban un patrón cístico ^{(74) (75) (77) (80) (102) (104)}.

Los hallazgos de edema en la región macular, tanto con patrones cistoides como sin ellos, eran de distinto grado. Todos se presentaron en ambos ojos excepto tres de ellos. En ocho de los diez casos se presentaban acompañados de cristales refringentes.

El rango de edad de estas mujeres era de 41 a 69 años, con una media de 52 años. La dosis total de tamoxifeno fue de 145 g (7,7-500 g), si excluimos a la paciente de 500 g acumulados que presentaba una dosis total muy por encima del resto, queda una media de 105 g.

Espacios quísticos, alteración de los fotorreceptores y cambio de espesor en la retina

Los espacios quísticos están presentes en 17 de los 44 casos (38 %), y fue en 1989 cuando Gerner ⁽⁷⁹⁾ los observó en una paciente mediante fundoscopia y angiografía. Es a partir de 2005 cuando gracias a la tecnología de la OCT los hallazgos de espacios quísticos en el área macular adquieren mayor presencia en la literatura consultada, presentándose en 16 de los 20 casos en los que se utilizó esta herramienta (un 80 %).

El primer caso de uso de la OCT en los informes consultados data de 2005, donde Gualino et al. ⁽⁹⁰⁾ detectaron mediante esta tecnología espacios cistoides a nivel foveolar acompañados de ruptura de la línea de los fotorreceptores y sin aumento del espesor macular en dos pacientes tratadas con tamoxifeno.

A partir de ahí se presentan otros 14 casos más, comprendidos entre los años 2008 y 2016. En todos ellos el patrón de imagen de la OCT es similar, y se caracteriza por la aparición de quistes, microquistes, formaciones pseudoquísticas, espacios cistoides o espacios cavitarios. La localización de estos espacios es variable (foveal, parafoveal o intrarretiniano), apareciendo en un solo ojo en 6 de 14 casos (43 %) aunque en el ojo adelfo se encontraran otros hallazgos ^{(74) (94) (95) (96) (97) (99) (100) (102) (103) (105) (106) (109)}.

Del conjunto de 16 pacientes con hallazgos quísticos estudiados mediante OCT, ocho casos presentaban disrupción o interrupción de la línea de fotorreceptores y otro más mostraba pérdida focal de fotorreceptores. Del conjunto de los nueve, en seis casos estaban afectados ambos ojos y en tres solo uno ^{(74) (90) (96) (97) (99) (100) (102)}.

Por último, en cuanto a las alteraciones de espesor retiniano, encontramos tres referencias de disminución del espesor macular, dos de ellas a nivel foveal, que afectan a un único ojo ^{(74) (102) (106)}.

En uno de los informes de casos en los que se utilizó la OCT, el publicado por Wang et al. en 2015 ⁽¹⁰⁷⁾, refirieron un caso de interrupción de la zona elipsoide e interdigitación acompañado de adelgazamiento macular en ambos ojos, pero sin presencia de edema o quistes en la retina.

Del conjunto de los 17 casos con presencia de patrones quísticos intrarretinianos a nivel macular, la edad media de las pacientes fue de 55 años (43-80 años), con una dosis total media de 72 g (14-500 g). Excluyendo a la paciente de 500 g, que presentaba una dosis acumulativa muy por encima del resto, la media fue de 39 g.

Depósitos cristalinos

La presencia de cristales refringentes en la retina es uno de los hallazgos clásicos relacionados con el uso de tamoxifeno. En esta revisión bibliográfica de informes de casos, hemos observado que están presentes en los ojos de 29 de las 44 mujeres (66 %), convirtiéndose en el hallazgo más frecuente en este conjunto de pacientes ^{(72) (74) (75) (79) (80) (81) (82) (84) (85) (86) (87) (90) (93) (95) (96) (97) (99) (100) (102) (105) (106) (107) (108) (109)}.

A la hora de su descripción podemos encontrarlos referidos como opacidades, depósitos o precipitados que refractan a la luz (refractivos o refringentes) y, a partir de los años noventa, es más frecuente la denominación de cristales o depósitos cristalinos. El color de su presentación está reseñado como blanco o amarillento y, en referencia a su tamaño, suelen describirse como pequeños, finos o diminutos. En algunos artículos está especificada su localización en la retina superficial y su distribución como focal o en forma de anillo.

La localización topográfica de los cristales en el fondo de ojo se circunscribe fundamentalmente a la fóvea, área parafoveal o ambas. En una de las pacientes los cristales se concentraban en la mácula pero extendidos hasta la ora serrata ⁽⁷⁵⁾, y en otra paciente se hallaban presentes solo en la retina periférica ⁽¹⁰⁷⁾.

En todas las mujeres afectadas por cristales refringentes estaban afectados ambos ojos excepto en tres de los casos ^{(82) (90) (106)}. En cuanto a la comorbilidad de los cristales con otras alteraciones oculares, todos los casos excepto dos presentaban algún otro hallazgo ^{(87) (108)}.

La edad media de las pacientes fue de 57 años (43-82 años). De las 29 mujeres, en dos de ellas no se disponía de la dosis total de tamoxifeno. Centrándonos en las otras 27, la dosis total media de tamoxifeno fue de 78 g (3,6 a 500 g). Si excluimos a la paciente de 500 g acumulados, que presentaba una dosis total muy por encima del resto, la dosis total media pasa a ser 62 g.

Alteraciones vasculares

Las alteraciones vasculares de la retina son poco frecuentes en los informes de casos (4 de 44, un 9 %). El primer caso es el reportado por Ashford et al. en 1988 ⁽⁷⁸⁾, en el que se hace referencia a una mujer con un edema bilateral del disco óptico junto con hemorragias difusas a las tres semanas de comenzar el tratamiento con tamoxifeno. Por su parte, Lee reporta en 1998 ⁽⁸⁵⁾ el caso de una paciente que presentaba cristales refractivos en ambos ojos acompañados de unas pocas hemorragias perimaculares, aunque en este caso el autor puntualiza que no podía concluirse si las hemorragias guardaban relación con la retinopatía asociada al tamoxifeno o con la diabetes y la hipertensión subyacente.

El primero de los casos de trombosis es el descrito por Sekhar y Nagarajan en 1995 ⁽⁸³⁾, que refieren un caso que presentaba exoftalmos y sospecha de trombosis de la rama venosa de la retina en un ojo secundaria al tratamiento con tamoxifeno. Onder et al. en 2013 ⁽¹⁰¹⁾ también presentaron un cuadro de oclusión de rama venosa retiniana de un ojo, acompañado de edema y hemorragias.

La edad media de las pacientes fue de 58 años (42-73 años), con una dosis total media de 18 g (0,42-36 g).

Nervio óptico

Al igual que las alteraciones vasculares, la afectación del nervio óptico por el uso del tamoxifeno también es poco frecuente. En la presente revisión solo aparece en tres casos, aproximadamente un 7 % del total.

Uno de los casos ya se ha comentado en el apartado anterior, donde Ashford et al. (1988) ⁽⁷⁸⁾ presentaban una paciente con alteración del disco óptico y hemorragias difusas. Los otros dos casos presentaron neuropatía óptica bilateral ⁽⁷⁶⁾ ⁽⁸⁹⁾. La edad media de los tres casos era de 55 años (42-68 años) y la dosis total media 4,5 g (0,42-7,2 g).

Otros hallazgos

Las alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) fueron descritas en 9 de las 44 pacientes (20 %), con edades comprendidas entre los 48 y 66 años, y un promedio de 57 años. La dosis total de tamoxifeno fue de 3,6 a 115 g con una media de 41 g, sin datos a este respecto en uno de los casos. Las alteraciones fueron detectadas mediante fundoscopia y/o angiografía, y todos los casos presentaron un patrón de afectación del EPR, referido de distintas maneras y localizándose en el polo posterior, área macular o fovea^{(72) (75) (82) (84) (86) (91) (93) (94) (106)}.

En línea con lo anterior es importante destacar que la primera aparición del uso de la AF en estos informes data de 2011, por parte de Hui-Bon-Hoa et al.⁽⁹⁶⁾. En total, se presentan siete casos donde, además de la OCT, se utiliza la AF como método de exploración en pacientes tratadas con tamoxifeno. En cinco de los siete casos aparece alteración del patrón de AF (71 %). Los hallazgos son descritos principalmente como ausencia de la hipofluorescencia normal de la fovea o presencia de hiperfluorescencia foveal^{(102) (105) (106) (108)}.

El conjunto de hallazgos de alteración del EPR y el patrón de alteración de la AF engloba a 13 de las 44 pacientes (30 %), estando ambas alteraciones presentes en una de ellas. La edad media fue de 57 años y la dosis total acumulada de tamoxifeno de 41 g (sin contar a una paciente por no tener los datos necesarios, y a otra por tener dosis acumulada de 500 g, ya que este último dato dista mucho del resto de valores).

De las alteraciones de la función visual, identificadas tanto con pruebas objetivas como subjetivas, destacamos alteración de la rejilla de Amsler (dos casos), alteración de la visión de colores (tres casos), alteraciones campimétricas (siete casos) y alteración en las pruebas electrofisiológicas (seis casos), tres ERG y dos PEV, estando estos últimos en un contexto de neuropatía óptica bilateral (en un caso no se especificaba qué tipo de prueba electrofisiológica estaba alterada)^{(72) (75) (76) (80) (81) (84) (89) (93) (94) (95) (96) (97) (100)}. Los 18 hallazgos de alteración de la función visual corresponden a 13 pacientes (30 %), con una edad media de 61 años (48-80 años) y una media de dosis total de 52 g (6-205 g). En todos estos casos existía una comorbilidad en los ojos afectados, presentando también alteraciones como edema macular, espacios quísticos, depósitos de cristales, alteraciones del EPR o alteraciones del nervio óptico.

Distribución y otros aspectos de los hallazgos

Como ya se ha comentado anteriormente, gran parte de las pacientes de los informes de casos presentaban más de una alteración. Aproximadamente, un 23 % de las pacientes mostraban una afectación de forma aislada. El resto presentaban dos hallazgos (32 %), tres hallazgos (34 %) y cuatro hallazgos (11 %).

En la siguiente tabla podemos ver un resumen de los hallazgos oculares más representativos relacionados con el uso del tamoxifeno y descritos en los informes de casos. La tabla recoge además otros datos como el número de personas afectadas por el hallazgo correspondiente y el porcentaje que representa con respecto al total, la edad media y la dosis total media de tamoxifeno. Con respecto a esta última, puntualizar que para su cálculo, no se incluye a la paciente con dosis acumulada de 500 g de tamoxifeno en los casos correspondientes.

HALLAZGOS EN LOS INFORMES DE CASOS (44 casos)			Nº	% DEL TOTAL	EDAD MEDIA	DOSIS TOTAL MEDIA	
SEGMENTO ANTERIOR	CÓRNEA	OPACIDADES	7	16 %	61	AD 165 g	
						BD 26,5	
	CRISTALINO	CATARATAS	5	11 %	55	24 g	
SEGMENTO POSTERIOR	RETINA	ESPACIOS QUÍSTICOS	17	38 %	55	39 g	
		EDEMA	10	23 %	52	105 g	
		CRISTALES REFRINGENTES	29	66 %	57	62 g	
		ALT. VASULARES	4	9 %	58	18 g	
		NERVIO ÓPTICO	3	7 %	55	4,5 g	
OTROS HALLAZGOS 29 (66 %)			EPR y AF	13	30 %	57	41 g
			PFV	13	30 %	61	52 g
Pruebas de la función visual (PFV), pacientes con altas dosis diarias (AD) y pacientes con bajas dosis diarias de tamoxifeno (BD).							

Tabla 9. Hallazgos oftalmológicos en los informes de casos.

Los depósitos cristalinos constituyen el hallazgo más común, encontrándose en dos de cada tres casos. Le siguen en frecuencia la presencia de espacios quísticos, localizados en su mayoría gracias a la OCT (17 de 44), las alteraciones del EPR y del patrón de AF (un tercio del total) y la presencia de edema macular (23 %).

El apartado de otros hallazgos recoge alteraciones objetivas y subjetivas de la función visual. Se incluyen aquí las alteraciones del patrón de angiografía, de AF y alteraciones de la retina

externa, tanto de la línea de fotorreceptores como del EPR. En esta tabla no está incluida la alteración de la agudeza visual.

En la mayoría de los informes está presente la afectación de ambos ojos (40 de 44), aunque no siempre con el mismo hallazgo. Un último aspecto a destacar es que en 13 de las 44 pacientes (29 %) se refería el uso de otros agentes sistémicos para el cáncer (ASTC).

2.2.3.1.4. Recomendaciones de los autores de informes de casos

Vigilancia del paciente en tratamiento con tamoxifeno

Una de las cuestiones que surgen al estudiar a los pacientes en tratamiento con tamoxifeno es la concerniente a la necesidad de realizar en ellos una vigilancia oftalmológica periódica. En la literatura consultada encontramos distintas posturas al respecto que pasamos a exponer y comentar.

En 13 de los 37 informes de casos anteriormente mencionados no se realiza mención alguna a este respecto. Los 24 informes restantes han sido divididos en dos grupos: aquellos que recomiendan atención oftalmológica cuando se presentan síntomas visuales y, por otro lado, aquellos que aconsejan revisión en pacientes asintomáticos.

La recomendación de atención oftalmológica ante síntomas visuales se da en 9 de 24 informes (37,5 %). Estos autores apuntan a que una detección o cribado de rutina para las complicaciones oculares parece innecesaria ^{(81) (87) (91) (92)}, pero subrayan la importancia de una derivación precoz para el examen oftalmológico si se presentan síntomas visuales ^{(76) (78) (81) (92) (95) (101) (109)}.

Por otra parte, 15 de 24 informes (62,5 %), recomiendan atención oftalmológica en pacientes en tratamiento con tamoxifeno aunque estos estén asintomáticos.

La primera recomendación la realizan Kaiser-Kupfer y Lippman en 1978 ⁽⁷²⁾, que concluyeron que los ojos debían ser examinados periódicamente en pacientes que recibían tratamiento con este fármaco, aunque no debemos olvidar que en aquel contexto los efectos secundarios estaban relacionados con la utilización de altas dosis de tamoxifeno. El resto de recomendaciones parte de autores que estudiaron a mujeres con bajas dosis de tamoxifeno, excepto en dos casos en los que las pacientes estaban en tratamiento a altas dosis por otros procesos oncológicos ^{(93) (102)}.

Los autores que se posicionan a favor de la supervisión ocular rutinaria aun en ausencia de síntomas aconsejan un examen de referencia (basal) antes de comenzar la terapia y exámenes oftalmológicos regulares^{(77) (79) (80) (82) (93) (100) (104) (106) (107) (108)}. En cuanto a la periodicidad de los exámenes, Divina et al. (2012)⁽⁹⁹⁾ recomiendan un examen completo al menos cada dos años, Nair et al. (2012)⁽¹⁰⁰⁾ cada seis meses mientras dure el tratamiento y, en un punto intermedio, tenemos a tres autores que hacen referencia a la recomendación de realizar exámenes anuales en pacientes asintomáticos^{(84) (106) (108)}.

La finalidad de realizar revisiones en pacientes asintomáticos es detectar la enfermedad subclínica de la retina, localizar los primeros signos de toxicidad retiniana y revelar precozmente la retinopatía inducida por el tamoxifeno, evitando así cambios oculares que acarreen pérdida de la agudeza visual. También es importante tener en cuenta que el examen oftalmológico de base permite documentar alteraciones oculares preexistentes^{(82) (93) (99) (100) (104)}.

Recomendaciones en el uso de herramientas

A la hora de estudiar a los pacientes en tratamiento con tamoxifeno hay una serie de recomendaciones a tener en cuenta sobre la metodología a seguir.

En los primeros años se recomendaba para el examen de referencia en pacientes asintomáticos, además de una evaluación cuidadosa con lámpara de hendidura, incluir la agudeza visual mejor corregida, el campo visual, la rejilla de Amsler y la fotografía del fondo^{(77) (84)}. Según la información de los informes consultados, es a partir de 2012 cuando para el estudio y vigilancia de estos pacientes se comienza a recomendar el uso de otras pruebas complementarias.

En 2012 Divina et al.⁽⁹⁹⁾ refieren el protocolo siguiente para los pacientes asintomáticos en tratamiento con tamoxifeno: la mejor agudeza visual corregida, meticulosa biomicroscopia del segmento anterior y posterior, fotografías oculares y OCT.

A partir de aquí otros autores muestran interés en la utilización de la OCT para el estudio y seguimiento de estos pacientes^{(100) (102) (103) (107)}, considerando las pruebas electrofisiológicas de menor utilidad y, por tanto, no recomendadas para el *screening*⁽¹⁰⁶⁾.

Utilidad y recomendaciones sobre la OCT

Desde la aparición y acceso a las nuevas tecnologías aplicadas a la oftalmología, la OCT se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada. Los autores citados destacan su utilidad, junto con el examen de fondo de ojo, para la vigilancia de los pacientes en tratamiento con tamoxifeno.

Divina et al. (2012)⁽⁹⁹⁾ refieren que el *screening* con OCT permite detectar en sus etapas más tempranas el daño en la retina inducido por drogas, incluso antes de que se pueda ver en la evaluación del fondo de ojo y la angiografía, y antes de que la visión se vea comprometida. En la misma línea, Doshi et al. en 2014⁽¹⁰⁶⁾ mencionan que el examen de cribado y monitorización de estos pacientes debe incluir el estudio del fondo de ojo e imágenes de OCT.

Hay que tener en cuenta que la OCT de alta resolución permite observar cambios fundoscópicos invisibles de las capas internas de la retina, permitiendo con ello detectar cambios subclínicos asociados con la toxicidad^{(100) (103)}. En esta línea, Neuville y Yevseyenkov en 2015⁽¹⁰⁸⁾ apuntan a que el uso generalizado y la capacidad de resolución mejorada de la OCT, harán que la tasa de detección de hallazgos aumente.

Por último, destacar que Narir et al. (2013)⁽¹⁰²⁾ recomiendan para el *screening* no solo el uso de la OCT, sino también el de la AF, pruebas a realizar tanto en pacientes en tratamiento con tamoxifeno y sin quejas visuales específicas, como en aquellos con quejas visuales pero sin anomalías específicas en las pruebas de rutina oculares.

En el caso del estudio de pacientes sintomáticos, las recomendaciones para establecer el diagnóstico van en la misma línea, siendo aconsejable el estudio de fondo de ojo, la angiografía, la OCT e incluso estudios electrofisiológicos, incidiendo en la necesidad de un enfoque multidisciplinario para una gestión adecuada de los pacientes afectados^{(95) (101) (109)}.

Marco teórico: el tamoxifeno

2.2.3.2. Estudios oftalmológicos en pacientes en tratamiento con tamoxifeno

En esta segunda parte de la revisión de la literatura se presentan una serie de estudios tanto analíticos como descriptivos, relativos a los efectos secundarios oculares derivados del uso de tamoxifeno.

2.2.3.2.1. Características generales de los estudios

La siguiente tabla resume los aspectos más importantes de los estudios funcionales y anatómicos más representativos publicados a lo largo de los últimos 40 años. Incluye 24 documentos (16 transversales, 5 prospectivos y 3 retrospectivos), todos ellos referentes a la toxicidad ocular secundaria al uso de tamoxifeno.

AÑO	AUTORES	Nº PAC. TAMOXIFENO	Nº PAC. CONTROL	EDAD MEDIA Y RANGO	DOSIS DIARIA (MG)	DOSIS TOTAL (G)
1979	Beck y Mills ⁽¹¹⁰⁾	19	NO	67,8 (54-84)	20-40	NR
1983	Vinding y Nielsen ⁽¹¹¹⁾	17	NO	67,5 (57-82)	20-30	10,6 (5,8-15)
1989	Longstaff et al. ⁽¹¹²⁾	79	115	GR T: 67,8. GR C: 57,5	2 grupos: uno con 20 y otro con 20-80	24,3 (≤85)
1992	Pavlidis et al. ⁽¹¹³⁾	63	NO	58 (32-82)	20	14,4 (3,6-30)
1994	Heier et al. ⁽¹¹⁴⁾	135	NO	65 (44-89)	20	17,2 (1,2-87,6)
1995	Therssen et al. ⁽¹¹⁵⁾	61	NO	61 (42-80)	40	52,5 (NR)
1997	Tang et al. ⁽¹¹⁶⁾	274	NO	Información incompleta: edad media de 210 pacientes: 62	20	21,4 (NR)
1998	Quijada et al. ⁽¹¹⁷⁾	51	NO	54 (NR)	22 (DOSIS MEDIA)	NR
1998	Gorin et al. ⁽¹¹⁸⁾	218	85	GR T: 63 (NR). GR C: 62,4	20	NR
1998	Lazzaroni et al. ⁽¹¹⁹⁾	114 completaron el seguimiento, un 88,4 %	NO	64 (32-85)	20	Examen final: 21 (0,6-111,6)
1999	Noureddin et al. ⁽¹²⁰⁾	65	NO	51,9 (21-73)	20	Pacientes afectados por toxicidad ocular: 28,4 g Pacientes no afectados: 25,4 g
2000	Flaxel et al. ⁽¹²¹⁾	11	1	68 (40-82)	MEDIA: 16,8 (10-30)	NR
2003	Parkkari et al. ⁽¹²²⁾	22 tamoxifeno y 30 toremifeno	NO	61 (50-79) (ambos grupos)	20	NR
2004	Berezovsky et al. ⁽¹²³⁾	15	21	GR T: 48,6 (41-59). GR C: 49,9 (30-76)	20	NR
2005	Cronin et al. ⁽¹²⁴⁾	8	NO	De todos los pacientes: 69,1 (31-88). De los pacientes con tamoxifeno: 69,1 (57-81)	NR	NR
2005	Gorin et al. ⁽¹²⁵⁾	6596	6604	59,9 (45-70)	NR	NR
2006	Gianni et al. ⁽¹²⁶⁾	4948 en tto. con tamoxifeno o toremifeno	NO	NR	NR	NR
2006	Muftuoglu et al. ⁽¹²⁷⁾	22	15	GR T: 49 (37-64). GR C: 38 (23-62)	20	12,9 (7,8-26,4)
2006	Eisner et al. ⁽¹²⁸⁾	48	51	GR T: 55,9. GR C: 53,9. Rango en ambos (40-69)	20	NR
2007	Salomão et al. ⁽¹²⁹⁾	30	38	GR T: 54 (41-66). GR C: 48,7 (28-76)	20	NR (14,4-39)
2007	Eisner et al. ⁽¹³⁰⁾	59 tamoxifeno y 38 anastrozol	51	Rango de edad fue de 40-69 para todos los grupos	20	NR
2010	Watanabe et al. ⁽⁶⁹⁾	14	23	GR T: 58,3 (47-72). GR C: 52,7 (41-81)	20	NR
2010	Chung et al. ⁽¹³¹⁾	49	NO	50 (43-58) (En pacientes con hallazgos)	20	(4,2-9,6) (En pacientes con hallazgos)
2014	Ugurlu et al. ⁽¹³²⁾	49	30	GR T: 52 (33-60). GR C: 51,4 (35-59)	20	19,2 (NR)

Tabla 10. Estudios oftalmológicos en pacientes en tratamiento con tamoxifeno.

El mayor número de publicaciones se da en Europa y América (9 y 9 respectivamente), incluyendo un estudio publicado en España por Quijada et al. en 1998⁽¹¹⁷⁾. La población de los estudios está compuesta en su mayoría por pacientes que habían padecido cáncer de mama, aunque uno de ellos incluye tres pacientes con cáncer de páncreas⁽¹¹³⁾ y otro no especifica tipo de cáncer⁽¹²⁴⁾. Por lo que respecta al género, la muestra es predominantemente femenina, cuatro de los estudios^{(112) (114) (117) (131)} no especifican sexo y dos publicaciones incluyen participantes de sexo masculino, un paciente de una muestra de 63 en el caso de Pavlidis et al. (1992)⁽¹¹³⁾ y 2 pacientes de una muestra de 12 en el caso de Flaxel et al. (2000)⁽¹²¹⁾. La edad media de las pacientes tratadas con tamoxifeno se sitúa por encima de los 50 años en 21 de los 24 estudios; en uno de ellos no se hace referencia al factor edad⁽¹²⁶⁾ y en los dos restantes las edades medias se sitúan sensiblemente por debajo de los 50 años (48,6 en el caso del estudio publicado por Berezovsky et al. en 2004⁽¹²³⁾ y 49 años en el caso del estudio publicado por Muftuoglu et al. en 2006⁽¹²⁷⁾).

En cuanto al tamaño muestral de los estudios, se observa una gran heterogeneidad: la muestra más pequeña la encontramos en el estudio de Cronin et al. en 2005⁽¹²⁴⁾, y se debe más a un hallazgo casual que a un objetivo del estudio (8 pacientes con tamoxifeno de una muestra de 300 pacientes intervenidas por agujero macular). El mayor tamaño muestral se observa en estudios que tienen como población de referencia la base de datos del *International Breast Cancer Study Group Trials*⁽¹²⁶⁾ (4948 pacientes), o pacientes involucrados en estudios más generales (*Breast Cancer Prevention Trial*⁽¹²⁵⁾, con 6596 pacientes). La mayoría de estudios (18 de 24) tienen una muestra de pacientes tratadas con tamoxifeno inferior a 80, dos estudios^{(114) (119)} se sitúan por encima de 100 pacientes y otros dos^{(116) (118)} superan los 200 pacientes (274 y 218 pacientes respectivamente).

En 11 de los 24 estudios se da la presencia de un grupo control en contraste con las pacientes tratadas con tamoxifeno^{(69) (112) (118) (121) (123) (125) (127) (128) (129) (130) (132)}. La edad media del grupo control se sitúa por encima de los 50 años o muy cerca de esta barrera en 8 de los 11 estudios. Uno de ellos no hace referencia a la edad de las participantes del grupo control⁽¹²⁵⁾, en el estudio de Flaxel et al. (2000)⁽¹²¹⁾ el único paciente que forma parte de este grupo contaba con 40 años y en el estudio de Muftuoglu et al. (2006)⁽¹²⁷⁾ la media de edad de las pacientes del grupo control es de 38 años. El número de pacientes perteneciente al grupo control se sitúa por debajo de 52 pacientes en 8 de los 11 estudios, otros dos tienen una muestra de grupo control de 85 y 115 (Gorin et al. en 1998⁽¹¹⁸⁾ y Longstaff et al. en 1989⁽¹¹²⁾, respectivamente), siendo la muestra más grande la del estudio de Gorin et al. publicado en 2005⁽¹²⁵⁾, con

6604 pacientes. El estudio con menor representación de grupo control es el publicado por Flaxel et al. en el año 2000⁽¹²¹⁾, que solo presenta un paciente de género masculino.

En tres estudios existe además un grupo de pacientes expuesto a un fármaco diferente al tamoxifeno: Parkkari et al. en 2003⁽¹²²⁾ y Gianni et al. en 2006⁽¹²⁶⁾ tienen en cuenta a pacientes en tratamiento con toremifeno, un antiestrogénico perteneciente a los SERM; por otra parte, Eisner et al. en 2007⁽¹³⁰⁾ incluyen en su estudio un grupo de pacientes tratadas con un inhibidor de la aromatasas, el anastrozol.

Por lo que respecta a la dosis media utilizada, la dosis máxima (20-80 mg) se encuentra en el estudio de Longstaff et al., publicado en 1989⁽¹¹²⁾. En el estudio de Therssen et al. (1995)⁽¹¹⁵⁾ la dosis media es de 40 mg, el resto se sitúan por debajo de esta cifra, siendo la media más habitual 20 mg. Tres estudios no especifican la dosis media del fármaco^{(124) (125) (126)}. En referencia a la media de la dosis total acumulada, el rango se sitúa entre 10,6⁽¹¹¹⁾ y 52,5 g⁽¹¹⁵⁾, no encontrándose mención expresa a este dato en 14 de los estudios. La media de la duración del tratamiento oscila entre 16^{(110) (111)} y 84,9 meses⁽¹¹⁸⁾. La menor duración reportada aparece en el estudio de Berezovsky et al. (2004)⁽¹²³⁾ con un mes, y en tres estudios el tiempo mínimo de tratamiento es de 12 meses^{(115) (121) (126)}.

En relación al seguimiento de las pacientes, cuatro de los cinco estudios prospectivos realizan exploraciones cada 6-12 meses^{(113) (119) (120) (122)} y uno de ellos no especifica periodicidad ni tiempo total de seguimiento⁽¹²⁵⁾. El estudio donde se refleja un mayor tiempo de seguimiento es el de Pavlidis et al. en 1992⁽¹¹³⁾, con un total de cinco años. El resumen de los estudios consultados y sus características se encuentra recogido en la siguiente tabla.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (TAMOXIFENO)	
TIPO DE ESTUDIO	Transversales: 16 Prospectivos: 5 Retrospectivos: 3
MUESTRA DE ESTUDIO	En su mayoría mujeres con cáncer de mama mayores de 50 años
GRUPO DE TAMOXIFENO	Estudio con menor muestra: 8 (Cronin et al. ⁽¹²⁴⁾) Estudio con mayor muestra: 6596 (Gorin et al. ⁽¹²⁵⁾) 18 de 24 estudios menos de 80 mujeres en tratamiento con tamoxifeno 13 de 24 estudios menos de 52 mujeres en tratamiento con tamoxifeno
DOSIS DE TAMOXIFENO	15 de 24 estudios con dosis diarias de 20 mg tamoxifeno. Rango total de dosis acumulada: 10,6-52,5 g
GRUPO CONTROL	Estudios con grupo control: 11 de 24 Muestra inferior a 52 pacientes: 8 de 11 Edad de las participantes alrededor o superior a 50 años

Tabla 11. Características de los estudios oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno.

2.2.3.2.2. Herramientas utilizadas en los estudios

En cuanto a los medios utilizados para la exploración ocular, los más utilizados son la medición de la agudeza visual, la lámpara de hendidura, la medición de la presión intraocular y el examen de fondo de ojo.

Por lo que respecta al estudio funcional objetivo del aparato visual, el ERG está presente en 5 de los 24 estudios ^{(69) (119) (123) (129) (131)}. Otras pruebas funcionales utilizadas incluyen la medición del campo visual, el test de colores y la rejilla de Amsler.

El estudio anatómico del fondo de ojo se complementa con estudios de tomografía en tres casos ^{(128) (130) (131)}, aunque los dos primeros se limitan a evaluar el diámetro del nervio óptico. El único estudio que hace referencia explícita al uso de OCT en el área macular es el publicado por Chung et al. en 2010 ⁽¹³¹⁾. Cuatro estudios utilizan la angiografía en pacientes previamente seleccionados ^{(117) (119) (121) (131)}. Un estudio basa la exploración en hallazgos intraoperatorios ⁽¹²⁴⁾, y dos estudios no hacen referencia a los medios utilizados para la realización del examen ocular ^{(125) (126)}. Ninguno de los estudios referenciados utiliza la AF.

2.2.3.2.3. Hallazgos encontrados en los estudios y características

Con respecto a los hallazgos encontrados, la retinopatía es la patología ocular más representativa, apareciendo en 11 de los 24 estudios (45,8 %), seguida por la afectación corneal (7 de 24 estudios, un 29,2 %), la aparición de cataratas (6 de 24 estudios, 25 %) la afectación del nervio óptico, presente en 5 estudios (20,8 %) y la afectación vascular, a la que hacen referencia 2 de los 24 estudios (8,3 % de la muestra total). Uno de los artículos ⁽¹²⁴⁾ no hace referencia explícita a la toxicidad ocular como objeto de estudio, sino que se limita a señalar la posible relación entre el uso del tamoxifeno y la existencia de agujeros maculares, asociación establecida de manera casual al encontrar en su muestra un número “significativo” de pacientes tratadas con este fármaco (8 de 300). Otro de los estudios ⁽¹²⁶⁾ habla de la toxicidad ocular general, estableciendo que 30 de 4948 pacientes (0,6 %) sufrieron efectos adversos oculares secundarios al uso del tratamiento hormonal para el cáncer de mama. Cinco autores no reportan ningún hallazgo significativo en sus estudios ^{(69) (112) (121) (123) (132)}.

La retinopatía, descrita como depósitos cristalinos en polo posterior y área macular, está presente en 11 de los 24 estudios ^{(111) (113) (114) (115) (116) (117) (118) (119) (120) (129) (131)}. La mayor prevalencia la encontramos en el estudio de Quijada et al. en 1998 ⁽¹¹⁷⁾, que hace referencia a esta patología en 7 de los 51 pacientes de su muestra (13,7 %). Le siguen Vinding y Nielsen ⁽¹¹¹⁾ (1983, 2 pacientes de 17, con un 11,8 %), Salomão et al. ⁽¹²⁹⁾ (2007, 2 de 30 pacientes, 6,7 %) y

Pavlidis et al. ⁽¹¹³⁾ (1992, 4 de 63 pacientes, con un 6,3 %). La menor prevalencia la encontramos en estudios con un tamaño muestral superior: Heier et al. (1994) ⁽¹¹⁴⁾ reportan cristales retinianos en 2 de 135 pacientes (1,5 %), mientras que Tang et al. (1997) ⁽¹¹⁶⁾ describen este mismo hallazgo en el 1,1 % de pacientes estudiadas (3 de 274).

El estudio de Chung et al. publicado en 2010 ⁽¹³¹⁾ merece mención aparte, puesto que es el único que utiliza como método de exploración la OCT. La retinopatía descrita por estos autores se caracteriza por la aparición de espacios cistoides foveales y foveolares en 6 de 49 pacientes (12,2 %); cuatro de estos pacientes presentaron además interrupción de la línea de fotorreceptores. En cuatro de los seis las alteraciones se daban en ambos ojos.

La retinopatía se asocia a edema macular en 4 de los 24 artículos ^{(113) (115) (118) (120)}. Uno de estos artículos ⁽¹¹⁸⁾ reporta edema macular aislado en 5 de los 218 pacientes de su muestra (2,29 %).

La queratopatía, representada por opacidades corneales subepiteliales, aparece en 7 de los 24 estudios ^{(113) (115) (117) (118) (120) (127) (129)}. La mayor prevalencia la encontramos en el estudio de Muftuoglu et al. (2006) ⁽¹²⁷⁾, que describe esta patología en 16 de los 22 pacientes de su muestra (72,8 %). Le siguen, a una distancia considerable, Nouredin et al. ⁽¹²⁰⁾ (1999, 7 de 65 pacientes, un 10,8 %) y Gorin et al. ⁽¹¹⁸⁾ (1998, 14 de 218 pacientes, un 6,4 %). Por el contrario, la menor prevalencia se encuentra en los estudios de Pavlidis et al. (1992) ⁽¹¹³⁾ y Therssen et al. (1995) ⁽¹¹⁵⁾, que describen depósitos corneales en 1 de 63 y 61 pacientes respectivamente, con un porcentaje aproximado del 1,6 %.

La aparición de cataratas se da en 6 de los 24 estudios ^{(110) (111) (115) (117) (118) (122)}. El estudio de Gorin et al. en 1998 ⁽¹¹⁸⁾ es el que presenta mayor prevalencia (110 de 218 pacientes, lo que supone un 50,5 % de la muestra total). La menor frecuencia es la referida por Therssen et al. (1995) ⁽¹¹⁵⁾, que reporta este hallazgo en 1 de 61 pacientes (1,6 %).

Por lo que respecta a la afectación del nervio óptico, 5 de los 24 estudios hacen referencia a algún tipo de trastorno a este nivel ^{(115) (118) (120) (128) (130)}. Eisner et al. en sus estudios publicados en 2006 y 2007 ^{(128) (130)} utilizan el Tomógrafo de Retina Heidelberg para explorar la cabeza del nervio óptico, encontrando una disminución significativa del tamaño de la copa óptica en usuarias de tamoxifeno a corto plazo (menos de 24 meses). Therssen et al. ⁽¹¹⁵⁾ y Nouredin et al. ⁽¹²⁰⁾ (1995 y 1999 respectivamente), describen sendos casos de neuritis óptica en una muestra de 61 y 65 pacientes respectivamente, con una prevalencia del 1,6 y 1,5 %, encontrándose la neuritis acompañada de edema y hemorragia en el caso del estudio de

Noureddin et al. (1999)⁽¹²⁰⁾. Por su parte, Gorin et al. en 1998⁽¹¹⁸⁾ refieren en su estudio una prevalencia de neuropatía óptica del 0,9 % (2 de 218 pacientes).

La afectación vascular aparece en 2 de los 24 estudios (8,3 %). Vinding y Nielsen (1983)⁽¹¹¹⁾ reportan un caso de hemorragia paramacular en uno de los pacientes con retinopatía (1 de 17, un 5,9 %), mientras que Gorin et al. en 2005⁽¹²⁵⁾ refieren una prevalencia del 0,2 % (11 pacientes de 6596 presentaron alteraciones vasculares, cuatro de carácter inespecífico, cinco de carácter arterial y dos de carácter venoso).

Otras alteraciones referidas por los autores incluyen entidades clínicas como drusas^{(110) (114) (119) (122)}, cambios en el EPR^{(110) (111) (114) (119) (120)}, queratitis sicca⁽¹¹⁰⁾ o escotomas⁽¹¹¹⁾. El resumen de los hallazgos más relevantes y sus prevalencias podemos verlo en la siguiente tabla.

PRINCIPALES HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS (TAMOXIFENO)		
RETINOPATÍA	DEPÓSITOS DE CRISTALES	En 11 de 24 estudios (45,8 %) Prevalencia entre 1,1 y 13,7 %
	EDEMA MACULAR	En 4 de 24 estudios (16,6 %) Edema macular aislado en 2,29 %
QUERATOPATÍA	7 de 24 estudios (29,2 %) Prevalencia entre 1,6 y 72,8 %	
CATARATAS	6 de 24 estudios (25 %) Prevalencia entre 1,6 y 50,5 %	
NERVIO ÓPTICO	5 de 24 estudios (20,8 %) Prevalencia entre 0,9 a 1,6 %	
ALTERACIONES VASCULARES	2 de 24 estudios (8,3 %) Prevalencia entre 0,2 y 5,9 %	

Tabla 12. Principales hallazgos en los estudios oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno.

2.2.3.2.4. Recomendaciones de los autores de los estudios

En cuanto a la recomendación de exámenes oftalmológicos periódicos en pacientes tratadas con tamoxifeno, no se alcanza unanimidad al respecto. Tres estudios no hacen referencia a este aspecto^{(110) (127) (128)}, y en otros casos los autores expresan sus dudas sobre la conveniencia de realizar dichos reconocimientos⁽¹²⁶⁾. En uno de los estudios⁽¹¹⁴⁾ los autores recomiendan la realización de revisiones cuando el tamoxifeno se utiliza como terapia adyuvante postoperatoria, pero no en el caso de tratamiento de la enfermedad metastásica. En 4 de los 24 artículos los autores consideran que la realización de revisiones periódicas no es necesaria^{(114) (116) (119) (130)}, por el contrario, nueve de las publicaciones sí recomiendan las mencionadas revisiones^{(69) (113) (117) (118) (120) (122) (124) (129) (131)}.

2.2.4. Mecanismo de acción

La revisión de la literatura centrada en los informes de casos y estudios realizados en pacientes en tratamiento con tamoxifeno nos muestra que este fármaco puede causar cambios en la retina neural y el EPR, aunque el mecanismo por el que el tamoxifeno es susceptible de causar toxicidad ocular es incierto⁽¹³¹⁾.

En 1978 Kaiser-kupfer y Lippman⁽⁷²⁾ refirieron que la aparición de la retinopatía y la queratopatía había sido informada después del uso prolongado de cloroquina en pacientes que habían recibido una dosis alta de la droga. De hecho, el tamoxifeno tiene cierta similitud estructural con un tipo determinado de drogas causantes de toxicidad ocular clínica y cambios ultraestructurales experimentales en la neurorretina y células del EPR, dentro de las cuales está la cloroquina^{(75) (79)}. El desarrollo de la retinopatía y cambios corneales secundarios a la administración sistémica de medicamentos tales como la cloroquina, amiodarona, tioridazina, y clorpromazina ha sido bien documentado en la literatura⁽⁸⁴⁾.

Mannerström et al. en 2002⁽¹³³⁾ estudiaron la citotoxicidad de varios fármacos en el EPR *in vitro*, tanto en células humanas como de cerdos. La conclusión del estudio fue que el tamoxifeno y el toremifeno eran más tóxicos que la cloroquina en los cultivos de células del EPR.

En cuanto a la patogenia de la toxicidad, Gualino et al. (2005)⁽⁹⁰⁾ sugieren que el tamoxifeno conduce a un aumento de glutamato, lo que explicaría la degeneración axonal observada histológicamente y los depósitos cristalinos correspondientes a los productos degenerativos observados. Estos autores apuntaron también que el deterioro de las células de Müller puede seguir a la lesión de las neuronas de la retina y generar la atrofia y la formación de un quiste intrarretiniano a nivel foveal.

Más recientemente, en 2014, Kim et al.⁽¹³⁴⁾ evaluaron el mecanismo de la muerte celular inducida por tamoxifeno en un cultivo de células humanas del EPR. Demostraron que el uso de concentraciones relativamente altas de tamoxifeno *in vitro* inducía una rápida muerte celular del EPR, mientras que concentraciones más bajas requieren más tiempo (por encima de dos semanas), lo que demuestra una agresión acumulativa al EPR por parte del tamoxifeno.

2.2.5. Conclusiones

El tamoxifeno es un medicamento que bloquea el estrógeno e impide su fijación a las células del cáncer de mama. Es el fármaco hormonal más conocido y empleado desde hace años para el tratamiento del cáncer de mama y, en el momento actual, continúa siendo el medicamento estándar más utilizado en la etapa inicial de este cáncer en mujeres no menopáusicas. Se utiliza tanto para prevenir recidivas como para evitar nuevas metástasis en casos avanzados, prolongando el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global. Por otro lado, los inhibidores de la aromatasas son el estándar de tratamiento en mujeres postmenopáusicas ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁴⁾ ⁽³³⁾ ⁽³⁷⁾.

A pesar de los efectos secundarios como el aumento del riesgo de cáncer endometrial, procesos tromboembólicos y accidentes cerebrovasculares, el tamoxifeno sigue siendo el fármaco adyuvante de elección de mayor uso en los procesos indicados ⁽¹⁵⁾. Además de los efectos secundarios generales vistos anteriormente, el tamoxifeno puede afectar al globo ocular ⁽⁶⁵⁾.

2.2.5.1. Hallazgos

Los efectos adversos oculares derivados del uso del tamoxifeno en forma de retinopatía y depósitos corneales han sido ampliamente descritos desde la aparición de los cuatro primeros casos, reportados en 1978 por Kaiser-Kupfer y Lippman ⁽⁷²⁾. Estos autores describieron la retinopatía asociada a altas dosis de tamoxifeno, caracterizada por depósitos refractivos intrarretinianos de color blanco distribuidos predominantemente en el polo posterior y área paramacular, con edema macular asociado. Los cambios a nivel corneal están representados por opacidades subepiteliales. Posteriormente diversos autores se han referido a otros efectos adversos oculares, como la afectación vascular ⁽¹¹¹⁾ ⁽¹¹⁸⁾, la afectación del nervio óptico ⁽¹¹⁵⁾ ⁽¹¹⁸⁾ ⁽¹²⁰⁾ ⁽¹²⁸⁾ ⁽¹³⁰⁾, o la aparición de cataratas ⁽¹¹¹⁾ ⁽¹¹⁵⁾ ⁽¹¹⁷⁾ ⁽¹¹⁸⁾ ⁽¹²²⁾.

En los informes de casos que presentaban hallazgos oftalmológicos relacionados con el uso de tamoxifeno, los depósitos de cristales están presentes en dos de cada tres pacientes, siendo el hallazgo más común, seguido por la presencia de espacios quísticos, alteraciones del EPR y de la línea de fotorreceptores y la presencia de edema macular. En la mayoría de los informes está presente la afectación de ambos ojos, aunque en algunos casos los hallazgos y/o la evolución fueran diferentes.

La retinopatía está presente en forma de depósitos cristalinos en casi la mitad de los estudios consultados, con una prevalencia entre el 1,1 y el 13,7 %, y el edema macular en una sexta

parte de estos. Las prevalencias más altas están representadas por la queratopatía (hasta un 72,8 %) y las cataratas (hasta un 50,5 %). Las prevalencias más bajas las encontramos en los hallazgos en nervio óptico (hasta un 1,6 %) y las alteraciones vasculares (hasta un 5,9 %).

2.2.5.2. Revisiones

Los autores que recomiendan atención oftalmológica ante síntomas visuales en los informes de casos representan un 37,5 %, el resto, un 62,5 %, recomiendan atención oftalmológica en pacientes aunque estén asintomáticos, aconsejando un examen de referencia antes de comenzar la terapia y, posteriormente, exámenes oftalmológicos regulares.

En 13 de los 24 estudios existe una referencia explícita sobre la conveniencia o no de realizar revisiones oftalmológicas en pacientes en tratamiento con tamoxifeno. Cuatro de los estudios no recomiendan dicha revisión (31 %), mientras que nueve sí lo hacen (69 %).

Como podemos observar, aproximadamente dos de cada tres autores recomiendan las revisiones oculares a pacientes en tratamiento con este fármaco, aun estando asintomáticos. Los autores de los estudios también recomiendan revisiones oftalmológicas en la misma proporción, aunque en este caso no especifican el estado sintomático de los pacientes.

2.2.5.3. Herramientas

Para realizar la revisión de los pacientes asintomáticos, en los informes de casos se recomienda la medición de la mejor agudeza visual corregida, meticulosa biomicroscopia del segmento anterior y posterior, fotografías oculares y OCT, estando esta última prueba recomendada para el *screening* de estos pacientes.

Es importante tener en cuenta la utilidad de la OCT de alta resolución, ya que es un método preciso y seguro para observar a los pacientes tratados con tamoxifeno, pues permite la delimitación clara de las capas de la retina, lo que puede mejorar la comprensión de la patogénesis de la retinopatía por tamoxifeno ^{(99) (102)}.

Por todo ello, la vigilancia con la OCT está recomendada en los pacientes que reciben terapia con tamoxifeno durante un largo periodo de tiempo, con el fin de detectar el daño de la retina en sus primeras etapas, ya que la progresión de la enfermedad puede afectar seriamente la visión del paciente y, por tanto su calidad de vida ^{(99) (103)}.

2.3. El aparato visual

La visión es uno de los sentidos más importantes en los seres humanos y, junto con la audición, constituye la base para la mayor parte de la comunicación humana ⁽¹³⁵⁾. El propio Aristóteles dijo “y la razón es que la vista, mejor que los otros sentidos, nos da a conocer los objetos, y nos descubre entre ellos gran número de diferencias” ⁽¹³⁶⁾. El sentido de la vista lo tenemos gracias al aparato visual, que nos permite obtener gran parte de la información que nos llega del exterior, conocer nuestro entorno y relacionarnos con otras personas.

2.3.1. Anatomía del aparato visual

El aparato visual del ser humano se forma como una prolongación del sistema nervioso central especializada en captar la luz y conducir su señal hasta el cerebro ⁽¹³⁷⁾. Está formado por cuatro elementos, todos ellos alojados y protegidos en la cavidad orbitaria ^{(137) (138)}:

- El globo ocular es el encargado de recoger las imágenes del mundo exterior y, gracias a un sistema óptico complejo, asegurar su correcto enfoque sobre la retina, donde son transformadas en impulsos nerviosos.
- La vía óptica, formada por las conexiones entre el ojo y el cerebro. Está constituida por los nervios ópticos, el quiasma óptico y las estructuras retroquiasmáticas, encargados de transmitir la información captada por la retina hasta el córtex cerebral, donde tiene lugar el neuroprocesamiento de la visión.
- Los músculos extraoculares, que fijan el globo ocular en la órbita y le otorgan movimiento, permitiendo que ambos ojos se muevan de forma conjugada.
- Los anexos oculares, que rodean el globo ocular y están encargados de lubricarlo y protegerlo del exterior. Son los párpados, la conjuntiva y el sistema lagrimal.

De todos los elementos que forman el aparato visual el más importante es el globo ocular, ya que es el órgano del sentido de la vista y el responsable de la comunicación del ser vivo con el entorno que le rodea a través de la luz ⁽¹³⁹⁾.

2.3.2. El globo ocular

El ojo es el órgano del sentido de la vista encargado de recibir y transformar las imágenes en impulsos nerviosos. En el adulto tiene una estructura esférica de aproximadamente unos 23 mm de diámetro vertical con una longitud axial de 24 mm, aunque esta puede oscilar entre 20 y 30 mm. Se encuentra alojado en la órbita craneal, rodeado de grasa, tejido conectivo y de los músculos extraoculares, y protegido por el reborde orbitario óseo, de forma que solo su parte anterior queda expuesta. El volumen del globo ocular es de 7 cm³ y el de la órbita de

30 cm³ ⁽¹⁴⁰⁾ ⁽¹⁴¹⁾. Para su estudio podemos presentarlo como una estructura envuelta por tres capas y, a su vez, continente de tres medios ópticos ⁽¹³⁸⁾ ⁽¹⁴²⁾:

- La envoltura está constituida por tres túnicas que de fuera a dentro son: túnica fibrosa o esclerocorneal, túnica vascular o úvea y túnica visual o retina.
- El contenido se halla constituido por el cristalino, el humor acuoso y el humor vítreo que, junto con la córnea, forman los medios refringentes del ojo que deben ser transparentes para una buena función visual.

La arteria oftálmica, que procede de la carótida interna, entra a la órbita junto con el nervio óptico, donde se distribuye en ramas para el globo ocular, músculos extraoculares y anexos oculares entre otros ⁽¹³⁸⁾⁽¹⁴³⁾. En la irrigación y nutrición del globo ocular participan dos sistemas vasculares separados y procedentes de la arteria oftálmica ⁽¹⁴⁰⁾:

- Los vasos retinianos de la arteria central de la retina (ACR).
- Los vasos ciliares o uveales (anteriores y posteriores), que incluyen los vasos del iris, del cuerpo ciliar y de la coroides.

El drenaje venoso se efectúa hacia las venas oftálmicas, cuyas principales tributarias son la vena central de la retina, las venas vorticosas y las venas ciliares anteriores ⁽¹⁴³⁾.

A continuación vamos a realizar un breve recuerdo de las dos estructuras oculares de interés para esta investigación: la retina y la coroides.

2.3.3. La retina

La retina o túnica visual es la capa más interna del globo ocular, protegiéndose así la porción más noble del ojo. Constituye la parte del cerebro que ha sido separada de él durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario, y mantiene sus conexiones con el mismo a través de un haz de fibras, el nervio óptico, siendo por tanto la parte especializada del sistema nervioso cuya función es recoger, elaborar y transmitir las sensaciones visuales ⁽¹⁴²⁾ ⁽¹⁴⁴⁾ ⁽¹⁴⁵⁾.

La retina es un tejido transparente e incoloro en estado normal y, gracias a la claridad de los medios del globo ocular, es una parte fácilmente observable del sistema nervioso central, y el único lugar del organismo donde los vasos sanguíneos se hacen visibles. Este hecho convierte al tejido retiniano en una ventana que permite inspeccionar una parte del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular ⁽¹⁴⁰⁾ ⁽¹⁴²⁾ ⁽¹⁴⁶⁾.

El grosor de la retina difiere en función de la localización topográfica. En la *ora serrata* es de 0,1 mm, en el ecuador de 0,18 mm y su máximo grosor se encuentra alrededor del nervio óptico, donde llega a medir 0,56 mm, ya que es en este punto donde la capa de fibras nerviosas incrementa su espesor y es la única estructura de la retina que continúa para convertirse en el nervio óptico⁽¹⁴⁶⁾.

Para el estudio y conocimiento de la anatomía de la retina dividiremos su análisis en:

- Retina macroscópica y correlaciones histológicas.
- Retina microscópica.
- Estructuras del polo posterior.

2.3.3.1. Retina macroscópica y correlaciones histológicas

La retina se extiende desde el nervio óptico hasta la pupila, pero a partir de la *ora serrata* está atrofiada y no desempeña ningún papel en la visión. Distinguimos dos sectores dentro de ella separados por la *ora serrata*: la retina no visual o retina ciega, situada anteriormente cubriendo la superficie interna del cuerpo ciliar y del iris, y la porción óptica de la retina o retina visual, sensible a la luz y ubicada posteriormente^{(12) (142)}.

2.3.3.1.1. Porción ciega de la retina

La retina ciega representa el tercio anterior de esta estructura y tapiza la superficie interna del cuerpo ciliar y del iris. Comienza a partir de la *ora serrata* en sentido anterior, donde sufre un adelgazamiento para integrarse a la *pars plana* como dos monocapas, el epitelio no pigmentado y el epitelio pigmentado. Aunque esta porción embriológicamente pertenece a la retina, no contiene nervios ni elementos sensoriales y no participa en la visión^{(12) (145) (146) (147)}.

La capa pigmentada se encuentra firmemente unida a la coroides y se continúa hacia delante sobre la superficie interna del cuerpo ciliar y del iris, mientras que el resto de capas de la retina lo hacen de forma brusca con el epitelio ciliar no pigmentado, adhiriéndose a la cara posterior del músculo y de los procesos ciliares (porción ciliar) y luego a la cara posterior del iris (porción iridiana)^{(12) (142) (148)}.

2.3.3.1.2. Porción óptica de la retina

La retina visual, en adelante retina, representa los dos tercios posteriores de esta estructura y constituye una delgada lámina lisa y transparente que reviste a modo de cúpula la cámara posterior del ojo, quedando comprendida entre la coroides y el humor vítreo, integrándose por delante con el cuerpo ciliar a través de la *ora serrata*. Está firmemente adherida a la cabeza

del nervio óptico por detrás y a la ora serrata por delante, y consta de dos capas: una capa pigmentada externa (EPR) y una capa neural interna o porción neurosensorial. En su parte posterior y central se encuentran una serie de estructuras que por su forma y color se diferencian del fondo, y que posteriormente trataremos^{(12) (141) (142) (145) (146) (149)}.

2.3.3.2. Retina microscópica

Aunque la retina comprende 10 capas que pueden identificarse histológicamente, desde el punto de vista embriológico podemos distinguir^{(140) (146) (147) (150) (151)}.

- Una parte interna sensible a la luz (*pars óptica retinae*), conocida como porción neurosensorial, neuroepitelio o neurorretina, y que está constituida por las 9 primeras capas de las 10 mencionadas anteriormente. Es donde se producen los fenómenos visuales de recepción y de transmisión. En su interior existen 120 millones de bastones, que participan de la visión escotópica, y 6 millones de conos, que permiten la visión de los colores.
- Una parte externa insensible a la luz (*pars caeca retinae*), el EPR. Está formado por una sola capa de células epiteliales que se extiende desde los márgenes del nervio óptico hasta la periferia de la retina, donde se continúa con el epitelio pigmentario del cuerpo ciliar. Tiene una importante función en el metabolismo de los fotorreceptores.

2.3.3.2.1. Neurorretina

La neurorretina o retina neural tiene nueve capas que, de fuera a dentro, son: capa de conos y bastones, capa limitante externa, capa nuclear externa, capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosas y capa limitante interna⁽¹⁴⁶⁾. La retina neural consta de seis tipos de células neuronales^{(140) (142)}:

- Fotorreceptores, células bipolares y células ganglionares, todas ellas dispuestas en cadenas verticales.
- Células de asociación: células horizontales, células amacrinas y células interplexiformes.

Estos componentes neuronales se encuentran protegidos y sostenidos por células especiales de la neuroglía, las células de Müller, constituyendo una unidad estructural que asegura el armazón entre las nueve primeras capas de la retina⁽¹⁴²⁾.

La unión entre la novena y la décima capa (pigmentaria) únicamente está asegurada por la coaptación que proporcionan la parte externa de los conos y bastones y las franjas

procedentes de la capa pigmentaria. Los componentes celulares de la neuroretina están representados por ⁽¹⁴⁵⁾ (146) il. 1.

- La capa nuclear externa, que contiene los cuerpos celulares de los fotorreceptores.
- La capa nuclear interna, donde se encuentran los núcleos de las células bipolares, horizontales, amacrinas, de Müller e interplexiformes.
- La capa de células ganglionares, donde se encuentran las células del mismo nombre con algunas amacrinas desplazadas.

Estas tres capas se encuentran separadas por dos plexiformes ⁽¹⁴⁶⁾.

- La plexiforme externa, donde se comunican los fotorreceptores con las células bipolares y horizontales.
- La plexiforme interna, donde tiene lugar la sinapsis de las células bipolares con las amacrinas y las ganglionares.

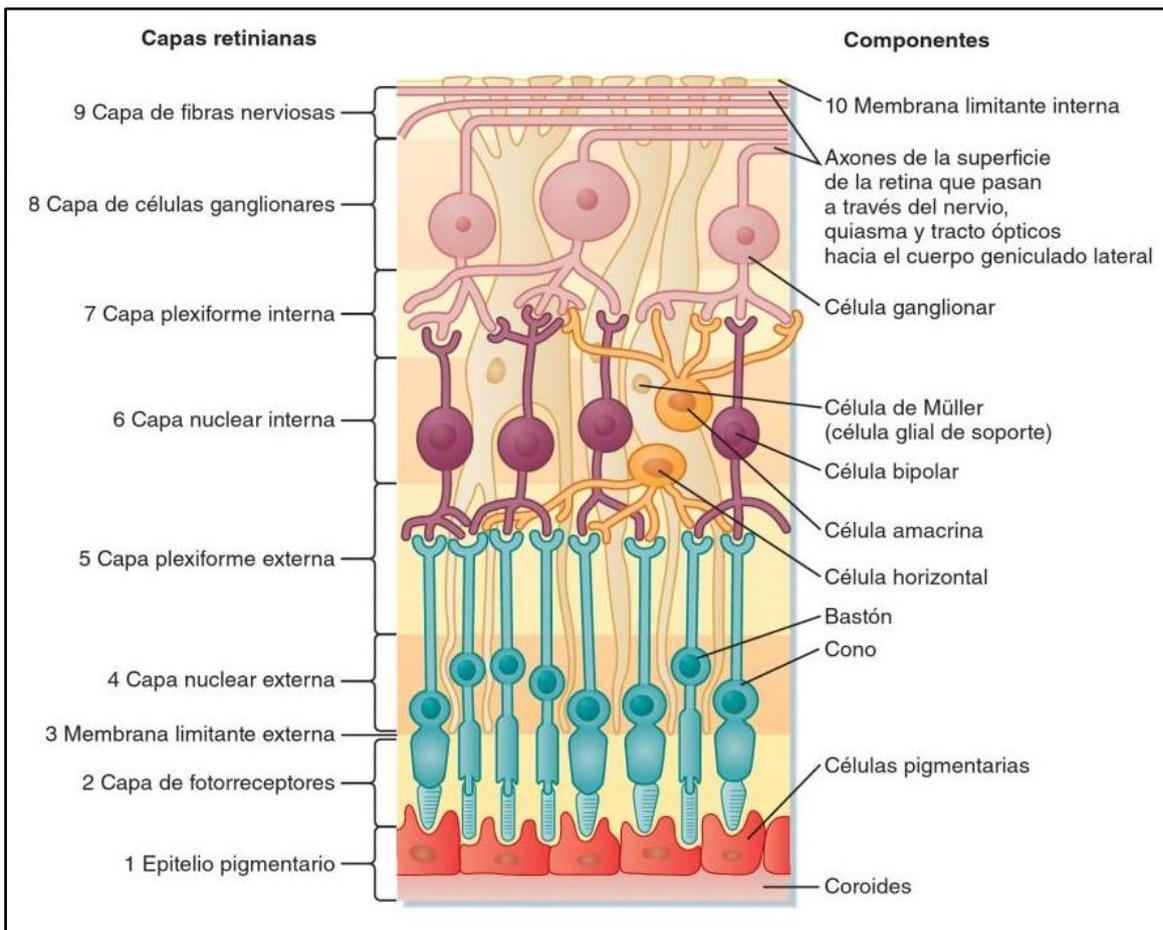


Ilustración 1. Capas de la retina. (Tomado con autorización de: Rubinson K, Lang EJ. Los sentidos especiales. En Koepfen BM, Stanton BA, editors. Berne y Levy. Fisiología. 6th ed.: Elsevier © España, S.L.; 2009. p. 125).

Los conos y bastones son las estructuras receptoras de la luz, llamadas en su conjunto fotorreceptores. Para llegar a ellos, los fotones tienen que pasar a través de todas las capas de la retina. En la fóvea existe una concentración muy alta de conos que decrece en la periferia, donde predominan los bastones⁽¹⁴⁶⁾.

Gracias a los fotorreceptores, el sentido visual detecta e interpreta ondas electromagnéticas de una longitud de onda entre 400 y 750 nm (espectro de luz visible)⁽¹³⁵⁾:

- Los bastones tienen sensibilidad alta para la detección de intensidades bajas de luz, pero no proporcionan imágenes visuales bien definidas ni contribuyen a la visión cromática, actuando mejor bajo condiciones de luminosidad baja (visión escotópica).
- Los conos no son tan sensibles a la luz como los bastones y, por tanto, actúan mejor bajo condiciones de luz diurna (visión fotópica). Los conos son responsables de la agudeza visual alta y de la visión cromática.

2.3.3.2.2. Epitelio Pigmentario de la Retina

Aunque se considera parte de la retina, el EPR es la única capa que no forma parte de la neuroretina y, por tanto, no interviene en la transmisión sináptica del estímulo visual. Se extiende desde el borde del disco óptico hasta la *ora serrata*, y se continúa con el epitelio pigmentario del cuerpo ciliar. Está formado por una sola capa de células firmemente unidas entre sí, separa la retina neurosensorial de la coriocapilar y actúa como una porción externa de la barrera hematorretiniana. El EPR se encuentra unido íntimamente a los fotorreceptores y es muy importante para el metabolismo adecuado de los conos y bastones^{(146) (147) (149)}.

Características

El EPR comprende aproximadamente 120 millones de células unidas estrechamente unas a otras, formando una monocapa de células cuboideas de forma hexagonal que se sitúa entre la membrana de Bruch y la retina neurosensorial. Se forma así un epitelio simple que separa los segmentos externos de los fotorreceptores del aporte sanguíneo suministrado por la coroides. Las células del EPR poseen una base y un ápex, que se interdigita con los segmentos externos de los conos y bastones. Son células cuboideas bajas, más altas y densas en la mácula que en las regiones periféricas. De hecho, la densidad celular del EPR es de unas 5000 células/ mm² en la fóvea, mientras que en la periferia es de unas 2000 células/ mm² aproximadamente.

De modo habitual, cada célula del EPR se adapta a varios fotorreceptores, pero en la mácula existe una célula epitelial por cada cono ^{(140) (146) (147) (149)}.

Todas las células del EPR contienen melanina, cuya concentración es mayor en el área macular. Este pigmento absorbe la luz e impide tanto su dispersión como la llegada de la misma a los fotorreceptores a través de la esclera. También poseen lipofuscina, que es un producto celular autofluorescente, al igual que los precursores que se forman en los segmentos externos de los fotorreceptores ^{(140) (146) (149)}.

Función

Las células pigmentarias del EPR tienen prolongaciones en forma de tentáculos que se extienden hacia la capa de fotorreceptores y rodean los segmentos externos de los bastones y conos. Gracias a estas prolongaciones, se previene la difusión transversal de la luz entre los fotorreceptores. Dado que la retina externa es avascular, el EPR controla el intercambio de nutrientes y metabolitos entre la coroides y el espacio subretiniano. También tiene una función mecánica en el mantenimiento del contacto entre el EPR y los fotorreceptores ⁽¹³⁵⁾⁽¹⁴⁰⁾. El EPR desempeña las siguientes funciones ^{(135)(140) (147) (149) (150)}:

- Absorción de luz dispersada.
- Forma parte de la membrana de Bruch y mantiene el espacio subretiniano.
- Constituye la porción externa de la barrera hematorretiniana, cuya función es asegurar la permeabilidad selectiva entre la coroides y la retina sensorial, transportando iones, agua y metabolitos entre la retina y la coroides.
- Regula la difusión de oxígeno y nutrientes entre los capilares coroideos hacia los fotorreceptores.
- Fagocita los segmentos externos desprendidos de los fotorreceptores y participa en su renovación.
- Reconvierte el fotopigmento metabolizado en una forma que pueda ser reutilizada tras ser transportada de vuelta a los fotorreceptores.
- Participa en el almacenamiento y metabolismo de la vitamina A, fundamental para el metabolismo de los fotorreceptores.
- Forma tejido cicatricial.

Si el proceso de fagocitosis y renovación de los segmentos cambia debido a defectos genéticos, fármacos, insuficiencia dietética (de vitamina A) o senescencia, pueden producirse diversas alteraciones anatomopatológicas ⁽¹⁴⁹⁾.

2.3.3.3. Estructuras del polo posterior

En la zona posterior de la retina se distinguen varias estructuras importantes. Si bien la retina muestra un aspecto transparente con tonalidad rojiza y uniforme, además de los vasos sanguíneos, hay dos zonas especiales que destacan por su forma y coloración: el área macular y la papila óptica ^{(12) (142)}.

2.3.3.3.1. Mácula

Existen dos maneras de referirse a las estructuras que se encuentran en el polo posterior de la retina, una es desde el punto de vista anatómico y la otra desde el punto de vista clínico ⁽¹⁴⁶⁾.

Punto de vista anatómico

Anatómicamente, la mácula es el área de la retina posterior cuyo centro corresponde a la fovea, y posee un diámetro aproximado de 6 mm, aunque según la bibliografía el diámetro oscila entre 5 y 6 mm. Su centro se encuentra a 4 mm temporal y 0,8 mm inferior a la papila y está limitada por las arcadas vasculares temporales, aunque con muchas variantes anatómicas. De este modo, el centro de la mácula está aproximadamente alineado en horizontal con el borde inferior de la papila. El punto focal posterior del sistema óptico del ojo reside en esta área ^{(140) (146) (149) (152)}.

La mácula es una zona delgada con límites elípticos y ligera coloración amarillenta, definida por los anatomistas como mácula lútea, o mancha amarilla, y es la porción de la retina posterior que contiene pigmento xantófilo (amarillo) ^{(142) (149)}.

Debido al importante papel que desarrolla en la función visual presenta ciertas modificaciones estructurales, entre las que destacamos ^{(140) (146) (147)}:

- Mayor concentración de conos.
- Gran cantidad de pigmento xantófilo en la capa de fibras nerviosas.
- Dos o más capas de células ganglionares.
- Es donde la coriocapilar adopta un patrón de circulación lobular, contrastando con el patrón triangular de la periferia.

El pigmento xantófilo es una luteína de color amarillo y está formado por dos sustancias carotenoides: la zeaxantina y la luteína. Los pigmentos se encuentran en toda la extensión de la retina, aunque su concentración es mayor en la región central. Estas sustancias se acumulan dentro de la mácula central y le otorgan su color característico. Existe mayor concentración en

el área foveolar, en especial en los axones de los conos y en las capas nuclear y plexiforme externa e interna. Estos carotenoides tienen propiedades antioxidantes y también actúan filtrando las longitudes de onda más azules de la luz, contribuyendo tal vez a la protección celular de la mácula frente a la formación de radicales libres y previniendo la lesión fótica⁽¹⁴⁰⁾
(146) (147) (149).

El área macular posee subdivisiones anatómicas^{(135) (140) (146) (147) (149) (151) (152) il. 2.}

- La fovea anatómica es una depresión interna en la parte central de la mácula que mide 1,5 mm de diámetro, se encuentra en el eje óptico del ojo y cuya pigmentación es más densa. Es una parte especial de la mácula que consta solamente de conos, cada uno de los cuales tiene una conexión nerviosa individual. Contiene alrededor de 120 000 conos por mm², existiendo en esta zona una relación celular de uno a uno entre las células del EPR, los conos, las células bipolares y las células ganglionares. Los estímulos luminosos pueden encontrar a las células sensoriales (primera neurona) casi sin obstáculos, pues las células bipolares (segunda neurona) y las células ganglionares (tercera neurona) están desplazadas hacia los lados. Es la región de la retina que posee la máxima resolución visual.
- En el centro de la fovea se encuentra una depresión de 0,35 mm de diámetro, la foveola, cuyos fotorreceptores envían sus axones lateralmente para unirse a las células bipolares. Al carecer de retina interna no contiene pigmento xantófilo ni capilares, pero sí un aumento de la densidad del pigmento en el EPR. La alineación de los fotorreceptores con la luz entrante es perfecta en esta área, lo que le permite llegar directamente a los segmentos externos de los mismos. Esto disminuye la posibilidad de que la luz sea distorsionada por los elementos hísticos que los recubren, permitiendo un alto grado de eficacia de la fototransducción.
- La parte más central de la foveola recibe el nombre de umbo, zona donde solo existe una lámina basal, células de Müller y conos. La alineación de los fotorreceptores con la luz es perfecta en esta área.
- La fovea a su vez está rodeada por dos regiones: el área parafoveal y el área perifoveal.
 - El área parafoveal es un anillo de 0,5 mm de ancho que rodea la fovea anatómica, donde la capa de células ganglionares, la nuclear interna y la plexiforme externa tienen mayor espesor.

- El área perifoveal es una región anular de 1,5 mm de ancho que rodea el área parafoveal y contiene múltiples capas de células ganglionares y seis capas de células bipolares.

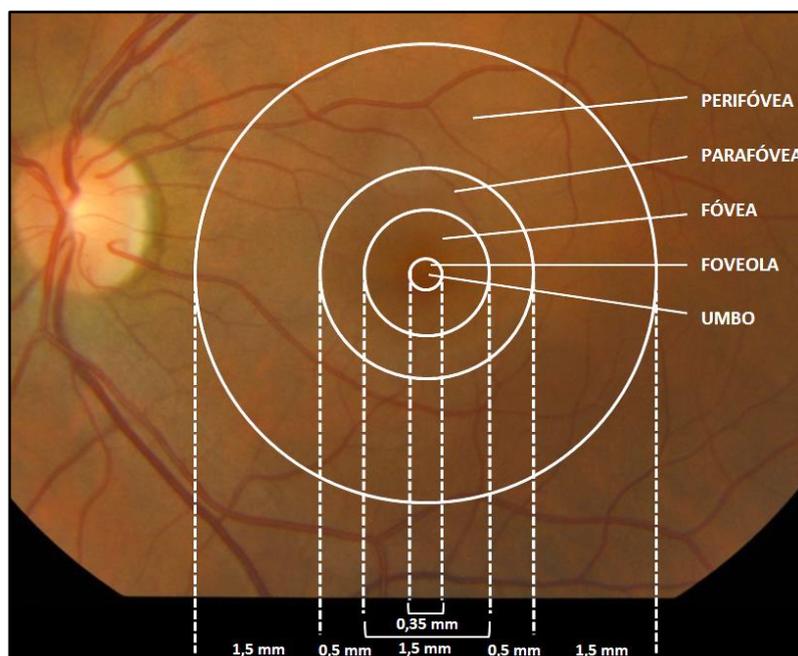


Ilustración 2. Anatomía macular (adaptación de ilustración perteneciente a: Asociación Mexicana de Retina, A.C. Retina y vítreo. Rojas Juárez S, Saucedo Castillo A, Editores.: El Manual Moderno; 2012:3).

Punto de vista clínico

Desde un punto de vista clínico la mácula se denomina polo posterior, la fóvea mácula y la foveola fóvea. La mácula clínica o fóvea anatómica es el área donde terminan los vasos retinianos mayores. Tiene un diámetro aproximado de 1,5 mm y un aspecto más oscuro que el fondo circundante, ya que las células del EPR son aquí más altas y pigmentadas que en cualquier otro lugar ^{(146) (152)}.

Función

La retina del ser humano se denomina retina invertida, ya que los fotorreceptores se localizan cerca del EPR y la capa de fibras del nervio se encuentra cerca del vítreo. Por ello, la luz que entra en el ojo ha de atravesar todo el espesor de la retina para poder alcanzar la parte fotosensible de los fotorreceptores ⁽¹⁴⁰⁾.

Una posible explicación de la configuración invertida de la retina es que el EPR debe estar cerca y de forma posterior a los fotorreceptores para poder realizar sus principales funciones: absorber la luz que pasa a través de la retina impidiendo que se refleje y se difunda en el interior del ojo, y ayudar a restaurar químicamente el pigmento visual fotosensible de los receptores ⁽¹⁴⁴⁾.

La mácula es la zona de la retina de mayor agudeza visual y posee mayor concentración de conos y menor número de bastones. Las 100 µm centrales de la foveola contienen solo conos rojos y verdes. La mayor densidad de conos azules está a una distancia de entre 100 y 300 µm del centro foveolar ^{(12) (146)}.

La fovea posee conos con segmentos externos inusualmente largos y estrechos, permitiendo una alta densidad de empaquetamiento, lo que resulta en una alta resolución visual. Las capas retinianas en la región foveal son atípicas debido a que algunas de ellas están desplazadas hacia el interior de la mácula circundante. Esta redistribución lateral del tejido retiniano en el centro de la fovea permite que las imágenes lleguen con más claridad al tener que pasar a través de menos capas. Debido a que la luz puede alcanzar a los fotorreceptores foveales sin tener que pasar a través de las capas internas de la retina, tanto la distorsión de la imagen como la pérdida de luz se minimizan, ayudando a los fotorreceptores de la retina central, donde la agudeza visual debe ser óptima. La sensibilidad macular es tal que nos permite leer y ver de cerca los más mínimos detalles y su destrucción conlleva una capacidad funcional muy pobre o una visión no útil ^{(135) (145) (146)}.

2.3.3.3.2. Papila óptica

La papila óptica es la porción más anterior del nervio óptico y está situada a 3 mm medialmente y a 1 mm por encima del polo posterior del globo ocular. Mide 1,5 mm de diámetro, aunque existe una amplia variabilidad fisiológica en su tamaño. Posee una coloración más clara que la retina adyacente, y es el punto donde se unen todas las fibras nerviosas retinianas. La papila óptica tiene una depresión en su centro, por donde penetran al interior del globo ocular los vasos centrales de la retina para ramificarse e irrigar esta estructura ^{(12) (142) (148) (150) (151)}.

En cada retina existen alrededor de un millón de células ganglionares, cada una de las cuales emite un axón individualizado. El conjunto de axones forma la capa de fibras nerviosas que, según convergen desde todas las partes de la retina hacia el disco óptico, forman el nervio óptico. Por tanto, aproximadamente 1 millón de axones discurren por este nervio y es la papila la región por la que el nervio abandona la retina. Estos axones adquieren su vaina de mielina fuera del globo ocular ^{(12) (140) (142)}.

El nervio óptico es una expansión del cerebro que transporta fibras aferentes desde la retina en el globo ocular hasta los centros visuales del cerebro. Se extiende desde el polo posterior del ojo hasta el quiasma óptico, donde se produce un cruce característico de fibras, las cuales se dirigen como cintillas ópticas hacia el cuerpo geniculado lateral. Su trayecto está

comprendido entre el quiasma óptico por detrás y la papila óptica por delante. Dependiendo de la forma del cráneo, el nervio óptico tiene una longitud total entre 35 y 55 mm, y está rodeado por las cubiertas meníngeas correspondientes: duramadre, aracnoides y piamadre ⁽¹²⁾
^{(142) (151)}.

Como hemos comentado, la papila óptica es el punto en que las fibras nerviosas dejan el ojo y la porción del nervio óptico visible mediante oftalmoscopia. Su color fisiológico normal es naranja amarillento y carece de fotorreceptores sensibles a la luz, es decir, de fotosensibilidad. Por ello, se la conoce como mancha ciega o punto ciego de la retina ^{(12) (135) (148) (150) (151)}.

El borde de la papila está nítidamente delimitado y es fácilmente distinguible del tejido retiniano circundante. Está compuesto por el rodete neuroretiniano y una excavación por donde no salen fibras nerviosas sino que emergen los vasos retinianos. El tamaño de la excavación se correlaciona con el de la papila: cuanto mayor es la papila, mayor es la excavación ^{(150) (151)}.

2.3.3.3.3. Vasos retinianos

La retina es el tejido humano con el más alto consumo de oxígeno por unidad de peso. Tiene una irrigación doble: los dos tercios internos reciben su aporte de nutrientes de la ACR y sus ramificaciones, mientras que el tercio externo es avascular y se nutre desde la coroides. Esta irrigación doble tiene su origen en la arteria oftálmica, que es una rama directa de la carótida interna, de la que emergen la ACR y las arterias ciliares ^{(140) (146) (147) (150)}.

La ACR es una arteria verdadera, con un diámetro de 0,1 mm. Se encarga del aporte sanguíneo de la retina interna y, dado que es una arteria terminal sin anastomosis, su oclusión produce infarto de la retina. La ACR entra en el nervio óptico aproximadamente 10 mm por detrás del globo ocular, y aparece dentro del ojo a nivel de la papila óptica. Una vez en el interior del ojo se bifurca por la superficie interna de la retina en dos ramas, superior e inferior, y estas a su vez en dos ramas más, las nasales y las temporales. Estas ramas están localizadas en la retina interna y divergen en ramas cada vez menores. Cada una de estas cuatro ramas vasculariza un cuadrante de la retina nutriendo sus capas más internas, desde la membrana limitante interna hasta la capa nuclear interna. El árbol arterial se sigue dividiendo hasta la periferia de la retina sin que haya circulación colateral. A nivel hístico, la retina está vascularizada por dos capas de capilares, una superficial en la capa de células ganglionares y la capa de fibras nerviosas, y una más profunda en la capa nuclear interna ^{(138) (140) (146) (147) (149) (151)}.

El drenaje venoso sigue un patrón similar a la irrigación arterial. La red venosa retiniana recoge la sangre procedente de los capilares de los cuatro cuadrantes y forma cuatro ramas de igual nombre y trayecto que las arterias. Estas ramas venosas convergen en el disco óptico para formar la vena central de la retina, que sigue al nervio óptico y va a drenar en la vena oftálmica (142) (146) (147) (148) (149) .

Las capas más externas de la retina no contienen capilares. Por ello, las necesidades metabólicas de la retina externa, que se extiende desde la plexiforme externa hasta el EPR, son satisfechas por la red vascular de la coriocapilar. Por tanto, la nutrición y oxigenación de las células pigmentarias y fotorreceptores se realiza por difusión a través de los abundantes capilares de la capa coriocapilar (142) (149) (151) .

Los vasos arteriales visibles a la oftalmoscopia provienen de la ACR y son de color rojo brillante, con unas bandas de reflexión de brillo más claro y sin pulso (un pulso arterial es patológico). En cambio, las venas de la retina son de color rojo oscuro, con una estrecha banda de reflexión. El diámetro de las venas es normalmente 1,5 veces superior al diámetro de las arterias (146) (151) .

El estudio de los vasos de la retina reviste gran interés clínico, ya que alteraciones vasculares de origen ocular o sistémico pueden ser detectadas examinando el fondo de ojo. Por tanto, el ojo se convierte en una verdadera ventana para la valoración del sistema vascular (143) .

2.3.4. La coroides

Como hemos comentado anteriormente, la capa intermedia del globo ocular es la úvea. Esta capa es vascular y está dividida en dos partes: una parte posterior, amplia y vascular, la coroides, y otra anterior, menos amplia y musculovascular, constituida por el cuerpo ciliar y el iris (148) .

2.3.4.1. Anatomía

La coroides es la parte más posterior de la úvea, de la que representa unos dos tercios. Se extiende desde el nervio óptico hasta el cuerpo ciliar, situándose entre la esclerótica por fuera y la retina por dentro. Es un tejido pigmentado y altamente vascularizado, de apariencia esponjosa y de mayor espesor en la parte posterior que en la parte anterior. Es un tejido bastante frágil lleno de canales vasculares, y tiene un grosor entre 0,5 y 0,75 mm (12) (138) (146) (147) (148) .

Por su cara interna la coroides se adhiere íntimamente y de forma firme al EPR a través de la membrana de Bruch. Por su cara externa se une a la parte interna de la esclera, mediante cadenas de tejido conectivo, vasos y nervios, que van de una a otra y que pueden ser separadas fácilmente, creando un espacio virtual entre ambas (espacio supracoroideo) ^{(141) (146)}
⁽¹⁴⁸⁾.

La coroides es una capa fina, pigmentada y altamente vascularizada, llena de canales vasculares que comienzan como grandes vasos en la porción más externa y disminuyen de tamaño conforme se aproximan a la retina, hasta formar un conjunto de capilares debajo del EPR ^{(12) (147)}. Entre los vasos de la coroides hay tejido conectivo laxo, fibroblastos y melanocitos ⁽¹⁴⁹⁾. La coroides consta de cuatro capas ⁽¹⁴⁶⁾:

- Capa supracoroidea: es la capa más externa y está formada por colágeno y fibras elásticas que contienen fibroblastos, fibras musculares y melanocitos. No tiene vasos propios.
- Estroma o capa vascular: está formada por vasos sanguíneos rodeados de tejido conectivo que contiene fibroblastos y melanocitos entre otras células. Se divide a su vez en dos capas: la externa o capa de Haller, que contiene grandes vasos, y la interna o capa de Sattler, que está formada por vasos medianos.
- Capa coriocapilar: es la porción capilar de la coroides. Sus capilares son gruesos y de pared delgada. Esto permite el paso simultáneo de varios eritrocitos, a diferencia de los capilares de otros órganos, en que solo pueden pasar uno por uno. Los vasos de la coriocapilar están fenestrados, lo que permite el intercambio de muchas moléculas. La red vascular es particularmente densa en la región correspondiente a la fóvea.
- Membrana de Bruch: es la parte más interna de la coroides y señala el límite entre el EPR y la coriocapilar.

2.3.4.2. Inervación

La coroides presenta una rica inervación, compuesta por haces de fibras simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo y por fibras sensitivas somáticas del sistema nervioso central ⁽¹⁵³⁾.

2.3.4.3. Irrigación

La sangre entra en la coroides a través de las arterias ciliares posteriores cortas. La capa de Haller es relativamente grande, y sus vasos se fusionan con los de menor diámetro de la capa de Sattler. Estos vasos distribuyen la sangre que llega desde las arterias ciliares posteriores cortas por toda la coroides. La parte anterior de la coroides está irrigada también por la arterias ciliares posteriores largas ^{(140) (149)}.

Después de llegar a la coriocapilar la sangre es recogida por las vénulas, que confluyen en conductos colectores o ampollas y que a su vez dan lugar a las venas vorticosas que salen del ojo por el ecuador, generalmente en número de cuatro. Suelen estar situadas en las posiciones de la 1, las 5, las 7 y las 11 de reloj y definen el ecuador del ojo. Las venas vorticosas superiores drenan en la vena oftálmica superior y las venas vorticosas inferiores drenan en la vena oftálmica inferior ^{(146) (147) (149)}.

2.3.4.4. Dinámica de flujo vascular de la coroides

El flujo coroideo representa el 85 % del total del flujo sanguíneo ocular, superando considerablemente al de otros tejidos ricamente vascularizados. La coroides presenta el mayor flujo sanguíneo del organismo, siendo este 4 veces superior al de la corteza renal y 10 veces superior al de la sustancia gris. Este flujo no es uniforme y presenta diferencias regionales a lo largo de su superficie, siendo de 6 a 8 veces menor en la periferia que en las regiones centrales ^{(146) (153)}.

La vascularización retiniana cuenta con autorregulación y no depende del control simpático sistémico, lo que presupone un cambio de flujo en función de las necesidades metabólicas del tejido retiniano. Por el contrario, la gran cantidad de fibras nerviosas que existen en la coroides se debe a la necesidad de un control estricto del flujo sanguíneo coroideo. La mayoría de los autores sostienen que la circulación coroidea no está controlada por ningún mecanismo de autorregulación, aunque algunos consideran que puede existir cierta capacidad de autorregulación de la circulación coroidea en condiciones muy específicas ^{(147) (153)}.

2.3.4.5. Funciones

2.3.4.5.1. Nutrición

Una de las principales funciones de la coroides es irrigar y aportar nutrientes (oxígeno y glucosa) a las capas más externas de la retina, fundamentalmente a los fotorreceptores y al EPR. Para cumplir esta función la coroides dispone de una extensa red capilar con un flujo sanguíneo muy rápido y poros orientados hacia la cara externa de la retina, donde se produce

un elevado gradiente para la difusión de oxígeno hacia las capas externas de la retina y una baja concentración de productos de desecho, intensificándose así su eliminación desde la retina ^{(140) (146) (153) (154)}.

2.3.4.5.2. Control térmico

La coroides tiene un flujo sanguíneo aproximadamente 10 veces superior al retiniano y, como se ha comentado anteriormente, supera considerablemente al de otros tejidos ricamente vascularizados, pero solo alrededor del 3 % del oxígeno presente en la sangre de la coroides es aprovechado, en contraste con una extracción del 94 % en los vasos retinianos. Pese a ello, debido al alto flujo existente en la coroides, representa un alto porcentaje del consumo de oxígeno por parte de la retina (del 60 al 80 % del consumo de oxígeno en experimentación animal) ^{(147) (154)}.

La alta tasa de flujo sanguíneo coroideo parece exceder las necesidades nutritivas, por lo que se ha sugerido que también podría tener otras funciones adicionales, como ayudar a mantener la regulación de la presión intraocular o tener una acción termorreguladora ⁽¹⁵³⁾. Esta última se podría llevar a cabo mediante diferentes mecanismos ^{(141) (149) (153)}.

- Disipando el calor generado durante el proceso de transducción visual, previniendo el sobrecalentamiento de la retina externa durante la exposición a la luz brillante, al disipar el excesivo calor producido por la luz que absorben los melanocitos transmitida a través de la retina y del EPR, regulando así la temperatura ocular.
- Calentando las estructuras intraoculares que pueden enfriarse por la exposición a un medio externo en condiciones extremas.

Por tanto, podemos concluir que la circulación coroidea tiene dos funciones básicas. Por un lado, gracias a su naturaleza vascular, es la membrana nutricia del ojo, que se encarga de la alimentación de las capas externas de la retina, fundamentalmente de los fotorreceptores y del EPR, aportando oxígeno y glucosa. Por otro lado, la riqueza de la coroides en células pigmentarias le confiere un papel de pantalla a la luz. Gracias a su rápido flujo elimina la energía térmica producida por la absorción de la luz, regulando así la temperatura ocular y actuando como un mecanismo de defensa retiniano ante cambios térmicos importantes ⁽¹⁴¹⁾ ^{(149) (153) (154)}.

2.3.5. Patología de la retina y la coroides

2.3.5.1. Patología de la retina

Los medicamentos sistémicos pueden afectar a los tejidos oculares y a la función visual. Las moléculas del fármaco administrado para tratar otra parte del cuerpo entran en el torrente sanguíneo y pueden llegar a los tejidos oculares a través de la circulación uveal o retinal, donde se acumulan o salen del ojo. Existen tres zonas principales de acumulación: la córnea, el cristalino y el vítreo. Los depósitos farmacológicos aumentan las posibilidades de toxicidad ⁽¹⁵⁵⁾.

La retina es uno de los tejidos metabólicamente más activos en el cuerpo, por lo que es el principal blanco de los efectos secundarios no deseados de los agentes quimioterapéuticos. La patogénesis de la retinopatía tóxica depende del fármaco utilizado. Las retinopatías inducidas por fármacos se localizan predominantemente en el área macular, y suelen ser secundarias a depósitos o a edemas de larga evolución. La maculopatía tóxica se ha relacionado, entre otros, con el tamoxifeno. Debemos tener en cuenta que la retina neurosensorial no tiene inervación sensitiva y por ello sus afecciones cursan sin dolor. Sin embargo, dependiendo de su localización, las alteraciones pueden ser sintomáticas o asintomáticas ^{(51) (149) (151) (156)}.

2.3.5.2. Patología del nervio óptico

Las enfermedades del nervio y vías ópticas provocan interrupción de la conducción del mensaje visual, lo que se traduce en pérdida de visión en las zonas de la retina cuyas fibras han sido afectadas ⁽¹⁵⁰⁾.

2.3.5.3. Patología del EPR

Los fotorreceptores dependen del EPR para su supervivencia, y si este se destruye de manera química o mecánica, los fotorreceptores se atrofian ⁽¹⁴⁰⁾. Por tanto, la pérdida focal de EPR causa la disfunción de los fotorreceptores suprayacentes, además de la atrofia de la coriocapilar subyacente ⁽¹⁴⁷⁾.

2.3.5.4. Patología de la coroides

Como hemos visto, la coroides es el lecho vascular con mayor flujo sanguíneo, actúa como un disipador de calor de la retina y cubre las demandas metabólicas y de oxígeno de las células del EPR y de los fotorreceptores ^{(157) (158)}.

El volumen sanguíneo coroideo anormal y/o las alteraciones del flujo pueden producir una disfunción de los fotorreceptores y su muerte. El adelgazamiento extremo de la coroides y la pérdida de los tejidos vasculares también son susceptibles de dañar los fotorreceptores,

produciendo afectación de la función visual. La alteración del flujo sanguíneo coroideo puede desempeñar un papel clave en enfermedades como el glaucoma, la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad, la coriorretinopatía serosa central, el melanoma coroideo o la uveítis ^{(157) (158) (159) (160)}.

La estructura y funcionamiento normal de la vascularización coroidea es esencial para la función de la retina. El espesor coroideo (EC) puede ser proporcional a su flujo sanguíneo y una importante medida para su salud. De hecho, su adelgazamiento podría correlacionarse con un compromiso del suministro de oxígeno a los fotorreceptores. El conocimiento de la morfología de esta estructura es importante para comprender la fisiopatología de muchas enfermedades de la retina y la coroides. La medición anatómica y exacta de la coroides es una necesidad en la práctica clínica, sin embargo, y a pesar de su importancia, tenemos pocas técnicas fiables que nos permitan estudiar la estructura y función coroidea ^{(157) (158) (159)}.

2.4. Instrumentos de exploración del segmento posterior

Los medios oculares, normalmente transparentes, permiten la exploración de la retina de forma no invasiva a través de la pupila. De hecho, el fondo de ojo es el único lugar del cuerpo humano donde se puede observar *in vivo* el lecho vascular (arterias, venas y vasos capilares). Con el examen de las estructuras del fondo de ojo se puede determinar el estado del vítreo, la retina, la coroides, la pars plana y la papila, siendo útil no solo para el diagnóstico de las enfermedades propias del ojo, sino también de las que radican en el interior del cráneo y algunas generales^{(149) (161) (162) (163)}.

Aunque la visualización directa de la retina es el método más importante para establecer un diagnóstico, este precisa de una exploración cuidadosa y técnicas de imagen especializadas. Las pruebas complementarias para la evaluación del fondo de ojo hacen posible el análisis tanto fisiológico (función visual) como anatómico de las estructuras del segmento posterior, y permiten distinguir con mayor exactitud entre distintas posibilidades diagnósticas, ayudando a seguir el curso de la enfermedad, con o sin intervenciones terapéuticas. Pese a lo comentado, no hay que olvidar que el pilar básico de la exploración en patología retiniana sigue siendo el estudio minucioso del fondo de ojo por parte del oftalmólogo^{(147) (149) (164)}.

Las técnicas de diagnóstico en patología retiniana han avanzado mucho gracias al desarrollo de los sistemas informáticos aplicados a la captura y procesamiento de la imagen. Estos avances tecnológicos permiten que obtengamos información de los tejidos con gran resolución (hasta una escala micrométrica), magnificando las estructuras microscópicas. Las nuevas tecnologías aplicadas a la oftalmología han permitido el desarrollo de OCT de nueva generación, AF y retinógrafos⁽¹⁶¹⁾⁽¹⁶⁴⁾.

A continuación procedemos a exponer las técnicas que van a ser utilizadas para el presente estudio: OCT, retinografía y AF de la retina, además de la biometría ocular, ya que esta última nos permite obtener datos acerca de las dimensiones del ojo y, como veremos posteriormente, supone un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de estudiar las estructuras del segmento posterior.

2.4.1. Biometría ocular

2.4.1.1. Concepto

La biometría ocular es una técnica cuya finalidad es darnos a conocer determinadas medidas del globo ocular, para obtener así los parámetros que permiten calcular la potencia de la lente intraocular a implantar en la cirugía de cataratas, como son ^{(165) (166)}:

- La longitud axial en mm (parámetro de más impacto sobre el cálculo de la lente intraocular).
- La potencia media de la córnea, expresada en dioptrías (queratometría).
- Parámetros complementarios con importante papel en diferentes fórmulas: la profundidad de la cámara anterior y la distancia blanco-blanco.

2.4.1.2. Longitud axial del globo ocular

Existen dos formas para calcular la longitud axial del ojo, una acústica, mediante ultrasonidos (método de aplanación o de inmersión), y otra óptica, basada en métodos de interferometría. Mientras que los ultrasonidos se quedan en la membrana limitante interna, la interferometría de coherencia parcial nos permite medir sin contacto con el ojo la distancia desde el vértice corneal hasta la capa del EPR, con una fiabilidad de $\pm 0,02$ mm o mejor ^{(165) (166) (167)}.

El IOL Master de Zeiss® es un instrumento de biometría óptica que mide la longitud axial del ojo mediante interferometría de coherencia parcial, permitiendo conocer el eje antero-posterior del ojo coincidente con el visual de forma rápida y cómoda, con una fiabilidad cinco veces superior a la de los ultrasonidos. Al tratarse de una técnica de no contacto, se evita el riesgo de infección ^{(166) (167)}.

2.4.1.3. Clasificación de los ojos en función de la longitud axial

El enfoque de Sanders et al. (1988) ⁽¹⁶⁸⁾ es el adoptado para la clasificación de los ojos en función de su longitud axial, y nos permite realizar comparaciones según sus características biométricas. De acuerdo con este enfoque podemos distinguir: ojos cortos (longitud axial <22 mm), ojos normales (22 a <24,5 mm) y ojos largos ($\geq 24,5$ mm) ^{tab. 13}.

RANGO DE LONGITUD AXIAL	
CORTO	<22 mm
NORMAL	22 a <24,5 mm
LARGO	$\geq 24,5$ mm

Tabla 13. Enfoque de Sanders et al. (1988) para la longitud axial.

2.4.2. Tomografía de coherencia óptica

La OCT es una prueba complementaria que se basa en las características ópticas del tejido a estudiar. En 1991 Huang y Swanson desarrollaron esta técnica, que permitía obtener mediante un sistema computarizado cortes tomográficos de alta resolución de la retina. El primer aparato se construyó en 1993. Sus inicios se basaron en la OCT de dominio temporal (TD-OCT) para continuar con la de dominio espectral (SD-OCT) ^{(169) (170)}.

La principal ventaja de la SD-OCT respecto a la TD-OCT es su mayor resolución axial (hasta 5 μm), obteniendo así una mejor visualización de las diferentes capas de la retina y de la interfase vitreomacular y la coroides. También permite mayor área de estudio y segmentación de la retina, así como una imagen en 3D ⁽¹⁶⁹⁾. En esta exposición y recuerdo teórico nos centraremos en la SD-OCT.

2.4.2.1. Características

La OCT es un método de ayuda diagnóstica de tipo no invasivo, de no contacto ocular y de alta reproducibilidad, basado en el principio de interferometría. Permite obtener en tiempo real imágenes de alta resolución de la microestructura retiniana, analizando la reflexión de un haz de luz infrarrojo en las diversas capas de la retina ^{(164) (171) (172)}.

La señal tomográfica del tejido es una combinación de su reflectividad y de las propiedades de absorción y dispersión de los tejidos suprayacentes. Las imágenes transversales de corte único (tomogramas) son similares a las de las piezas histopatológicas, por lo que se las ha denominado “biopsias ópticas” ^{(149) (173)}.

La OCT nos permite obtener imágenes y analizar las estructuras de la retina posterior (mácula, papila y capa de fibras nerviosas), así como sus relaciones con estructuras vecinas como el vítreo y la coroides ⁽¹⁷⁴⁾. En función del aparato, también es posible examinar la parte anterior del ojo.

En los últimos años se ha convertido en una herramienta básica gracias a su alta resolución, rapidez de la exploración y carencia de riegos de la misma, y es una herramienta esencial para el diagnóstico y manejo del glaucoma y de las enfermedades de la retina ^{(164) (175)}.

2.4.2.2. Principios de la OCT

La OCT se asemeja a la ecografía en su funcionamiento, salvo por el uso de ondas de luz en el espectro cercano al infrarrojo en lugar de ultrasonidos. La diferencia fundamental es que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, lo que le permite medir estructuras y distancias en escala de μm ^{(163) (174) (176)}.

El funcionamiento de la OCT se basa en la medición de la latencia y la intensidad de la radiación luminosa que se refleja tras hacerla incidir sobre un tejido. Para ello mide el retraso de tiempo existente entre la onda emitida y la reflejada, que dependerá de las características de los tejidos o materiales de estudio. Esta técnica se basa en el grado de absorción o dispersión de la luz. Por tanto, la señal tomográfica obtenida es una combinación de la reflectividad del tejido y de las propiedades de absorción y dispersión de los tejidos suprayacentes, ya que la reflectividad de las capas profundas se verá afectada por las propiedades de las capas situadas por encima ^{(169) (174) (175) (176)}.

Las variaciones que se van produciendo a medida que el haz penetra en profundidad en los tejidos nos permiten obtener una imagen en sentido axial, conocida como *A-Scan*. Si el haz incidente se desplaza sobre el tejido siguiendo una línea recta se obtienen múltiples *A-Scans* contiguos, cuya alineación apropiada proporciona un corte transversal que se denomina *B-Scan*, constituyendo así una imagen bidimensional de la retina. De la misma forma, la obtención de varios *B-Scans* en paralelo genera un cubo tridimensional, en el que está contenida toda la información del tejido estudiado ^{(163) (176)}.

2.4.2.3. Resolución de la imagen

Los datos facilitados por la SD-OCT son análogos a los obtenidos con los exámenes de ultrasonido B, pero con algunas ventajas notables: mientras que la resolución de la ecografía B es de aproximadamente 150 μm , la de la TD-OCT es de 10 μm , pudiendo llegar a una resolución de 5 μm con la SD-OCT, en función del dispositivo ^{(175) (176)}.

La OCT muestra detalles estructurales micrométricos de la anatomía macular, y tiene la capacidad de medir las propiedades particulares que definen la reflectividad de los tejidos y de representarlas mediante una escala de colores o grises. Por lo tanto, los tejidos con diferentes propiedades ópticas serán representados con diferentes colores en la falsa imagen de color ^{(173) (176) (177)}.

Las equivalencias histológicas de las imágenes obtenidas con la OCT se codifican con una escala de colores ^{(173) (176) il. 3.}

- Reflectividad muy aumentada: los tejidos que más reflejan la luz o más la dispersan se representan con colores cálidos (blanco-rojo).
- Reflectividad intermedia: los tejidos que reflejan la luz de forma moderada aparecerán representados con colores verdes-amarillos.
- Reflectividad muy disminuida: los tejidos que menos reflejan la luz se representan con colores fríos (negro-azul).

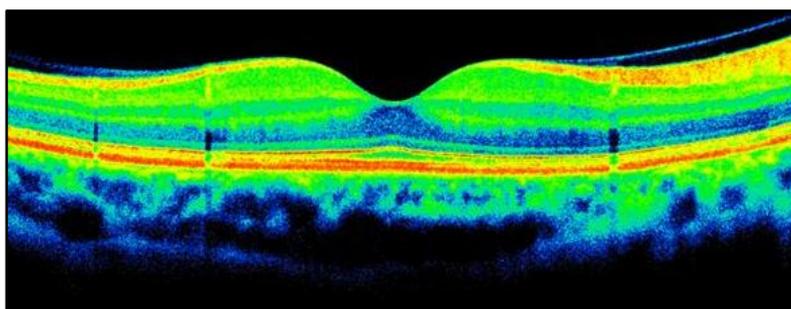


Ilustración 3. Patrón normal de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (color).

Las imágenes obtenidas son el resultado de la realización de múltiples medidas de reflectividad en puntos consecutivos de un eje, obteniendo así una representación de las dimensiones de su estructura y de las propiedades ópticas de los tejidos en una escala cromática. La imagen de OCT resultante es la combinación de la reflectividad del tejido y de las propiedades ópticas de los tejidos más superficiales ^{(173) (176) (178)}.

Existe la posibilidad de visualizar las imágenes en una escala de grises, donde el blanco y el negro se corresponden con la máxima hiper e hiporreflectividad respectivamente, con las mismas equivalencias entre reflectividades altas, intermedias y bajas descritas previamente pero con la ventaja de resaltar los cambios de reflectividad con mayor nitidez, lo que permite reconocer modificaciones patológicas más sutiles. La imagen en escala de grises es más fiel a la realidad y a menudo más intuitiva de interpretar ^{(176) (177) (178) il. 4.}

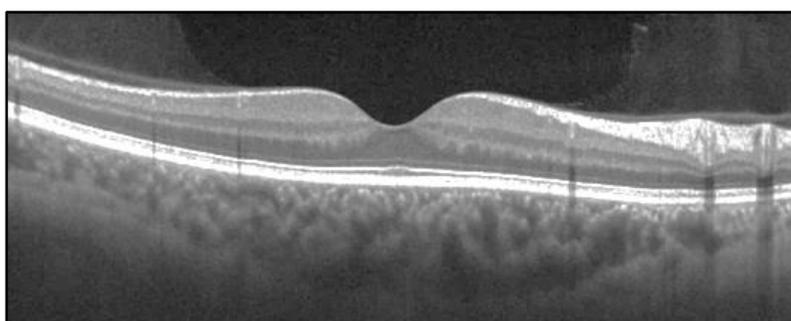


Ilustración 4. Patrón normal de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (escala de grises).

La ventaja ofrecida por la visualización de las imágenes en escala de grises se ve aumentada en caso de tomografías de la retina donde el EC es mayor ^{il. 5 y 6}.

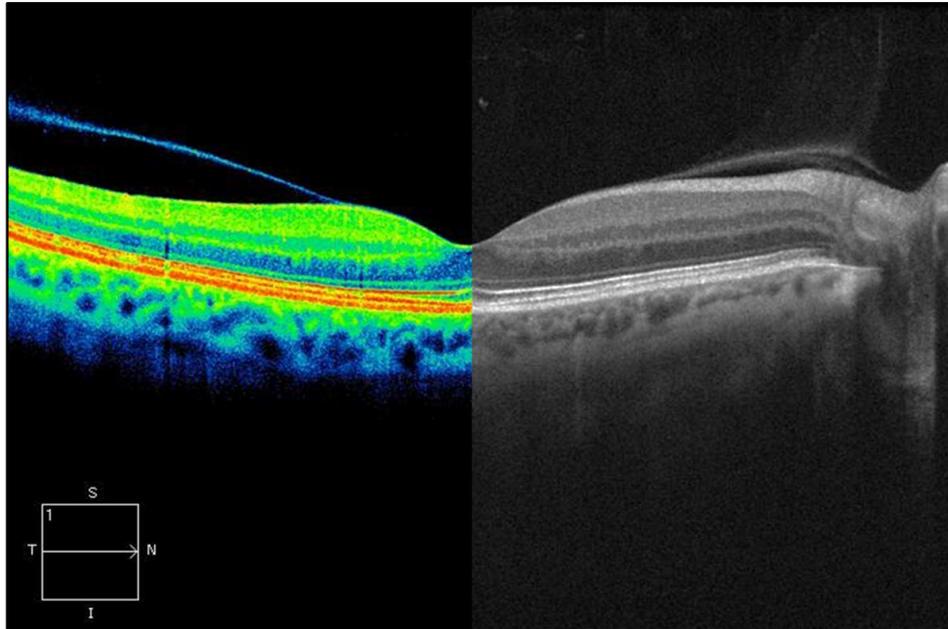


Ilustración 5. Imagen tomográfica de la retina a nivel macular: visualización a color y en blanco/negro (coroides fina).

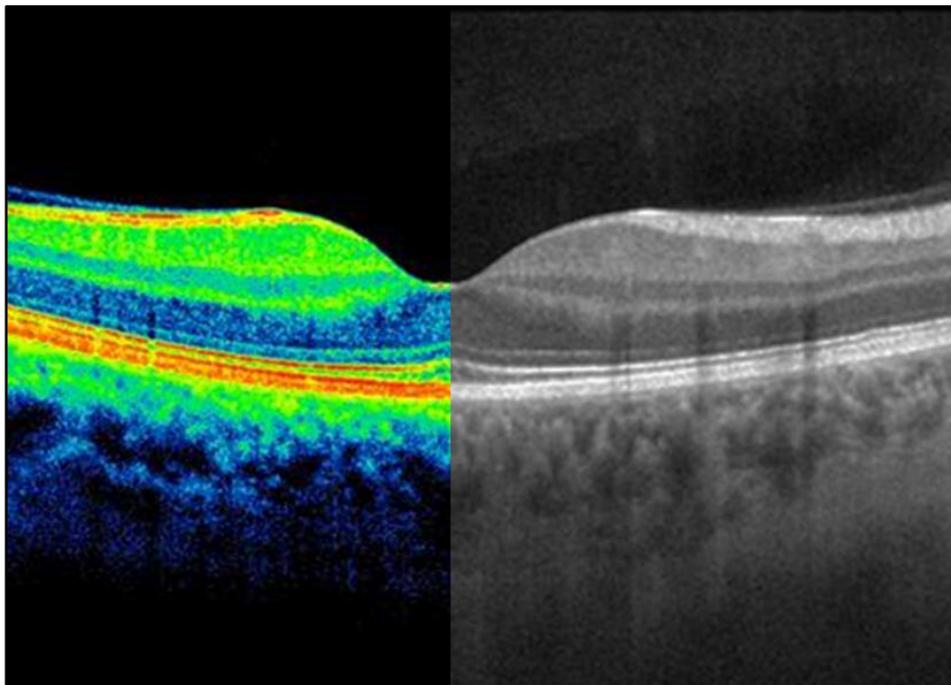


Ilustración 6. Imagen tomográfica de la retina a nivel macular: visualización a color y en blanco/negro (coroides gruesa).

2.4.2.4. Correspondencia topográfica e histológica y reflectividad normal

Para poder interpretar correctamente las imágenes de la OCT es necesario conocer la correspondencia topográfica e histológica de las tomografías obtenidas con la retina anatómica.

2.4.2.4.1. Nivel macroscópico

En la ilustración 7 presentamos una fotografía del fondo de ojo de los 50° centrados en fóvea y la representación óptica del corte histológico correspondiente a esa zona obtenida mediante OCT (no pertenecen al mismo ojo). En ella podemos observar las dos zonas de mayor interés de la retina: el área macular y la papila óptica.

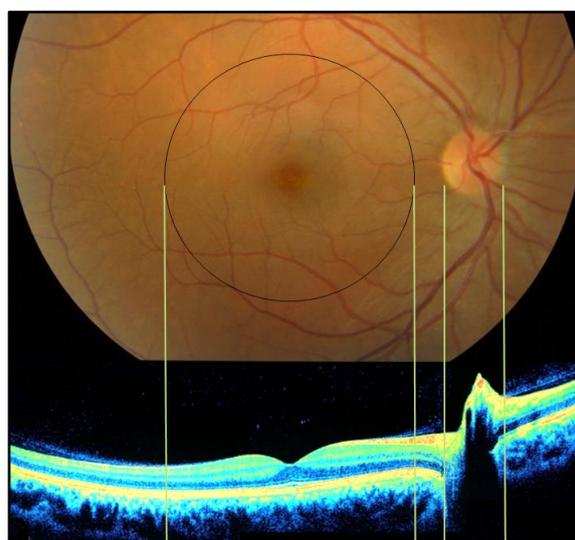


Ilustración 7. Representación tomográfica de la retina a nivel macroscópico.

En esta otra imagen podemos ver el mismo concepto que en la ilustración anterior, pero en este caso mostrando las diferentes zonas del área macular y su representación tomográfica^{il. 8}.

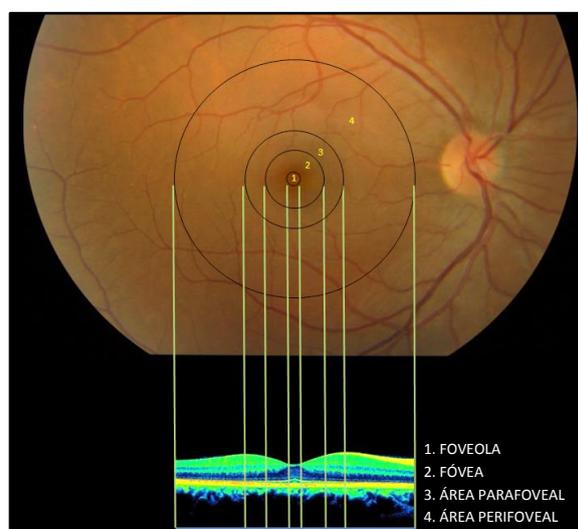


Ilustración 8. Representación tomográfica del área macular.

2.4.2.4.2. Nivel microscópico

Las correspondencias histológicas del corte óptico de la retina mediante OCT son bien conocidas y definidas. Las observaciones de Richard F. Spaide sobre las capas externas retinianas provocaron en 2012 la modificación de la terminología ⁽¹⁷⁹⁾ il. 9.

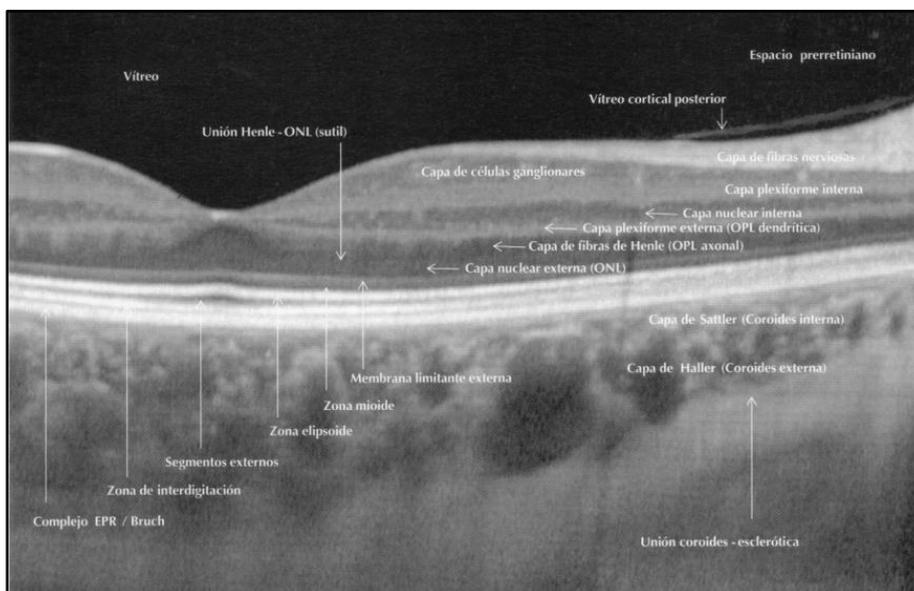


Ilustración 9. Terminología de la OCT fisiológica (Tomada con autorización de: SERV. Diagnóstico por la imagen en retina. Elsevier® España. 2014. Pág. 88).

Las regiones tisulares que producen mayor dispersión o reflexión de la luz son aquellas que se disponen en capas perpendiculares al haz de luz: epitelio corneal, cápsula del cristalino, membrana limitante interna, CFNR y uniones intercelulares heterogéneas. Estos tejidos se representan en color rojo y blanco (el blanco representa la reflectividad máxima). Por otro lado, los tejidos compuestos por elementos que se sitúan paralelos al haz de luz presentan menor dispersión o reflexión, y se representan en color azul o negro (el negro representa la máxima hiporreflectividad). Hay que tener en cuenta que los vasos retinianos producen una alta reflexión, así como un efecto pantalla sobre los tejidos subyacentes ⁽¹⁷³⁾ (178) il. 10.

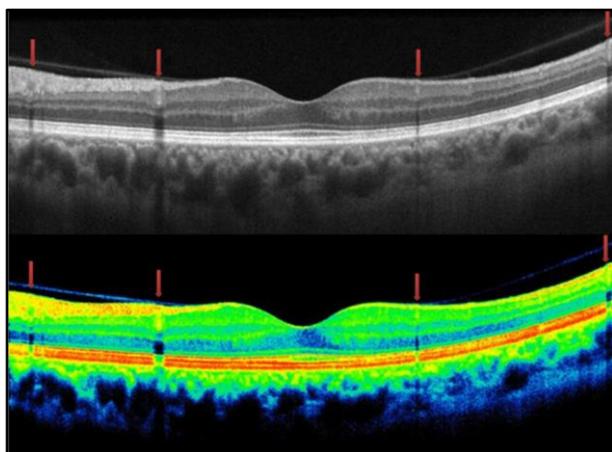


Ilustración 10. Efecto pantalla de los vasos sanguíneos en imagen tomográfica de la retina a nivel macular.

2.4.2.5. Correspondencia con el tejido retiniano y patrón de reflectividad normal

En la imagen de la retina obtenida con la OCT se distinguen líneas horizontales de distinta reflectividad, sin embargo, su espesor no es proporcional al encontrado en los cortes histológicos, ya que al contrario de lo que ocurre con la histología, en la que las capas de la retina se tiñen según sus componentes estructurales, en la OCT la escala de colores se relaciona con las propiedades ópticas ⁽¹⁸⁰⁾.

Aplicando las equivalencias histológicas a la imagen tomográfica de la OCT, las zonas de alta reflectividad son la membrana limitante interna, la capa de fibras nerviosas y el complejo fotorreceptores-EPR. Las zonas intrarretinianas de baja reflectividad son la capa de células ganglionares, la capa nuclear interna y la capa nuclear externa ⁽¹⁷⁷⁾ il. 11, 12 y 13.



Ilustración 11. Zonas de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (color) ⁽¹⁷⁹⁾.

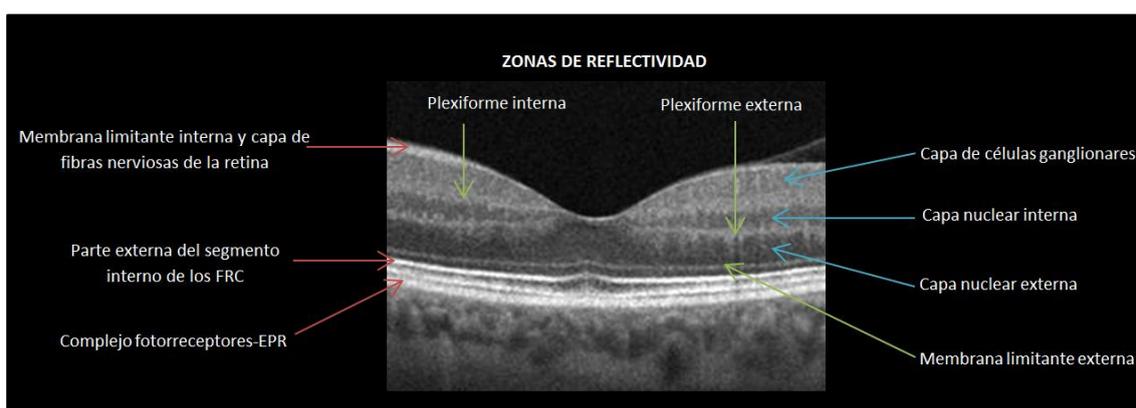


Ilustración 12. Zonas de reflectividad en imagen tomográfica de la retina a nivel macular (escala de grises) ⁽¹⁷⁹⁾.

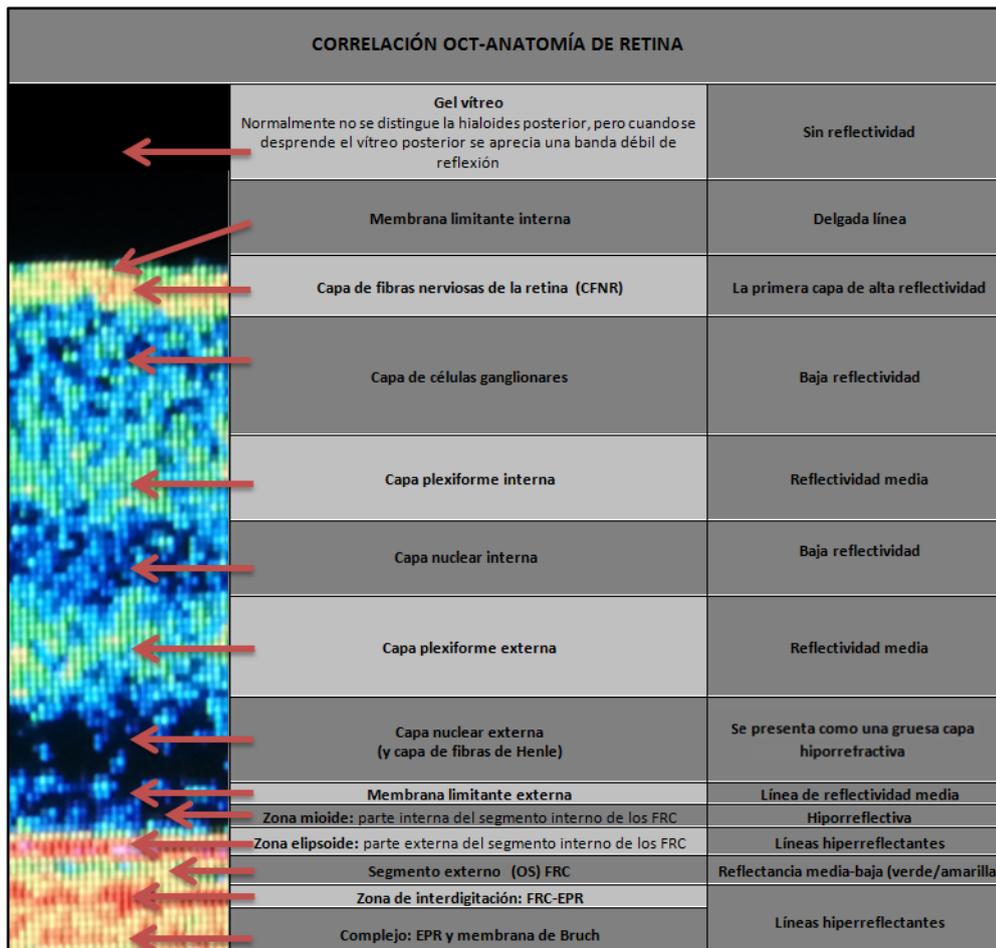


Ilustración 13. Correspondencia histológica de la OCT ^{(173) (179) (180)}.

Además de las estructuras anteriormente mencionadas, en las imágenes proporcionadas por la OCT se puede visualizar la coroides, tanto externa (capa de Haller) como interna (capa de Sattler). También es posible visualizar la esclerótica hiporreflexiva y de coloración uniforme, pero solo en casos concretos como miopía alta o si se realiza con técnicas especiales ^{(179) il. 14}.

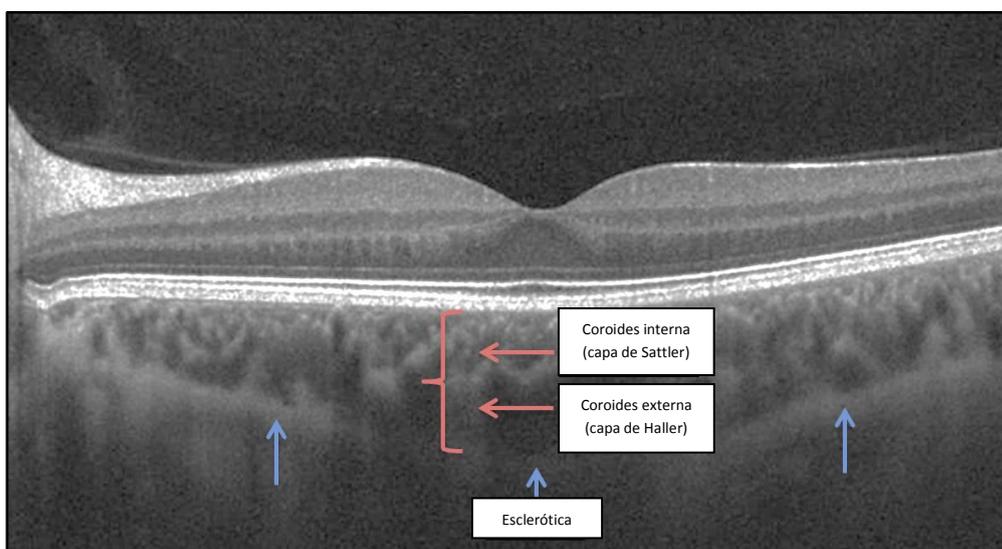


Ilustración 14. Visualización de la coroides en imagen tomográfica de la retina a nivel macular.

Los grandes vasos coroideos generan imágenes de baja reflectividad en el interior de una coroides de reflectividad media. Algunos dispositivos tienen la opción denominada *Enhanced Depth Imaging* (EDI), que permite aumentar la profundidad de la imagen capturada y obtener la máxima sensibilidad en la zona de la coroides, disminuyendo esta hacia la retina. También se pueden obtener imágenes de la coroides con la técnica *HD line raster*. La mayor nitidez de la imagen permite visualizar el borde externo de la coroides, donde comienza la esclera, y por tanto realizar medidas del grosor coroideo ^{(180) il. 15}.

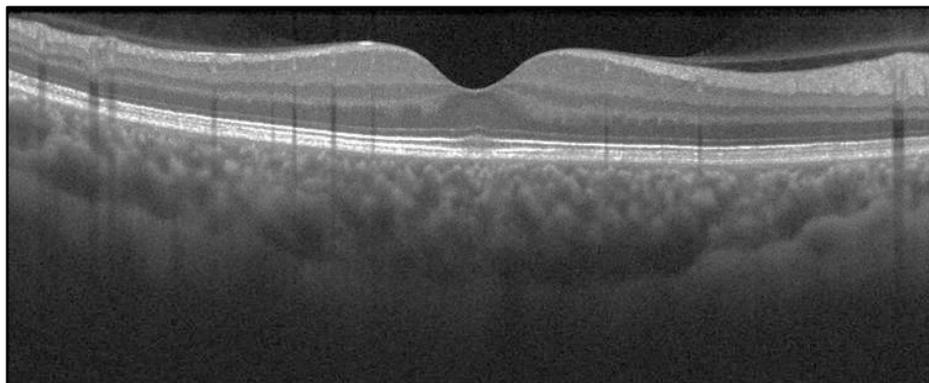


Ilustración 15. Visualización de la coroides y parte interna de la esclera.

Un problema común en los sistemas de la OCT es no disponer de un *software* especializado en la medida del grosor coroideo, por lo que este debe calcularse manualmente con el compás del aparato facilitado por el fabricante ⁽¹⁸⁰⁾.

2.4.2.6. Indicaciones y patología de la retina

La OCT es una prueba complementaria que permite el estudio de la anatomía microscópica de la retina y sus cambios patológicos, en especial del espesor y la disposición de sus capas en los planos antero-posteriores. Es una herramienta muy importante para el diagnóstico y control evolutivo de un gran número de enfermedades vitreoretinianas, especialmente de la mácula, pero también de otras entidades como el glaucoma y las enfermedades del nervio óptico ⁽¹⁷²⁾ ⁽¹⁷⁴⁾.

Las OCT actuales permiten la resolución de las imágenes en μm , reconstrucciones tridimensionales, mapas de grosor retiniano, cortes de diversas longitudes y mayor penetración, lo que facilita abrir un nuevo campo al conocimiento en la patología vítreo-retiniana y coroidea ⁽¹⁶⁴⁾.

La OCT nos ofrece la posibilidad de realizar un análisis cuantitativo de manera precisa y reproducible de los espesores y volúmenes maculares, lo que ayuda a diagnosticar precozmente alteraciones por aumento o disminución del grosor macular. También permite

realizar el estudio cualitativo de la arquitectura retiniana y sus relaciones con el vítreo, aunque es importante rastrear manualmente todo el cubo de análisis en lugar de vincular de manera exclusiva el análisis a los cortes ofrecidos automáticamente por la OCT ^{(172) (181)}.

Gracias a la OCT se puede detectar la enfermedad, evaluar la eficacia de un tratamiento, cuantificar el grosor y el volumen de la lesión, y realizar el seguimiento de la progresión de la enfermedad ⁽¹⁷⁵⁾.

2.4.2.7. Calidad de la imagen

A la hora de evaluar las imágenes de la retina obtenidas mediante OCT es importante descartar aquellas que sean defectuosas, como las truncadas, ya que pueden falsear los resultados de los análisis cuantitativos, como los mapas y las mediciones de espesor ⁽¹⁸²⁾.

Para ello es necesario detectar las imágenes con hiporreflexión generalizada y realizar un control del parpadeo y los movimientos oculares, con el fin de evitar la falta de un segmento o las ondulaciones en la imagen ⁽¹⁸²⁾.

Para el análisis cualitativo de dichas imágenes se debe conocer la semiología de la OCT. Por ello es importante tener en cuenta aquellas situaciones en las que puede producirse un aumento o disminución de la reflexión de la luz ^{(177) (182)}:

- Aumento de la reflectividad: hiperreflectividad directa (elementos fibrosos, inflamatorios, hemáticos, lipídicos o pigmentarios) o hiperreflectividad indirecta (efecto ventana).
- Disminución de la reflectividad: hiporreflectividad directa (elementos acuosos o serosos, creando cavidades quísticas o espacios edematosos) o hiporreflectividad indirecta (efecto pantalla o bloqueo).

Los artefactos en las imágenes de la OCT pueden afectar a las mediciones de espesor de volumen. Por ello, es importante obtener imágenes con la mayor calidad posible. El término *signal to noise* (SNR), que hace referencia al brillo de las imágenes de la retina comparado con el ruido de fondo, es un indicador de la calidad de la imagen. Algunas OCT valoran este parámetro de 0 a 10, siendo los valores cercanos a 10 aquellos con los que obtenemos mayor resolución y fiabilidad en el análisis de espesor y volumen proporcionado por el *software*. Valores de SNR inferiores a 6 indican baja fiabilidad ⁽¹⁷⁸⁾.

2.4.3. Fotografía de fondo ocular: retinografía y autofluorescencia

La fotografía en color de fondo de ojo o retinografía permite obtener una imagen fija, magnificada y de alta resolución del segmento posterior del globo ocular. Los retinógrafos hacen posible fotografiar con gran detalle la retina y mantener un registro digital de las imágenes para comparaciones sucesivas, proporcionando así evidencia documental y diagnóstica^{(150) (164) (183) (184)}.

Los retinógrafos pueden ser midriáticos o no midriáticos en función de la necesidad o no de dilatar la pupila para poder realizar las capturas fotográficas. En caso de ser una cámara midriática, normalmente es suficiente con la instilación de un midriático de acción corta como la tropicamida^{(164) (183)}.

La cámara de fondo nos permite estudiar el fondo de ojo en color (retinografía) y resaltar distintas estructuras con filtros (azul, verde y rojo). Muchos retinógrafos además ofrecen la posibilidad de realizar angiografías (con fluoresceína o con verde indocianina) o AF^{(164) (185)}.

2.4.3.1. Retinografía

La retinografía es la técnica básica para la documentación de las patologías del vítreo, la retina, la coroides y el nervio óptico. Una vez capturada la imagen se pueden aplicar distintas herramientas como el zoom digital, corrector de luminosidad y filtros. La utilización de los filtros permite destacar detalles de las distintas capas de la retina y la coroides y localizar las lesiones^{(183) (184) (185) il. 16}:

- El filtro azul destaca la interfase vitreoretiniana y la CFNR.
- El filtro verde resalta la vascularización retiniana y las alteraciones retinianas.
- El filtro rojo destaca la coroides.

La fotografía con filtros ofrece mejores resultados en blanco y negro. La fotografía monocromática es una herramienta diagnóstica de la patología de fondo de ojo complementaria a la retinografía, la angiografía fluoresceínica y la angiografía con verde indocianina⁽¹⁸⁵⁾.

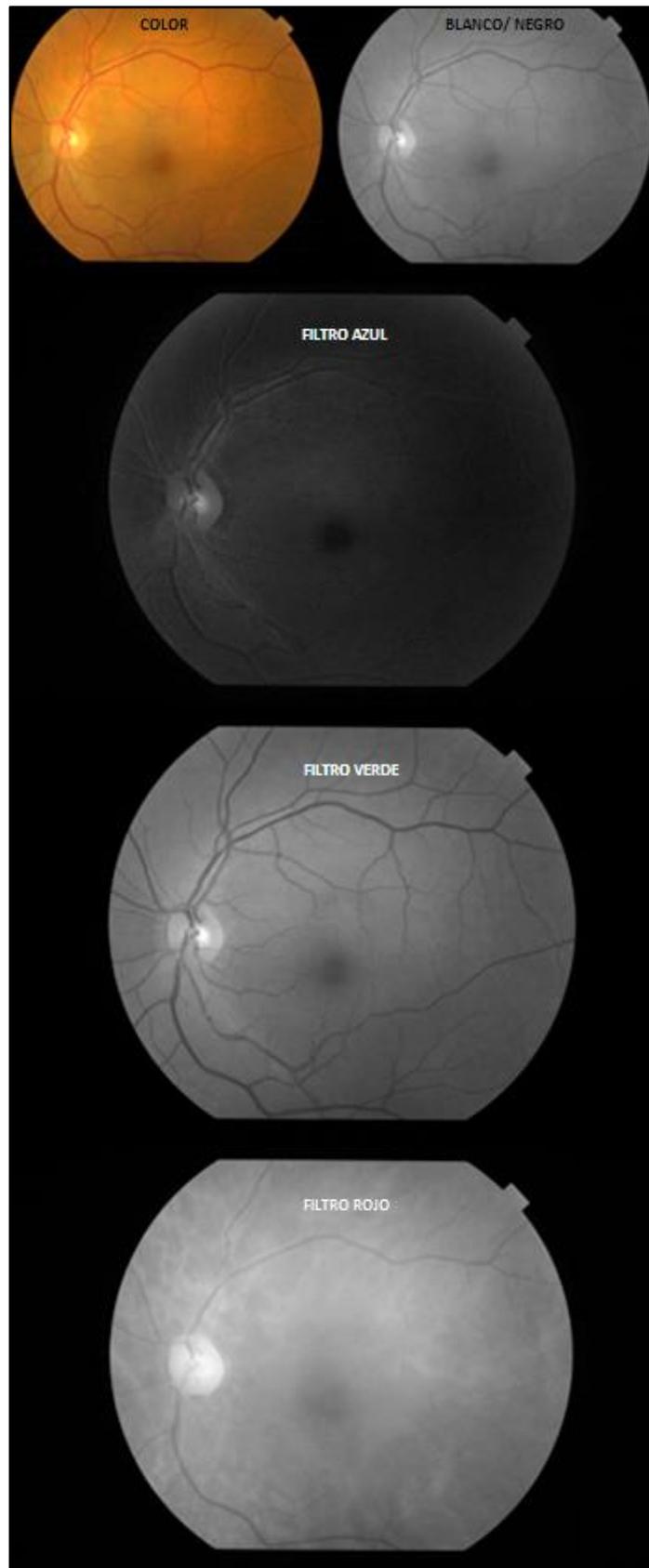


Ilustración 16. Aplicación de filtros en retinografía.

2.4.3.2. Autofluorescencia de la retina

2.4.3.2.1. Concepto

Se entiende por AF del fondo de ojo la capacidad que tiene la retina para absorber luz de una determinada longitud de onda y emitirla en una longitud de onda superior⁽¹⁸⁶⁾. Existen dos tipos de AF en el fondo de ojo⁽¹⁸⁷⁾:

- AF para las longitudes de onda corta, que es la modalidad más conocida y permite observar la distribución de la lipofuscina.
- AF para las longitudes de onda larga cercanas al infrarrojo, que permite observar la distribución de la melanina.

La AF del fondo de ojo es un método de exploración rápido y no invasivo para evaluar la función del EPR. Aporta información para el diagnóstico de múltiples enfermedades con afectación del fondo de ojo y presenta la ventaja sobre la angiografía de no requerir la inyección de contrastes intravenosos en el torrente sanguíneo del paciente. Esta técnica ha adquirido gran importancia, ya que permite obtener datos importantes de la fisiopatogenia y evolución de muchas enfermedades de la retina. En esta exposición nos referiremos a la AF de longitudes de onda corta, por ser el método utilizado en esta investigación^{(149) (186) (188)}.

2.4.3.2.2. Fisiología

Entendemos por AF para longitudes de onda corta la capacidad que tiene la retina, a través de sus fluoróforos naturales como la lipofuscina, de emitir luz en el espectro de los 500 a 750 nm al ser estimulada por luz de onda corta (470-500 nm)⁽¹⁸⁷⁾.

El principal componente autofluorescente del fondo de ojo es la lipofuscina. Es un vasto producto celular que contiene lípidos, proteínas y fluoróforos, y es consecuencia de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores por parte del EPR. Este proceso es muy eficiente, pero una minúscula fracción es químicamente incompatible para su degradación, por lo que se acumula en los lisosomas del EPR formando acúmulos de lipofuscina⁽¹⁸⁷⁾.

La visualización de la señal de AF depende de la distribución de los fluoróforos presentes en la lipofuscina, por lo que los cambios en el EPR como depósitos anómalos de lipofuscina o atrofia se traducirán en cambios en la AF. Esto nos dará información sobre el metabolismo celular en el EPR, permitiendo su valoración no solo desde un punto de vista anatómico, sino también desde un punto de vista funcional o cualitativo^{(187) (188) (189)}.

Hasta ahora únicamente se podía estudiar los depósitos de lipofuscina en el tejido retiniano por medio de exámenes histológicos. Actualmente, gracias a la AF, se pueden estudiar *in vivo* los diferentes patrones de acumulación de lipofuscina en la retina ⁽¹⁸⁹⁾.

2.4.3.2.3. Indicaciones

La AF es una técnica exploratoria sencilla, rápida, no invasiva y de fácil interpretación que parece ser especialmente útil en el diagnóstico de enfermedades con una afectación morfológica del EPR. La atrofia del EPR y los acúmulos anormales de lipofuscina están muy bien delimitados por la AF. Esta herramienta es de gran utilidad en el estudio de pacientes con patologías que involucran a la mácula y en pacientes con tratamientos crónicos con cloroquina o hidroxicloroquina, ya que se han visto cambios en la señal obtenida tanto con longitudes de onda corta como con longitudes de onda larga ^{(187) (188) (189)}.

Entre la capa de fotorreceptores y el EPR se producen multitud de fenómenos metabólicos de cuyo buen funcionamiento depende la vida de cada uno de ellos. Las imágenes de AF ofrecen información útil en aquellas enfermedades en las que la integridad del EPR ejerce un papel fundamental. El uso de la AF permite explicar la disminución de agudeza visual y monitorizar la progresión de una enfermedad de manera rápida y no invasiva. Las patologías de mayor interés para su uso son la degeneración macular asociada a la edad, la coroidopatía central serosa, los nevus y melanomas, y otras indicaciones como el *screening* de toxicidad por cloroquina, las enfermedades inflamatorias de la retina y el edema macular quístico ^{(186) (189)}.

2.4.3.2.4. Patrón de normalidad

La lipofuscina es un producto de degradación celular, pero su presencia no indica necesariamente la existencia de una patología ocular, pues también está presente en las células del EPR de un ojo normal. Su presencia es directamente proporcional al grado de actividad metabólica de cada una de las células fotorreceptoras y epiteliales. La distribución de la lipofuscina en el fondo de ojo no es homogénea y, por tanto, la distribución de la AF tampoco ^{(187) (189) il. 17}.

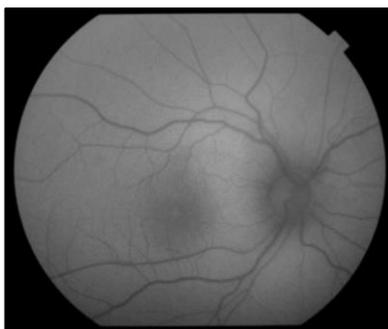


Ilustración 17. Patrón normal de autofluorescencia de la retina.

La intensidad de la señal normal de AF equivaldría aproximadamente a la mitad de la intensidad de fondo en un angiograma en el momento de mayor intensidad de paso de contraste, siendo máxima en el polo posterior y descendiendo progresivamente hacia la periferia ^{(187) (188)}.

Los pigmentos maculares luteína y zeaxantina, al ser de color amarillo, atenúan la luz azul usada para registrar la AF, y su distribución en el fondo de ojo hace que la AF sea menor en el área macular y mínima en la fóvea, descendiendo concéntricamente sobre esta ⁽¹⁸⁸⁾.

De hecho, la cantidad de lipofuscina está disminuida en la fóvea, y esto, junto con el bloqueo de la señal foveal producido tanto por los pigmentos maculares como por la melanina contenida en las células del EPR, ejerce un fenómeno de máscara para la lipofuscina, apareciendo una disminución de la señal autofluorescente de la misma y presentando una fóvea oscura ^{(187) (189)}.

Por otra parte, la cabeza del nervio óptico y los vasos retinianos carecen de AF de manera natural, por lo que aparecen oscuros: el nervio óptico, debido a la ausencia de EPR y por tanto de lipofuscina, y los grandes vasos retinianos, por el bloqueo de la señal producido por los diferentes componentes sanguíneos ^{(187) (188) (189)}.

2.4.3.2.5. Patrón de anomalía

Al igual que en la angiografía, los fenómenos anormales de AF en el fondo de ojo se clasifican en hipoautofluorescentes (señal anormalmente oscura) e hiperautofluorescentes (señal anormalmente luminosa) ⁽¹⁸⁷⁾.

Esta técnica permite detectar patrones de alteración en el EPR en base a su contenido en lipofuscina. La disfunción del EPR puede causar una acumulación de lipofuscina y un aumento de la señal. En caso de atrofia del EPR y pérdida de fotorreceptores se produce una disminución de AF ⁽¹⁶⁴⁾.

La acumulación de lipofuscina debida a un aumento de la actividad metabólica en los segmentos externos de los fotorreceptores o bien a una incapacidad del EPR para reciclar la mayor parte de los metabolitos procedentes de los fotorreceptores, se traduce en un incremento de la AF con respecto al patrón de normalidad. Por tanto, la señal aumentará en disfunciones del EPR ^{(186) (189)}.

Por otra parte, la ausencia o el descenso de la actividad metabólica, con o sin atrofia del EPR,

implica una disminución de la AF. Este descenso de la actividad metabólica se debe en la mayor parte de los casos a la degeneración o muerte de los fotorreceptores, aunque también puede estar relacionado con el cese total del reciclado retinoide. Por tanto, la señal disminuirá cuando exista pérdida o muerte de fotorreceptores^{(186) (189)}.

También hay que tener en cuenta que las porciones de la retina afectadas por hemorragias, exudados o atrofia del EPR no emiten señal lumínica de respuesta, apareciendo como áreas oscuras en la imagen del fondo⁽¹⁸⁹⁾.

2.4.3.2.6. Clasificación de los hallazgos de autofluorescencia

Para clasificar los posibles hallazgos encontrados mediante la AF de fondo de ojo disponemos de la propuesta de nomenclatura universal realizada por Prieto et al. (2008)⁽¹⁹⁰⁾. Para la descripción de AF, estos autores presentan un diagrama con una serie de apartados que ofrece una forma práctica para su descripción y clasificación: fluorescencia, intensidad, localización, tamaño y forma^{il. 18}.

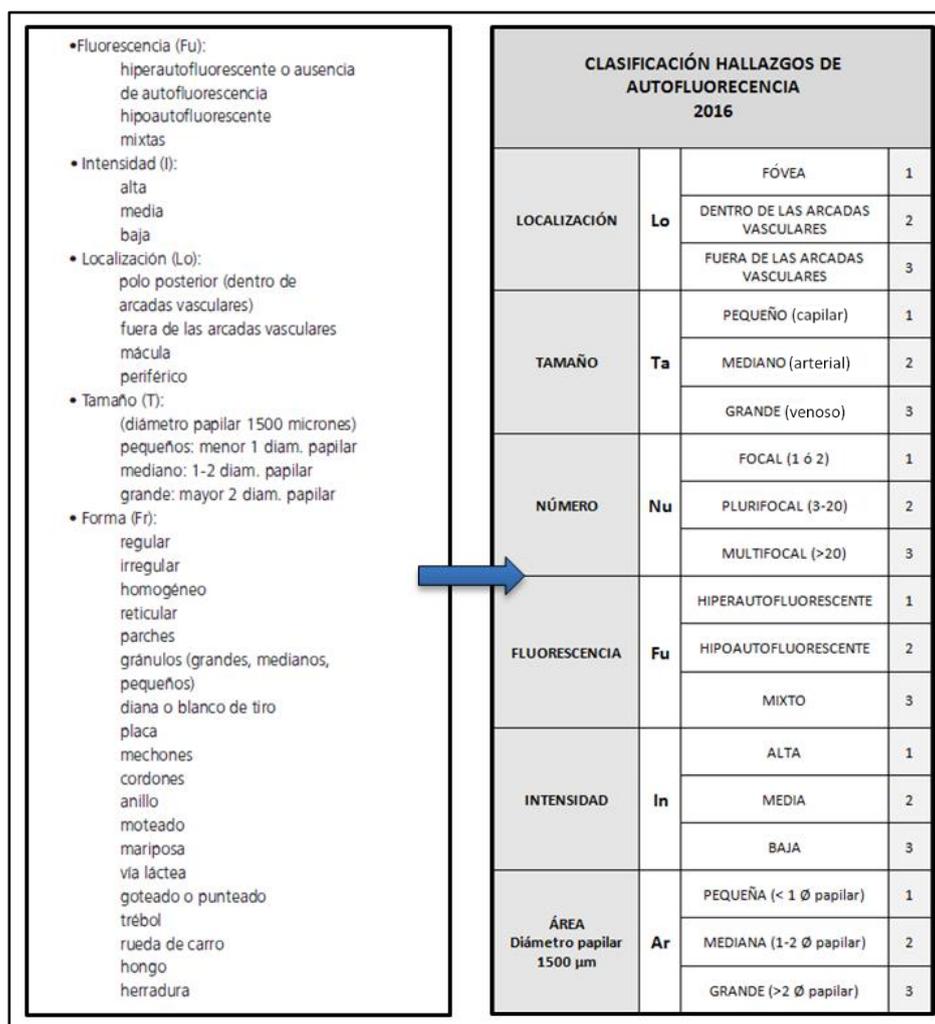


Ilustración 18. Diagrama de flujo de Prieto et al. para la descripción de la autofluorescencia de la retina (2008) y adaptación del diagrama a las características de este trabajo.

2.5. Estudios del espesor de la retina y la coroides mediante OCT

2.5.1. Estudios del espesor de la retina

A la hora de estudiar los espesores de la retina utilizando la OCT, hay que tener en cuenta varios aspectos tratados en la bibliografía. En las diversas investigaciones consultadas se hace referencia a la influencia de determinados parámetros oculares en los resultados obtenidos, tanto en el área macular, como en la cabeza del nervio óptico y/o en el espesor de la CFNR.

2.5.1.1. Espesores maculares mediante OCT

En primer lugar, la bibliografía consultada nos aporta datos acerca de la relación entre los espesores maculares obtenidos mediante OCT y determinados parámetros oculares, como la refracción ocular, la longitud axial, la edad y el sexo.

Con respecto a la refracción ocular y la longitud axial, en un estudio realizado por Luo et al. en 2006 ⁽¹⁹¹⁾, concluyeron que en los niños el aumento de la miopía axial se asociaba con un volumen y espesor macular reducidos. En la misma línea, Othman et al. en 2012 ⁽¹⁹²⁾ llegaron a la conclusión de que el grado de miopía y la elongación del globo ocular están asociados con el adelgazamiento de la mayoría de las áreas perifoveales. Por su parte, en 2010, Song et al. ⁽¹⁹³⁾ obtuvieron en adultos una correlación negativa entre los espesores maculares y la longitud axial (con variaciones regionales), pero concluyeron que el error de refracción no tenía influencia significativa en el análisis de correlación parcial.

Por el contrario, Ooto et al. en 2011 ⁽¹⁹⁴⁾ refirieron que las variaciones en el espesor de las capas maculares medidas en las imágenes de OCT no se correlacionaban con la longitud axial. Lee et al. en 2015 ⁽¹⁹⁵⁾ sugieren que el espesor macular central no se ve afectado por el poder de refracción. En un punto intermedio a los anteriores, Szigeti et al. en 2015 ⁽¹⁹⁶⁾ refieren en su estudio que el espesor total de la retina mostraba una correlación negativa moderada con la longitud axial, lo que podría deberse a la capacidad de estiramiento lateral de las capas retinianas, y sugieren que el efecto de la longitud axial debe tenerse en cuenta en futuros estudios de las capas de la retina.

En referencia a la edad y el sexo, el estudio de Song et al. en 2010 ⁽¹⁹³⁾ mostró, en sujetos normales y con variaciones regionales, espesores menores en mujeres y una disminución significativa de los espesores de la retina macular con el incremento de la edad. En la misma línea, Ooto et al. en 2011 ⁽¹⁹⁴⁾ refieren que los espesores de las capas maculares medidas en las imágenes de OCT mostraron variaciones significativas relacionadas con el sexo y la edad. En el estudio de Myers et al. en 2013 ⁽¹⁹⁷⁾ se concluye que el espesor de la retina disminuyó con la

edad en el círculo interior y el círculo exterior y que, ajustando la edad, los ojos de los hombres tenían las retinas más gruesas que los ojos de las mujeres en el subcampo central y círculo interno. Ooto et al. en 2015⁽¹⁹⁸⁾ refieren que el espesor de la retina interna disminuyó con el aumento de la edad, así como un espesor macular mayor en hombres que en mujeres .

2.5.1.2. Estudio de la cabeza del nervio óptico y/o del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares mediante OCT

En el estudio realizado por Kang et al. en 2010⁽¹⁹⁹⁾ concluyeron que la longitud axial afectaba al espesor medio de la CFNR, y también que la miopía influye en los patrones de distribución de la misma, sobre todo en miopes altos. En 2012 Yoo et al.⁽²⁰⁰⁾ refieren que el espesor de la CFNR peripapilares cambia con el incremento de la longitud axial, aunque no de forma homogénea. Por su parte, Kim et al. (2011)⁽²⁰¹⁾ refieren en sus conclusiones que la disminución de espesor en la CFNR peripapilares relacionada con la edad se atenúa en ojos largos, en comparación con los de longitud normal y corta. En un estudio realizado por Savini et al. en 2012⁽²⁰²⁾ concluyen que la longitud axial influye en las mediciones del espesor de la CFNR y en los parámetros de la cabeza del nervio óptico en sujetos sanos, y recomiendan precaución cuando se comparan los valores de medición de los ojos miopes e hipermétropes con la base de datos normativa del instrumento.

2.5.1.3. Estudios de la retina mediante OCT: reproducibilidad de las mediciones

Diferentes autores han hecho referencia a la reproducibilidad de las mediciones realizadas en la retina con diversos aparatos de la OCT.

Las publicaciones concluyen que la TD-OCT y la SD-OCT son técnicas fiables para la medición de espesores maculares, y que la SD-OCT tiene mejor repetibilidad de medición⁽²⁰³⁾. Aunque ambas técnicas demuestran una alta repetibilidad intrasesiones no se pueden usar indistintamente⁽²⁰⁴⁾, ya que los valores de Cirrus y Stratus OCT difieren y las técnicas no son intercambiables⁽²⁰⁵⁾.

En relación con la OCT Cirrus, García-Martín et al. en 2011⁽²⁰⁶⁾ concluyeron que las mediciones del espesor de la retina y de la CFNR obtenidos mediante este aparato mostraban una buena capacidad de repetición en los ojos sanos, con pocas diferencias entre las evaluaciones intra e interobservador y considerándolo un aparato válido para la medición de los parámetros de la retina y el nervio óptico en ojos normales. En otro estudio más reciente, Chung et al. (2016)⁽²⁰⁷⁾ compararon la reproducibilidad de las medidas de la SD-OCT de la CFNR y el espesor macular entre los niños y adultos. Estos autores concluyeron que la reproducibilidad de la SD-OCT en niños era excelente, aunque estadísticamente inferior a la de los adultos.

2.5.2. Estudios del espesor de la coroides

En el apartado de anatomía del aparato visual hemos visto la relevancia de evaluar la coroides debido a su importante papel en la patogénesis de muchas enfermedades del segmento posterior del ojo ⁽¹⁷¹⁾. A la hora de estudiar su estructura y función hay que tener en cuenta que el pigmento del EPR y de la coroides obstruye la visión. Por ello, la visualización mediante oftalmoscopia indirecta y angiografía fluoresceínica es difícil ⁽²⁰⁸⁾.

Hasta hace poco, la estructura de la coroides solo podía ser evaluada mediante angiografía con verde de indocianina, flujometría láser Doppler y ultrasonidos. Aunque estas técnicas son útiles para determinar las anomalías de los vasos o cambios en el flujo sanguíneo de la coroides, no permiten realizar una medición precisa del grosor coroideo. De hecho, la angiografía con verde de indocianina permite la visualización de la perfusión de los vasos coroideos pero no proporciona una evaluación anatómica y cuantitativa tridimensional ^{(157) (159) (208)}.

La OCT es un método de ayuda diagnóstica que permite obtener imágenes de la retina de alta resolución. Sin embargo, el examen morfológico de la coroides mediante esta herramienta no era posible debido a la limitada profundidad de penetración inherente al diseño de instrumentos de OCT ^{(171) (209)}.

Los avances tecnológicos han permitido mejoras en los equipos de tomografía óptica, de manera que en la actualidad es posible no solo visualizar la retina sino también la coroides, obteniendo de una forma fiable imágenes de su estructura y haciendo posible su examen morfológico. Esto permite describir las características y el grosor de la coroides ^{(171) (209)}.

La OCT es un instrumento eficaz para la evaluación no invasiva de la coroides y también para detectar cambios en estados patológicos. Se ha convertido en una herramienta valiosa para el diagnóstico y manejo de la enfermedad coriorretiniana y es probable que en el futuro mejore nuestra comprensión acerca de algunas enfermedades oftalmológicas ^{(159) (210) (211)}.

2.5.2.1. La OCT y el estudio del espesor coroideo

Como hemos visto en el recuerdo anatómico de la coroides, la OCT se utiliza actualmente, no solo para estudiar la retina y el nervio óptico, sino también la anatomía coroidea, ya que permite visualizar en vivo dichas estructuras y realizar estudios cuantitativos de su espesor.

En la bibliografía disponible podemos observar multitud de estudios realizados con distintos aparatos de OCT, que utilizan diversos protocolos de estudio y distintas metodologías para medir el EC, tanto en población sana como en determinadas patologías oculares o generales.

A continuación se presentan los aspectos más relevantes acerca de algunos de los estudios coroideos realizados con OCT de interés para la presente tesis doctoral.

2.5.2.2. Población diana y objetivos de los estudios coroideos

Los estudios de EC consultados pueden dividirse en tres grupos en función de la población examinada: población saludable, población con patologías oculares y población con patologías generales. A continuación se realiza un breve repaso mostrando algunos ejemplos de estas investigaciones en función del grupo de población y el objetivo de estudio.

2.5.2.2.1. Población diana: personas sanas

Los estudios que utilizan como población diana personas sanas tienen objetivos tan diversos como estudiar y/o comparar nuevos métodos o avances tomográficos en la medición del EC ^{(212) (213) (214) (215) (216) (217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226)}, estudiar la fiabilidad y repetibilidad de las mediciones de EC ^{(209) (210) (227) (228) (229) (230) (231)}, conocer las características topográficas de la coroides ^{(211) (232)}, crear una base de datos normativa del EC en población adulta ^{(157) (233) (234)} o población infantil ^{(235) (236)}, evaluar la influencia del consumo de café ^{(237) (238) (239)} o de tabaco ^{(240) (241) (242) (243)} o estudiar las variaciones diurnas del EC ^{(244) (245) (246) (247) (248) (249)}.

Otros estudios analizan las variaciones del EC en relación con el embarazo ⁽²⁵⁰⁾, ciclo menstrual ⁽²⁵¹⁾, fenómenos fisiológicos como la acomodación ^{(252) (253)}, parámetros biométricos o refractivos del globo ocular y otras características como sexo, edad u origen étnico ^{(160) (208) (254) (255) (256) (257) (258) (259) (260)}.

2.5.2.2.2. Población diana: patologías oculares

Las investigaciones sobre el EC que tienen como población de estudio a sujetos con patologías oculares se centran en entidades como la inflamación ocular⁽²⁶¹⁾, uveítis⁽²⁶²⁾, enfermedades coriorretinales^{(171) (263) (264)}, retinopatía diabética^{(265) (266)}, degeneración macular asociada a la edad⁽²⁶⁷⁾, glaucoma⁽²⁶⁸⁾ y oclusiones venosas de la retina⁽²⁶⁹⁾. También encontramos en la bibliografía estudios del EC relacionados con la administración intravítrea de medicamentos^{(270) (271) (272)}.

2.5.2.2.3. Población diana: patologías generales

Los estudios de población con patologías generales analizan el EC en contextos como diabetes⁽²⁷³⁾, obesidad^{(274) (275)}, espondilitis anquilosante⁽²⁷⁶⁾, migraña^{(277) (278) (279) (280) (281)}, tratamiento con hemodiálisis⁽²⁸²⁾, artritis reumatoide⁽²⁸³⁾, hipertensión arterial sistémica⁽²⁸⁴⁾, lupus eritematoso sistémico⁽²⁸⁵⁾, síndrome de apnea del sueño⁽²⁸⁶⁾, hipotiroidismo⁽²⁸⁷⁾ o psoriasis⁽²⁸⁸⁾.

2.5.2.2.4. Población diana: otros

También existen estudios que evalúan la afectación del EC en situaciones de tratamiento farmacológico para patologías generales, como el uso de altas dosis de corticoesteroides⁽²⁸⁹⁾ o los efectos tópicos de agentes antimuscarínicos⁽²⁹⁰⁾. Otros estudios valoran los cambios del EC en condiciones externas, cuantificando el impacto de grandes altitudes sobre el grosor de la coroides⁽²⁹¹⁾.

Estos son solo algunos ejemplos de los estudios disponibles en la bibliografía. Es importante subrayar que muchos de ellos, en función de su objetivo y diseño, aportan información que permite su clasificación de forma simultánea en varios de los apartados ya vistos. Teniendo en cuenta este hecho, y sin restar valor a los estudios, hemos clasificado cada uno de ellos en un solo apartado en función del aspecto más importante que queríamos destacar, permitiendo así comprender con ejemplos, no solo la importancia de la OCT para el estudio de la coroides, sino también sus múltiples aplicaciones presentes y futuras.

De los estudios consultados, independientemente de la población diana, nos interesan fundamentalmente dos aspectos: la metodología utilizada para realizar la medición del EC y los aspectos a tener en cuenta a la hora de realizar estudios del EC.

2.5.2.3. Metodología para medir el espesor coroideo

La metodología aplicada para el estudio del EC podemos resumirla en dos técnicas: la segmentación manual de la coroides y la medición manual de puntos de EC. Excluimos de este apartado la segmentación automática de la coroides debido a que la OCT utilizada para este estudio no dispone de dicha opción.

Antes de proceder a explicar ambas metodologías, conviene definir y conceptualizar los parámetros utilizados en los diversos estudios y que van a ser aplicados en esta investigación:

- Longitud axial: es la distancia desde la superficie anterior de la córnea al EPR ⁽²⁴⁸⁾.
- Espesor/grosor de la retina: se define como la distancia vertical entre la membrana limitante interna y el EPR ^{(227) (248)}.
- Espesor/grosor de la coroides: se define como la distancia vertical entre el borde o límite exterior del EPR y la frontera, borde o superficie interna de la esclera ^{(171) (209) (211) (250) (256) (263) (264) (292)}. A esta última también se la define como límite, unión o interfaz coroides-esclera ^{(157) (215) (216) (218) (222) (236) (241) (244) (262) (265) (277)}.
- Espesor coroideo subfoveal (ECSF): es el EC medido perpendicularmente a nivel subfoveal ⁽²²⁸⁾.

2.5.2.3.1. Segmentación manual de la coroides

Los aparatos de OCT disponen de protocolos de adquisición que permiten visualizar el espesor de la retina en el área macular y, que de forma automática, realizan los cálculos de espesor de dicha zona tanto globalmente como por sectores siguiendo el patrón de la cartilla ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy*). Esta metodología para medir el espesor de la coroides ha sido utilizada en diversos estudios ^{(208) (213) (214) (229) (232) (255) (268) (273) (293)}.

En aquellos casos en que el operador/ investigador desee conocer el EC, es posible, en función del aparato que se esté utilizando, realizar un protocolo de adquisición macular para posteriormente modificar las líneas de segmentación que delimitan la retina y trasladarlas a la coroides. En este caso, el aparato realizará nuevamente los cálculos del área total y de los sectores correspondientes, pero centrándose en la coroides.

Para realizar la modificación de las líneas y obtener la segmentación del espacio coroideo junto con los cálculos de espesor, el protocolo es el siguiente ⁽²⁵⁵⁾:

- En primer lugar, la parte inferior de la línea de segmentación (línea externa), dibujada automáticamente en el borde inferior del EPR, tiene que trasladarse a la unión coroides-esclera.
- A continuación, la parte superior de la línea de segmentación (línea interna), originalmente correspondiente a la membrana limitante interna, ha de moverse hasta el borde inferior del EPR.

Con ello conseguimos que las líneas de referencia del límite de la retina (membrana limitante interna-EPR) se ajusten a los límites de la coroides (de EPR a unión coroides/esclera) en cada una de las líneas estudiadas, permitiendo así delimitar la frontera interior y exterior de la coroides. Gracias a esto, el programa integrado en la OCT nos proporciona de forma automática el mapa topográfico de espesor y volumen coroideo en el área macular, siguiendo el diseño de la cartilla ETDRS ^{(214) (268)}.

2.5.2.3.2. Medición manual de puntos de espesor coroideo

En el caso de que el operador/ investigador descarte la segmentación manual de la coroides o esta no sea viable y se opte por el estudio del EC mediante la medición manual de puntos de espesor, la bibliografía recoge distintas metodologías.

Para calcular el espesor de esta estructura muchos estudios están basados en la medición y análisis de una única línea tomográfica de alta definición, aunque contaran con más líneas de adquisición. La longitud de las líneas, horizontales y centradas en fovea, varía desde 6 mm hasta 12 mm de longitud ^{(171) (209) (211) (218) (235) (241) (245) (263)}, aunque también existen estudios donde se realizan mediciones y análisis de dos líneas de adquisición perpendiculares centradas en fovea, una horizontal y otra vertical ^{(215) (265)}.

En la bibliografía consultada el número de puntos de EC medidos por línea de adquisición oscila entre 1 y 13:

- Estudios de 1 punto de EC, las mediciones se realizan solo a nivel subfoveal (ECSF) ^{(158) (171) (210)}.
- Estudios de 3 puntos de EC (ECSF + 2): con un patrón de medición a 0,75 mm temporal y nasal a la fovea ⁽²⁰⁹⁾ o a 1 mm lateral y medial a fovea ⁽²⁶⁷⁾, a 1,5 mm temporal y nasal a fovea ^{(238) (242) (251) (279) (283) (287)} o a 3 mm temporal y nasal a la fovea ⁽²⁵⁰⁾.

- Estudios de 5 puntos de EC (ECSF + 4): con un patrón de medición a 1 y 3 mm de intervalo temporal y nasal a la fóvea⁽²³⁵⁾ o a 1,5 y 3 mm en dirección nasal y temporal a la fóvea⁽²¹⁷⁾, o a 0,5 y 1,5 mm en ambas direcciones⁽²⁴⁶⁾, o a 0,5 y 1 mm en ambas direcciones⁽¹⁵⁷⁾.
- Estudios de 6 puntos de EC (ECSF + 5): se mide en la fóvea y en 5 puntos más. Las mediciones se realizan a 0,5 y 1 mm en dirección nasal a la fóvea y a 0,5, 1 y 1,5 mm temporal de la fóvea⁽²⁴¹⁾.
- Estudios de 7 puntos de EC (ECSF + 6): se realizan mediciones cada mm hasta 3 mm temporal y nasal a la fóvea⁽²⁵⁸⁾, o bien cada 0,5 mm hasta 1,5 mm temporal y nasal a la fóvea^{(277) (284) (286)}.
- Estudios de 9 puntos de EC (ECSF + 8): se obtienen 3 determinaciones en dirección nasal y 5 más en dirección temporal a la fóvea realizando mediciones cada mm⁽²¹⁸⁾.
- Estudios de 11 puntos de EC (ECSF + 10): a intervalos de 0,5 mm en dirección temporal y nasal a la fóvea, hasta 2,5 mm^{(211) (263)}.
- Estudios de 13 puntos de EC (ECSF + 12): a intervalos de 0,5 mm de una sección horizontal hasta 3 mm temporal y nasal a la fóvea^{(216) (224) (292)}.

2.5.2.4. Aspectos a tener en cuenta en los estudios de espesor coroideo

Existen otros aspectos importantes a tener en cuenta para el conocimiento y estudio anatómico del EC.

2.5.2.4.1. Variación interindividual

El EC presenta una gran variación entre individuos. Se han realizado muchos estudios de normalidad de EC, siendo los resultados obtenidos muy dispares de un estudio a otro^{(255) (263)}. Como ejemplo de esta variabilidad podemos citar el estudio de Ikuno et al. (2010) en sujetos saludables japoneses, en el que se obtuvo un rango de 80 a 641 μm a nivel de la fóvea⁽¹⁶⁰⁾.

2.5.2.4.2. Variación dentro del polo posterior

El EC no solo muestra grandes variaciones entre los individuos, sino también en diferentes ubicaciones dentro del polo posterior⁽²³²⁾, variando topográficamente en función de su localización^{(215) (259) (292)} y presentando una naturaleza asimétrica del EC en la zona macular⁽²¹³⁾. Los estudios sugieren que el EC parece más grueso en la mácula exterior y superior de los subcampos maculares de la cartilla ETDRS⁽²³²⁾, y más delgado en el exterior nasal, sin diferencias significativas entre el resto de los subcampos⁽²³²⁾. Algunos autores apuntan hacia una coroides nasal más delgada que la coroides subfoveal y temporal⁽¹⁶⁰⁾, aunque otros matizan que la coroides temporal, aun siendo más gruesa que la nasal, es más delgada que la

subfoveal⁽²¹¹⁾. Algunos autores refieren una coroides inferior más delgada que la superior⁽¹⁶⁰⁾. Es importante tener en cuenta esta asimetría, ya que puede causar un error sistemático en la medición de espesores⁽¹⁶⁰⁾.

2.5.2.4.3. Variación según el sexo

En cuanto a las diferencias por sexos, los hombres tienden a tener coroides más gruesas que las mujeres^{(198) (256) (259)}. Aunque en un estudio no se encontraron diferencias en el EC relacionadas con el sexo⁽²¹⁸⁾, otros autores han estimado que el EC en hombres puede superar en un 18 % al EC en mujeres⁽²⁵⁴⁾. Algunos estudios hacen referencia al volumen coroideo, siendo este un 7,37 % mayor en hombres que en mujeres⁽²⁰⁸⁾.

2.5.2.4.4. Variación según el estado refractivo

La hipermetropía se asocia con una coroides gruesa mientras que la miopía se relaciona con una coroides fina⁽²⁵⁴⁾, siendo esta muy delgada en miopes altos⁽²⁵⁸⁾. En un estudio realizado en población infantil, los resultados refirieron que los niños miopes tienen un EC significativamente más delgado que los niños no miopes de edad similar, sobre todo en la región foveal central⁽²⁵⁷⁾.

2.5.2.4.5. Variación diurna

Un aspecto importante a tener en cuenta en el estudio del EC es que este presenta variaciones diurnas^{(244) (246) (247) (248)}, hecho también observado en la longitud axial y la presión intraocular⁽²⁴⁸⁾. Se ha demostrado que la coroides está sujeta a cambios circadianos, presentando menor espesor a primera hora de la mañana⁽²⁶³⁾ y durante el día, mientras que por la noche su grosor es mayor⁽²⁴⁹⁾. Por ello, es importante tener en cuenta el patrón de variación diurna al evaluar el EC^{(245) (246)}.

2.5.2.4.6. Otros aspectos que pueden producir variación del EC

El tabaco causa una disminución significativa en el grosor de la coroides, lo que podría estar relacionado con la reducción del flujo sanguíneo en esta estructura después de fumar⁽²⁴¹⁾. Algunas publicaciones refieren que el tabaquismo no parece influir en el EC⁽²⁴⁰⁾, conclusiones compartidas en parte por Ulaş et al. (2014)⁽²⁴²⁾, pero matizando que fumar causa un aumento agudo significativo en el grosor de la coroides, que vuelve a niveles basales después de una hora. Un estudio reciente, publicado por Moschos et al. (2016)⁽²⁴³⁾ sugiere que el consumo de tabaco crónico (más de 25 años) parece producir una retina y una coroides más finas en comparación con las de los no fumadores.

El consumo de café también está relacionado con la disminución del EC. Algunos estudios coinciden en que beber una taza de café provoca una disminución significativa en el grosor de la coroides durante al menos las cuatro horas posteriores a su ingesta^{(237) (238)}. Otros estudios también concluyen que la cafeína provoca una disminución significativa en el EC tras la ingestión oral, y apuntan a que esta disminución podría ser el resultado de la disminución del flujo sanguíneo ocular debido a sus efectos vasoconstrictores⁽²³⁹⁾.

En el caso de mujeres embarazadas se encontró un incremento significativo en el EC en el segundo trimestre, mientras que no hubo incremento en el EC durante el primer y tercer trimestre⁽²⁵⁰⁾.

Dentro de este apartado, es interesante destacar un estudio reciente realizado por Öner et al. (2016)⁽²⁹⁰⁾ sobre el efecto del uso de los antimuscarínicos tópicos (tropicamida y ciclopentolato) sobre el EC. En este estudio concluyen que el ciclopentolato causa un significativo engrosamiento de la coroides, mientras que la tropicamida no tiene un efecto significativo sobre el EC en adultos sanos. Debido a su cotidiano uso en consultas de oftalmología, los autores refieren que el uso de tropicamida puede proporcionar resultados más fiables para la evaluación del EC en patologías oculares.

Aparte de los aspectos ya comentados hasta el momento, existen dos factores de gran importancia a tener en cuenta en el estudio de la coroides: la edad y la longitud axial del ojo.

2.5.2.4.7. Aspectos más importantes: edad y longitud axial del ojo

Como podemos observar en la bibliografía, existen investigaciones que estudian la relación entre la variable longitud axial y/o la variable edad con respecto al EC, incluyendo también algunas de estas publicaciones el error refractivo. En todas ellas se refiere que existe una correlación negativa entre la edad y la longitud axial con respecto al EC, es decir, una disminución del EC con el aumento de estas^{(198) (208) (211) (214) (232) (236) (254) (256) (259) (260) (292)}. De hecho, uno de los estudios cuantifica dichas diferencias concretando que el volumen de la coroides disminuye $0,54 \text{ mm}^3$ (7,32 %) por cada década y $0,56 \text{ mm}^3$ (7,59 %) por cada mm de longitud axial⁽²⁰⁸⁾. Por ello, es esencial que tanto la edad como la longitud axial se tengan en cuenta cuando se evalúa el espesor de la coroides⁽²¹³⁾.

La coroides es una estructura tridimensional con variaciones topográficas considerables, y posee una red vascular altamente anastomosada que se caracteriza por altas tasas de flujo sanguíneo. Tiene escasa capacidad de autorregulación y su espesor está influenciado por diversos factores^{(255) (263)}. Por tanto, el perfil de EC depende de su localización topográfica en el

área macular, y si se pretende estudiar y evaluar el grosor de esta estructura es esencial tener en cuenta el error refractivo, la longitud axial y la edad ^{(160) (213) (215)}. Estos factores son importantes en la interpretación de las mediciones del EC ⁽²⁶³⁾ y nos permitirán apreciar plenamente los efectos de la enfermedad sobre la coroides ⁽²⁵⁵⁾.

2.5.2.5. Nomenclatura

Un aspecto práctico que debemos considerar a la hora de realizar la medición de distintos puntos de EC es su correcta localización topográfica en el área estudiada. Por ello, es importante una correcta codificación que permita identificar la zona de estudio a la que pertenece el espesor obtenido y el traslado de los datos a una hoja de cálculo para su análisis estadístico. Es importante destacar que los estudios implican la mayoría de veces el análisis de dos ojos por persona, lo que añade aún más relevancia a la correcta codificación de los datos obtenidos que permitan el análisis especular de esta estructura.

Dentro de la bibliografía encontramos ejemplos de codificación en adquisiciones de una línea horizontal centrada en fóvea, asignando al espacio temporal una T y al espacio nasal una N, junto con la codificación de un número reflejo de la distancia de medición ^{(215) (218) (260) (263) (277) (284) (286)}. En caso de realizar el estudio de una línea de adquisición perpendicular (plano de 90°), al espacio superior se le asigna una S y al espacio inferior una I ⁽²¹⁵⁾.

2.5.2.6. Reproducibilidad de las mediciones de espesor coroideo

Uno de los objetivos de los estudios coroideos en población sana era evaluar la repetibilidad y/o la reproducibilidad de las mediciones de EC. Otros estudios, aun teniendo distintos objetivos, también incluían una valoración de la repetibilidad y/o reproducibilidad de las mediciones. En los estudios consultados se utilizan diferentes aparatos de OCT, distintas técnicas de adquisición de imagen y distintas metodologías de medición del EC.

En el caso de la medición por puntos de espesor, las lecturas obtenidas fueron repetibles y reproducibles ⁽²³¹⁾ o se obtuvo una fuerte correlación entre observadores ⁽²¹¹⁾. En el caso de la segmentación manual de la coroides, los resultados fueron altamente reproducibles y repetibles ⁽²²⁹⁾ o fueron significativamente idénticos entre dos observadores independientes ⁽²¹³⁾. Indistintamente de la metodología utilizada para la medición del EC, en los estudios consultados se mostró una buena, alta o excelente reproducibilidad intraobservador y/o interobservador ^{(209) (215) (230) (234) (236) (268) (294)}.

2.5.3. Conclusiones de los estudios del espesor de la retina y/o la coroides (OCT)

2.5.3.1. Conclusiones a tener en cuenta en el estudio del espesor de la retina

A la hora de estudiar el espesor macular con la OCT hay que tener en cuenta tanto la edad como el sexo de la persona, además de la longitud axial del ojo. Esta última también puede influir en las mediciones del espesor de la CFNR, sobre todo en miopes altos, donde podemos encontrar patrones de distribución de espesor de fibras diferentes. La SD-OCT es una técnica fiable para la medición de los espesores maculares y de la CFNR, con una alta reproducibilidad.

2.5.3.2. Conclusiones a tener en cuenta en el estudio del espesor de la coroides

La OCT permite, en función del aparato y la metodología utilizados, el estudio de la coroides tanto en la población saludable como en la población con patologías oculares o generales. En la bibliografía existen gran variedad de investigaciones con diversos objetivos de estudio del EC, que permiten comprender no solo la importancia de la OCT para el estudio de la coroides, sino también sus múltiples aplicaciones presentes y futuras.

Para medir el EC disponemos principalmente de dos metodologías, la segmentación manual de la coroides y la medición de puntos de espesor. En este último caso se observan metodologías que van desde la medición de un único punto de espesor, hasta 13 puntos por línea de adquisición.

Si se realiza un estudio del EC mediante el análisis de líneas individuales de adquisición tomográfica y se utiliza la metodología de medición por puntos de espesor, es importante tener en cuenta que la coroides es una estructura que presenta una considerable variación topográfica. Por tanto, considerando que el EC en el área macular puede presentar variaciones en función de la zona de estudio, es importante valorar la adquisición de más de una línea tomográfica en diferentes localizaciones de su topografía, con el fin de conseguir una representación lo más homogénea posible de su anatomía.

Dentro de los factores que pueden influir en el análisis y la interpretación de los resultados destacan dos altamente referenciados en la bibliografía: la edad y la longitud axial del ojo, con una correlación negativa entre estas variables y el EC.

Por último, remarcar que las mediciones realizadas en estudios del EC poseen una excelente correlación de los resultados intra y/o interobservador, siendo estos resultados repetibles y/o reproducibles, algunos de ellos en un alto grado.

3. MARCO METODOLÓGICO

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Planteamiento metodológico

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres y el de mayor prevalencia dentro de los procesos oncológicos. Los medicamentos sistémicos utilizados para tratar esta patología, además de los beneficios terapéuticos, también pueden producir efectos secundarios, entre ellos los oculares. Dentro de estos fármacos destaca el tamoxifeno por tres motivos:

- Es un fármaco usado con frecuencia,
- se utiliza por largos periodos de tiempo
- y puede producir afectación ocular, sobre todo del segmento posterior del ojo.

Si bien el objetivo principal del tratamiento es sobrevivir a la enfermedad, una vez superada esta, la calidad de vida se convierte en uno de los factores más importantes. Hay que tener en cuenta que el sistema visual nos permite ver y desenvolvemos en nuestro entorno, y por tanto cualquier alteración en su función va a producir una merma importante en la calidad de vida. El estudio propuesto pretendía ayudar a adquirir más conocimientos acerca de esta situación con el fin de valorar la necesidad de realizar posteriores estudios y/o protocolizar una vigilancia oftalmológica en pacientes tratadas con este fármaco.

3.1.1. Pregunta del investigador

¿Afecta el tamoxifeno a la anatomía del fondo de ojo?

3.1.2. Objetivos

Para llevar a cabo este estudio se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo principal 1

Detectar la presencia de alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

Los objetivos secundarios fueron:

- Registrar mediante retinografía alteraciones en la retina relacionadas con el uso de tamoxifeno.
- Describir mediante AF alteraciones en la retina relacionadas con el uso de tamoxifeno.
- Localizar mediante OCT alteraciones en la retina relacionadas con el uso de tamoxifeno.

Objetivo principal 2

Estudiar mediante OCT la anatomía del fondo de ojo en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

Los objetivos secundarios fueron:

- Evaluar el espesor de la CFNR a nivel peripapilar.
- Examinar el espesor de la retina a nivel macular.
- Analizar el EC a nivel macular.

3.2. Material y métodos

3.2.1. Tipo de estudio

En función de la pregunta de investigación, los objetivos planteados, los recursos materiales y el tiempo disponible, el tipo de diseño que se planteó para la realización de esta tesis fue un estudio observacional analítico de corte transversal con la presencia de un grupo control ⁽²⁹⁵⁾. Por lo tanto, la estructura de este estudio vino determinada por cuatro ejes que podemos ver en la siguiente tabla.

ESTRUCTURA DEL ESTUDIO PARA LA TESIS DOCTORAL		
EJE	TIPO	CONCEPTO
Control de la asignación de los factores de estudio	Observacional	En este estudio nos limitamos a observar el curso natural de los acontecimientos sin intervenir o manipular el factor de estudio
Finalidad del estudio	Analítica	Evaluamos una presunta asociación entre exposición y enfermedad, comparando dos grupos
Secuencia temporal	Transversal	Los datos de cada sujeto se midieron en un momento concreto del tiempo, sin seguimiento del hecho observado
Unidad de análisis	Individual	Este estudio tuvo por unidad de análisis el ojo, recogiendo los datos de cada ojo de forma individual para su comparación especular

Tabla 14. Estructura del tipo de estudio ^{(296) (297)}.

La investigación que se planteó fue del tipo mixta, tanto básica como aplicada. Con la investigación básica se pretendía aportar conocimientos teóricos sobre los efectos del tamoxifeno en el polo posterior de ojo, y con la investigación aplicada obtener información destinada a solucionar problemas prácticos, como por ejemplo valorar la aplicación de un protocolo de vigilancia oftalmológica en pacientes asintomáticos en tratamiento con tamoxifeno.

3.2.2. Sujetos de estudio

Para la realización del estudio se formaron dos grupos poblacionales: el grupo caso, con exposición al agente de interés, y el grupo de control, para poder realizar las comparaciones.

3.2.2.1. Población de estudio

La población diana de esta investigación fueron mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, independientemente de que también hubieran recibido o no tratamiento con otros ASTC.

La población accesible fueron pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno atendidas en las consultas médicas oncológicas del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (CHPC), siendo por tanto la población final de este estudio una muestra seleccionada de dicha población accesible que cumplía los criterios de selección y dio su consentimiento para participar en la investigación.

3.2.2.2. Muestra

Para que los datos obtenidos fueran representativos de la población, se realizaron los cálculos de los sujetos que debían componer la muestra extraída de la población accesible.

3.2.2.2.1. Tamaño de la muestra necesaria

La muestra necesaria fue calculada en función de los siguientes criterios:

- Prevalencia de retinotoxicidad del tamoxifeno del 5 %.
- P menor o igual a 0,05.
- Sin pérdida de muestra (todos los datos de las variables estudiadas se obtienen en un momento puntual, sin seguimiento posterior).
- Potencia del estudio igual o superior al 0,8.

Los cálculos estadísticos para estos criterios requerían de una muestra de al menos 120 ojos por grupo, es decir, 60 pacientes por grupo.

3.2.2.2.2. Tamaño de la muestra final

La muestra fue extraída de la población objeto de estudio en cantidad suficiente para ser representativa, permitiendo describir las características observadas en ella:

- La muestra final del grupo caso (tamoxifeno) fue de 74 personas, 148 ojos en total.
- La muestra final del grupo control (sin tamoxifeno ni otros ASTC) fue de 82 personas, 164 ojos en total.

Por tanto, la muestra total de estudio fue de 156 pacientes con un total de 312 ojos.

3.2.2.3. Técnica de muestreo

La técnica con la cual se obtuvo la muestra fue el muestreo voluntario (tipo de muestreo no probabilístico), tanto para el grupo caso como para el grupo control.

En el primer caso, la muestra invitada a participar estuvo compuesta por las personas atendidas en las consultas médicas oncológicas del CHPC, en función de su disponibilidad y cumplimiento de los criterios de inclusión. La muestra final participante la formaron quienes finalmente aceptaron formar parte del estudio.

En el segundo caso, la muestra final se obtuvo gracias a personas voluntarias que, cumpliendo los requisitos, decidieron participar en el estudio.

3.2.2.4. Clasificación de los grupos y criterios de selección

La asignación de los individuos a los diferentes grupos de estudio pretendió asegurar la comparabilidad de estos grupos y evitar diferencias entre las variables generales.

3.2.2.4.1. Grupo caso

Criterios de inclusión

Las características que debían reunir las personas del grupo caso fueron:

- Mujeres mayores de edad diagnosticadas de cáncer de mama (sin importar estadio ni tratamiento con otros ASTC).
- Pauta médica de tratamiento con tamoxifeno (al menos un año).
- Consentimiento para participar en el proyecto.
- No poseer ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

Las características que obligaron a no incluir a una persona como elemento del grupo caso pese a cumplir los criterios de inclusión fueron:

- Patologías oculares como degeneración macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía hipertensiva o diabética severa.
- Haber recibido tratamiento de radioterapia en la cabeza.

3.2.2.4.2. Grupo control

Criterios de inclusión

Las características que debían reunir las personas del grupo control fueron:

- Ser mujeres mayores de edad.
- No haber recibido tratamiento con tamoxifeno ni otros ASTC.
- Consentimiento para participar en el proyecto.
- No poseer ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

Las características que obligaron a no incluir a una persona como elemento del grupo control pese a cumplir los criterios de inclusión fueron:

- Patologías oculares como DMAE, retinopatía hipertensiva o diabética severa.
- Haber recibido tratamiento de radioterapia en la cabeza.
- Estar embarazada o en periodo de lactancia.

3.2.3. Instrumentos y técnicas de medida de las variables

Para llevar a cabo esta investigación se utilizaron tres instrumentos disponibles en el servicio de oftalmología de CHPC, que nos sirvieron para acercarnos al fenómeno de estudio y extraer la información de las variables de interés:

- Biómetro ocular óptico IOL Master de Carl Zeiss®.
- Tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD-OCT modelo 400 de Zeiss®.
- Cámara retiniana midriática TRC-50DX de Topcon®.

A continuación procedemos a presentar los aparatos utilizados, los protocolos de adquisición y los protocolos de análisis para obtener los datos de las variables del estudio.

3.2.3.1. Biómetro ocular óptico

Para realizar la biometría ocular óptica se utilizó el biómetro IOL Master de Carl Zeiss versión 5.4.3.0002 (*Carl Zeiss IOL Master® Advanced Technology V.5.4*) ^{il. 19}. Este instrumento permite de una manera sencilla, rápida y sin contacto directo con el ojo obtener las medidas biométricas oculares de interés.



Ilustración 19. Biómetro ocular IOL Master de Zeiss®.

Para la realización de las mediciones del ojo se siguió el siguiente protocolo:

- Calibración del aparato antes de su uso.
- Introducción del código de participación correspondiente al grupo de estudio y colocación del paciente en el aparato (mentón y frente).
- Obtención de la medida de longitud axial del ojo.
- Queratometría y profundidad de la cámara anterior (solo necesaria para detectar posible cámara anterior estrecha).

3.2.3.2. Tomografía de coherencia óptica

La OCT es una técnica de exploración que permitió obtener imágenes tomográficas de alta resolución de la retina de las participantes, tanto del área macular como de la papila óptica. El tomógrafo de coherencia óptica utilizado en este estudio fue el Cirrus HD-OCT modelo 400 de Carl Zeiss® versión 6.5.0.772 ^{il. 20}.



Ilustración 20. Cirrus HD-OCT modelo 400 de Zeiss®.

A continuación vamos a detallar el protocolo de adquisición de tomografías con la OCT así como el protocolo de análisis de las imágenes, tanto cualitativo como cuantitativo. Es importante resaltar que tanto la adquisición como el análisis de las imágenes tomográficas se apoyan en el estudio de validez interna disponible en el anexo de este trabajo (como una unidad independiente), y cuya autoría corresponde al investigador.

3.2.3.2.1. Protocolo de adquisición (OCT)

Para la realización del examen y obtención de datos de interés se siguió el siguiente protocolo:

- Introducción de los datos del estudio: código de estudio (grupo caso o control) y fecha de nacimiento.
- Colocación correcta en el aparato.
- Realización del protocolo de adquisición cubo macular (512x128).
- Realización del protocolo de adquisición de rastreo lineal HD, con una sola línea de adquisición (0 mm de separación). Con este protocolo se realizaron 4 adquisiciones con las siguientes características ^{il. 21}:
 - 1 línea de adquisición a 0° y 9 mm de longitud.
 - 1 línea de adquisición a 45° y 9 mm de longitud.
 - 1 línea de adquisición a 90° y 6 mm de longitud (en esta dirección el aparato no permite mayor longitud de la línea).
 - 1 línea de adquisición a 135° y 9 mm de longitud (debido a la dirección de lectura del tomógrafo, la línea de 135° es reconocida por el aparato como línea de 315°).
- Realización del protocolo de adquisición cubo papilar (200x200).

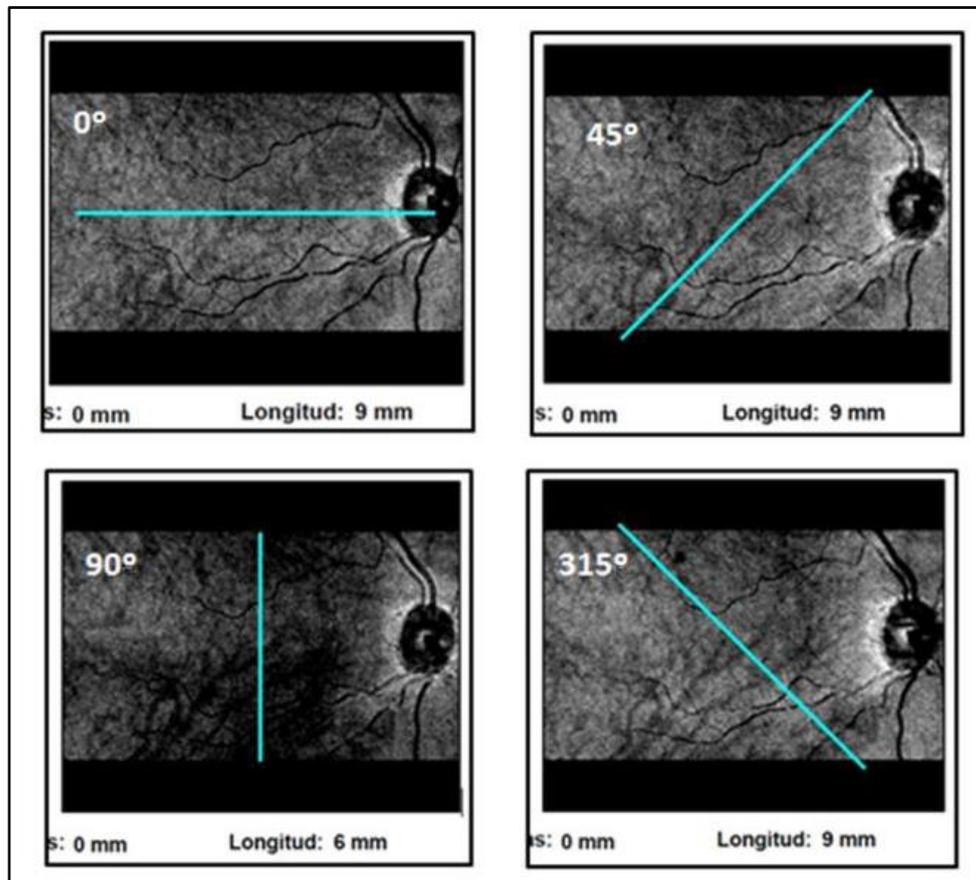


Ilustración 21. Modificación del ángulo de dirección de las líneas de adquisición tomográficas.

3.2.3.2.2. Protocolo de análisis (OCT)

Cualitativo: *HD line raster*

Para el análisis cualitativo de la retina se estudiaron las cuatro líneas tomográficas (*HD Line Raster*), tanto en su presentación a color como en blanco y negro, en búsqueda de hallazgos secundarios al uso del tamoxifeno descritos en la literatura: depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos, alteración de la línea de los fotorreceptores y/o de la línea del EPR ^{il. 22}.

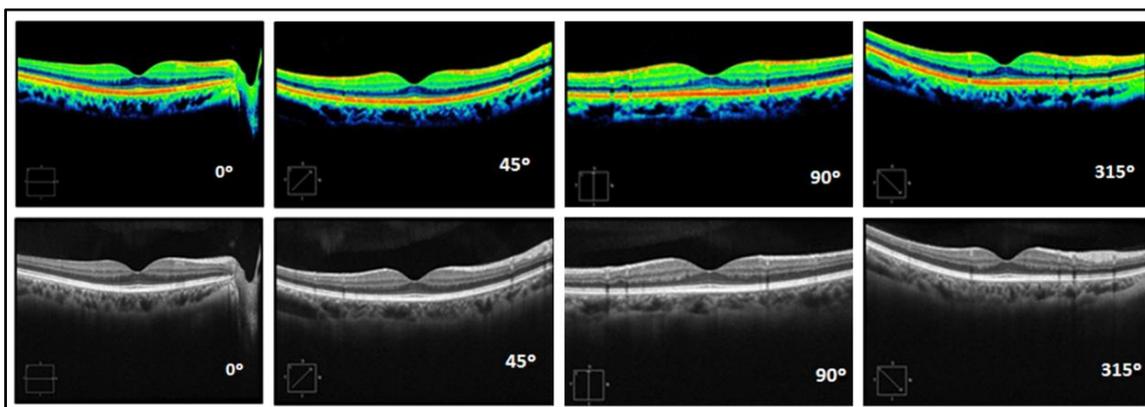


Ilustración 22. Imágenes tomográficas en función del ángulo de adquisición (en color y blanco/negro).

Cualitativo: *Macular Cube 512x128 3D visualización*

Para el análisis cualitativo de la retina también se estudió el cubo macular (*Macular Cube 512x128*) en búsqueda de los hallazgos relacionados con el uso del tamoxifeno descritos en la literatura: depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos y/o alteración de la línea del EPR. Para ello se utilizó su presentación en *3D visualization* ^{il. 23}.

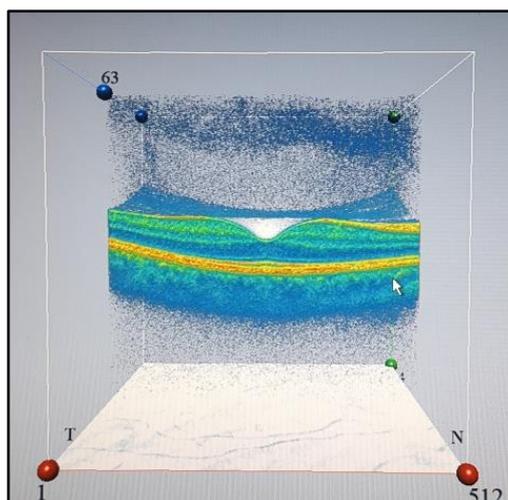


Ilustración 23. Cubo macular: 3D visualización.

Para el análisis del cubo macular en presentación 3D se observaron primero cada una de las 128 líneas (dirección inferior a superior del cubo) para posteriormente girar el cubo y estudiar las 512 líneas (dirección nasal a temporal del cubo).

Cualitativo: *Macular Cube 512x128 3D segmentación*

Debido a que en este aparato y modelo no todos los cubos maculares son viables para la segmentación manual de la coroides, se estudió cada cubo macular obtenido en la investigación para comprobar su viabilidad para la segmentación coroidea y cuantificar este hecho. La viabilidad fue definida como aquella en la que era posible visualizar la parte interna de la esclera en todas sus líneas y por tanto la modificación de las líneas de segmentación ^{il. 24}.

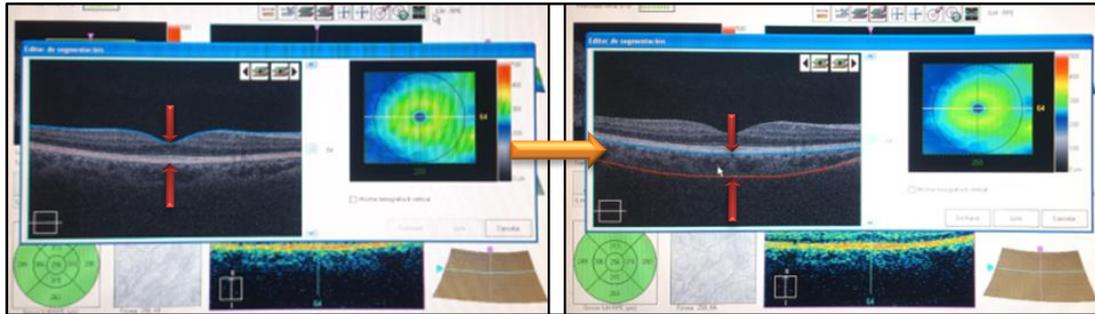


Ilustración 24. Pantalla y proceso del cambio de las líneas de segmentación.

Cuantitativo: *Macular Cube 512x128*

El análisis cuantitativo del cubo macular aportó el grosor promedio de los 9 sectores de la cartilla ETDRS así como el grosor promedio y volumen del cubo macular ^{il. 25}.

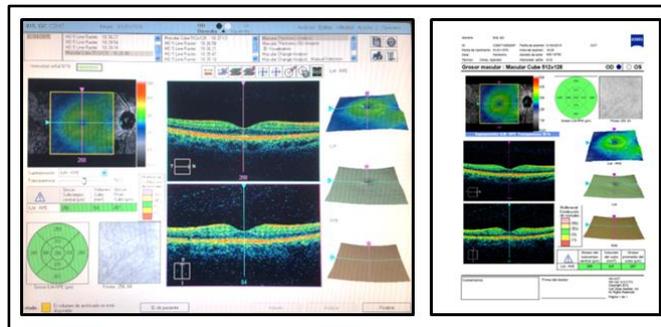


Ilustración 25. Pantalla e informe del análisis del cubo macular.

Cuantitativo: *Optic Disc Cube 200x200*

El análisis cuantitativo del cubo papilar aportó el grosor promedio de los 4 sectores y del espesor medio peripapilar (EMP) ^{il. 26}.

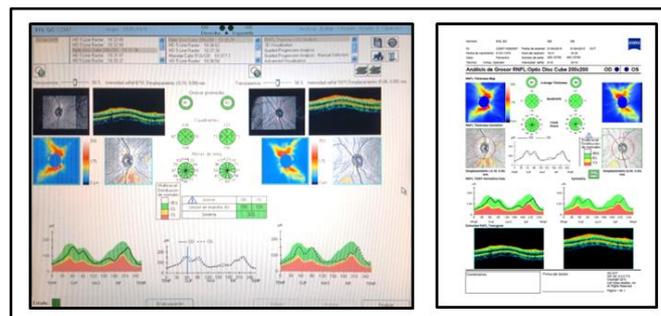


Ilustración 26. Pantalla e informe del análisis del cubo papilar.

Cuantitativo: *espesores coroideos*

El análisis cuantitativo de las cuatro líneas de adquisición centradas en foveola nos aportó los datos de EC. Para realizar dichas mediciones se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos il. 27 y 28.

- El punto de espesor 0 es el ECSF.
- Se midió cada 0,5 mm desde el ECSF hasta un total de 3 mm por lado (13 puntos de espesor por línea).
- En el caso de las líneas de 45° y 315° se amplió la medición de puntos de espesor hasta los 3,5 y 4 mm por cada lado.
- Para obtener el EC se midió de EPR hasta parte interna de esclera en vertical a la pantalla.

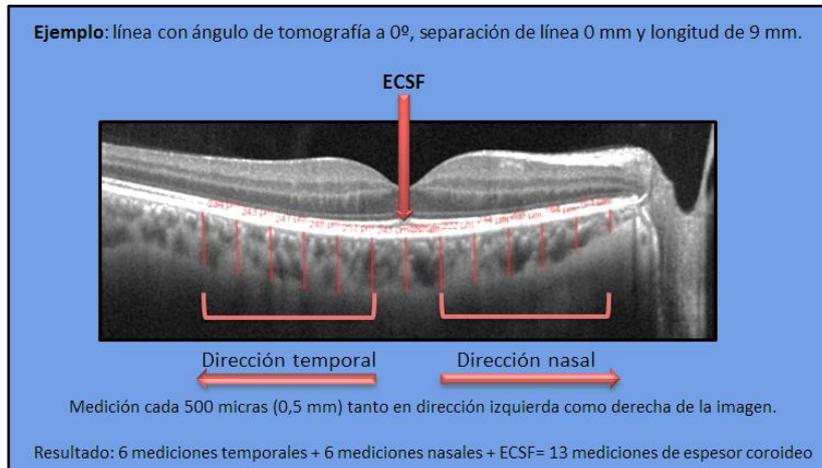


Ilustración 27. Método de medición del espesor coroideo.

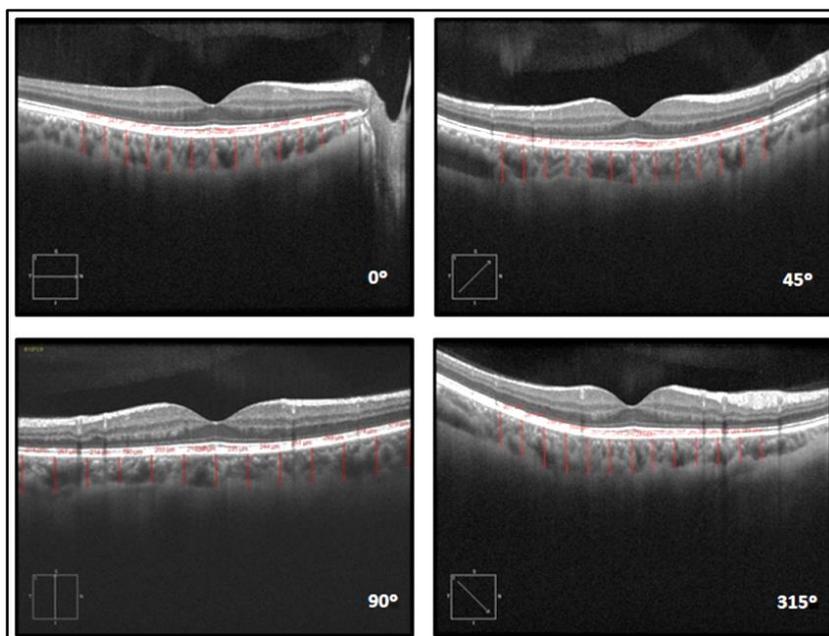


Ilustración 28. Medición del espesor coroideo en las cuatro líneas tomográficas.

3.2.3.3. Fotografía ocular

Para la fotografía de fondo de ojo se utilizó la cámara retiniana midriática TRC-50DX de Topcon®, que permitió realizar la fotografía a color de fondo de ojo (retinografía) y la AF^{il. 29}.



Ilustración 29. Cámara retiniana midriática TRC-50DX de Topcon®.

La cámara permite distintas amplitudes de campo fotográfico de 20°, 35° o 50°^{il. 30}. Para este estudio se seleccionó el ángulo más amplio disponible (50°), ya que con una única captura fotográfica centrada en fovea se obtienen en una sola imagen el disco óptico, el área macular y parte de las arcadas vasculares (arteria y vena central de la retina y sus principales ramificaciones), siendo esta la zona donde se localizan la mayoría de las lesiones retinianas de interés en patología general y para este estudio en particular.

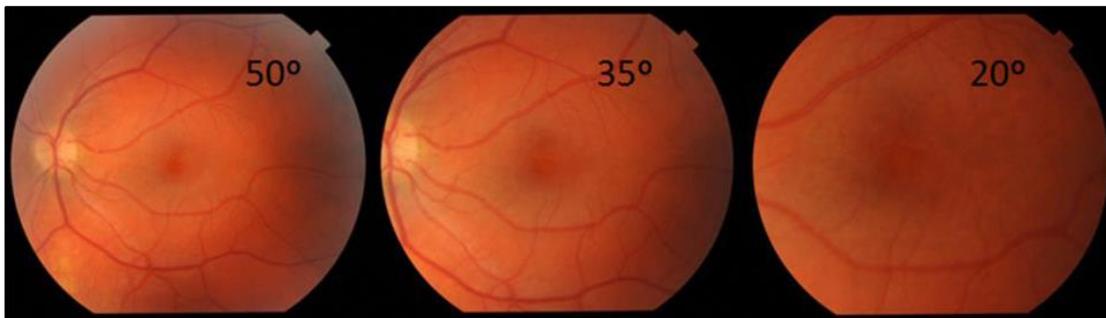


Ilustración 30. Amplitudes de campo fotográfico.

En primer lugar se realizaron las capturas de las retinografías y, posteriormente las correspondientes a las imágenes de AF, de ambos ojos y de los 50° centrados en fovea. Las fotografías se identificaron con el código de participación correspondiente y se archivaron digitalmente. En el caso de las retinografías se guardaron las imágenes tanto en su forma a color como por filtros (azul, verde y rojo)^{il. 31}.

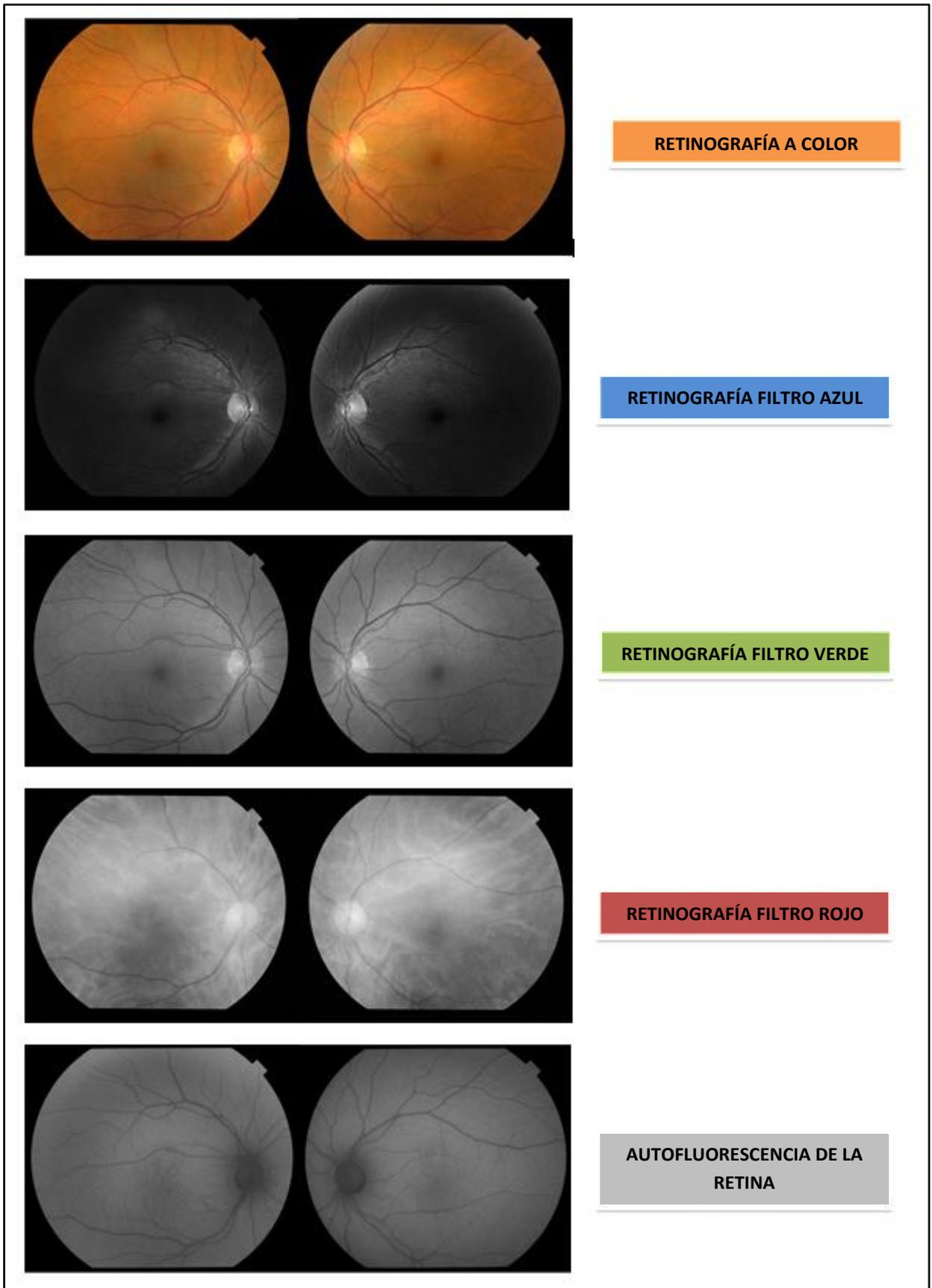


Ilustración 31. Retinografía, aplicación de filtros y autofluorescencia.

3.2.4. Metodología

3.2.4.1. Requisitos indispensables a la hora de realizar el estudio

- Los procedimientos se realizaron conforme a los principios de la declaración de Helsinki, obteniendo consentimiento firmado de las participantes en el estudio.
- Se desarrolló un estudio transversal, donde todas las participantes siguieron el mismo protocolo y condiciones de obtención de datos.
- Todos los datos fueron obtenidos por el mismo investigador, evitando así diferencias entre observadores.
- El instrumental y aparataje empleado fue el mismo para todas las participantes.

3.2.4.2. Formación de los grupos de estudio

Tras haber pasado los filtros establecidos con los criterios de inclusión y exclusión, se formaron dos grandes grupos:

- Grupo caso: mujeres en tratamiento con tamoxifeno (código GE).
- Grupo control: mujeres que nunca habían recibido tamoxifeno ni ASTC (código GC).

3.2.4.3. Aspectos importantes para el estudio

- Las personas que cumplieron los requisitos del estudio fueron incluidas en el programa para entrar en el circuito de exploración.
- Los estudios fueron realizados de lunes a viernes en el servicio de oftalmología del CHPC.
- Los estudios fueron realizados con cita concertada, intentando coincidir con las visitas médicas u otros desplazamientos con el fin de minimizar las molestias y facilitar la participación.
- Se recomendó venir acompañada y con gafas de sol, debido a los efectos secundarios de la tropicamida, avisando que esta ocasiona molestias con la exposición a la luz y visión borrosa, sobre todo de cerca.

3.2.4.4. Protocolo de exploración

El protocolo a seguir en las exploraciones oftalmológicas fue el siguiente:

- Recepción de la participante.
- Información del propósito y naturaleza de la investigación.
- Información del protocolo de actividades a seguir.
- Obtención del consentimiento para participar en el estudio.
- Anamnesis: edad, antecedentes personales, tanto oftalmológicos como oncológicos y generales.
- Asignación de código de participación para salvaguardar el anonimato y confidencialidad de datos, precisando únicamente la fecha de nacimiento para la biometría ocular óptica y la OCT.
- Realización de la medición de la longitud axial del ojo (IOL Master).
- Administración de una gota de tropicamida colirio en la superficie ocular de cada ojo, con la finalidad de obtener la dilatación pupilar necesaria para la realización de las fotografías de fondo de ojo.
- Realización de la OCT siguiendo el protocolo de adquisición.
- Una vez obtenida la dilatación pupilar, se realizaron las fotografías de fondo de ojo (retinografía y AF) según el protocolo de adquisición.
- Una vez finalizado el estudio se agradeció su participación.

3.2.5. Cronograma

EL calendario de trabajo correspondiente a la realización de los estudios para obtener los datos de las variables comenzó en febrero de 2015 y finalizó de manera oficial en enero de 2016.

3.2.6. Datos estadísticos

En este apartado vamos a describir cómo se recogieron los datos, qué variables han formado parte del estudio y cómo se ha realizado su codificación.

3.2.6.1. Protocolo de recogida de datos

El protocolo de recogida de datos fue el siguiente:

Datos de filiación de la participante

- Nombre y apellidos
- Número de historia clínica (en el caso de tener historial en el CHPC)
- Código de participación (GE000 o GC000)

Datos epidemiológicos

- Edad
- Población
- Fecha y hora del estudio

Datos de interés médico (oncológicos/ oftalmológicos)

- Tipo de cáncer de mama
- Dosis de tamoxifeno
- Antecedentes del uso de otros ASTC
- Otras enfermedades generales
- Hábitos tabáquicos
- Antecedentes oftalmológicos

Datos del estudio biométrico

- Longitud axial del ojo

Datos del estudio mediante OCT

- **Cubo macular:** grosor promedio de los 9 sectores de la cartilla EDTRS y grosor promedio y volumen del cubo macular
- **Cubo papilar:** grosor de fibras de los 4 sectores y del EMP
- **Mediciones de EC:** 13 puntos de espesor por cada una de las 4 líneas tomográficas HD de la retina y 8 puntos más de EC para el estudio del cubo coroideo. En total 57 puntos de EC (solo un punto central, la media de los 4 valores de ECSF obtenidos)
- **Datos del análisis cualitativo** del cubo macular y de las imágenes de la retina (HD *line raster*)
- Análisis del cubo macular para valorar la viabilidad de la **segmentación** coroidea
- **Intensidad de la señal** de las imágenes del cubo macular, cubo papilar y líneas HD

Datos del estudio de fotografía ocular

- Retinografía
- AF

3.2.6.2. Variables y codificación

Los datos obtenidos de la anamnesis, historia clínica, pruebas y mediciones realizadas fueron trasladados a una tabla Excel de Microsoft® para su registro y posterior análisis estadístico. Dichos datos fueron introducidos y tratados como unidades independientes, uno por cada ojo de las participantes, comparándolos de forma especular.

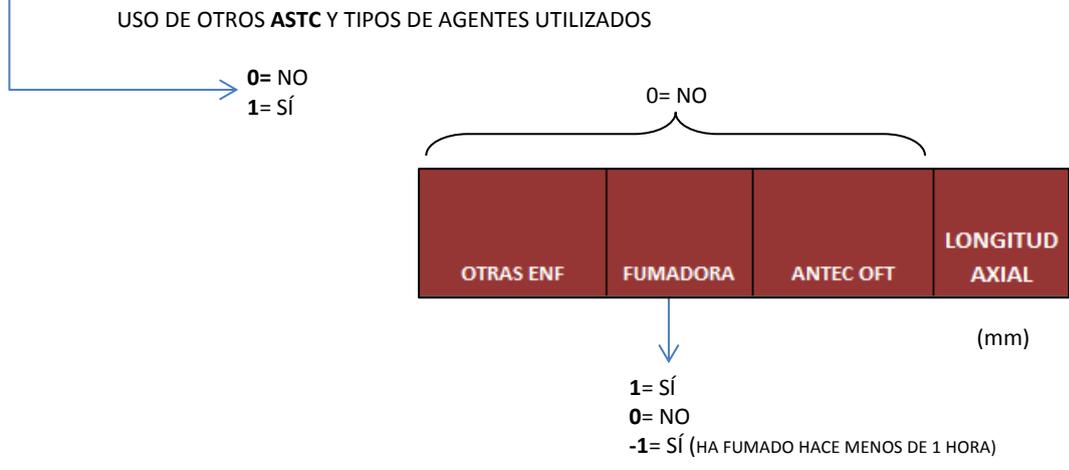
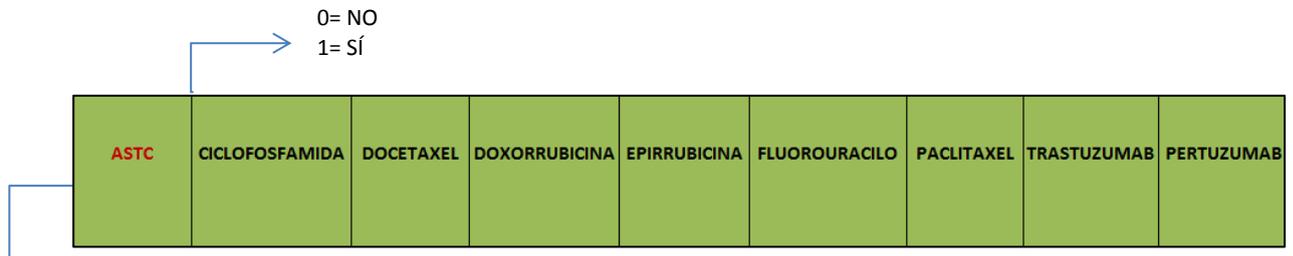
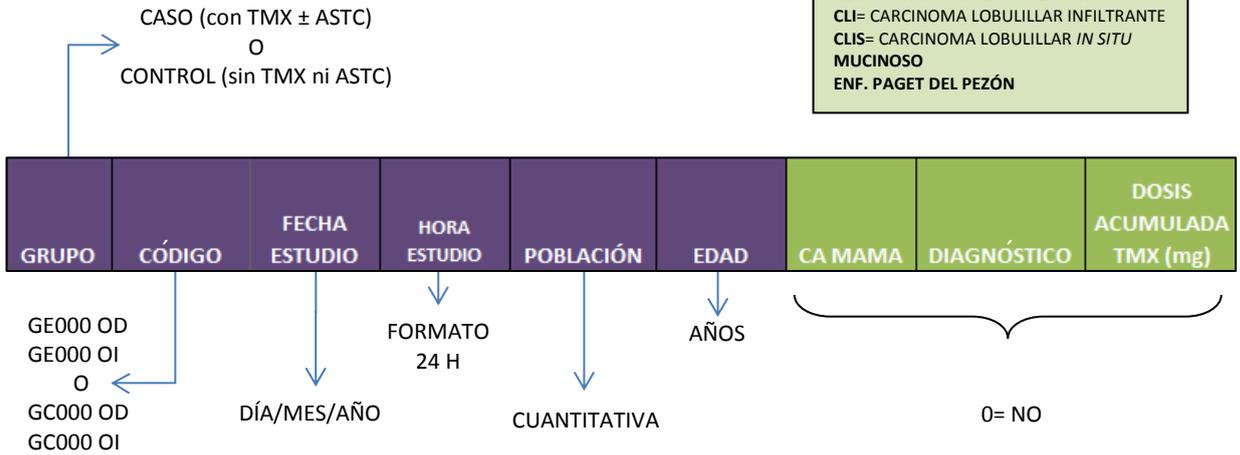
Cada unidad nos aportó una serie de variables y datos que fueron introducidos en un programa de registro, cálculo y análisis (*Microsoft Excel, Microsoft Office Professional Plus 2010*®). Los campos pertenecientes a dichos registros estuvieron compuestos por datos alfabéticos y, sobre todo, por datos numéricos. A continuación se detalla un resumen de las variables y cálculos del estudio, su codificación y composición en la tabla Excel®.

RESUMEN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	
GENERALES	
- Básicas	
- Oncológicas	
- Oftalmológicas	
RETINA	
Variables cuantitativas	
- Sectores maculares y cubo macular (grosor promedio y volumen)	
- Anillos maculares: central, interno y externo (grosor promedio)	
- Área macular: grosor promedio y volumen	
Variables cualitativas	
- Cubo macular 3D 512x128 líneas	
- 4 líneas HD: 0°, 45°, 90° Y 315°	
- Segmentación del cubo coroideo	
COROIDES	
- Puntos coroideos: 49 puntos de EC más 8 puntos extras	
- Anillos coroideos: central, interno y externo (grosor promedio)	
- Área coroidea: grosor promedio y volumen (49 puntos)	
- Cubo coroideo: grosor promedio y volumen (57 puntos)	
PAPILA ÓPTICA	
- Sectores papilares (SP): superior, inferior, nasal y temporal	
- EMP	
INTENSIDAD DE LA SEÑAL DE LAS IMÁGENES	
- Cubo macular y papilar	
- 4 líneas HD: 0°, 45°, 90° Y 315°	
FOTOGRAFÍA OCULAR	
Retinografía	
- Alteración: cristales y/o hemorragias	
- Zonas: fóvea, dentro de arcadas vasculares y/o fuera de arcadas vasculares	
AF	
- Alteración	
- Leyenda 6 variables: localización, tamaño, número, fluorescencia, intensidad y área	

CODIFICACIÓN VARIABLES GENERALES

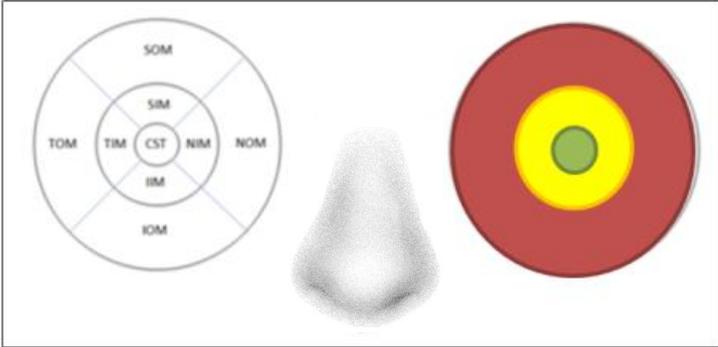
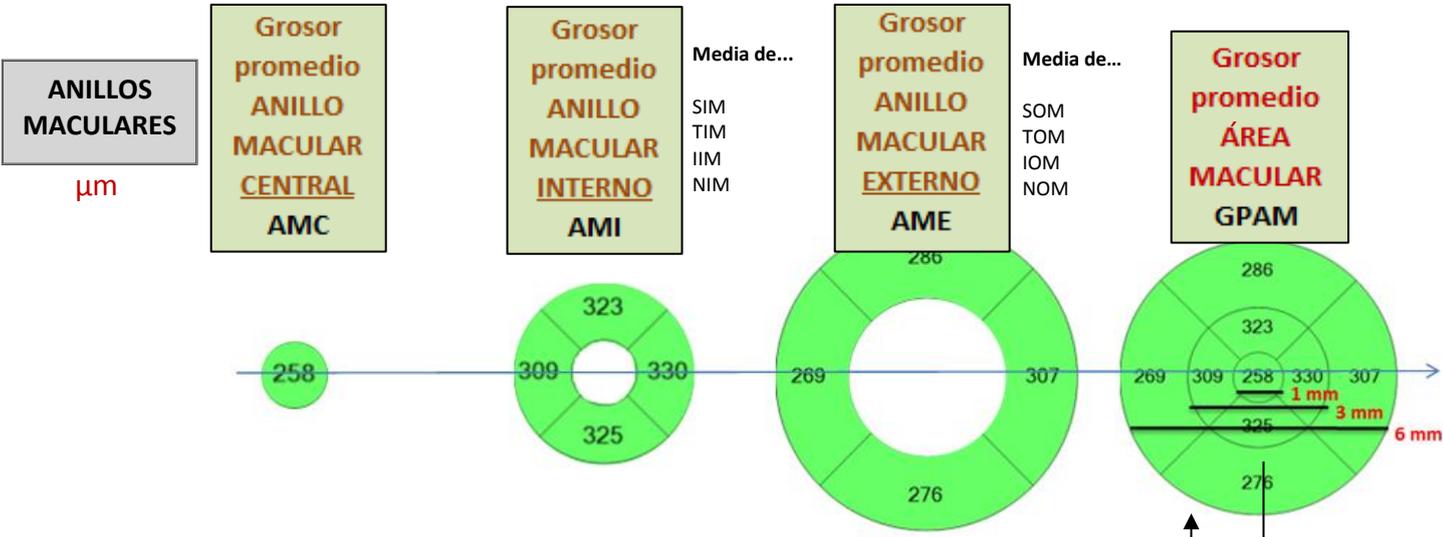
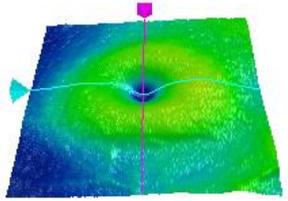
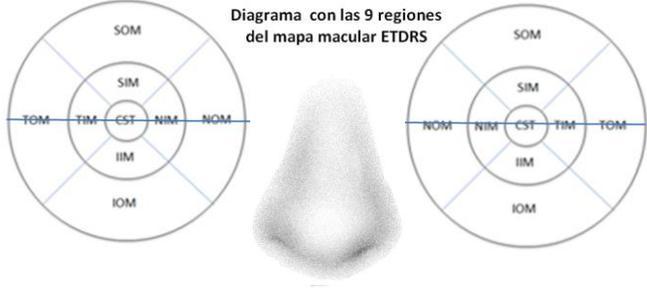
- BÁSICAS
- ONCÓLOGICAS
- OFTALMOLÓGICAS

CDI= CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE
 CDIS= CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*
 CLI= CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE
 CLIS= CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*
 MUCINOSO
 ENF. PAGET DEL PEZÓN



CODIFICACIÓN VARIABLES RETINA
Cuantitativas

SECTORES MACULARES	CST	SIM	TIM	IIM	NIM	SOM	TOM	IOM	NOM	Volumen del cubo macular (mm ³)	Grosor promedio del cubo macular (µm)
	µm										

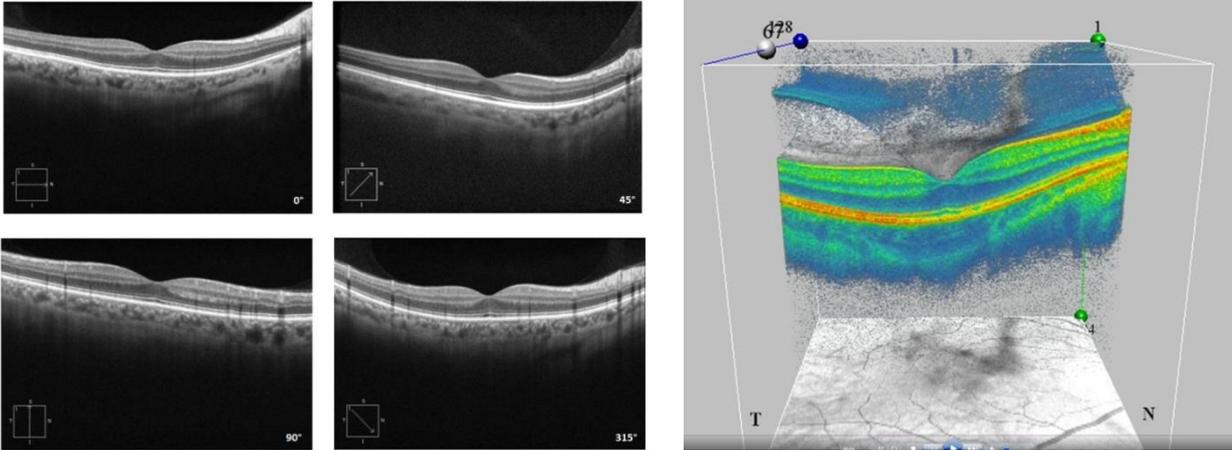


<p>ÁREA DE UN CÍRCULO</p> <p>AMC = $\pi * 0,5^2 = 0,785 \text{ mm}^2$</p> <p>AMI = $\pi * 1,5^2 = 7,068 \text{ mm}^2$</p> <p>AME = $\pi * 3^2 = 28,274 \text{ mm}^2$</p>	<p>ÁREA DEL ANILLO</p> <p>AMC X 0,785 mm²</p> <p>Anillo AMI X 6,283 mm²</p> <p>Anillo AME X 21,206 mm²</p> <p>LA SUMA TOTAL / 28,274 mm²</p>
--	---

VOLUMEN mm ³	Volumen de un círculo $\pi * 3^2 * h = x \text{ (mm}^3\text{)}$	IMPORTANTE El grosor macular en µm debe pasarse a mm	Volumen ÁREA MACULAR VAM	116
-----------------------------------	--	--	--------------------------	-----

CODIFICACIÓN VARIABLES RETINA
Cualitativas

**ANÁLISIS
CUBO Y
LINEAL**



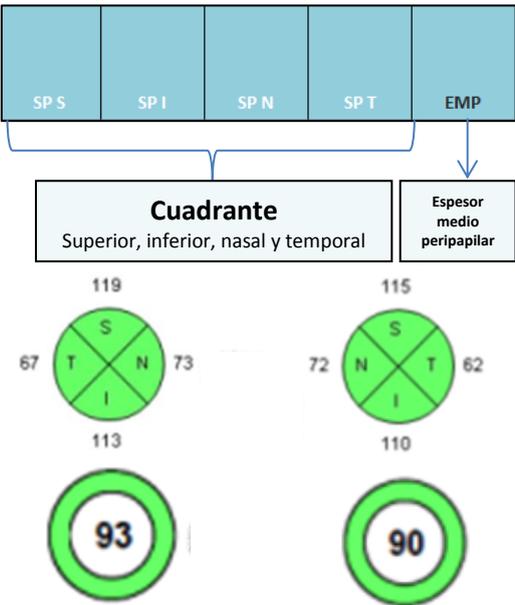
Análisis del **cubo macular 3D** y de las **4 líneas HD maculares**

- 0= negativo
- 1= cristales
- 2= quistes intrarretinianos
- 3= alteración línea fotorreceptores
- 4= alteración del EPR

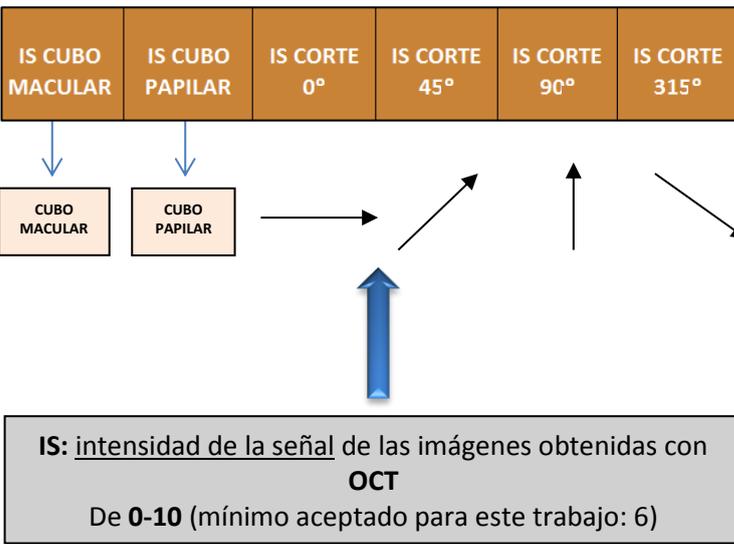
SEGMENTACIÓN

0= NO
1= SÍ

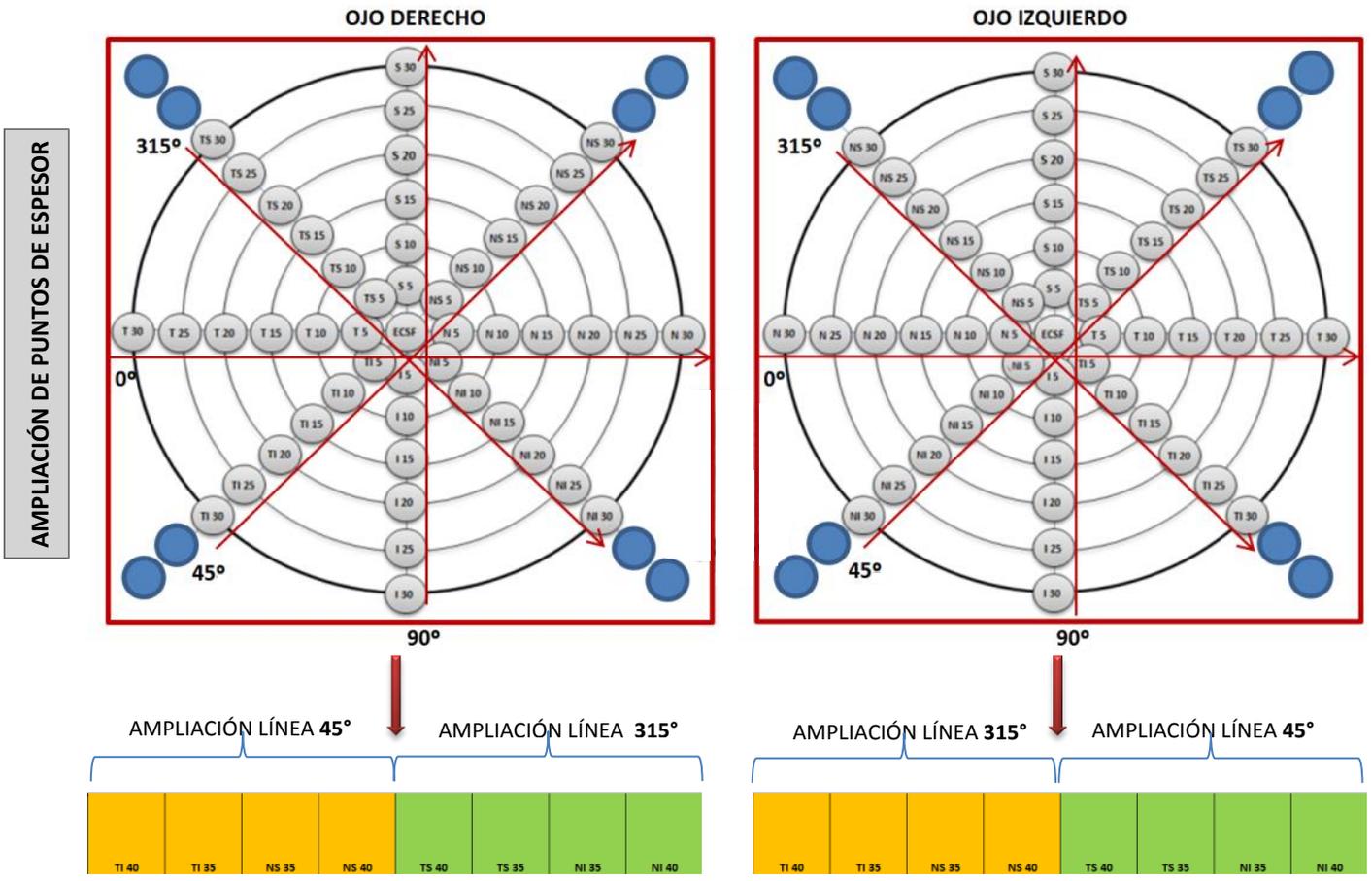
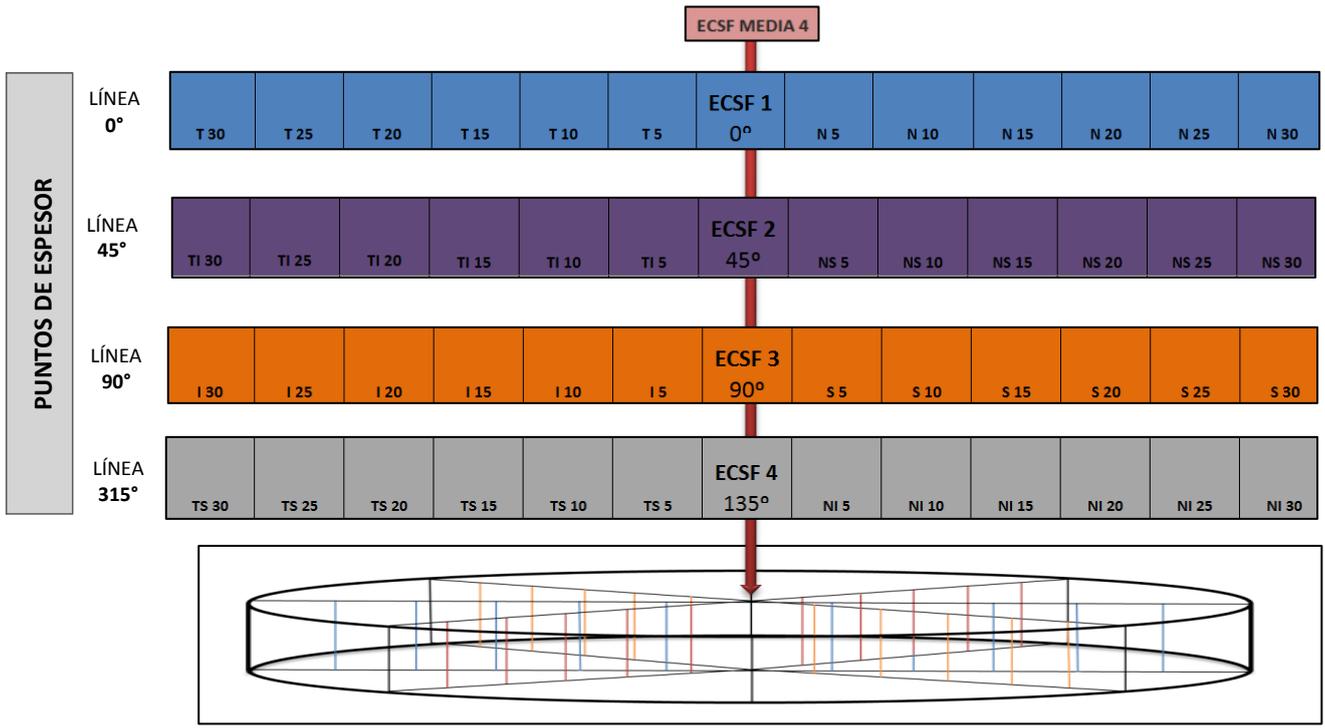
CODIFICACIÓN VARIABLES PAPILA ÓPTICA



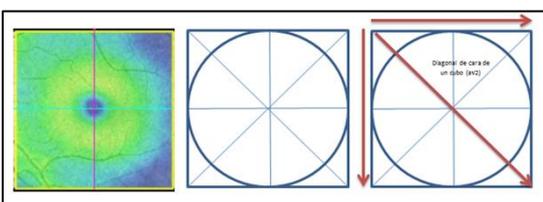
CODIFICACIÓN VARIABLES INTENSIDAD DE LA SEÑAL DE LAS IMÁGENES



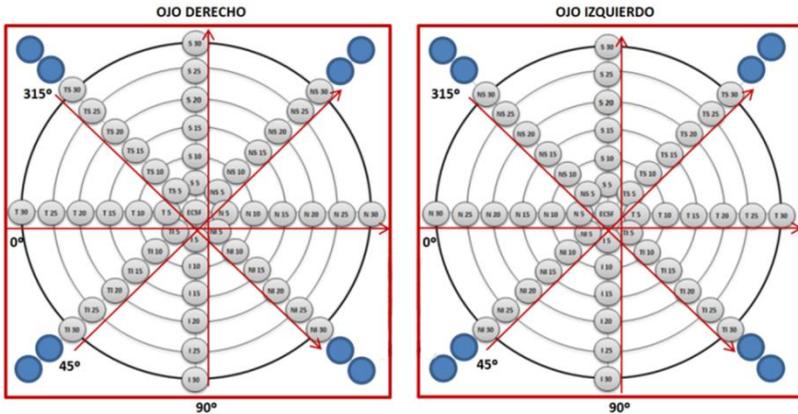
CODIFICACIÓN VARIABLES DE LA COROIDES



DIAGONAL CARA CUBO= lado del cubo x raíz cuadrada de 2



CODIFICACIÓN VARIABLES DE LA COROIDES



- ESTUDIO DE 49 PUNTOS DE ESPESOR**
- Análisis puntos individuales
 - Grosor promedio área corioidea
 - Volumen área corioidea

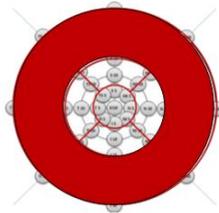
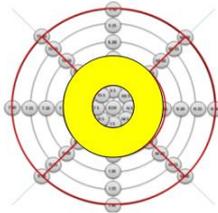
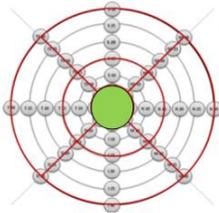
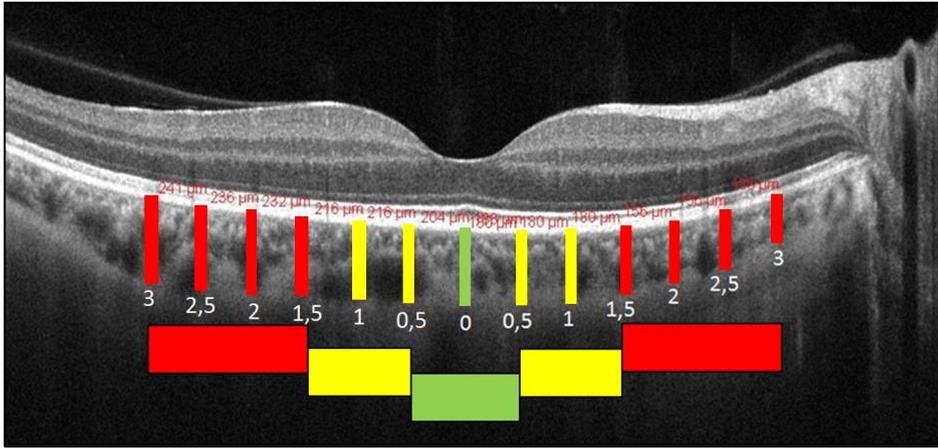
ECSF
MEDIA 4
(0°, 45°, 90° y 315°)

Grosor promedio	Volumen
ÁREA	ÁREA
COROIDEA	COROIDEA
GPAC	VAC

49 p

$\pi * 3^2 * h$

ANILLOS COROIDEOS



Grosor promedio ANILLO COROIDEO CENTRAL ACC

1 Punto

ACC: ECSF

Grosor promedio ANILLO COROIDEO INTERNO ACI

16 Puntos

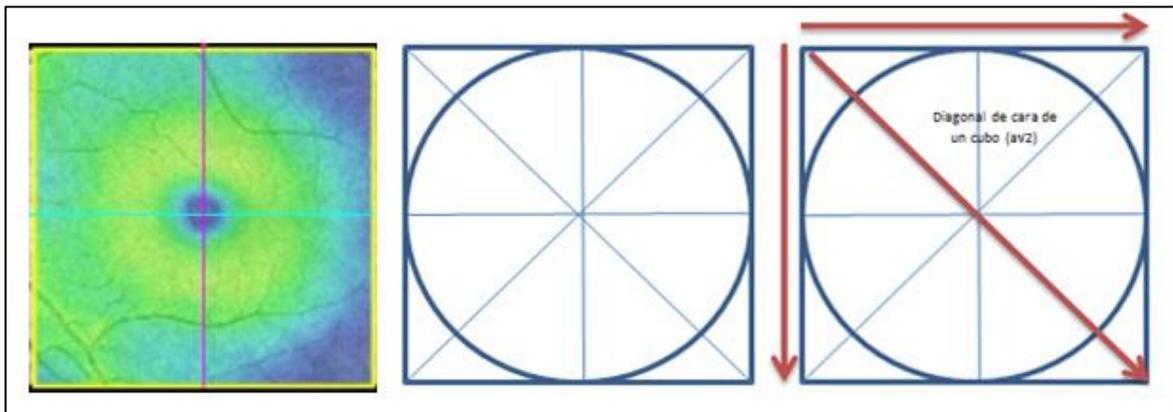
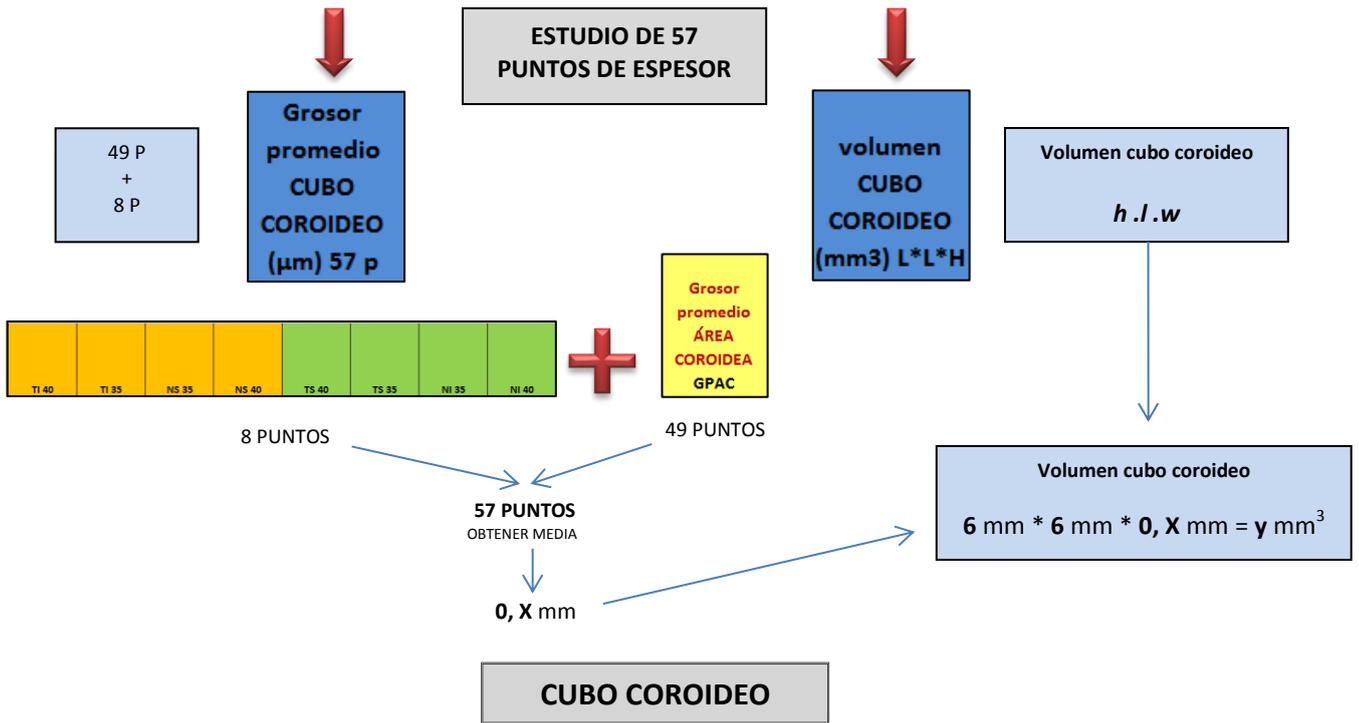
ACI:
8p a 0,5 mm
+
8p a 1 mm

Grosor promedio ANILLO COROIDEO EXTERNO ACE

32 puntos

ACE:
8p a 1,5 mm
+
8p a 2 mm
+
8p a 2,5 mm
+
8p a 3 mm

CODIFICACIÓN VARIABLES DE LA COROIDES



DIAGONAL CARA CUBO= *lado del cubo x raíz cuadrada de 2*

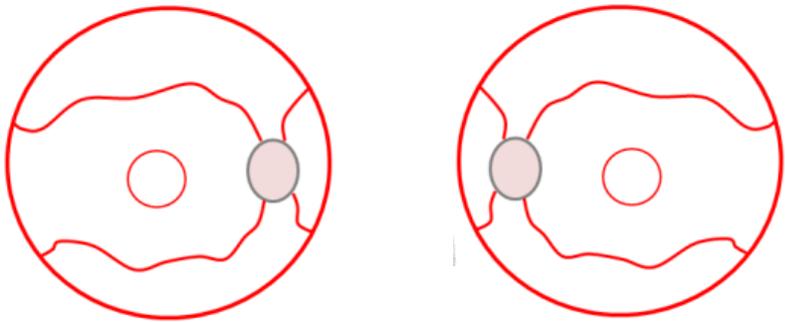
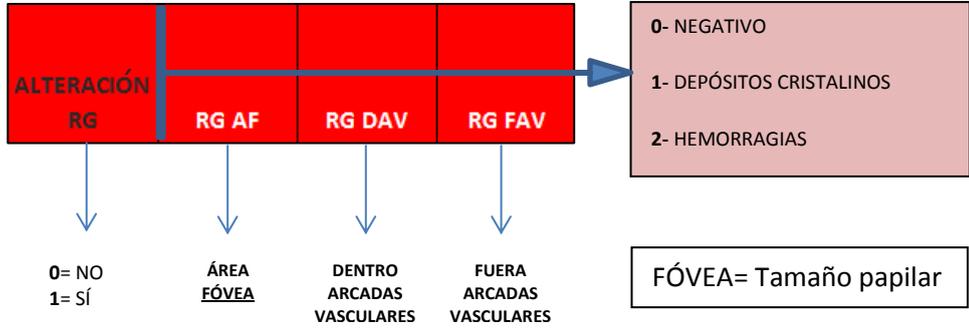
VOLUMEN DE UN CUBO= $h.l.w$

*Lado * Lado * Altura*

CODIFICACIÓN VARIABLES FOTOGRAFÍA DEL FONDO DE OJO

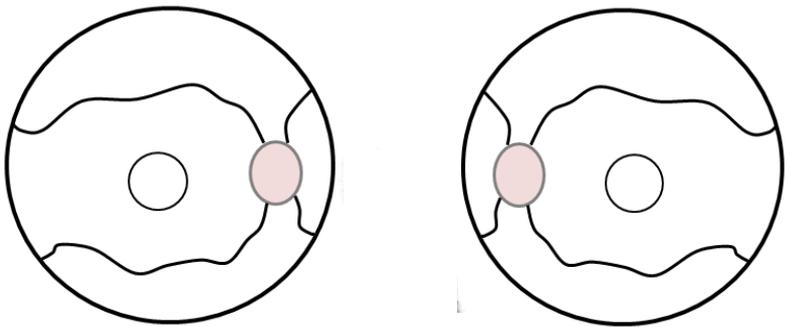
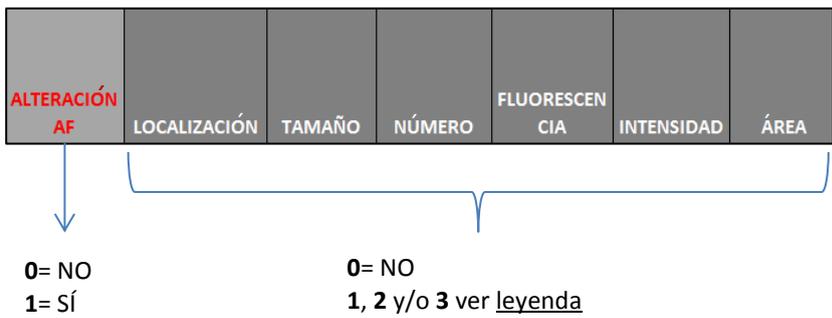
RETINOGRAFÍA

50° GRADOS CENTRALES



AUTOFLUORESCENCIA

50° GRADOS CENTRALES



CLASIFICACIÓN HALLAZGOS DE AUTOFLUORESCENCIA 2016			
LOCALIZACIÓN	Lo	FÓVEA	1
		DENTRO DE LAS ARCADAS VASCULARES	2
		FUERA DE LAS ARCADAS VASCULARES	3
TAMAÑO	Ta	PEQUEÑO (capilar)	1
		MEDIANO (arterial)	2
		GRANDE (venoso)	3
NÚMERO	Nu	FOCAL (1 ó 2)	1
		PLURIFOCAL (3-20)	2
		MULTIFOCAL (>20)	3
FLUORESCENCIA	Fu	HIPERAUTOFLUORESCENTE	1
		HIPOAUTOFLUORESCENTE	2
		MIXTO	3
INTENSIDAD	In	ALTA	1
		MEDIA	2
		BAJA	3
ÁREA Diámetro papilar 1500 µm	Ar	PEQUEÑA (< 1 Ø papilar)	1
		MEDIANA (1-2 Ø papilar)	2
		GRANDE (>2 Ø papilar)	3

3.2.7. Presupuesto económico y financiación

Para la realización de este estudio no se precisó de presupuesto económico, ya que el material necesario para su implementación ya estaba disponible en el servicio de oftalmología del CHPC y se contó con el permiso para su uso, teniendo en cuenta que las necesidades fueron:

- Biómetro ocular óptico IOL Master de Carl Zeiss® para calcular la longitud axial.
- Tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD-OCT modelo 400 de Zeiss® para el estudio del área macular y la CFNR a nivel peripapilar.
- Cámara retiniana midriática TRC-50DX de Topcon® para realizar la retinografía y la AF del fondo del ojo.
- Colirios de tropicamida y gasas.

Las participantes del estudio no recibieron ninguna contraprestación económica por su participación.

Para el análisis de datos se contrataron los servicios estadísticos a través de la Fundación del Hospital Provincial de Castellón, que se encargó de su financiación (III convocatoria de ayudas para el fomento de la formación e investigación 2016, registro CAF-16-011).

3.2.8. Consideraciones y aspectos ético-legales

El presente estudio garantizó la participación voluntaria de las personas, pudiendo estas revocar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se viera alterada la relación con su médico ni se produjera perjuicio alguno en su tratamiento.

Las participantes fueron informadas de los objetivos del estudio, el procedimiento de atención y la duración del mismo, aclarando que las pruebas realizadas no suponían ni sustituían una revisión médica oftalmológica, sino que formaban parte de un estudio observacional de una parte de la anatomía ocular.

El riesgo contemplado a la hora de realizar el estudio fue la posibilidad de que se produjese glaucoma agudo por cierre angular secundario a la dilatación pupilar, complicación poco frecuente pero posible. Para minimizar esa posibilidad se efectuaron unas comprobaciones previas a la dilatación pupilar. Se avisó de la preferencia de venir acompañadas y con gafas de sol.

Las exploraciones se realizaron en un contexto de privacidad, asegurando la confidencialidad de los datos. Las participantes del estudio fueron identificadas mediante un código y solo el

Marco metodológico

investigador/ colaboradores pudieron relacionar dichos datos con las personas y su historia clínica. Solo se transmitieron a terceros los datos que en ningún caso contenían información que pudiera identificar directamente a las participantes.

En caso de encontrarse alteraciones de las estructuras estudiadas u otros hallazgos casuales, estos fueron consultados para su valoración y posterior toma de decisiones.

El consentimiento informado se dio por escrito. Se atendieron las dudas y preguntas y se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes. El consentimiento podía ser revocado en cualquier momento, sin explicaciones y sin que por ello se derivase para ellas responsabilidad ni perjuicio alguno, pudiendo exigir la destrucción de todas las pruebas exploratorias identificables realizadas.

Las participantes no tuvieron que hacer ningún gasto durante el estudio ni recibieron pago por su participación.

Declaramos no tener conflicto de intereses.

4- RESULTADOS

4. RESULTADOS

La pregunta de investigación de la presente tesis doctoral era saber si el uso de tamoxifeno podía estar relacionado con la alteración de la anatomía del segmento posterior del ojo. Para contestar a esta pregunta y obtener conocimientos sobre la relación entre la alteración de la anatomía de fondo de ojo y el uso de tamoxifeno se plantearon dos objetivos principales: el primero era detectar mediante fotografía de fondo de ojo y OCT la presencia de las alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno. El segundo objetivo era estudiar mediante OCT la anatomía de fondo de ojo en estas mujeres.

Para ello se planteó un estudio observacional analítico de corte transversal con grupo control. Los datos fueron obtenidos una única vez tanto en el grupo caso (población en tratamiento con tamoxifeno) como en el grupo control (población sin exposición al fármaco). A este respecto las fuentes utilizadas para obtener la información necesaria para la realización del estudio fueron la anamnesis, la historia clínica y las pruebas realizadas a las participantes (retinografía, AF y sobre todo la OCT).

La unidad final de análisis y estudio fue el ojo y no la persona, por lo que todos los datos fueron tratados como unidades independientes, uno por cada ojo de las participantes, para su posterior análisis y comparación de forma especular. Los resultados obtenidos se presentan tanto de forma global como por grupos, para posteriormente realizar el análisis estadístico. En caso de realizarse la representación gráfica de los datos siguiendo el patrón ocular, se tomó como referencia el ojo derecho.

4.1. Características generales del estudio

En este primer apartado se presentan las características de la muestra total, las del grupo caso, las imágenes obtenidas y el análisis estadístico aplicado a los resultados.

4.1.1. Características de la muestra

4.1.1.1. Número de participantes y potencia final del estudio

El número total de participantes en este estudio fue de 156 mujeres, con un total de 312 ojos. La distribución obtenida fue de 148 ojos en el grupo caso (74 mujeres en tratamiento con tamoxifeno) y 164 ojos en el grupo control (82 mujeres sin exposición al fármaco) ^{il. 32}.

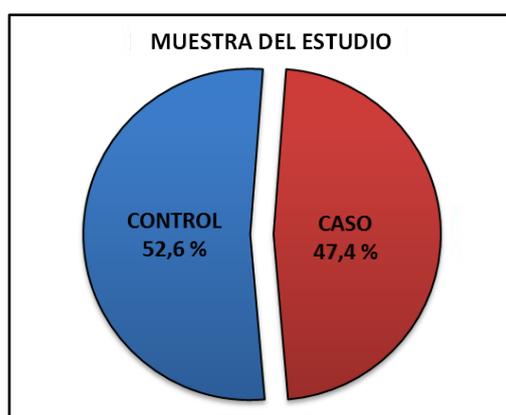


Ilustración 32. Muestra obtenida en función del grupo de procedencia.

Para el cálculo de la potencia del estudio se utilizó el programa estadístico *R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. (Paquete: PWR)*. Los parámetros aplicados para este cálculo fueron:

- Muestra: 312 ojos, 164 del grupo control y 148 del grupo caso, sin pérdida de muestra.
- Prevalencia de retinopatía: adoptamos una media del 5 % de retinopatía asociada al uso de tamoxifeno.
- Nivel de significación: 0,05 (nivel de confianza del 95 %).

Con estos parámetros la potencia estadística obtenida para este estudio fue de 0,89.

4.1.1.2. Sexo

Todas las participantes del estudio fueron mujeres, por lo que la homogeneidad por sexo en la muestra estudiada fue del 100 %.

4.1.1.3. Edad

La media de edad de las participantes fue de 46,8 años, con un rango de 26 a 68 años y una desviación estándar (DS) de 8,2 años. La edad media del grupo control fue de 45,3 años, con una DS de 9,3 años. El grupo caso presentó una media de 48,5 años, con una DS de 6,3 años. El análisis inferencial de la edad encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo caso (p-valor= 0,003).

Estas diferencias significativas fueron tenidas en cuenta en los apartados en los que el factor edad pudiera ser de interés. Para ello se seleccionó el rango de mayor concentración de ojos en función de la edad (entre 35 y 55 años), obteniendo un grupo más homogéneo que englobaba 248 ojos, 116 del grupo control y 132 del grupo caso ^{il. 33}.

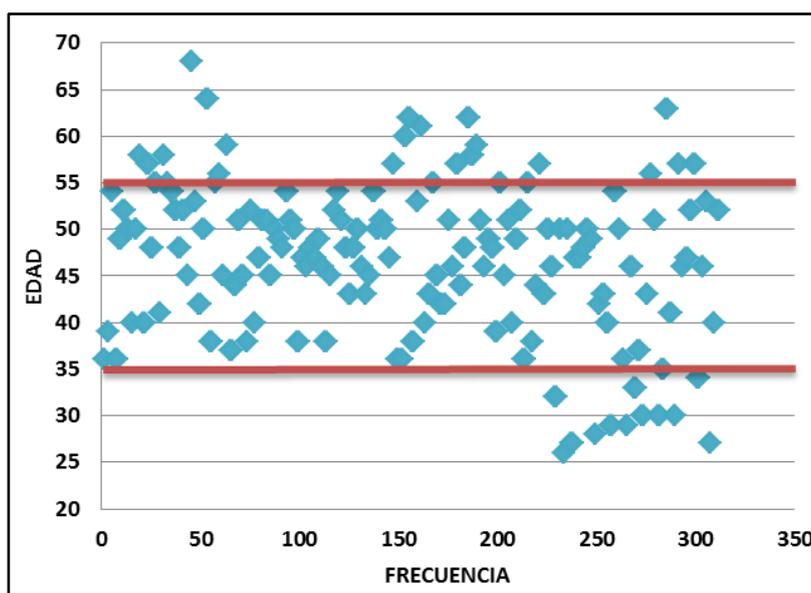


Ilustración 33. Distribución de la edad y rango de mayor concentración.

4.1.1.4. Hora del estudio

Aproximadamente un tercio de los estudios (56) fueron realizados en horario de mañanas (antes de las 14 horas), mientras que los dos tercios restantes (100) se realizaron en horario de tardes.

Resultados

En función de la hora de realización del estudio se encontró una distribución similar entre el grupo control y el grupo caso, sin diferencias estadísticamente significativas (Test Chi-cuadrado: 0,042; p-valor= 0,837) ^{il. 34}.

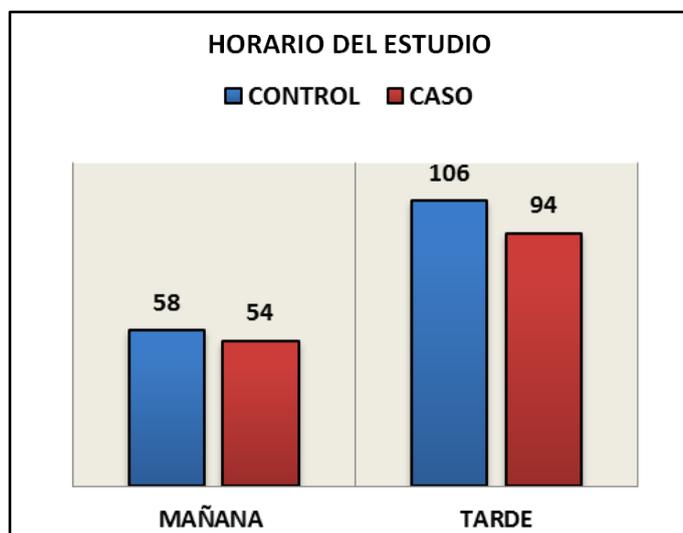


Ilustración 34. Horario de realización del estudio en función del grupo de procedencia (nº ojos).

4.1.1.5. Consumo de tabaco, enfermedades generales y antecedentes oculares

Del total de participantes, el 82,7 % refirió no tener hábito tabáquico, el 15,4 % sí refería fumar, pero solo el 1,9 % del total (tres mujeres) había fumado menos de una hora antes de la realización del estudio.

Por lo que respecta a la salud general y ocular, el 85,3 % de las participantes no refirió enfermedades generales, sin contar con el cáncer de mama en el grupo caso. El 14,7 % refirió enfermedades generales como hiper/hipotiroidismo, artritis, diabetes, hipertensión o dislipemia. Debido a su repercusión sobre la salud ocular se aislaron la hipertensión y la diabetes con el fin de mostrar su distribución en el conjunto de las mujeres. Aproximadamente el 7 % de las participantes afirmó tener hipertensión, diabetes o ambas, pero ninguna refirió afectación de la retina secundaria a las mismas. El 7,1 % de las participantes refirió antecedentes oculares, siendo el más frecuente la cirugía refractiva (5,4 %). Ninguna mujer refirió antecedentes de patologías retinianas.

4.1.1.6. Longitud axial del ojo

Las participantes presentaron una longitud axial media de 23,47 mm, con una DS de 1,02 mm y un rango entre 20,6 y 27,34 mm. En la ilustración 35 se muestra la distribución de la longitud axial media, así como la DS de cada uno de los grupos. La media correspondiente al grupo

Resultados

control (23,6 mm) fue mayor que la del grupo caso (23,3 mm), pero sin diferencias estadísticamente significativas (p -valor= 0,13)^{il. 35}.

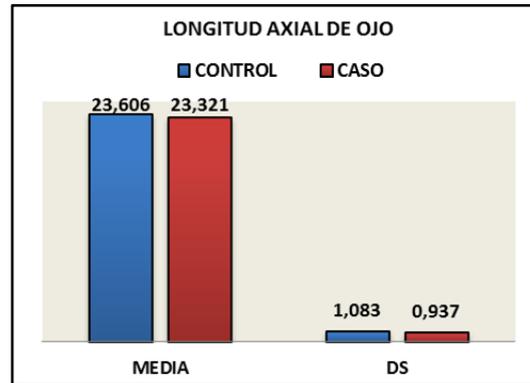


Ilustración 35. Longitud axial del ojo en función del grupo de procedencia (mm).

Los ojos fueron agrupados en función de su longitud axial siguiendo los criterios establecidos en el marco teórico. Se establecieron así tres categorías: ojo corto <22mm; ojo normal de 22 a <24,5 mm y ojo largo \geq 24,5 mm. Los ojos con longitud axial normal representaron el 80,8 % de la muestra total, seguidos a una distancia considerable por los ojos largos (15,4 %) y los ojos cortos (3,8 %)^{il. 36}.

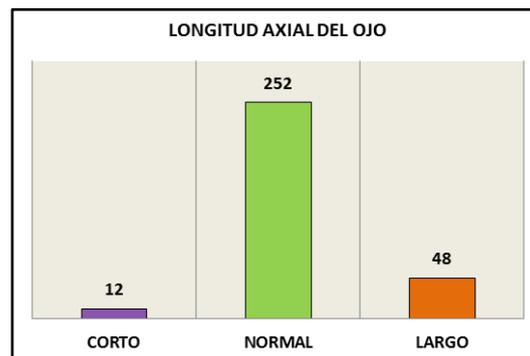


Ilustración 36. Distribución de los ojos en función de la longitud axial.

La longitud axial por grupo mostró una similitud de muestra para los ojos cortos y normales, pero una desigualdad en los ojos largos, con una mayor presencia de estos en el grupo control^{il. 37}.

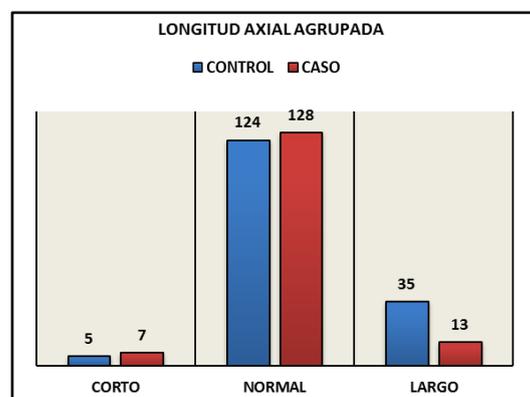


Ilustración 37. Longitud axial del ojo en función del grupo de procedencia (nº ojos).

4.1.2. Características del grupo caso

El grupo caso estaba compuesto por mujeres diagnosticadas de cáncer de mama que llevaban en tratamiento con tamoxifeno al menos un año. En esta sección se exponen los distintos tipos de cáncer de mama diagnosticados, la dosis acumulada de tamoxifeno y el uso de otros ASTC.

4.1.2.1. Tipo de cáncer de mama

El cáncer de mama más frecuente en el grupo caso fue el CDI, seguido del CDIS y representando ambos (carcinoma ductal) casi el 90 % del total ^{il. 38}.

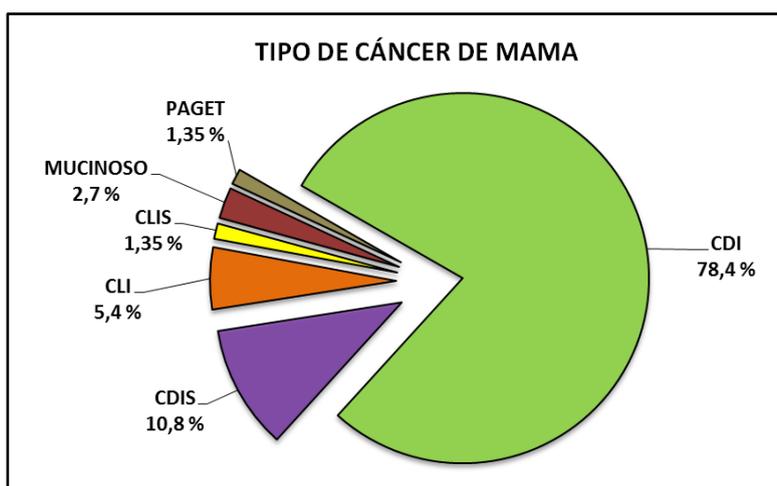


Ilustración 38. Tipo de cáncer de mama.

4.1.2.2. Dosis acumulada de tamoxifeno

La dosis media acumulada fue de 17,369 g (aproximadamente 29 meses de tratamiento, a razón de 20 mg al día), con una DS de 9,32 g y un rango entre 7,28 y 59,34 g. La muestra de estudio presentó un patrón de concentración entre 7,28 y 36,52 g (146 ojos), aunque la mayor concentración se dio entre los 7,28 y los 20 g (104 ojos) ^{il. 39}.

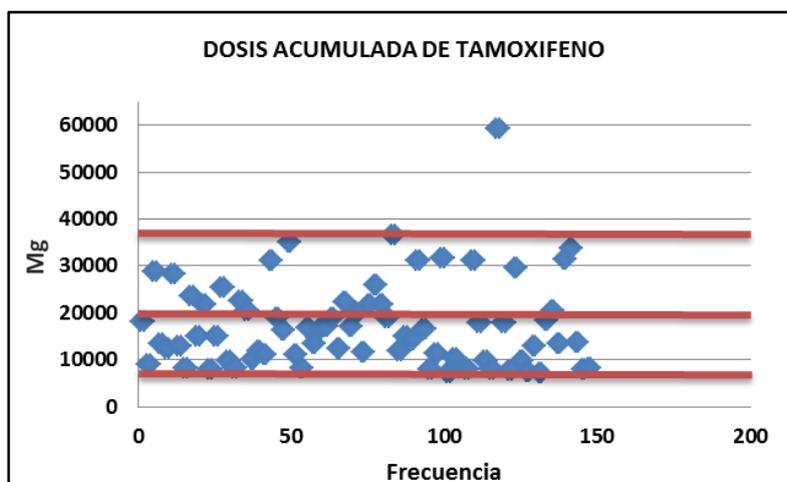


Ilustración 39. Dosis acumulada de tamoxifeno.

Para calcular el tiempo de exposición al fármaco (días) en el momento del estudio se tuvo en cuenta la fecha de inicio de tratamiento indicada en la historia clínica. Con este fin se utilizó la calculadora de tiempo entre dos fechas (*Calcuworld* en Español, SUMMON PRESS) disponible en <http://es.calcuworld.com/calendarios/calculadora-de-tiempo-entre-dos-fechas/>.

4.1.2.3. Uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer

El 70,3 % de las mujeres del grupo caso habían recibido tratamiento con otros ASTC además del tamoxifeno. El 29,7 % restante únicamente recibió tratamiento con tamoxifeno.

Los ASTC más utilizados fueron la ciclofosfamida, seguida por el docetaxel y la epirrubicina. En la ilustración 40 se exponen los ASTC utilizados y el número de ojos pertenecientes a las pacientes que recibieron estos tratamientos, teniendo en cuenta que muchos de estos fármacos se administraron de forma combinada.

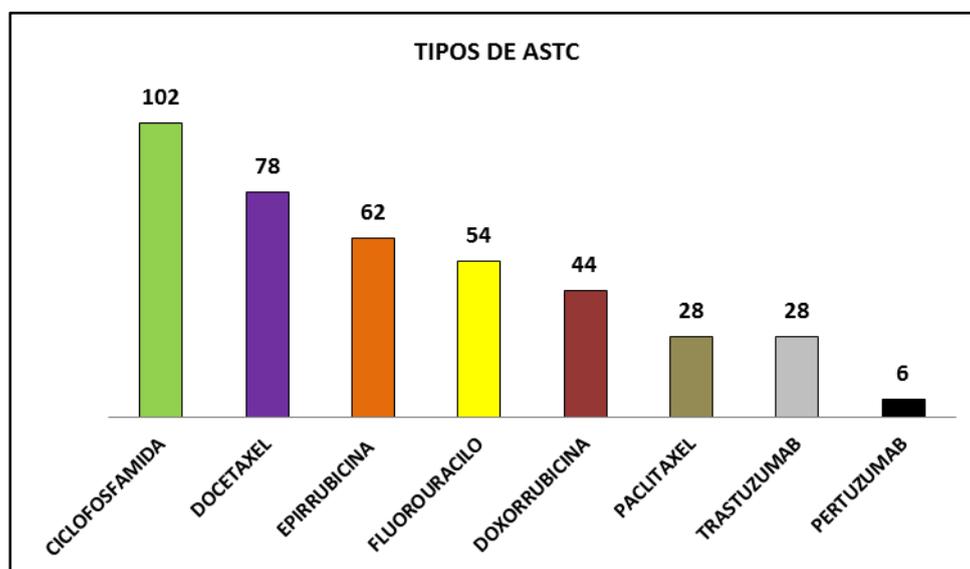


Ilustración 40. Otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama utilizados dentro del grupo caso (nº ojos).

4.1.2.4. Excepciones en el estudio

Dentro del grupo caso se incluyeron cuatro pacientes con determinadas particularidades. En primer lugar, tres de las pacientes incluidas no se encontraban en tratamiento con tamoxifeno en el momento del estudio, aunque el tiempo total de exposición al fármaco fue mayor de 12 meses (intervalo de tiempo sin tamoxifeno de dos a tres semanas). La cuarta paciente llevaba en tratamiento con tamoxifeno un total de 364 días, por lo que le faltaba un día para completar la dosis acumulada de un año.

4.1.3. Características de las imágenes y mediciones realizadas

4.1.3.1. Calidad de las imágenes obtenidas mediante fotografía de fondo de ojo

Las imágenes de la retina obtenidas mediante AF permitieron detectar y valorar alteraciones evidentes, pero no tenían suficiente calidad y definición como para permitir la observación de alteraciones sutiles y/o difusas del patrón de normalidad.

4.1.3.2. Calidad de las imágenes obtenidas mediante OCT

Todas las imágenes obtenidas mediante OCT cumplían con los requisitos necesarios para su valoración cualitativa y cuantitativa: tanto los cubos maculares y papilares como las imágenes lineales tomográficas de alta calidad se obtuvieron de forma completa. Ninguna imagen tuvo una intensidad de señal inferior a 6 y se obtuvo una media por encima de 9 en los tres tipos de adquisiciones. Los resultados por adquisición fueron:

- Intensidad de la señal del cubo macular: media de 9,83.
- Intensidad de la señal del cubo papilar: media de 9,18.
- Intensidad de la señal de los cortes tomográficos: media de las 4 líneas 9,89.

4.1.3.3. Segmentación de los cubos maculares

El estudio del EC se realizó mediante la medición manual de puntos de espesor, tal como se explica en la metodología, pero también se analizó la viabilidad de los cubos maculares para la segmentación manual de la coroides. Para ello se procedió a estudiar la visualización de la parte interna de la esclera en cada una de las líneas del cubo macular, lo que validaba su uso para el cambio de líneas de segmentación. El resultado fue que de los 312 cubos maculares, 179 (57,4 %) sí fueron viables para su segmentación completa, mientras que 133 (42,6 %) no lo fueron.

Se estudió el valor medio del ECSF de las líneas tomográficas pertenecientes a los cubos maculares estudiados, con el fin de valorar la relación entre el EC y la viabilidad para visualizar y segmentar la coroides. Se encontró que los cubos maculares viables para su segmentación presentaban una media de ECSF de 271 μm (rango 116-433 μm), mientras que en aquellos cubos no viables la media fue de 381 μm (rango 246-550 μm).

4.1.3.4. Reproducibilidad intraobservador

Aproximadamente seis meses después de la finalización de los estudios se realizó la comprobación de las mediciones efectuadas tomando como referencia el punto más estudiado y presente en la literatura, el ECSF. Para ello se volvió a determinar este punto a ciegas, sin consultar el valor obtenido previamente.

Se evaluó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) entre el ECSF (media de las cuatro líneas de adquisición) y el ECSF obtenido a ciegas. El resultado fue un CCI de 0,994, con un coeficiente de variación de 27,9 % para el ECSF (media) y de 27,6 % para el ECSF a ciegas.

4.1.4. Características del análisis estadístico

4.1.4.1. Programa estadístico

Para el registro de los datos y variables pertenecientes a cada ojo estudiado se utilizó el programa Microsoft Excel (*Microsoft Office Professional Plus 2010*[®], Versión: 14.0.7173.5000). Posteriormente, el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (*IBM Corp. Released 2013*[®]. *IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4.1.4.2. Análisis de la normalidad

Para el estudio de normalidad de las variables numéricas se utilizó el Test de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados obtenidos mostraron un predominio de la ausencia de normalidad (p -valor $<0,05$), por lo que para el análisis inferencial de los resultados se utilizaron pruebas no paramétricas, más conservadoras. Para el estudio de la CFNR a nivel peripapilar y el estudio de la retina y la coroides a nivel macular se utilizó el test de la U de Mann-Whitney (comparación entre dos grupos: control y caso). Para el estudio en función de la longitud axial del ojo se utilizó el test de Kruskal-Wallis (comparación entre más de dos grupos).

4.2. Análisis descriptivo e inferencial

En este apartado se expone el análisis estadístico de los resultados obtenidos en el estudio.

En primer lugar se hace referencia a la detección de alteraciones anatómicas de la retina mediante retinografía, AF y OCT, posteriormente se presentarán los resultados del estudio de la anatomía de fondo de ojo mediante OCT.

Al igual que en el apartado anterior, los resultados obtenidos son presentados por ojo y no por persona. Para los ejemplos mediante ilustraciones se optó por representarlos como un ojo derecho. Con el fin de facilitar la lectura recordamos las abreviaturas utilizadas en este trabajo.

ABREVIATURAS
ACC: anillo coroideo central
ACE: anillo coroideo externo
ACI: anillo coroideo interno
AMC: anillo macular central
AME: anillo macular externo
AMI: anillo macular interno
CST: <i>central subfield thickness</i>
ECSF: espesor coroideo subfoveal
EMP: espesor medio peripapilar
ETDRS: <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy</i>
GPAC: área coroidea (grosor promedio)
GPAM: área macular (grosor promedio)
GPCC: cubo coroideo (grosor promedio)
GPCM: cubo macular (grosor promedio)
IIM: <i>inferior inner macula</i>
IOM: <i>inferior outer macula</i>
NIM: <i>nasal inner macula</i>
NOM: <i>nasal outer macula</i>
SIM: <i>superior inner macula</i>
SOM: <i>superior outer macula</i>
SP: sector papilar; superior (S), inferior (I), nasal (N) y temporal (T)
TIM: <i>temporal inner macula</i>
TOM: <i>temporal outer macula</i>
VAC: volumen del área coroidea
VAM: volumen del área macular
VCC: volumen del cubo coroideo
VCM: volumen del cubo macular

4.2.1. Alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno

En esta sección se presentan los resultados de la búsqueda de alteraciones anatómicas retinianas descritas en la bibliografía relacionadas con el uso de tamoxifeno. Los medios utilizados fueron la fotografía ocular (retinografía y AF) y la OCT.

4.2.1.1. Alteraciones en la retina relacionadas con el uso de tamoxifeno mediante retinografía

Se buscó la presencia de depósitos cristalinos y/o hemorragias en las retinografías pertenecientes a los 50° centrados en fóvea. No se encontraron estos hallazgos en ninguna de las imágenes obtenidas, por lo que el análisis estadístico no fue necesario.

4.2.1.2. Alteraciones en la retina relacionadas con el uso de tamoxifeno mediante autofluorescencia

Mediante la AF de la retina se buscó la presencia de alteraciones en el patrón de normalidad en los 50° centrados en fóvea.

4.2.1.2.1. Alteración del patrón de autofluorescencia

Se detectó un patrón de alteración en la AF del fondo de ojo en 23 de los 312 ojos estudiados, un 7,4 % del total. Los hallazgos se presentaron en 10 ojos del grupo caso (43,5 %) y en 13 ojos del grupo control (56,5 %) ^{il. 41}, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de alteraciones en la AF y pertenecer a un grupo u otro (Test Chi-cuadrado: 0,156; p-valor= 0,693).

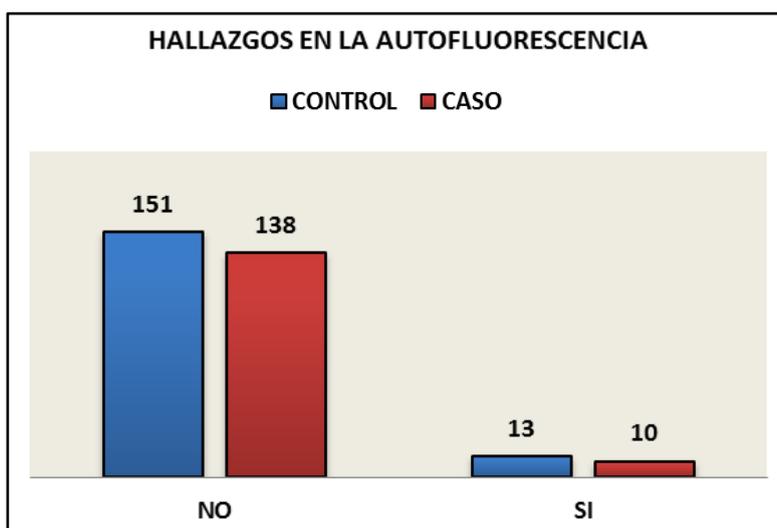


Ilustración 41. Hallazgos en la autofluorescencia de la retina en función del grupo de procedencia.

4.2.1.2.2. Localización y características

En 15 de los 23 ojos con alteración del patrón de AF la afectación se limitaba a una única área. Los 8 ojos restantes presentaron afectación simultánea en 2 de las 3 áreas del fondo de ojo. El mapa de localización de las alteraciones se muestra en la siguiente ilustración.

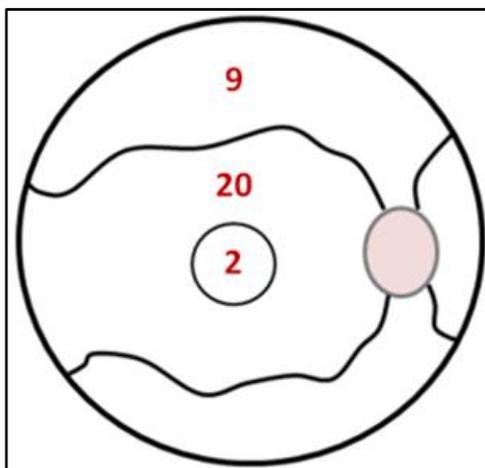


Ilustración 42. Localización de los hallazgos en la autofluorescencia de la retina.

Para el estudio de la independencia entre la muestra del grupo control y la muestra del grupo caso se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo caso en cuanto a la localización (p-valor= 0,311), tamaño (p-valor= 0,230), número (p-valor= 0,168), fluorescencia (p-valor= 0,910), intensidad (p-valor= 0,383) y área (p-valor= 0,551).

4.2.1.3. *Alteraciones en la retina relacionadas con el uso de tamoxifeno mediante OCT*

Mediante OCT se buscó la presencia de depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos, alteraciones de la línea de los fotorreceptores y/o de la línea del EPR, tanto en el estudio de adquisición del cubo macular como en las líneas tomográficas de alta definición de la retina.

4.2.1.3.1. Análisis cualitativo del cubo macular (3D)

No se encontraron depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos ni alteraciones de la línea del EPR en ninguna de las participantes del estudio. El análisis de inferencia no fue necesario.

4.2.1.3.2. Análisis cualitativo de las líneas de adquisición HD

Se buscó la presencia de depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos, alteraciones de la línea de los fotorreceptores y/o de la línea del EPR en las líneas tomográficas de alta definición de la retina. El resultado fue negativo para todas ellas y por tanto el análisis de inferencia no fue necesario.

4.2.2. Anatomía del fondo de ojo en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno mediante OCT

En esta sección se presentan los resultados del estudio de la capa de fibras nerviosas peripapilares, así como de los espesores de la retina y la coroides a nivel macular. En cada subapartado se muestran los resultados del análisis descriptivo e inferencial, teniendo en cuenta los datos tanto de forma individual como por grupo. Así mismo se expone el análisis estadístico de los principales factores de corrección a tener en cuenta según la bibliografía: longitud axial y edad. Dentro del grupo caso se realizó una comparativa entre las pacientes tratadas con otros ASTC con aquellas que solo habían recibido tratamiento con tamoxifeno, así como un análisis del factor dosis de acumulación en las principales variables agrupadas.

4.2.2.1. Espesor de la CFNR a nivel peripapilar

Los resultados del estudio de la CFNR a nivel peripapilar se presentan por sectores y por EMP.

4.2.2.1.1. Sectores

El espesor medio de cada uno de los sectores del cubo papilar de la muestra total (312 ojos) está disponible en la ilustración 43 (representada como un OD). El espesor mayor se encontró en el sector inferior (122,8 μm), seguido del superior (115 μm), nasal (69,7 μm) y temporal (65,3 μm). La media de espesor de los sectores superior e inferior fue casi el doble que la media de los sectores nasal y temporal.

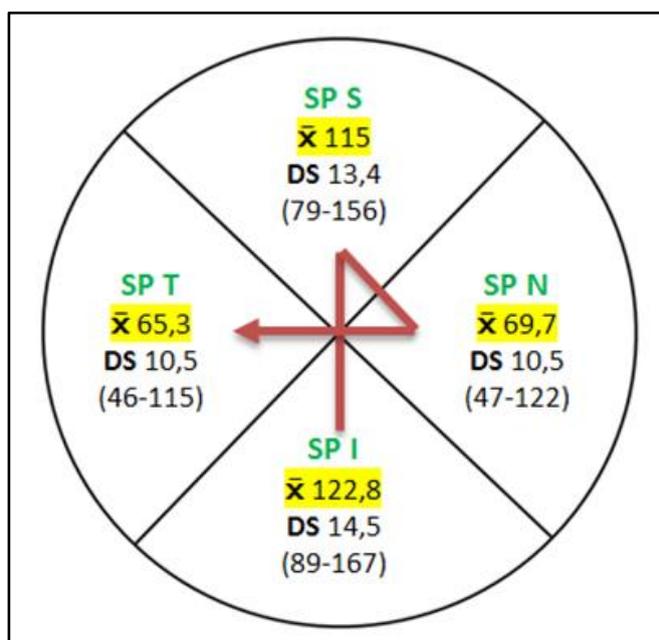


Ilustración 43. Espesor medio de los sectores papilares como un ojo derecho (μm).

Resultados

El espesor medio de los sectores superior e inferior fue mayor en el grupo control, en cambio, el espesor de los sectores nasal y temporal fue mayor en el grupo caso ^{il. 44}.

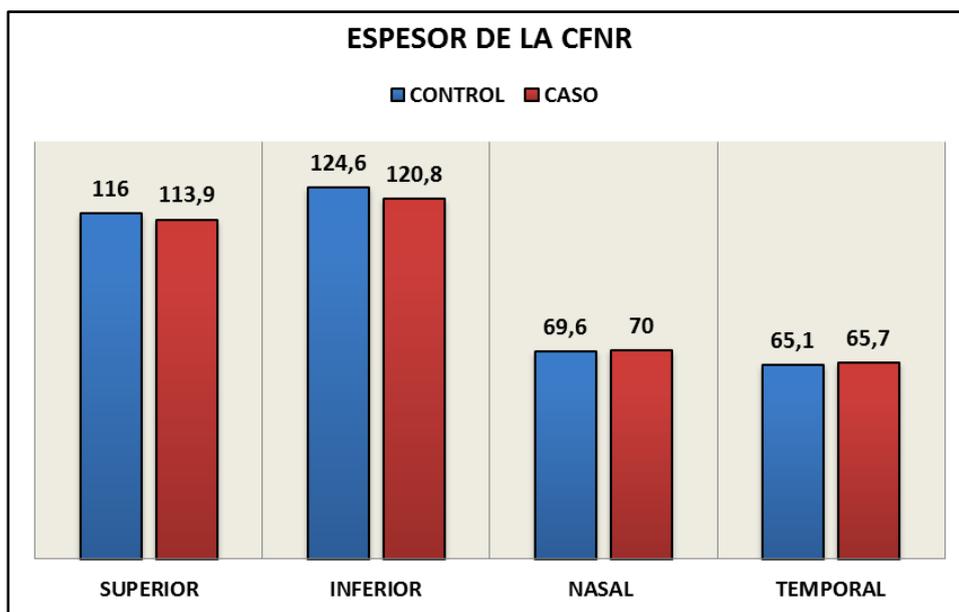


Ilustración 44. Espesor medio de los sectores papilares en función del grupo de procedencia (µm).

El análisis inferencial de los sectores del cubo papilar presentó diferencias estadísticamente significativas para el sector inferior (p -valor $<0,01$), observándose una disminución media de $3,85 \mu\text{m}$ en las pacientes del grupo caso. Para el resto de sectores no se observaron diferencias estadísticamente significativas ^{il. 45}.

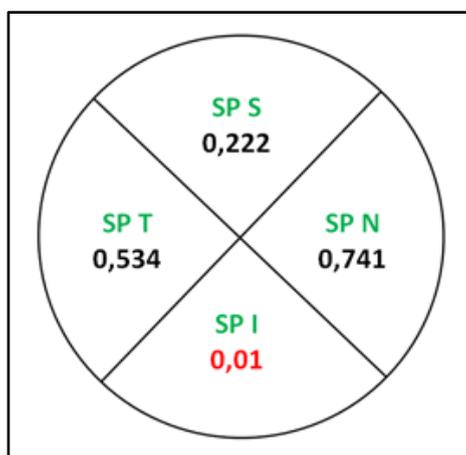


Ilustración 45. Sectores papilares (p-valor).

4.2.2.1.2. Espesor medio peripapilar

El EMP fue de $93,2 \mu\text{m}$, con una DS de $8,1 \mu\text{m}$ (rango $77-117 \mu\text{m}$). El EMP fue mayor en el grupo control que en el grupo caso, con una diferencia de $1,19 \mu\text{m}$ que no fue estadísticamente significativa (p -valor = $0,167$).

4.2.2.1.3. Corrección de factores: longitud axial, edad y grupo caso

A continuación se presentan los datos relativos al estudio de las variables de la CFNR a nivel peripapilar teniendo en cuenta los factores de corrección longitud axial y edad. Se añade también el análisis del grupo caso, considerando la exposición a otros ASTC además del tamoxifeno, así como el factor dosis total acumulada en las principales variables agrupadas.

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función de la longitud axial agrupada

Se estudió el grosor promedio de los sectores y del EMP en relación con la longitud axial de los 312 ojos, con una distribución de 12 ojos cortos, 252 normales y 48 largos.

El EMP presentó un patrón de disminución de espesor inversamente proporcional a la longitud del ojo, con mayores diferencias entre ojos normales y largos (4,19 μm) que entre ojos cortos y normales (0,48 μm)^{il. 46}.

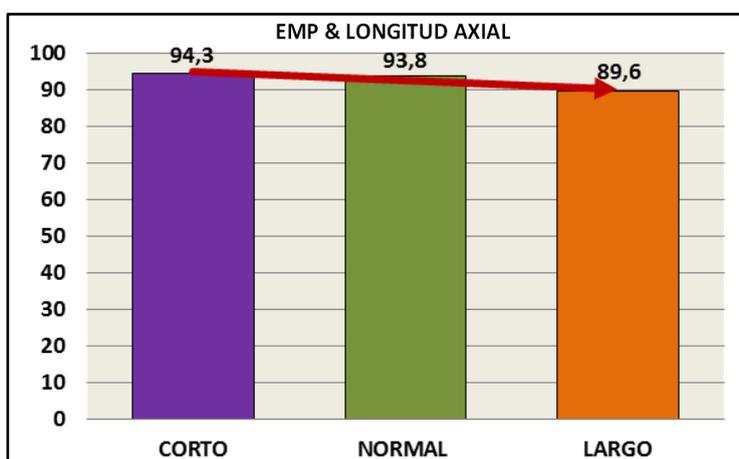


Ilustración 46. Relación entre la longitud axial y el espesor medio peripapilar (μm).

El análisis inferencial de los datos obtenidos en cada uno de los sectores papilares así como en el EMP reveló diferencias estadísticamente significativas para todas las variables del cubo papilar en función de la longitud axial^{il. 47}.

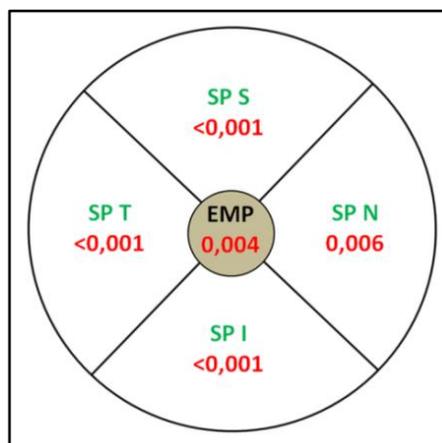


Ilustración 47. Variables papilares en función de la longitud axial agrupada (p-valor).

Resultados

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función de la longitud axial en el grupo caso

Se estudió el grosor promedio de los sectores y del EMP en relación con la longitud axial en el grupo caso, con una distribución de 7 ojos cortos, 128 normales y 13 largos. El análisis inferencial de los datos obtenidos en cada uno de los sectores papilares y en el EMP reveló diferencias estadísticamente significativas para las variables SP I y SP T en función de la longitud axial^{il. 48}.

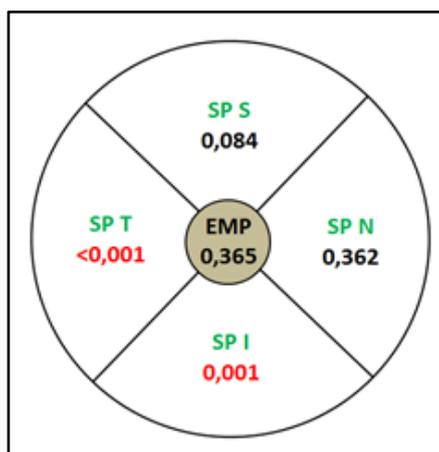


Ilustración 48. Variables papilares en función de la longitud axial en el grupo caso (p-valor).

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función de la longitud axial en el grupo control

Se estudió el grosor promedio de los sectores y del EMP en relación con la longitud axial en el grupo control, con una distribución de 5 ojos cortos, 124 normales y 35 largos. El análisis inferencial de los datos obtenidos en cada uno de los sectores papilares y en el EMP, mostró diferencias estadísticamente significativas para todas las variables excepto para el SP T^{il. 49}. La diferencia entre ojos cortos y largos para el EMP fue de 7,71 μm , con mayor valor en ojos cortos. Los sectores, sin contar con SP T, presentaron unas diferencias entre ojos cortos y largos de 3,68 a 19,2 μm , también con mayor valor en ojos cortos.

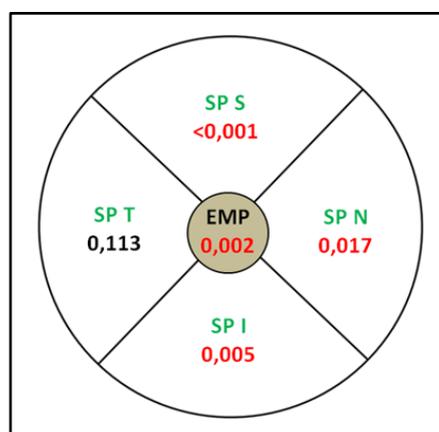


Ilustración 49. Variables papilares en función de la longitud axial en el grupo control (p-valor).

Resultados

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en el grupo de longitud axial normal

Debido a la influencia de la longitud axial en los espesores de la CFNR y a las diferencias estadísticamente significativas, especialmente en el estudio agrupado y en el grupo control, se optó por realizar una selección de los ojos con longitud axial normal con el fin de estudiar las diferencias entre el grupo control y el grupo caso, y evitar así la interferencia de la longitud axial en los resultados. Para este análisis se seleccionaron todos los ojos con longitud axial normal (22 a <24,5 mm). La muestra resultante fue de 252 ojos, 124 pertenecientes al grupo control y 128 pertenecientes al grupo caso. En la siguiente ilustración se presentan los datos del grosor promedio de fibras peripapilares en cada grupo ^{il. 50}.

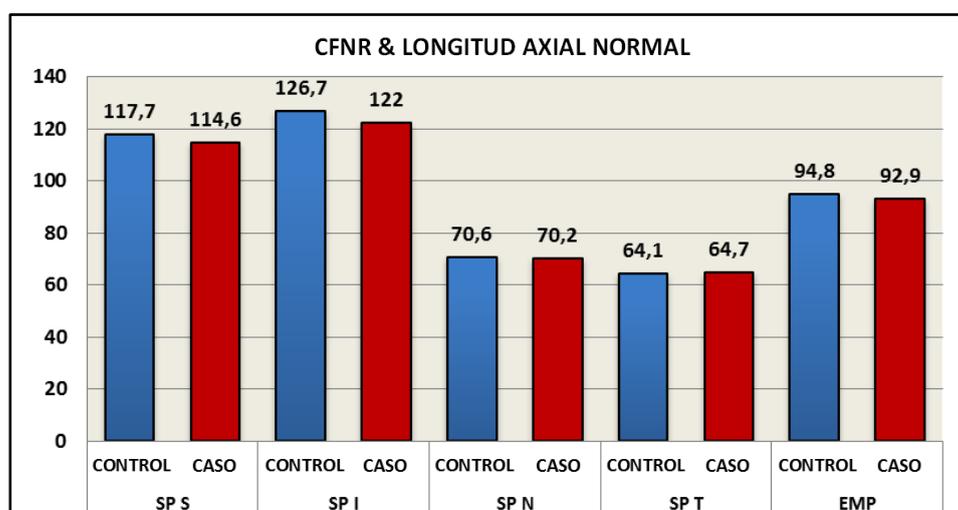


Ilustración 50. Variables papilares en el grupo de longitud axial normal en función del grupo de procedencia (μm).

Se encontró mayor espesor en todas las variables en el grupo control, excepto en la variable SP T. Al realizar el análisis de la CFNR a nivel peripapilar comparando únicamente las participantes con longitud axial normal, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el SP I y en el EMP, de menor valor en el grupo caso (4,68 y 1,87 μm respectivamente) ^{il. 51}.

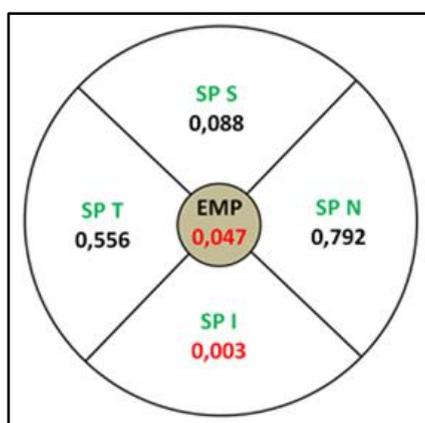


Ilustración 51. Variables papilares en el grupo de longitud axial normal (p-valor).

Resultados

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función del factor edad dentro del grupo de longitud axial normal

Al ser el grupo de longitud axial normal el más amplio y el que mostró más diferencias significativas entre los grupos (SP I + EMP), se optó por estudiar también la CFNR a nivel peripapilar teniendo en cuenta otro factor determinante: la edad de las participantes. Para ello se seleccionó a las mujeres de longitud axial normal y edades comprendidas entre los 35 y 55 años. Con estos criterios la muestra fue de 198 ojos, 84 pertenecientes al grupo control y 114 pertenecientes al grupo caso. Se encontró un mayor espesor en el grupo control para las variables SP S, SP I y EMP. El análisis de inferencia mostró diferencias estadísticamente significativas para el SP I (p -valor= 0,019).

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función de la edad

Se estudió el impacto del factor edad sobre el EMP, tanto para el total de ojos como en el grupo control ^{il. 52 y 53}. También se estudió en el grupo control el patrón de distribución de los espesores en función de la edad teniendo en cuenta además el factor de corrección longitud axial normal.

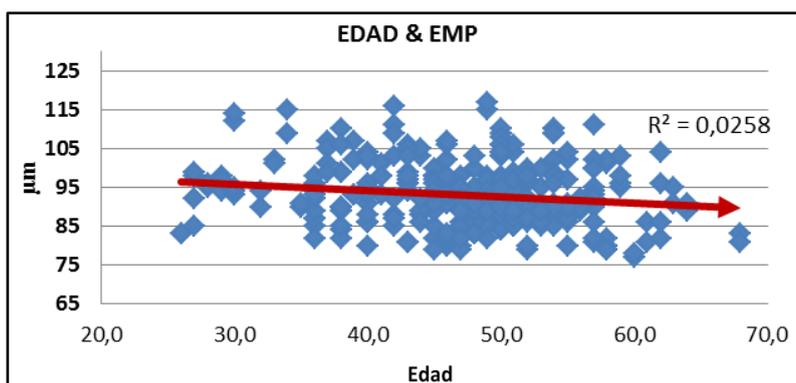


Ilustración 52. Impacto del factor edad sobre el espesor medio peripapilar.

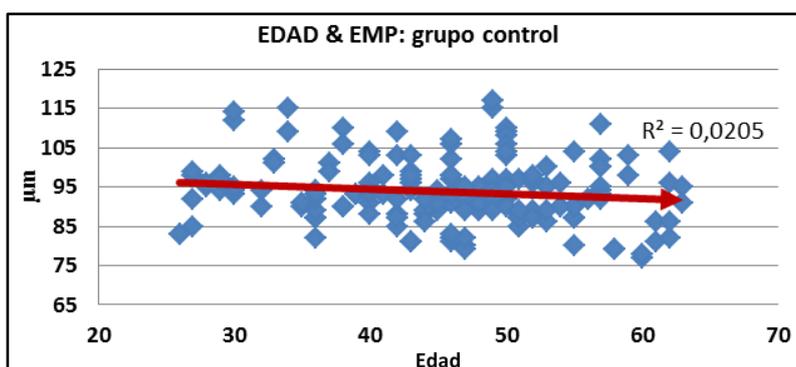


Ilustración 53. Impacto del factor edad sobre el espesor medio peripapilar en el grupo control.

El análisis no mostró relación entre las variables papilares y la edad en los grupos mencionados (valores de R cuadrado cercanos a 0).

Resultados

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función del uso de otros ASTC

Dentro del grupo caso se analizó la variable EMP teniendo en cuenta la exposición a otros ASTC además del tamoxifeno. Se examinaron un total de 148 ojos; 44 pertenecientes a mujeres que únicamente habían recibido tratamiento con tamoxifeno y 104 de pacientes que habían sido tratadas con otros ASTC ^{il. 54}.

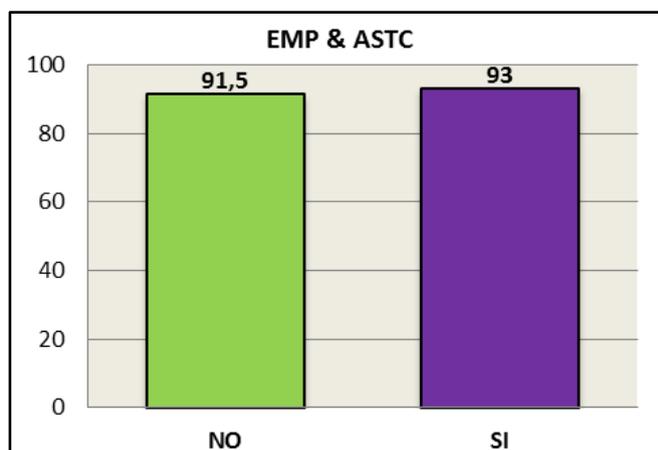


Ilustración 54. Espesor medio peripapilar en función del uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer (μm).

Como se puede observar en la ilustración 54, el grupo de mujeres que también había recibido tratamiento con otros ASTC presentó un mayor EMP, aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas (p-valor= 0,387).

Análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función de la dosis acumulada de tamoxifeno

Otro de los factores analizados en el grupo caso fue el impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno sobre el EMP. Para este análisis se excluyó una paciente (59 g de dosis acumulada) debido a que no modificaba los resultados finales pero sí alteraba la representación gráfica. En la ilustración 55 se presenta la dispersión de los 146 ojos, con la corrección aislada del factor longitud axial (normal) y en combinación con el factor de corrección edad (35-55 años).

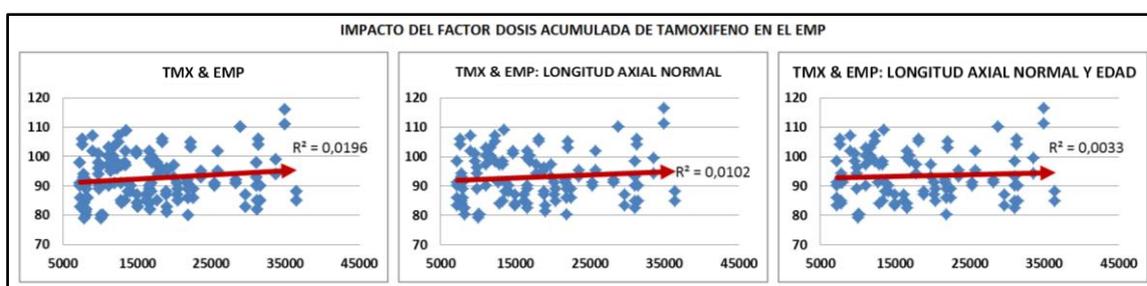


Ilustración 55. Impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno (mg) sobre el espesor medio peripapilar (μm).

El análisis no mostró relación entre el EMP y la dosis acumulada de tamoxifeno en ninguno de los grupos mencionados, con valores de R cuadrado cercanos a 0.

4.2.2.2. *Espesor de la retina a nivel macular*

Los espesores obtenidos del estudio de la retina a nivel macular se presentan en su distribución por sectores, anillos, área macular y cubo macular.

4.2.2.2.1. Sectores de la cartilla ETDRS

Los datos relativos a los espesores medios de los 9 sectores que forman la cartilla ETDRS se encuentran reflejados en la ilustración 56 como un ojo derecho. Se presentan los valores promedio, la DS y el rango de cada sector del total de participantes en el estudio (312 ojos).

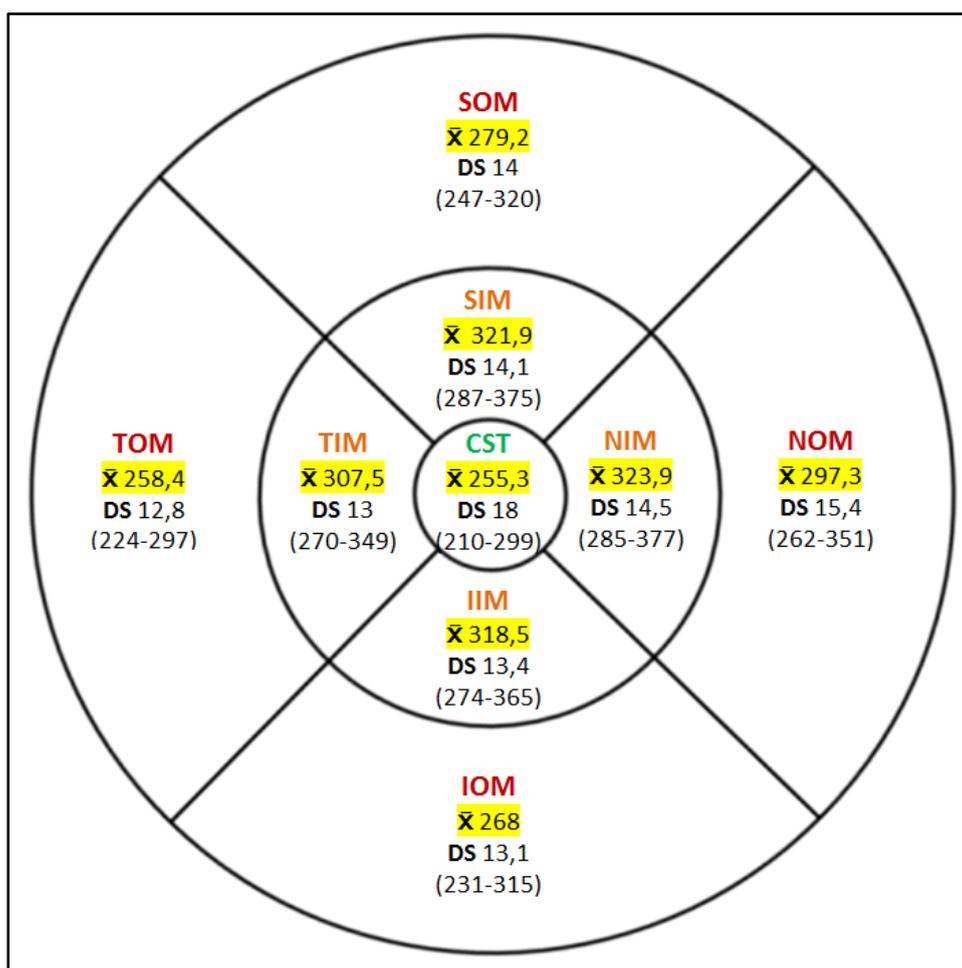


Ilustración 56. Espesor medio de los sectores de la cartilla ETDRS (μm).

El valor más bajo fue el correspondiente al subcampo central (CST), con una media de 255,3 μm. Los espesores de los sectores externos fueron mayores que el espesor central. En orden decreciente se encontró: NOM (297,3 μm) > SOM (279,2 μm) > IOM (268 μm) > TOM (258,4 μm). Los sectores de mayor grosor fueron los internos, siendo su orden de mayor a menor: NIM (323,9 μm) > SIM (321,9 μm) > IIM (318,5 μm) > TIM (307,5 μm).

Resultados

En la siguiente ilustración se observa el orden de los sectores en función de su espesor, correspondiendo el 1 al mayor grosor de todos y el 9 al menor. En los sectores internos y externos se observa que los de menor grosor en sus respectivas áreas son los temporales, seguidos por los inferiores y los superiores. Los sectores nasales, tanto interno como externo, son los de más espesor en cada una de sus áreas.

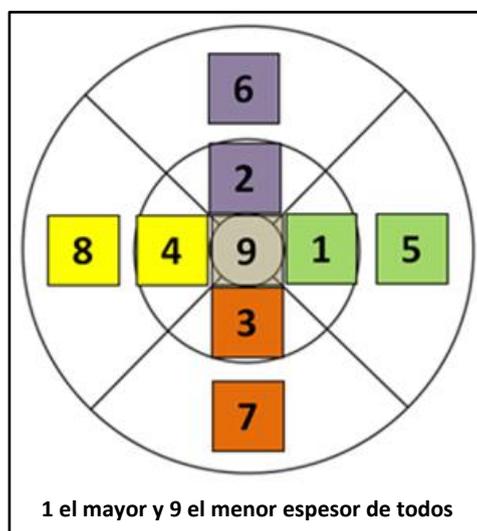


Ilustración 57. Sectores de la cartilla ETDRS en función de su espesor.

La ilustración 58 muestra una comparativa de los espesores medios entre los dos grupos. Como podemos observar, el mayor grosor lo encontramos en el grupo control en todos los sectores a excepción del subcampo central (CST), con mayor espesor en el grupo caso.

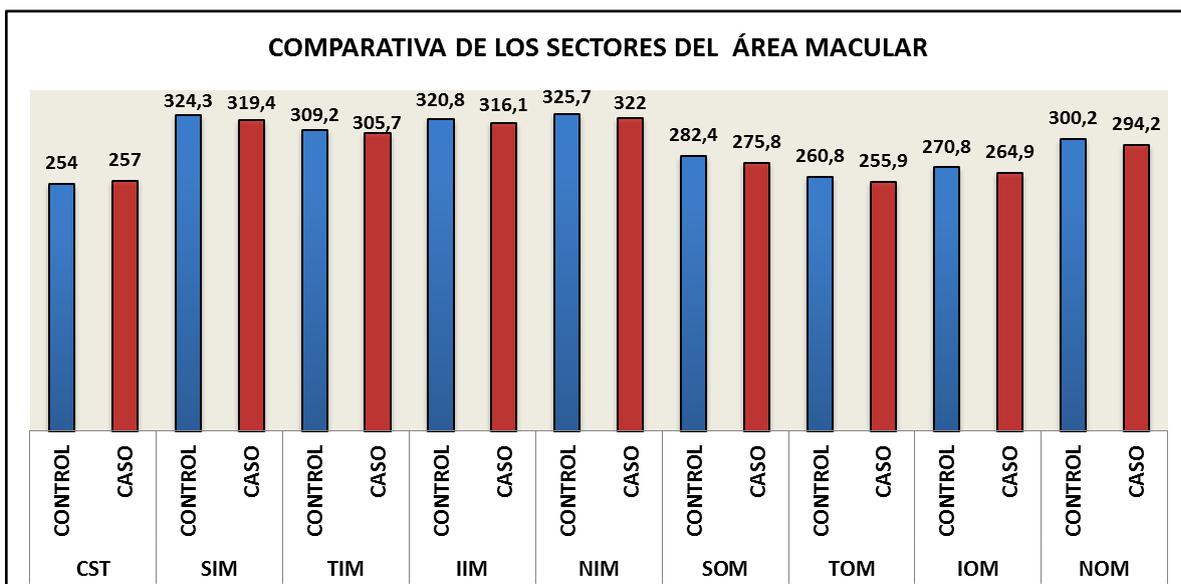


Ilustración 58. Espesor medio de los sectores de la cartilla ETDRS en función del grupo de procedencia (µm).

Resultados

La comparación de los 9 sectores de la cartilla EDRS entre los dos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas en todos los sectores excepto en el CST (mayor en el grupo caso) y TIM (menor en el grupo caso), en ambos casos sin diferencias estadísticamente significativas (p-valor de 0,154 y 0,052 respectivamente) ^{il. 59}. Los sectores con diferencias estadísticamente significativas presentaron unos espesores menores en el grupo caso (entre 3,65 y 6,61 μm).

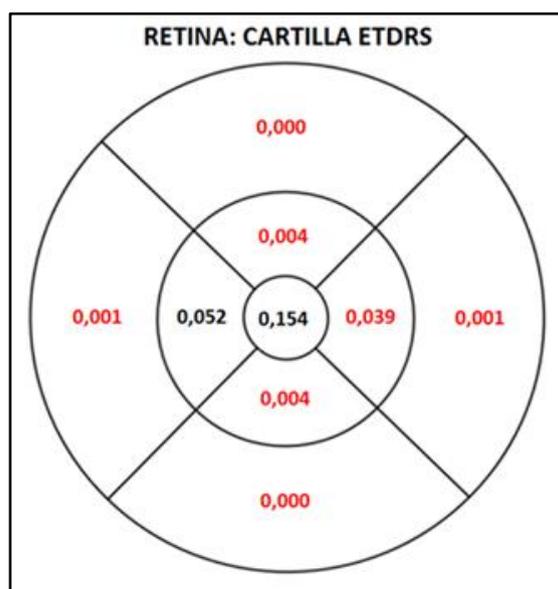


Ilustración 59. Sectores de la cartilla EDRS (p-valor).

4.2.2.2.2. Anillos maculares

Los anillos maculares son fruto de la unión de los valores obtenidos en los distintos sectores. Hay que recordar que el anillo central (sin ser realmente un anillo) representa el mismo valor que el sector del subcampo central (CST).

Los valores medios de cada anillo (312 ojos) se muestran en la tabla 15. El AMC y el AMI obtuvieron el menor y el mayor grosor respectivamente, con unos valores de 255,3 y 317,9 μm .

ANILLOS MACULARES	AMC	AMI	AME
Media	255,3	317,9	275,7
Desviación estándar	18	13,2	12,9
Mínimo	210	279,7	242,2
Máximo	299	366,5	320,2

Tabla 15. Anillos maculares (μm).

Resultados

Con respecto a los espesores obtenidos en los distintos anillos en relación a los grupos de estudio, se observó un mayor grosor en los anillos interno y externo en el grupo control, y un valor mayor del anillo central en el grupo caso, como ya ocurrió en la comparativa por sectores (AMC y CST tienen el mismo valor) ^{il. 60}.

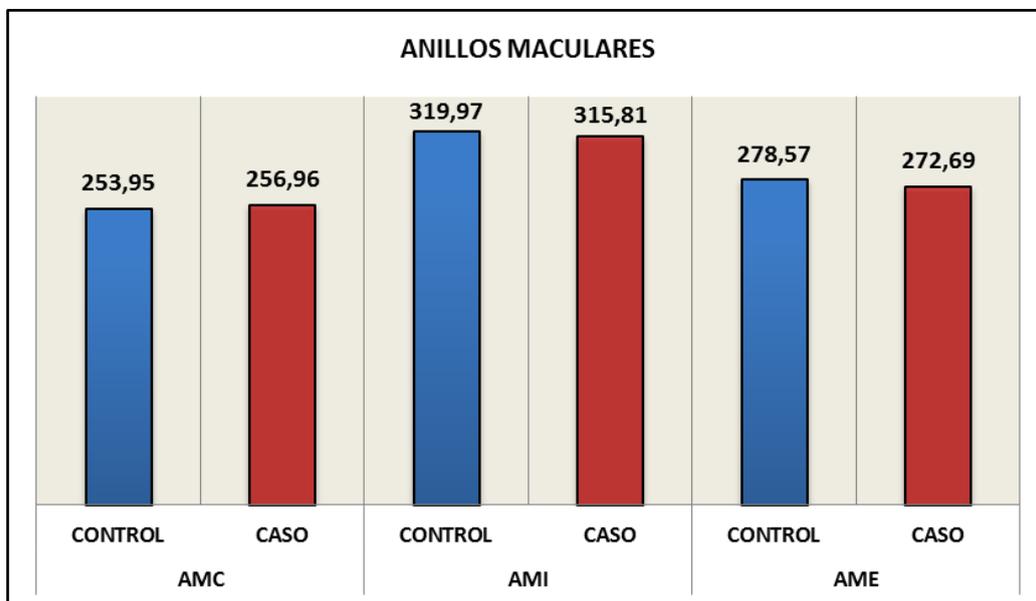


Ilustración 60. Espesor medio de los anillos maculares en función del grupo de procedencia (μm).

La comparación de los anillos maculares entre los grupos control y caso mostró diferencias estadísticamente significativas para el grosor promedio de los anillos internos y externos, siendo ambos menores en el grupo caso con una diferencia de 4,15 μm (p-valor= 0,011) y 5,87 μm (p-valor <0,001) respectivamente. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en lo relativo al espesor medio del AMC, con valores superiores en el grupo caso (p-valor= 0,154) ^{il. 61}.

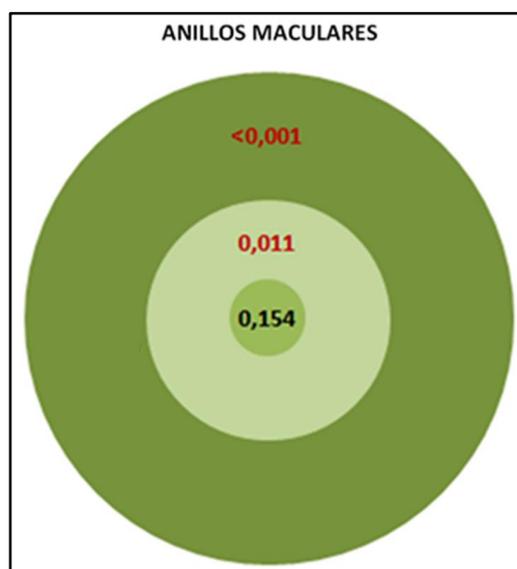


Ilustración 61. Anillos maculares (p-valor).

4.2.2.2.3. Área macular

El área macular se obtuvo a partir de los datos de los anillos maculares teniendo en cuenta la superficie representada por cada uno de ellos. El grosor promedio del área macular del total de los 312 ojos fue de 284,59 μm , con un volumen de 8 mm^3 ^{tab. 16}.

ÁREA MACULAR	GPAM (μm)	VAM (mm^3)
Media	284,59	8
Desviación estándar	12,3	0,34
Mínimo	252	7,1
Máximo	329,5	9,3

Tabla 16. Grosor promedio y volumen del área macular.

Los datos de espesor en función del grupo mostraron mayor grosor promedio y mayor volumen en el grupo control ^{il. 62 y 63}.

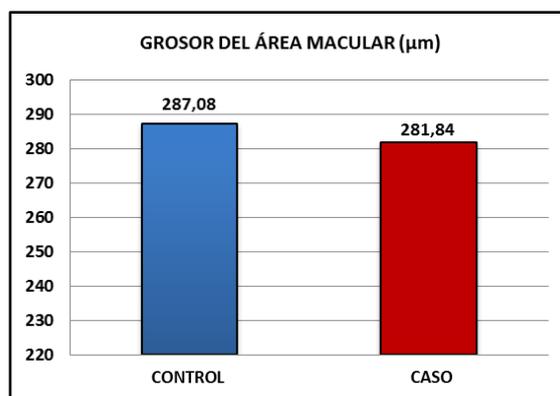


Ilustración 62. Grosor promedio del área macular en función del grupo de procedencia.

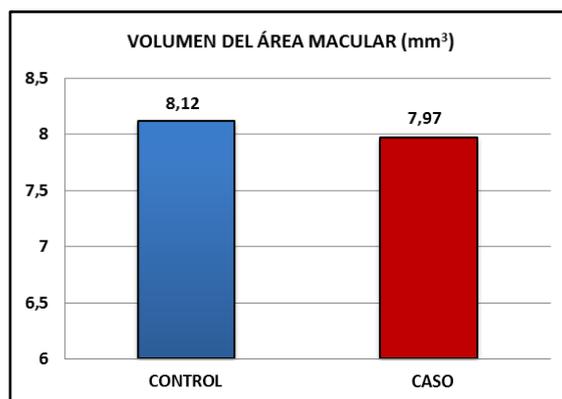


Ilustración 63. Volumen del área macular en función del grupo de procedencia.

El análisis de inferencia del área macular mostró una disminución del grosor para el grupo caso de 5,24 μm , que resultó ser estadísticamente significativa (p -valor $<0,001$). Lo mismo sucedió con su volumen (0,148 mm^3 con un p -valor $<0,001$). Al ser el VAM una variable proporcional al GPAM ($\text{VAM} = \pi \cdot r^2 \cdot \text{GPAM}$), la valoración estadística es equivalente.

Resultados

4.2.2.2.4. Cubo macular

El grosor promedio del cubo macular del total de los 312 ojos fue de 279,9 μm , y su volumen de 10 mm^3 ^{tab. 17}.

CUBO MACULAR	GPCM (μm)	VCM (mm^3)
Media	279,9	10
Desviación estándar	12,1	0,4
Mínimo	249	9
Máximo	324	11,7

Tabla 17. Grosor promedio y volumen del cubo macular.

Se observó un mayor grosor promedio y un mayor volumen del cubo macular en el grupo control con respecto al grupo caso (5,27 μm y 0,195 mm^3 respectivamente) ^{il. 64 y 65}.

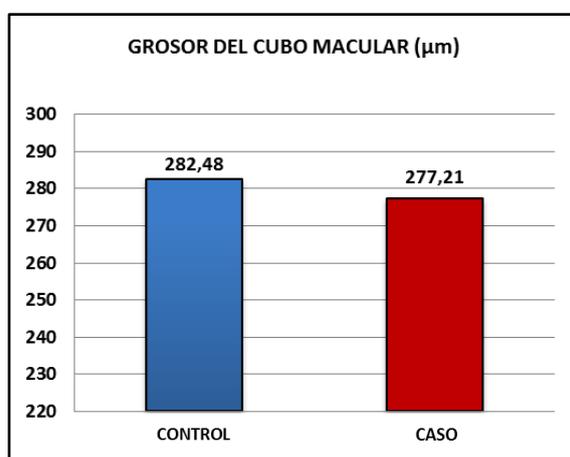


Ilustración 64. Grosor promedio del cubo macular en función del grupo de procedencia.

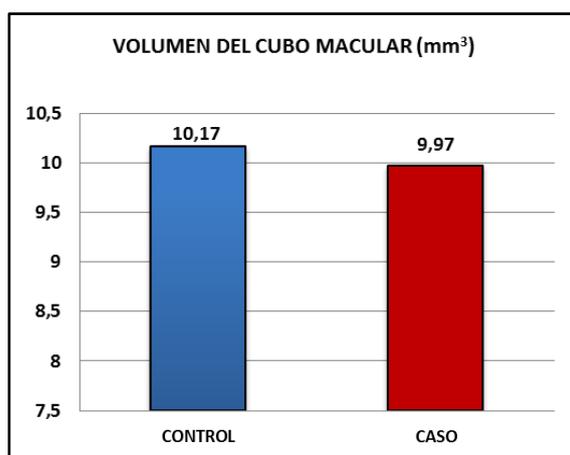


Ilustración 65. Volumen del cubo macular en función del grupo de procedencia.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos (p -valor $<0,001$), tanto en lo relativo al grosor promedio como al volumen del cubo macular.

4.2.2.2.5. Corrección de factores: longitud axial, edad y grupo caso

A continuación se presentan los datos relativos al estudio de las variables de la retina a nivel macular teniendo en cuenta los factores de corrección longitud axial y edad. Se añade también el análisis del grupo caso, considerando la exposición a otros ASTC además del tamoxifeno, así como el factor dosis total acumulada en las principales variables agrupadas.

Análisis de la retina a nivel macular en función de la longitud axial agrupada

Se estudió el grosor promedio de los sectores, anillos, área y cubo macular en función de la longitud axial en los 312 ojos, con una distribución de 12 ojos cortos, 252 normales y 48 largos. El análisis inferencial y las diferencias estadísticamente significativas se encuentran reflejadas en la ilustración 66.

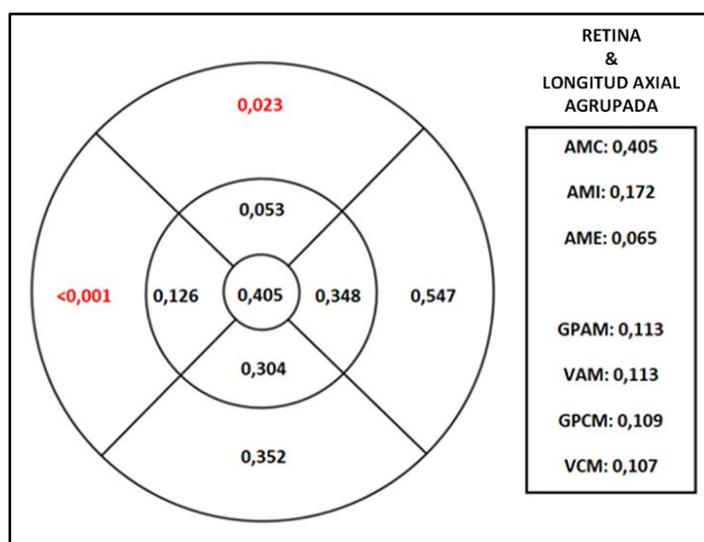


Ilustración 66. Variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial del ojo (p-valor).

Como podemos observar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la longitud axial y las variables pertenecientes a la retina a excepción de SOM y TOM, en las que se observaron diferencias significativas entre el grupo de longitud axial larga y el normal (SOM: Largo-Normal; p-valor= 0,023/ TOM: Largo-Normal; p-valor <0,001). Para el resto de sectores, anillos, área y cubo macular no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Análisis de la retina a nivel macular en función de la longitud axial en el grupo caso

Con el fin de estudiar la influencia del factor longitud axial en el grupo caso se seleccionaron los ojos de las pacientes en tratamiento con tamoxifeno (n= 148), obteniendo una distribución de 7 ojos cortos, 128 normales y 13 largos. Se realizó el análisis inferencial de los datos

Resultados

obtenidos, observándose una ausencia de diferencias estadísticamente significativas en función de la longitud axial para las variables de la retina ^{il. 67}.

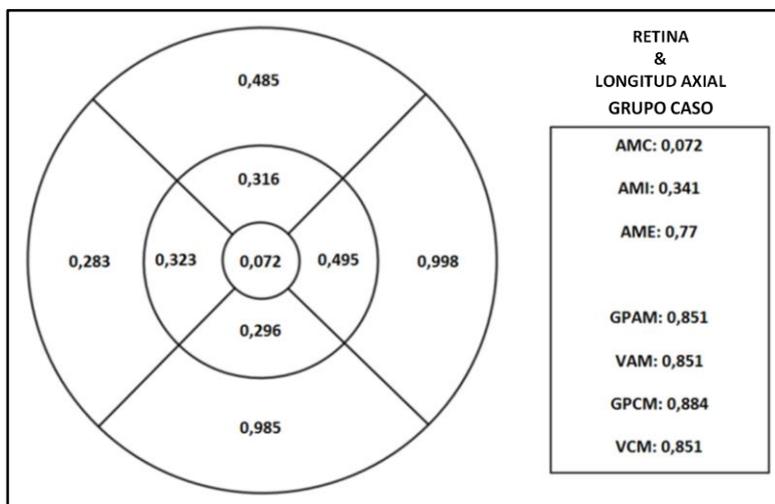


Ilustración 67. Variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial del ojo en el grupo caso (p-valor).

Análisis de la retina a nivel macular en función de la longitud axial en el grupo control

Para estudiar la influencia del factor longitud axial en el grupo control se seleccionaron los ojos de dicho grupo (n= 164), con una distribución de 5 ojos cortos, 124 normales y 35 largos. El análisis inferencial mostró diferencias estadísticamente significativas en la longitud axial para las variables del AME (SOM, TOM, IOM, NOM), SIM, área y cubo macular. Las diferencias observadas en el SIM, y sobre todo en el AME, afectaron a las medidas globales del área y del cubo debido a la representatividad de su superficie. El mayor valor se presentó en ojos de longitud axial normal para casi todas las variables. Hay que tener en cuenta que el grupo control presentó una mayor proporción de ojos con longitud axial larga ^{il. 68}.

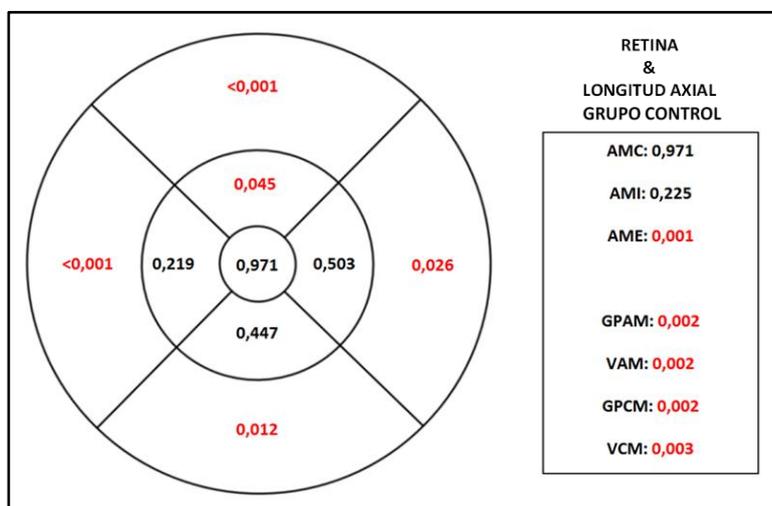


Ilustración 68. Variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial del ojo en el grupo control (p-valor).

Análisis de la retina a nivel macular en función del factor edad dentro del grupo de longitud axial normal

Se estudió el factor edad dentro del grupo de longitud axial normal al ser este el más amplio y el que mostró más diferencias significativas entre los grupos (todas las variables maculares menos CST/ AMC). Para ello se seleccionaron los ojos de longitud axial normal pertenecientes a las mujeres con edades comprendidas entre 35 y 55 años. Se pretendía verificar de esta manera que las posibles diferencias observadas en las variables estudiadas no guardasen relación con la edad de las pacientes, sino con la exposición al fármaco. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Valores en μm	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Diferencia de medias	U de Mann-Whitney	p-valor
Grosor promedio AMC	Control	84	253,6	17,6	-2,13	4300,5	0,022
	Caso	114	255,7	17,9			
Grosor promedio AMI	Control	84	318,8	11	1,60	4477	0,435
	Caso	114	317,2	13,3			
Grosor promedio AME	Control	84	278,6	11,5	4,78	3811,5	0,014
	Caso	114	273,8	11,5			
GPAM	Control	84	286,8	10,4	3,89	3908	0,027
	Caso	114	282,9	11,4			
GPCM	Control	84	282,2	10,5	4,06	3827,5	0,016
	Caso	114	278,1	11,1			

Tabla 18. Variables de la retina a nivel macular en el grupo de longitud axial normal y corrección del factor edad.

Para las variables agrupadas de la retina a nivel macular se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor promedio del AMC, AME, y área y cubo macular. Al comparar este análisis con el realizado previamente y que solo tenía en cuenta la longitud axial (sin contar con el factor edad), se observó que las diferencias en cuanto a los valores de AMC pasaron a ser significativas al considerar el factor edad. Por el contrario, los valores relativos al AMI, anteriormente con diferencias significativas, dejaban de tener relevancia estadística en este segundo análisis (longitud axial + edad). Aunque es posible que las variaciones obtenidas estén relacionadas con la proporción de muestra entre ambos grupos, hay que señalar que las diferencias encontradas se mantuvieron en el resto de variables estudiadas.

Resultados

Análisis de la retina a nivel macular en función de la edad

Se estudió el impacto del factor edad sobre el GPAM, para el total de participantes y dentro del grupo control ^{il. 71 y 72}. También se estudió la dispersión de los espesores de sectores, anillos y cubo macular en función de la edad, tanto para el grupo control como dentro de este añadiendo el factor de corrección longitud axial normal.

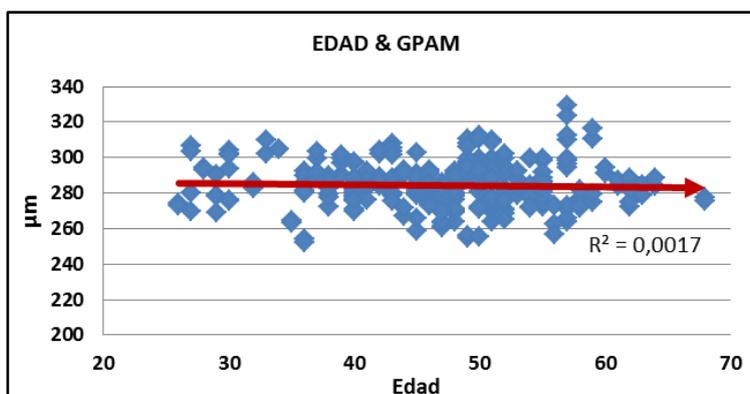


Ilustración 71. Impacto del factor edad sobre el grosor promedio del área macular.

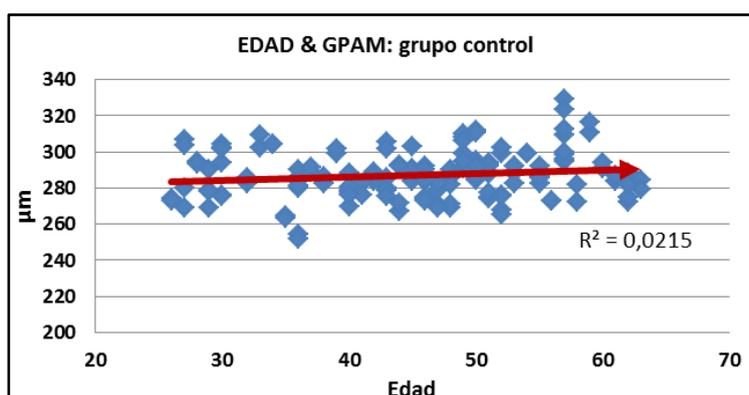


Ilustración 72. Impacto del factor edad sobre el grosor promedio del área macular en el grupo control.

No se observó ningún patrón en las variables de los espesores de la retina a nivel macular en función de la edad en ninguno de los grupos mencionados. Los valores de R cuadrado fueron prácticamente de 0, lo que mostró una ausencia de relación entre estas variables y la edad.

Análisis de la retina a nivel macular en función del uso de ASTC

Se estudió el uso de otros ASTC dentro del grupo caso. Para ello se analizaron las variables agrupadas de la retina en función de si las pacientes habían recibido o no otros tratamientos sistémicos para el cáncer. La muestra obtenida fue de 44 ojos pertenecientes a mujeres que

Resultados

solo habían recibido tratamiento con tamoxifeno y 104 ojos de mujeres que habían recibido también otros ASTC ^{tab. 19}.

Valores en μm	ASTC	N	Media	Desviación estándar	Diferencia de medias	U de Mann-Whitney	p-valor
Grosor promedio AMC	No	44	254,1	16,4	-4,05	1875	0,083
	Si	104	258,1	18,5			
Grosor promedio AMI	No	44	313,3	13,8	-3,51	1767	0,029
	Si	104	316,8	13			
Grosor promedio AME	No	44	272	12	-0,86	2113,5	0,464
	Si	104	272,9	11,4			
GPAM	No	44	280,7	11,8	-1,54	1985	0,204
	Si	104	282,2	11,2			
GPCM	No	44	276,5	11,5	-0,89	2095,5	0,419
	Si	104	277,4	10,9			

Tabla 19. Variables de la retina a nivel macular en función del uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama.

Como se puede observar en la tabla 19, el grupo de mujeres que también había recibido tratamiento con otros ASTC presentó un mayor grosor en las variables agrupadas de la retina a nivel macular, aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas excepto para el AMI (p-valor= 0,029). Hay que tener en cuenta que los grupos estaban descompensados en cuanto a su muestra.

Análisis de la retina a nivel macular en función de la dosis acumulada de tamoxifeno

Dentro del grupo caso se analizó el impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno sobre el GPAM. Para este análisis se excluyó a la paciente con 59 g de dosis total, debido a que su presencia no modificaba los resultados finales pero sí alteraba la representación gráfica. En la siguiente ilustración se presenta la dispersión del total de los 146 ojos, con la corrección del factor longitud axial aislado (normal) y asociado a la edad (35-55 años) ^{il. 73}.

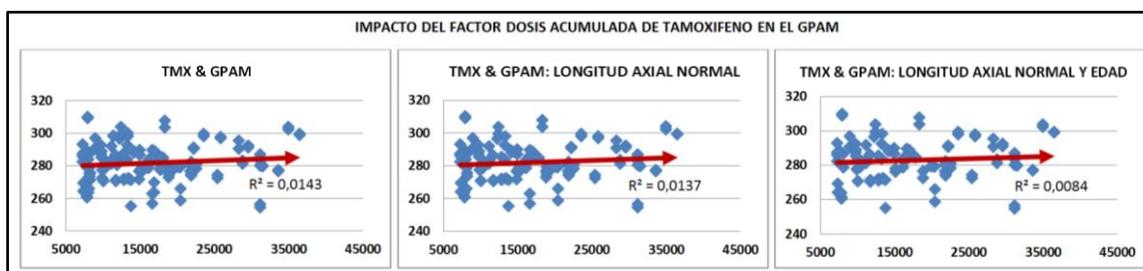


Ilustración 73. Impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno (mg) sobre el grosor promedio del área macular (μm).

No se observó ningún patrón en función de la dosis acumulada de tamoxifeno para el GPAM en ninguno de los análisis realizados. Los valores de R cuadrado fueron prácticamente de 0, mostrando una ausencia de relación entre las variables.

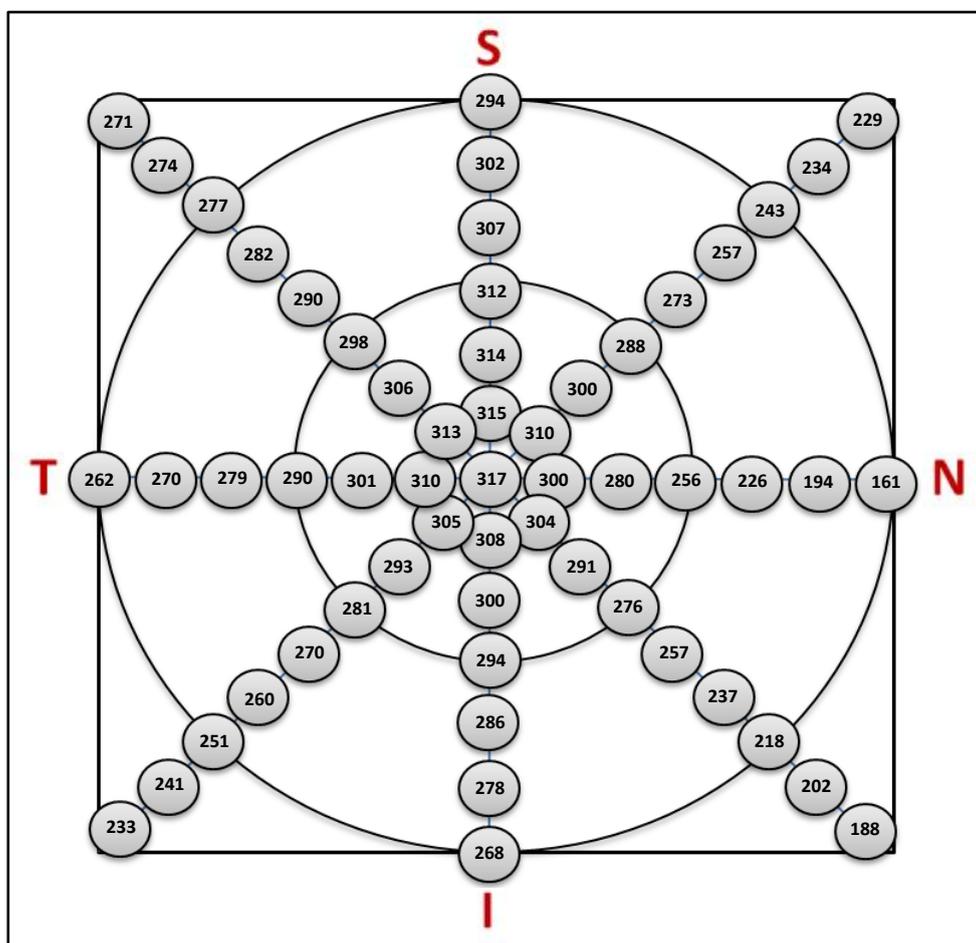
4.2.2.3. *Espesor coroideo a nivel macular*

Los resultados del EC a nivel macular se presentan en su distribución por puntos, anillos, área coroidea y cubo coroideo.

4.2.2.3.1. Puntos de espesor coroideo

Se realizaron las mediciones de EC en las líneas de adquisición tomográfica de alta calidad, siguiendo el criterio expuesto en el apartado de metodología. En cada línea se midieron el ECSF y 12 puntos adicionales de espesor, 6 a cada lado de la imagen correspondiente a la coroidea a nivel macular. En las líneas de 45° y 315°, de 9 mm de longitud, se añadieron 4 puntos más de espesor para completar la superficie estudiada y representar el cubo coroideo. De cada ojo se obtuvieron 4 valores correspondientes al ECSF, uno por cada línea de adquisición, cuya media aritmética representó el valor central.

Se confeccionó así un mapa coroideo de 57 puntos de espesor perteneciente al total de la muestra (312 ojos). La distribución de estos puntos se presenta como un mapa de espesores de un ojo derecho ^{il. 74}, donde el punto central de todas las adquisiciones (ECSF) fue de 317 µm, con una DS de 88,91 µm (rango 116-550 µm).



Resultados

Los valores correspondientes a cada línea de adquisición se encuentran reflejados en la ilustración 75. Esto nos permite conocer las características de cada punto de estudio y las características topográficas de cada línea coroidal de los 312 ojos estudiados.

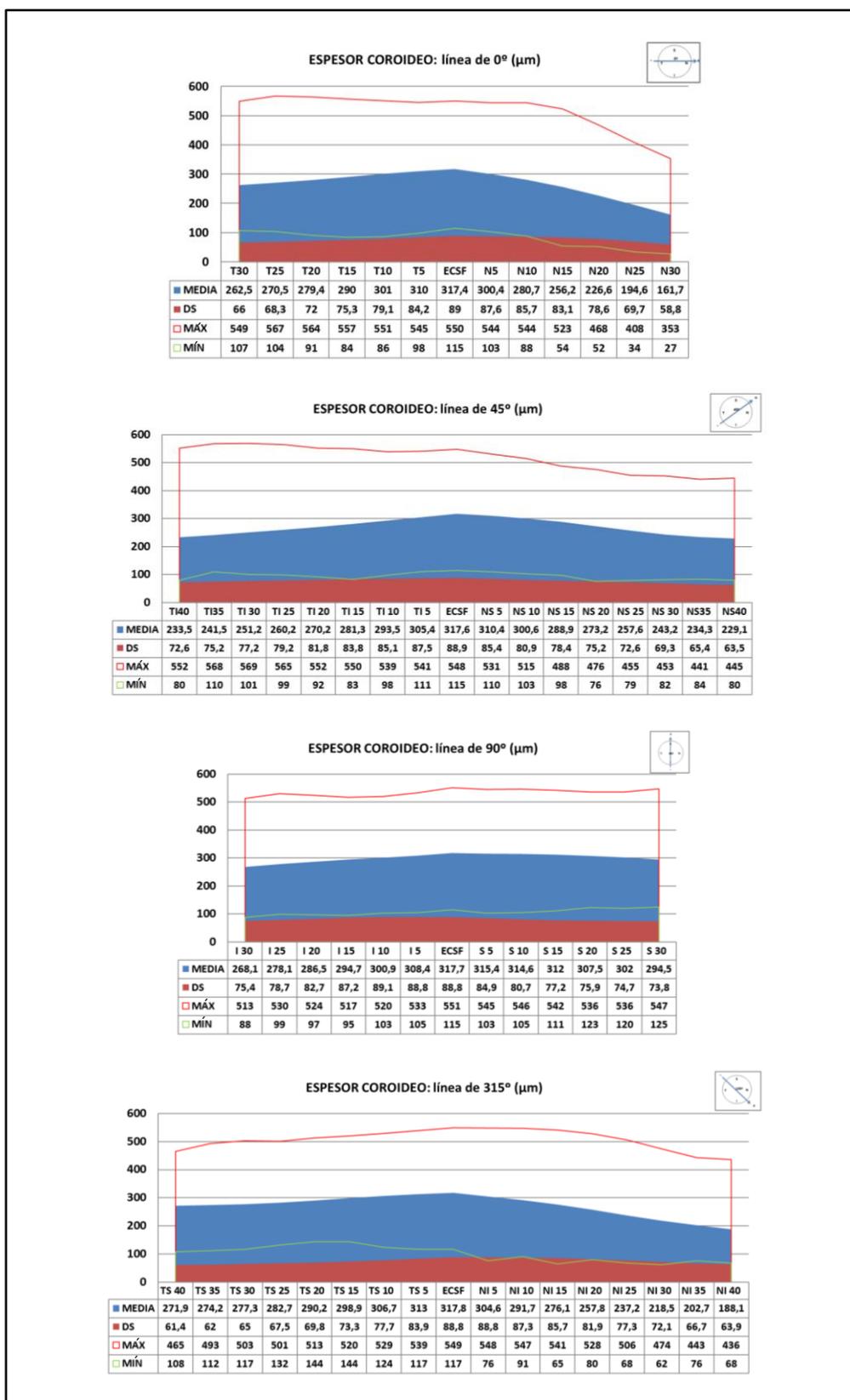


Ilustración 75. Características de los puntos de espesor coroidal.

Resultados

En la ilustración 76 se presenta la tendencia de EC de cada una de las líneas tomográficas de la ilustración 75.

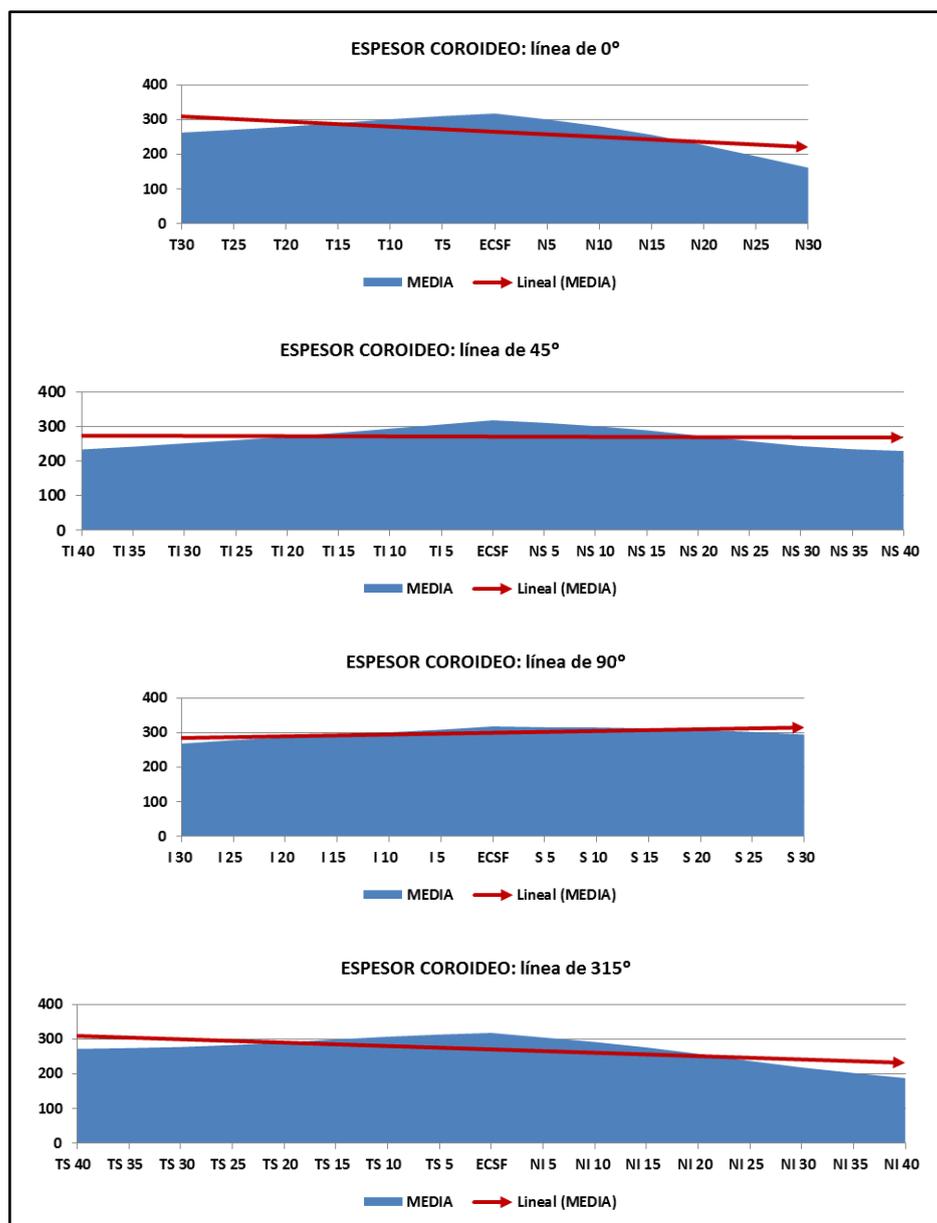


Ilustración 76. Características de las líneas de espesor coroidal (μm).

El punto de mayor EC en todas las líneas tomográficas fue el central (ECSF), pero con tendencias distintas en cuanto al grosor en función de la localización topográfica de la línea. En el caso de la línea de 0° se apreció un mayor espesor temporal y menor espesor nasal, siendo este último el menor espesor de todos. La línea de 45° mostró un equilibrio entre las zonas temporal inferior y nasal superior, con un ligero aumento de espesor en esta última. La línea de 90° destaca por un espesor mayor en la zona superior coroidal con respecto a la zona inferior. Por último, en la línea de 315° se obtuvo mayor espesor en la zona temporal superior que en la zona nasal inferior.

Resultados

En la ilustración 77 se presenta la comparativa de las líneas tomográficas coroideas con los datos de espesor medio de los distintos grupos estudiados.

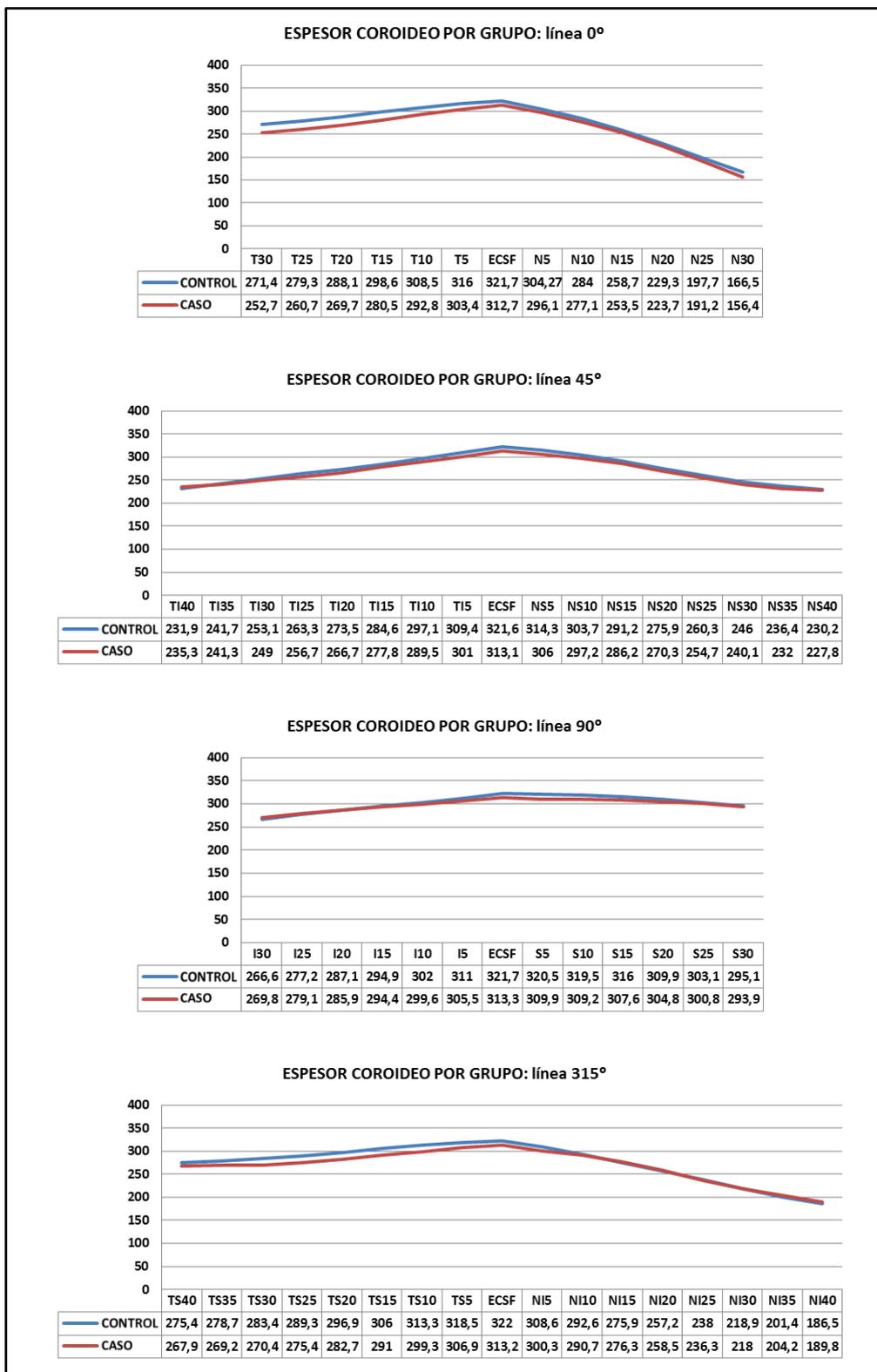


Ilustración 77. Características de las líneas de espesor coroideo en función del grupo de procedencia (µm).

4.2.2.3.2. Anillos coroideos

Los anillos coroideos son el resultado de la unión de los puntos de espesor siguiendo los criterios de localización y proximidad topográfica expuestos en el estudio de validez interna (anexos).

La media de espesor de cada anillo (312 ojos) mostró un patrón decreciente desde el punto central hacia los extremos, siendo el valor más alto el del ACC (317,7 μm), seguido del ACI (303,64 μm) y del ACE (267,22 μm) ^{il. 79}.

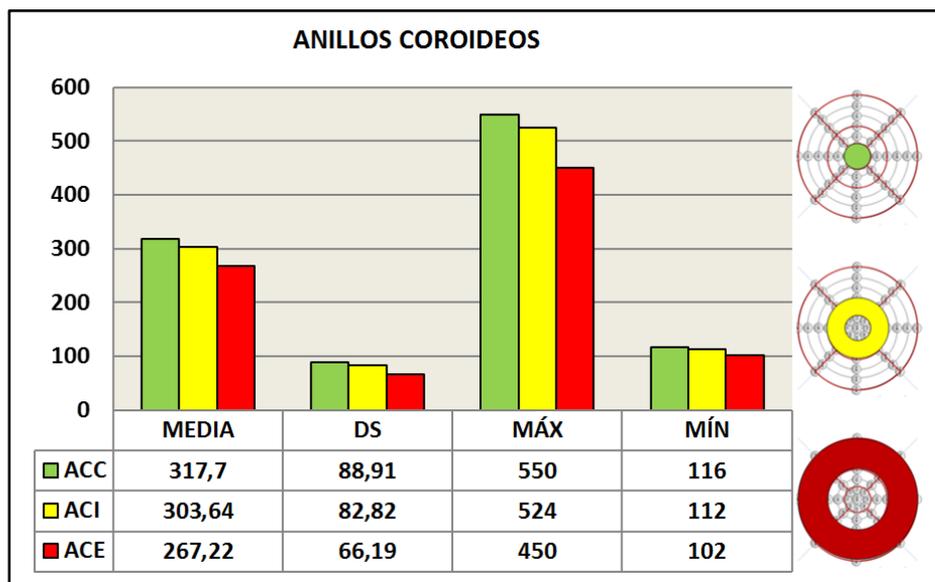


Ilustración 79. Anillos coroideos (μm).

El espesor de los anillos coroideos mostró valores superiores en el grupo control, tanto para el ACC (8,65 μm de diferencia) como para el ACI (8,67 μm de diferencia) y el ACE (6,81 μm de diferencia) ^{il. 80}.

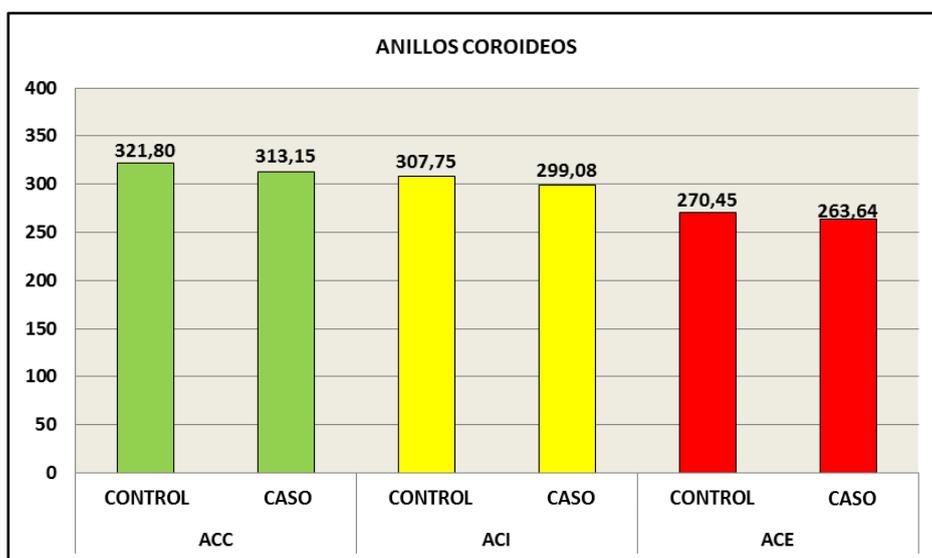


Ilustración 80. Anillos coroideos en función del grupo de procedencia (μm).

Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los espesores de los 3 anillos entre el grupo control y el grupo caso ^{il. 81}.

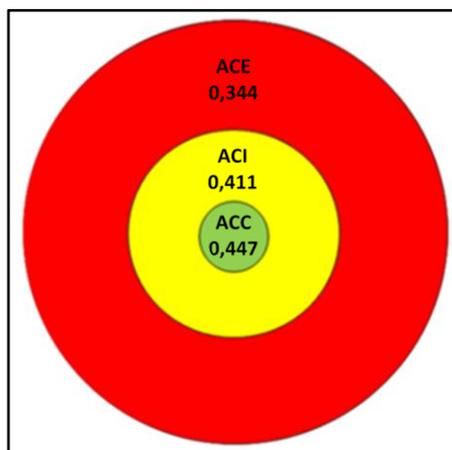


Ilustración 81. Anillos coroides (p-valor).

4.2.2.3.3. Área coroides

En el caso del área coroides se obtuvo una media de espesor de 280,1 μm , con un volumen de 7,92 mm^3 (312 ojos) ^{tab. 20}.

ÁREA COROIDEA	GPAC (μm)	VAC (mm^3)
Media	280,14	7,92
DS	71,51	2,02
Máximo	476	13,45
Mínimo	107	3,03

Tabla 20. Grosor promedio y volumen del área coroides.

El grosor promedio y el volumen del área coroides fueron superiores en el grupo control, con una diferencia de 7,46 μm y 0,21 mm^3 respectivamente ^{il. 82}. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, con un p valor de 0,384 tanto para el grosor promedio como para su volumen.

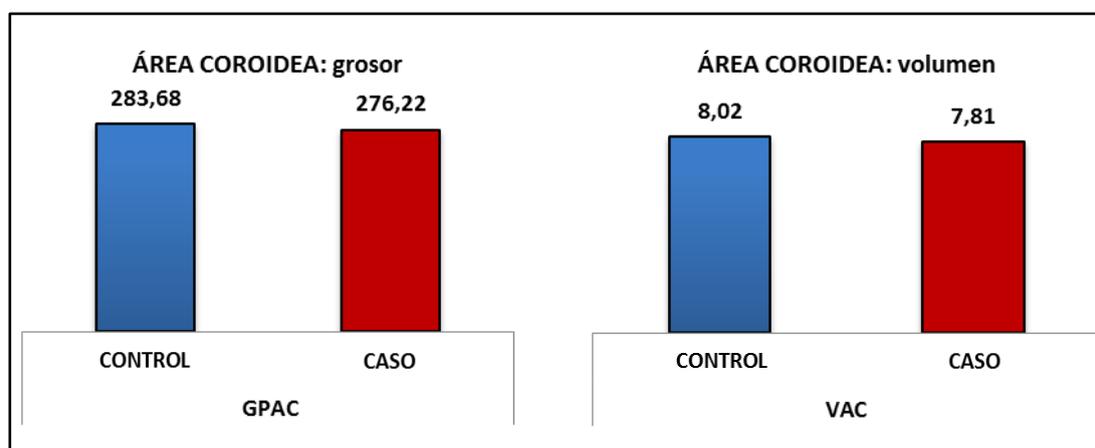


Ilustración 82. Grosor (μm) y volumen (mm^3) del área coroides en función del grupo de procedencia.

4.2.2.3.4. Cubo coroideo

Podemos considerar el cubo coroideo como una extensión topográfica del área coroidea. Los valores del cubo se obtienen a partir de los 49 puntos que forman el área más 8 puntos que completan la zona de estudio. El grosor promedio del cubo coroideo de los 312 ojos fue de 274,57 μm , con un volumen de 9,88 mm^3 tab. 21.

CUBO COROIDEO	GPCC (μm)	VCC (mm^3)
Media	274,57	9,88
DS	68,47	2,46
Máximo	463	16,67
Mínimo	108	3,88

Tabla 21. Grosor promedio y volumen del cubo coroideo.

Los valores promedio de grosor y volumen coroideo fueron superiores en el grupo control, con una diferencia de 6,69 μm y 0,241 mm^3 respectivamente ^{il. 83}. Al igual que ocurrió con el área coroidea, en el caso del cubo coroideo tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo caso, con un p valor de 0,403 para el grosor y el volumen.

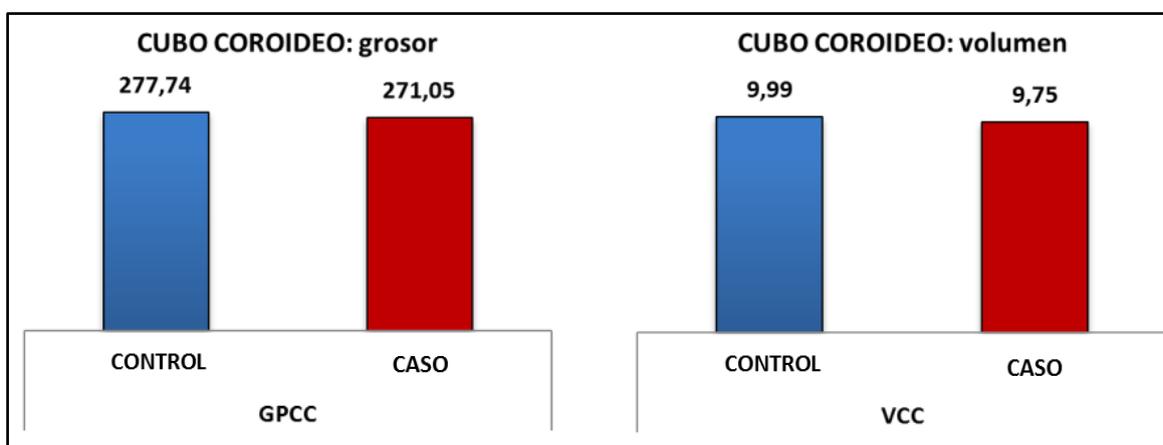


Ilustración 83. Grosor (μm) y volumen (mm^3) del cubo coroideo en función del grupo de procedencia.

4.2.2.3.5. Corrección de factores: longitud axial, edad y grupo caso

En este apartado se presentan los datos relativos al estudio de las variables de la coroides a nivel macular teniendo en cuenta los factores de corrección longitud axial y edad. Se añade también el análisis interno del grupo caso, comparando a las pacientes que habían sido tratadas con otros ASTC con aquellas que solo habían tomado tamoxifeno. El factor dosis total acumulada también se tuvo en cuenta en las principales variables agrupadas.

Análisis de la coroides a nivel macular en función de la longitud axial agrupada

Se estudió el grosor promedio del ECSF, los anillos, el área y el cubo coroideo en función de la longitud axial agrupada de los 312 ojos, con una distribución de 12 ojos cortos, 252 normales y 48 largos.

El ECSF disminuyó de forma inversa con respecto a la longitud axial del ojo, con una mayor diferencia entre ojos normales y largos (71,53 μm) que entre ojos cortos y normales (50,47 μm). Por tanto, la diferencia entre ojos cortos y largos fue de 122 μm ^{il. 84}.

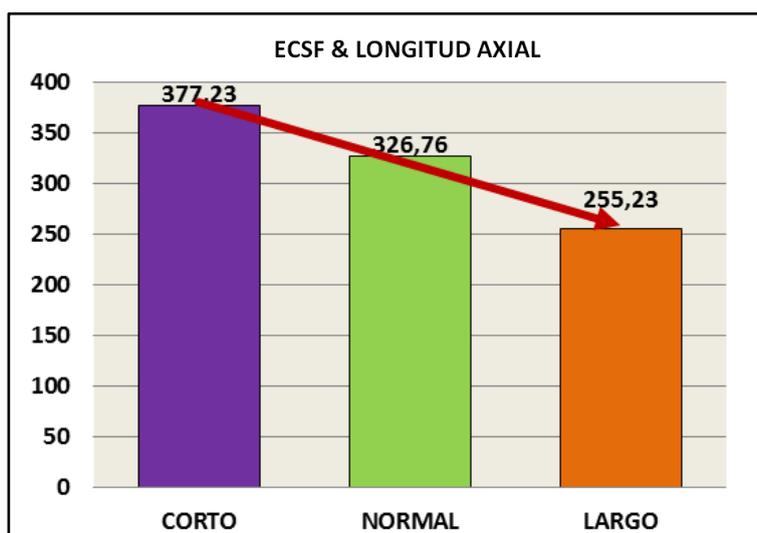


Ilustración 84. Relación entre la longitud axial y el espesor coroideo subfoveal (μm).

En las ilustraciones 85 y 86 se muestran los espesores medios de los anillos, área y cubo coroideo en función de la longitud axial, encontrándose también una relación inversa entre el espesor y la longitud axial de los ojos.

El ACC fue el de mayor espesor, y el ACE el de menor. Este patrón de disminución de espesores se repitió en los distintos anillos tanto en ojos cortos, como normales y largos, pero con atenuación de las diferencias entre los anillos conforme aumentó la longitud axial.

Resultados

En el área y el cubo coroideo se observó una disminución del espesor con el aumento de la longitud axial. La mayor diferencia de espesor se produjo entre los ojos normales y los largos.

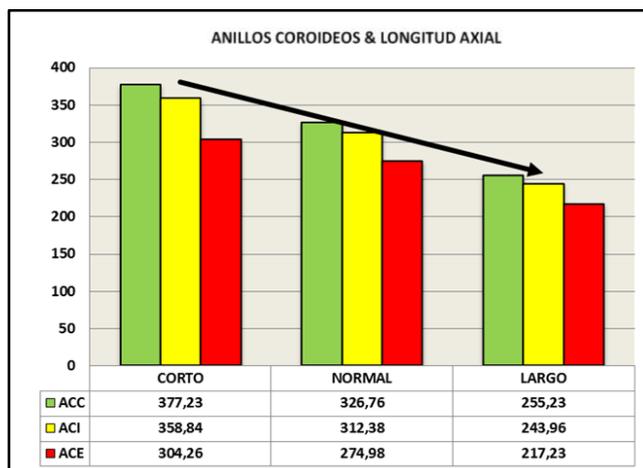


Ilustración 85. Espesores de los anillos coroideos en función de la longitud axial (μm).

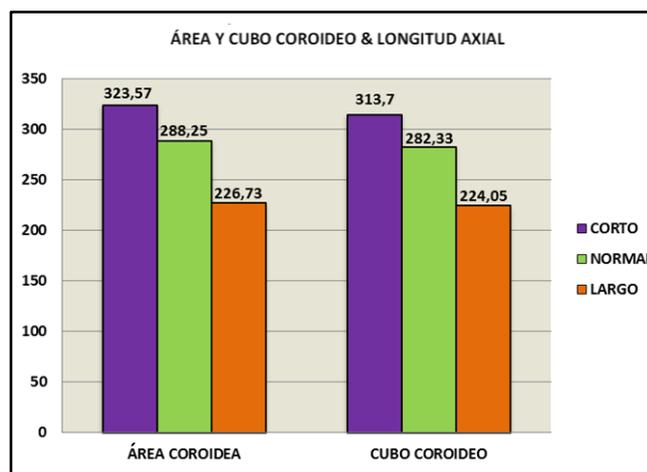


Ilustración 86. Espesores del área y del cubo coroideo en función de la longitud axial (μm).

En el análisis inferencial de los datos referentes a las variables coroideas en función de la longitud axial se observó la existencia de diferencias estadísticamente significativas tanto para el ECSF como para los anillos, el área y el cubo coroideo (p -valor $<0,001$), con un valor medio de 102 μm menos en ojos largos con respecto a los ojos cortos para estas variables (un 30 % menos).

Análisis de la coroides a nivel macular en función de la longitud axial en el grupo caso

Para estudiar la influencia del factor longitud axial en el grupo caso se seleccionaron los ojos de las pacientes en tratamiento con tamoxifeno ($n= 148$), con una distribución de 7 ojos cortos, 128 normales y 13 largos. El análisis inferencial reveló diferencias estadísticamente significativas en función de la longitud axial para el ECSF y todas las variables agrupadas de la coroides (p -valor $<0,001$).

Resultados

En la gráfica de la ilustración 88 se muestran los resultados por grupo de estudio en función de las variables coroideas agrupadas. Los valores fueron superiores en el grupo control tanto para los anillos como para el área y el cubo coroidal. Estas diferencias entre el grupo control y el grupo caso no fueron estadísticamente significativas (p-valor entre 0,109 y 0,144).

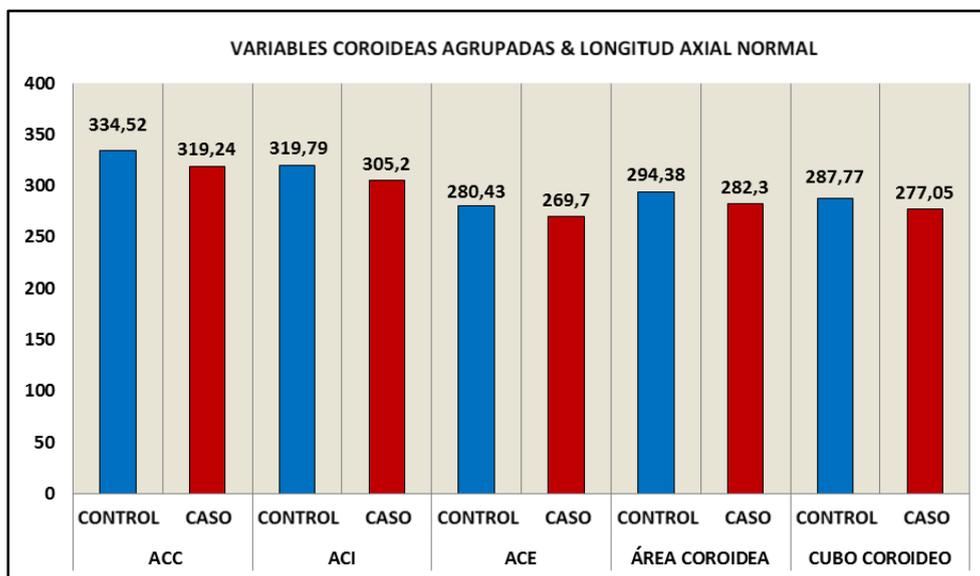


Ilustración 88. Variables de la coroides a nivel macular en el grupo de longitud axial normal en función del grupo de procedencia (µm).

Análisis de la coroides a nivel macular en función del factor *edad* dentro del grupo de longitud axial normal

Para realizar este análisis se seleccionaron los ojos con longitud axial normal de las pacientes entre 35 y 55 años, con el fin de comprobar si las diferencias estaban únicamente relacionadas con el tratamiento ^{tab. 22}.

Valores en µm	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Diferencia de medias	U de Mann-Whitney	p-valor
ECSF MEDIA	Control	84	325,7	86,7	6,58	4582	0,605
	Caso	114	319,1	88,3			
ACC	Control	84	325,7	86,7	6,58	4582	0,605
	Caso	114	319,1	88,3			
ACI	Control	84	311,2	79,5	5,67	4546	0,544
	Caso	114	305,5	82,5			
ACE	Control	84	271,5	60,2	0,63	4635,5	0,702
	Caso	114	270,8	66,1			
GPAC	Control	84	285,5	66,3	2,40	4621	0,675
	Caso	114	283,1	71,4			
GPCC	Control	84	279,2	62,9	1,18	4662	0,752
	Caso	114	278	68,4			

Tabla 22. Variables de la coroides a nivel macular en el grupo longitud axial normal y corrección del factor edad.

Como podemos observar en la tabla 22, los valores fueron superiores en el grupo control, tanto para el ECSF como para las variables agrupadas de la coroides (anillos, área y cubo coroides), aunque sin diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Análisis de la coroides a nivel macular en función de la edad

Se estudió el impacto del factor edad sobre el ECSF y el GPAC para el total de ojos y dentro del grupo control ^{il. 89}. Así mismo se estudió la dispersión de los espesores de los anillos y del cubo coroides en función de la edad, tanto para el grupo control como dentro de este añadiendo el factor de corrección longitud axial normal.

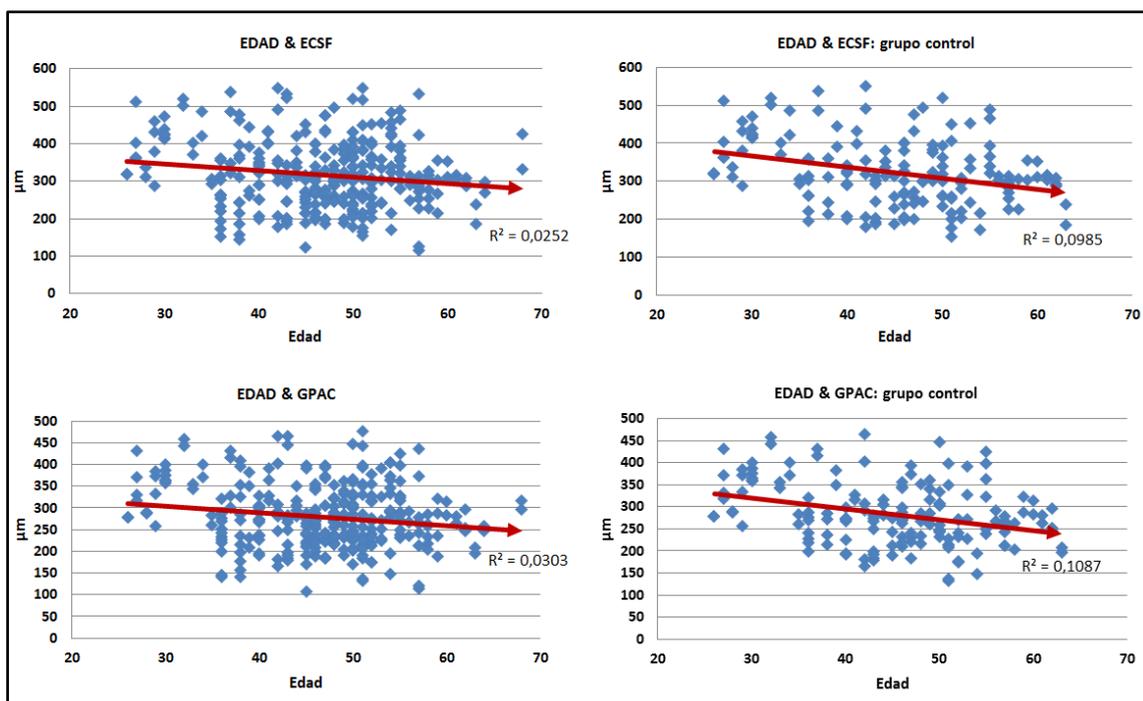


Ilustración 89. Impacto del factor edad sobre el espesor coroides subfoveal y el grosor promedio del área coroides.

No se observó ningún patrón en los espesores de las variables coroides a nivel macular en función de la edad para ninguno de los grupos mencionados, obteniéndose valores de R cuadrado cercanos a 0, lo que evidenció una ausencia de relación entre las variables y la edad.

Análisis de la coroides a nivel macular en función del uso de ASTC

Dentro del grupo caso se analizaron las variables coroides agrupadas en función de si la paciente había recibido o no otros ASTC. La muestra fue de 44 ojos pertenecientes a mujeres que solo habían recibido tamoxifeno y 104 ojos de mujeres que habían recibido también otros ASTC.

Resultados

Los ojos pertenecientes al grupo de mujeres que habían recibido tratamiento con otros ASTC presentaron un menor espesor de los anillos, del área y del cubo coroideo, aunque las diferencias relacionadas con el tratamiento recibido no fueron estadísticamente significativas (p-valor de 0,106 a 0,229 para los anillos, de 0,193 para el área y de 0,219 para el cubo) ^{il. 90}.

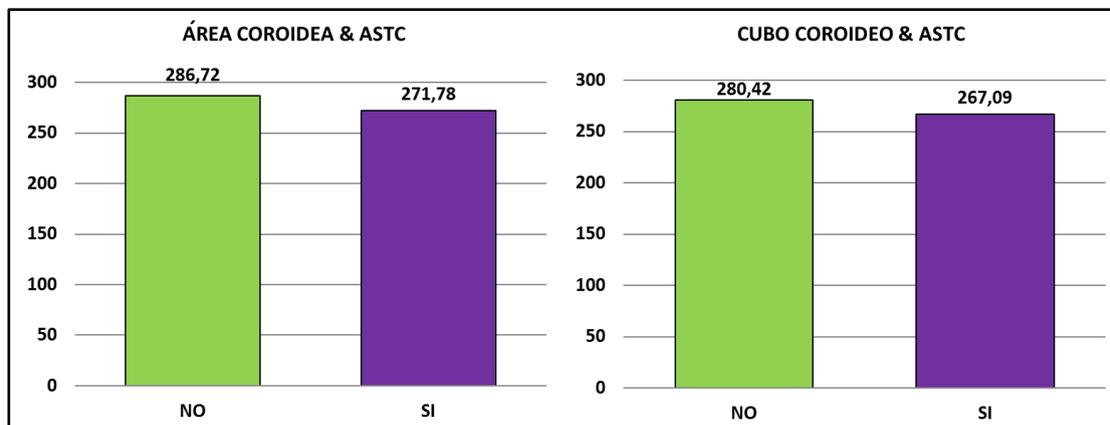


Ilustración 90. Espesor del área y del cubo coroideo (μm) en función del uso de otros agentes sistémicos para el tratamiento del cáncer de mama.

Análisis de la coroides a nivel macular en función de la dosis acumulada de tamoxifeno

Dentro del grupo caso también se analizó el impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno sobre el GPAC. Para este análisis se excluyó a la paciente con 59 g de dosis total, debido a que su presencia no modificaba los resultados finales pero sí alteraba la representación gráfica. En la ilustración 91 se presenta la dispersión del total de los 146 ojos, con la corrección del factor longitud axial (normal) y el factor de corrección longitud axial más edad (35-55 años).

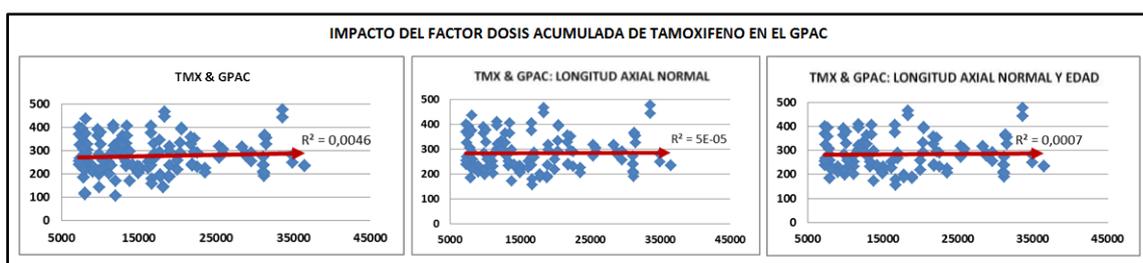


Ilustración 91. Impacto de la dosis acumulada de tamoxifeno (mg) sobre el grosor promedio del área coroidea (μm).

No se observó ningún patrón para el GPAC en función de la dosis acumulada de tamoxifeno, ni en el total de la muestra ni teniendo en cuenta los factores de corrección mencionados, obteniéndose valores de R cuadrado prácticamente de 0, lo que demostró una falta de relación entre variables.

4.2.2.3.6. Aspectos importantes del estudio coroideo*Variabilidad interindividual*

En la muestra se encontró una gran variación en los valores de EC entre las participantes. En la tabla 23 se encuentran recogidos los rangos obtenidos en el ECSF y en las variables coroideas agrupadas del total de los 312 ojos, junto con su distribución en función de la longitud axial.

VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DEL ESPESOR COROIDEO	MUESTRA AGRUPADA (312 ojos)		EN FUNCIÓN DE LA LONGITUD AXIAL		
			CATEGORÍA LONGITUD AXIAL	RANGO μm	DIFERENCIA ENTRE RANGOS μm
	RANGO	DIFERENCIA			
ECSF/ ACC	116-550 μm	434 μm	CORTOS	287-488	201
			NORMALES	157-550	393
			LARGOS	116-377	261
ACI	112-524 μm	412 μm	CORTOS	270-464	194
			NORMALES	155-524	369
			LARGOS	112-357	245
ACE	102-450 μm	348 μm	CORTOS	229-404	175
			NORMALES	145-450	305
			LARGOS	102-311	209
ÁREA COROIDEA	107-476 μm 3-13,4 mm^3	369 μm 10,4 mm^3	CORTOS	246-425	179
			NORMALES	149-476	327
			LARGOS	107-328	221
CUBO COROIDEO	108-463 μm 3,88-16,67 mm^3	355 μm 12,79 mm^3	CORTOS	239-416	177
			NORMALES	147-463	316
			LARGOS	108-321	213

Tabla 23. Variabilidad interindividual del espesor coroideo.

Tomando como ejemplo el ECSF, se observó un rango de espesor entre 116 y 550 μm en la muestra agrupada, y por tanto una diferencia entre individuos de hasta 434 μm . Tanto en el ECSF como en las variables agrupadas de la coroides se observó una mayor diferencia entre rangos en los ojos de longitud normal, seguidos por los ojos largos y los ojos cortos.

Resultados

Horarios & espesor coroideo

Se analizó la influencia de la hora de estudio sobre el EC dentro del grupo de longitud axial normal. Los valores obtenidos en función del grupo horario mañanas (M) o tardes (T) se presentan en la siguiente tabla.

ESPESOR COROIDEO Y HORARIO: <u>LONGITUD AXIAL</u> <u>NORMAL</u>	252 ojos de 312 Mañanas: 91 ojos Tardes: 161 ojos				
	HORARIO	MEDIA μm	DIFERENCIA DE MEDIAS μm	Wilcoxon	p-valor
ECSF/ ACC	M	318,5	12,8	6668.5	0.237
	T	331,3			
ACI	M	305,4	10,9	11 382	0.812
	T	316,3			
ACE	M	272,8	3,3	7097.5	0.682
	T	276,1			
ÁREA COROIDEA	M	284,4	6	6948	0.497
	T	290,4			
CUBO COROIDEO	M	279,2	4,8	7012	0.573
	T	284			

Tabla 24. Espesor coroideo en función del grupo horario de estudio.

Los valores para el ECSF y el resto de variables coroideas agrupadas fueron mayores en horario de tardes que en horario de mañanas, pero sin diferencias estadísticamente significativas (p-valor de 0,2375 a 0,8123). Hay que tener en cuenta que los resultados se basan en agrupaciones horarias y en muestras no equilibradas (91 ojos frente a 161).

Resultados

5- DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica con mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a cinco años en mujeres en España ⁽⁴⁾. Gracias al diagnóstico y tratamiento precoz la supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años ⁽²¹⁾.

Dentro de los agentes utilizados para tratar el cáncer de mama está el citrato de tamoxifeno, compuesto dominante de una clase de fármacos conocidos como SERM. Este fármaco actúa bloqueando los receptores de estrógeno en las células mamarias, impidiendo su crecimiento y división. El tamoxifeno solo afecta a los tumores positivos a ER y es el antiestrógeno por excelencia. Se comercializa para su administración por vía oral, y la dosis prescrita más habitual es de 20 mg diarios en una sola toma, por periodos de tiempo no inferiores a cinco años. Dentro de los efectos secundarios que puede presentar el uso de tamoxifeno se encuentra la toxicidad ocular ^{(15) (18) (37) (65)}.

La primera publicación sobre la afectación ocular relacionada con el uso de tamoxifeno fue descrita en 1978 por Kaiser-Kupfer y Lippman ⁽⁷²⁾. Estos autores informaron de cuatro pacientes que estaban recibiendo altas dosis de tamoxifeno. Los hallazgos consistieron en opacidades corneales superficiales, disminución de la agudeza visual, retinopatía descrita como pequeñas opacidades blancas refractivas intrarretinianas en el área paramacular, y edema macular.

En los informes de casos consultados, además de los efectos secundarios reportados por Kaiser-Kupfer y Lippman en 1978 ⁽⁷²⁾, existen otros hallazgos asociados al uso de tamoxifeno como cataratas, espacios quísticos, alteraciones vasculares (hemorragias y trombosis) y afectación del nervio óptico entre otros. Los depósitos cristalinos constituyen el hallazgo más común en estos informes, encontrándose en dos de cada tres casos. Le siguen en frecuencia la presencia de espacios quísticos, las alteraciones del EPR y del patrón de AF, y la presencia de edema macular. Las alteraciones menos referidas son la afectación vascular y del nervio óptico.

Con respecto a los hallazgos referenciados en los estudios encontrados en la literatura, la retinopatía (depósitos cristalinos) es la patología ocular más representativa, presente en 11 de 24 estudios, seguida por la afectación corneal, la aparición de cataratas, la afectación del nervio óptico, el edema macular y, las alteraciones vasculares, presentes en solo dos estudios.

Dentro de los hallazgos de interés para esta investigación, la retinopatía (depósitos cristalinos) está referida en los estudios consultados con una prevalencia que oscila entre el 1,1 y el 13,7 %. En el resto de hallazgos las frecuencias de aparición se sitúan entre el 0,2 y el 5,9 % para las alteraciones vasculares, el 0,9 y el 1,6 % para la afectación del nervio óptico y el 2,29 % para el edema macular aislado.

El tamoxifeno puede causar cambios en la retina neural y el EPR, aunque el mecanismo por el que este fármaco es susceptible de causar toxicidad ocular es incierto⁽¹³¹⁾. El tamoxifeno tiene cierta similitud estructural con un tipo determinado de drogas causantes de toxicidad ocular clínica y cambios en la neuroretina y células del EPR, dentro de las cuales está la cloroquina⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁹⁾. Algunos estudios refieren mayor toxicidad del tamoxifeno con respecto a la cloroquina en los cultivos de células del EPR⁽¹³³⁾, y otros que el uso de concentraciones relativamente altas de tamoxifeno *in vitro* induce una rápida muerte celular del EPR, mientras que concentraciones más bajas requieren más tiempo de exposición al fármaco, lo que demuestra una agresión acumulativa del tamoxifeno al EPR⁽¹³⁴⁾.

Respecto a las recomendaciones de vigilancia oftalmológica en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, aproximadamente dos tercios de los autores de informes de casos recomiendan atención oftalmológica aunque los pacientes estén asintomáticos, sugiriendo algunos autores realizar estos exámenes de forma anual⁽⁸⁴⁾⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁸⁾. Los autores de los estudios también recomiendan revisiones oftalmológicas en la misma proporción, aunque no especifican el estado sintomático de los pacientes.

En cuanto al protocolo a seguir en pacientes asintomáticos en tratamiento con tamoxifeno, Divina et al.⁽⁹⁹⁾ refieren obtener la mejor agudeza visual corregida, meticolosa biomicroscopia del segmento anterior y posterior, fotografías oculares y OCT. Por su parte, destacar que Nair et al. (2013)⁽¹⁰²⁾ recomiendan para el *screening* no solo el uso de la OCT, sino también el de la AF. La finalidad de realizar revisiones en pacientes asintomáticos es detectar la enfermedad subclínica de la retina, localizar los primeros signos de toxicidad retiniana y revelar precozmente la retinopatía inducida por el tamoxifeno, evitando así cambios oculares que acarreen pérdida de la agudeza visual⁽⁸²⁾⁽⁹³⁾⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰⁴⁾.

Si bien el objetivo principal del tratamiento oncológico es sobrevivir a la enfermedad, una vez superada esta, la calidad de vida es uno de los factores de mayor importancia. Dentro de los factores que pueden influir en la calidad de vida está el sentido de la visión, ya que es uno de los más importantes en los seres humanos y, junto con la audición, constituye la base para la mayor parte de la comunicación humana. Por tanto, cualquier alteración en su función va a

producir una merma importante en la calidad de vida ⁽¹³⁵⁾.

Como se ha comentado anteriormente, dentro de las alternativas terapéuticas disponibles para tratar el cáncer de mama destaca el tamoxifeno por ser un fármaco usado con frecuencia y durante largos periodos de tiempo, pero que puede producir afectación ocular, sobre todo del segmento posterior del ojo. Sin embargo, no existe unanimidad por parte de los autores consultados sobre la conveniencia de realizar revisiones oftalmológicas en pacientes tratadas con tamoxifeno.

Por todo lo expuesto y debido a que no tenemos constancia de que la vigilancia en estas pacientes esté actualmente protocolizada, al menos en el contexto de este estudio (CHPC), se realizó esta investigación con el fin de aportar conocimientos sobre la relación entre el uso de tamoxifeno y la afectación de las estructuras del fondo de ojo desde el punto de vista anatómico. La finalidad última era ampliar conocimientos acerca de esta situación para valorar la necesidad de recomendar una vigilancia oftalmológica en estos pacientes, así como la conveniencia de realizar nuevos estudios.

La pregunta de investigación de la presente tesis doctoral era conocer si el tamoxifeno puede afectar a la anatomía del fondo de ojo, y para contestarla se plantearon dos objetivos principales. El primero consistió en evaluar la presencia de alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno. El segundo fue estudiar mediante OCT la anatomía del fondo de ojo en estas mujeres.

Por tanto, por un lado se buscó la presencia de alteraciones anatómicas de la retina como depósitos cristalinos, hemorragias, alteración del patrón de normalidad en la AF, presencia de quistes intrarretinianos, alteración de la línea de fotorreceptores o del EPR, todo ello mediante retinografía, AF y análisis cualitativo de las imágenes de OCT.

En segundo lugar, se estudió mediante OCT la anatomía del fondo de ojo, prestando especial atención a las estructuras más importantes dentro de esta zona: la papila óptica, estudiando los espesores de la CFNR a nivel peripapilar, y el área macular, estudiando a este nivel los espesores de la retina y la coroides.

Para conseguir estos objetivos se optó por un estudio observacional analítico de corte transversal con la presencia de un grupo control. Los resultados fueron obtenidos una única vez por el mismo investigador.

5.1. Discusión de las características generales del estudio

Las características de la muestra de esta investigación fueron examinadas y comparadas con aquellas disponibles en la literatura con el fin de argumentar la validez de los resultados obtenidos.

5.1.1. Características de la muestra

El número total de participantes fue de 156 mujeres, con un total de 312 ojos. La distribución fue de 148 ojos en el grupo caso (74 mujeres) y 164 ojos en el grupo control (82 mujeres). Teniendo como unidad de análisis el ojo y no la persona y considerando una prevalencia de la retinopatía de un 5 %, la potencia estadística obtenida fue de 0,89, lo que cumplía con el nivel mínimo de potencia requerido para una investigación cuantitativa según Cohen (potencia $\geq 0,8$)⁽²⁹⁸⁾.

En la literatura consultada, tanto en los informes de casos como en los estudios relacionados con el tamoxifeno, se refiere la exploración de ambos ojos. Si tenemos en cuenta que los hallazgos reportados no siempre se presentaron de manera bilateral, para esta investigación se optó por el ojo como unidad de análisis, explorando ambos ojos en todas las participantes, ya que la elección y estudio de un solo ojo podría conllevar un sesgo en la investigación.

La elección de una prevalencia del 5 % se basa en los porcentajes referidos en los estudios de pacientes en tratamiento con tamoxifeno, cuya prevalencia en el caso de la retinopatía (depósitos cristalinos) se sitúa entre el 1,1 y el 13,7 %. Por ello, para esta investigación se optó por un término medio del 5 %, porcentaje avalado por el hecho de que el único estudio encontrado sobre el uso de la OCT para el estudio macular en pacientes con tamoxifeno refiere la aparición de espacios cistoides a nivel foveal en el 12,2 % de su muestra, presentando además algunos sujetos interrupción de la línea de fotorreceptores⁽¹³¹⁾.

En la revisión de la literatura únicamente hemos encontrado otro estudio realizado en España en 1998⁽¹¹⁷⁾, sin presencia de grupo control y con 51 pacientes en tratamiento con tamoxifeno. Por tanto, hasta donde sabemos, es posible que este estudio sea el de mayor muestra realizado en España y el único que incluye grupo control.

Dentro de los factores a tener en cuenta a la hora de estudiar la anatomía del fondo de ojo (espesores de la CFNR, retina y coroides) los de mayor relevancia son la edad y la longitud axial, aunque para esta investigación también se valoraron otros aspectos como el sexo, la hora de estudio y el consumo de tabaco.

En la literatura se hace referencia a la influencia de la variable **sexo** para el estudio de los espesores de la retina ^{(193) (194) (197) (198)} y la coroides ^{(198) (208) (254) (256) (259)}. En este estudio la participación estuvo compuesta en su totalidad por mujeres, con lo que se obtuvo una homogeneidad por sexo del 100 % en la muestra estudiada y no hizo falta tener en cuenta la influencia de esta variable.

Un aspecto importante a tener en cuenta en el estudio del EC es que este presenta variaciones diurnas ^{(244) (245) (246) (247) (248)}. En esta investigación, el factor **hora** no se tuvo en cuenta a la hora de realizar los estudios, ya que la prioridad era adaptarse a la disponibilidad de las participantes. Aun así se cuantificó este hecho, observando ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las participantes en función del grupo horario de realización del estudio (Test Chi-cuadrado: 0,042; p-valor= 0,837).

El consumo de tabaco no fue tenido en cuenta como criterio de exclusión, pero sí se consideró esta variable, detectando este hábito en el 15,4 % de las participantes. El consumo menos de una hora antes del estudio se dio solo en el 1,9 % de la muestra estudiada.

La edad media de las participantes fue de 46,8 años (45,3 años para el grupo control y 48,5 años para el grupo caso). Las diferencias de edad entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas (p-valor= 0,003).

La media de edad del grupo caso (tamoxifeno) en los estudios consultados presenta un rango de 48,6 a 69,1 años. La media de edad más baja (48,6 años) la encontramos en el estudio publicado por Berezovsky et al. en 2004 ⁽¹²³⁾. Por tanto, en esta investigación se obtuvo una muestra con una media de edad situada en el rango inferior de la literatura, con una de las medias más jóvenes (48,5 años).

Respecto al grupo control, la edad media en las publicaciones consultadas se sitúa por encima de los 50 años o muy cerca de esta barrera en 8 de los 11 estudios. La muestra participante en este estudio presentó una media (45,3 años), lo que la sitúa en el rango inferior de la literatura, con solo un estudio con una media de edad inferior (38 años) ⁽¹²⁷⁾.

El estado refractivo del ojo está principalmente determinado por la relación entre cuatro componentes: la potencia de la córnea, la profundidad de la cámara anterior, la potencia de la lente del cristalino y la longitud axial del ojo, siendo esta última el factor más importante y constituyendo el 47 % de la varianza en el estado refractivo ^{(299) (300)}.

La emetropía resulta de la coordinación entre la longitud axial y los otros componentes ópticos del ojo, y la variación de estos parámetros modifica la refracción ocular. La mayoría de los ojos amétropes tienen la potencia refractiva ocular y la longitud axial distinta de los valores estándar. Si tenemos en cuenta que la longitud axial no es el factor determinante en la frecuencia de las anomalías de refracción leves y medias, aunque sí en las elevadas, es posible encontrarse con ojos cuyos parámetros tienen valores distintos al estándar y su combinación da un ojo emétrepe, o incluso encontrarse con ojos miopes que tienen menor longitud axial que uno hipermétrope^{(299) (301)}.

Si bien la refracción ocular es un factor que se tiene en cuenta en diversos estudios de medición de espesores del fondo de ojo^{(191) (192) (199) (254) (257) (258)}, en la presente investigación este parámetro fue descartado ya que la longitud axial no solo es el elemento más referenciado^{(193) (196) (198) (199) (200) (202) (208) (211) (214) (232) (236) (254) (256) (259) (260) (292)}, sino también el más influyente en la refracción ocular⁽³⁰⁰⁾. Debido a que el estado refractivo final dependerá del equilibrio entre la longitud axial y la potencia refractiva ocular, es posible que ante ojos de la misma longitud axial puedan presentarse diversos estados refractivos y viceversa, que ante longitudes axiales diferentes se pueda encontrar el mismo estado refractivo.

Por todo lo expuesto, se excluyó la variable refracción ocular, ya que su inclusión podía suponer un elemento de confusión más que un factor influyente en los resultados. En cambio, sí se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la literatura que consideran la longitud axial uno de los factores más importantes a la hora de estudiar el espesor de la CFNR peripapilares, la retina y la coroides.

Las participantes en esta investigación presentaron una longitud axial media de 23,47 mm, con una media mayor en el grupo control (23,6 mm) con respecto al grupo caso (23,3 mm), pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p -valor= 0,13). Para poder estudiar la influencia de esta variable en los resultados de espesores obtenidos, los ojos fueron agrupados siguiendo el enfoque de Sanders et al. (1988)⁽¹⁶⁸⁾, que establece 3 categorías para la longitud axial de los ojos: cortos (<22mm), normales (22 a <24,5 mm) o largos (\geq 24,5 mm). La mayor representatividad se obtuvo en el grupo de ojos normales, con un 80,8 % del total, seguida de los ojos largos y finalmente los cortos, teniendo estas dos últimas categorías una representación menor (19,2 %). Por lo que respecta a la comparativa entre el grupo control y el grupo caso, se encontró una similitud de proporciones entre ojos cortos y normales, pero una desigualdad en ojos largos, con mayor presencia en el grupo control (casi 3 veces más).

Por lo que respecta a la salud general y ocular de las participantes, aproximadamente el 7 % afirmó tener hipertensión, diabetes o ambas, y ninguna refirió patologías de la retina, siendo el antecedente ocular más frecuente la cirugía refractiva (5,4 %).

Con estos datos podemos concluir que la muestra obtenida presentó homogeneidad en la variable sexo (100 %) y ausencia de diferencias estadísticamente significativas con respecto a la longitud axial y el factor hora de estudio. Todo ello sumado al bajo consumo de tabaco, a una baja presencia de patologías generales y a la ausencia de antecedentes de afectación de la retina, permitió un estudio del fondo de ojo con menos probabilidades de sesgos, ya que la edad, pese a mostrar diferencias estadísticamente significativas, presentó una media próxima al límite inferior de otros estudios similares y se tuvo en cuenta en los apartados correspondientes.

5.1.2. Características del grupo caso

La mayoría de las mujeres del grupo caso estaban diagnosticadas de carcinoma ductal, principalmente del tipo invasivo o infiltrante, con una presencia de este último de casi un 80 %, lo que coincide con la literatura (75-80 %) ^{(17) (22)}.

Para disponer de una dosis acumulada mínima se adoptó como criterio un tiempo mínimo de exposición al fármaco de 12 meses, en concordancia con los tiempos mínimos referenciados en otros estudios ^{(115) (121) (126)}.

La dosis media acumulada de tamoxifeno fue de 17,369 g, media situada dentro del rango referido en los estudios consultados (entre 10,6 y 52,5 g) ^{(111) (112) (113) (114) (115) (116) (119) (120) (127) (132)}.

Excepto en una paciente, la concentración de dosis acumulada de tamoxifeno se situaba entre 7,28 y 36,52 g (146 ojos), aunque la mayor concentración se presentó entre los 7,28 y los 20 g (104 ojos).

El 29,7 % de las mujeres del grupo caso estaba en tratamiento únicamente con tamoxifeno, mientras que el resto (70,3 %) habían recibido además tratamiento con otros ASTC, siendo el más utilizado la ciclofosfamida, seguida por el docetaxel y la epirrubicina.

Los efectos secundarios oculares asociados con el uso de los ASTC presentes en esta investigación se encuentran recogidos en la tabla 4. Dentro de esta tabla, centramos el interés en las alteraciones del segmento posterior por hallarse a este nivel las estructuras anatómicas estudiadas en esta investigación:

- Ciclofosfamida: hemorragias puntiformes.

- Docetaxel: edema macular.
- Paclitaxel: edema macular y neuropatía óptica.
- Trastuzumab: hemorragia retinal, papiledema, edema macular y maculopatía isquémica.
- Epirrubicina, Fluorouracilo, Doxorubicina y Pertuzumab: no se encontraron referencias de afectación anatómica del segmento posterior para estos fármacos.

Debido a que la mitad de los ASTC comentados presentan una potencial afectación del fondo de ojo, incluyendo dos de uso frecuente en esta muestra (ciclofosfamida y docetaxel), se tuvo en cuenta este factor a la hora de analizar los datos obtenidos en los apartados correspondientes.

Dentro de las excepciones ya comentadas en los resultados, cuatro pacientes con características propias fueron incluidas en el estudio. Tres de ellas habían finalizado el tratamiento de dos a tres semanas antes del estudio, pero llevaban más de un año de dosis acumulada de tamoxifeno. A la cuarta paciente le faltaba un día de tratamiento para completar el año. Finalmente se optó por incluirlas en el estudio debido a que el margen de diferencia con respecto a los requisitos era pequeño. Esta decisión se basa en el hecho de que en la literatura encontramos referencias a hallazgos oculares relacionados con el tamoxifeno en pacientes que ya no estaban en tratamiento con este fármaco ^{(97) (103) (105) (107) (108)}, y también en pacientes por debajo de la dosis acumulada de un año ^{(76) (78) (86) (88) (89)}.

5.1.3. Características de las imágenes y mediciones realizadas

Las retinografías presentaron una calidad de imagen que permitió valorar la presencia de hemorragias y/o depósitos cristalinos. Las imágenes de AF posibilitaron detectar y valorar patrones de alteración evidentes, pero no tenían suficiente calidad de imagen como para poder detectar y valorar alteraciones sutiles y/o difusas del patrón de normalidad. Todas las imágenes obtenidas mediante OCT cumplían con los requisitos necesarios para su valoración cualitativa y cuantitativa.

La medición del EC se realizó siguiendo la metodología expuesta en el estudio de validez interna, disponible en los anexos de esta tesis y presentada de forma abreviada en el apartado de material y métodos. La necesidad de la aplicación de esta metodología surgió de la pérdida de muestra que supone segmentar manualmente la coroides con el protocolo de adquisición macular, debido a la calidad de las imágenes (en el aparato y modelo utilizado en esta investigación). Este hecho fue cuantificado en esta investigación, encontrando una inviabilidad

para esta segmentación que hubiera conllevado una pérdida de más del 40 % de la muestra en el estudio anatómico de la coroides. Aquellos cubos maculares que no fueron viables para su segmentación presentaron una media de ECSF de 381 μm , con más de 100 μm de diferencia con respecto a aquellos cubos que sí fueron viables.

El total de puntos de espesor medidos en las imágenes tomográficas de alta calidad pertenecientes a los 312 ojos ascendió a 18 720 puntos de EC. Una vez finalizado el estudio todas las mediciones fueron repasadas para comprobar principalmente tres aspectos: que la medición del ECSF estuviera correctamente centrada en foveola, que la separación entre las mediciones fuera la adecuada (cada 500 μm) y que la medición del EC fuera vertical (de EPR a parte interna de la esclera). Aproximadamente 6 meses después se realizó la comprobación de la reproducibilidad intraobservador de las mediciones realizadas, tomando como referencia el punto más estudiado y presente en la literatura, el ECSF. Para ello se volvió a medir este punto a ciegas, sin consultar el valor obtenido previamente en el estudio. Se obtuvo un CCI de 0,994, lo que supone una fiabilidad excelente de las mediciones⁽³⁰²⁾ (valores superiores al 0,9 se consideran verdaderamente fiables⁽³⁰³⁾).

5.1.4. Características del análisis estadístico

Todos los datos fueron obtenidos y volcados a una tabla Microsoft Excel® por el investigador. Para el análisis descriptivo e inferencial de los resultados se utilizó el programa SPSS®. La validación estadística fue llevada a cabo por una tercera persona sin relación directa ni con las participantes del estudio ni con el investigador principal.

En el caso de las variables numéricas se utilizaron pruebas no paramétricas para el análisis inferencial (predominio de ausencia de normalidad, p-valor <0,05), optando por el test de la U de Mann-Whitney en el estudio comparativo entre dos grupos y el test Kruskal-Wallis para el estudio comparativo entre más de dos grupos.

5.2. Discusión de los resultados obtenidos

Los resultados obtenidos en la investigación fueron examinados, interpretados y comparados con los hallazgos presentes en la literatura consultada, teniendo en cuenta los objetivos principales y secundarios de la presente investigación.

5.2.1. Alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno

En la **retinografía** de los 50° de fondo de ojo centrados en fovea se buscó la presencia de depósitos cristalinos, uno de los hallazgos más frecuentes referidos en la literatura relacionado con el uso de tamoxifeno. También se analizó la presencia de hemorragias, una de las alteraciones reportadas con menos frecuencia. En ninguna de las retinografías realizadas se encontraron estos hallazgos.

En el 7,4 % de los 312 ojos estudiados se detectó un patrón de alteración en la **AF** del fondo de ojo (50° centrales), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de alteraciones en la AF y el estar en un grupo u otro (p-valor= 0,693). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la localización topográfica (p-valor= 0,311), ni en las características de los hallazgos (p-valor de 0,168 a 0,91). Los hallazgos encontrados fueron alteraciones hipofluorescentes o mixtas del EPR, cuya presencia fue en algún caso focal y aislada, y en otros en mayor número y agrupadas por áreas. En relación a este apartado, y como ya se ha comentado anteriormente, las imágenes obtenidas no permitieron valorar la ausencia de la hipofluorescencia normal de la fovea o la presencia de hiperfluorescencia foveal referida en la literatura^{(102) (105) (106) (108)}.

Mediante **OCT** se buscó la presencia de depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos y alteraciones de la línea de fotorreceptores y/o de la línea del EPR, tanto en el estudio de las líneas de adquisición del cubo macular (3D) como en las líneas tomográficas de la retina de alta definición. El resultado fue negativo tanto para el grupo control como para el grupo caso.

En resumen, con respecto a los resultados del estudio relacionados con el objetivo primero de esta tesis, no se encontró en la muestra estudiada ninguno de los hallazgos descritos en la literatura relacionados con el uso de tamoxifeno, ni mediante retinografía ni con la OCT. En el caso de la AF se encontró alteración del patrón de normalidad en un 7,4 % de los ojos, pero las diferencias no fueron significativas para ninguna de las variables.

5.2.2. Anatomía del fondo de ojo en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno mediante OCT

5.2.2.1. Espesor de la CFNR a nivel peripapilar

El espesor medio de los **sectores** correspondientes a los 312 ojos fue mayor en el sector inferior (122,8 μm), seguido del superior (115 μm), nasal (69,7 μm) y temporal (65,3 μm). El espesor medio de los sectores superior e inferior fue mayor en el grupo control, en cambio el espesor de los sectores nasal y temporal fue mayor en el grupo caso, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas excepto para el sector inferior (p-valor <0,01), donde se presentó una disminución media en las pacientes del grupo caso de 3,85 μm .

El **espesor medio** de la CFNR peripapilares de los 312 ojos fue de 93,2 μm . El EMP fue mayor en el grupo control, con una diferencia de 1,19 μm que resultó no ser estadísticamente significativa (p-valor= 0,167).

El análisis de la CFNR a nivel peripapilar en función de la longitud axial agrupada (312 ojos) presentó unos valores de espesor influenciados por la **longitud axial** en todas las variables del cubo papilar, siendo las diferencias estadísticamente significativas en todas ellas (p-valor de <0,001 a 0,006). El patrón encontrado presentó una correlación negativa entre el EMP y la longitud axial, observándose mayores espesores en el grupo de ojos cortos, seguidos de los ojos normales y los ojos largos, estos últimos con el menor espesor de todos. El estudio de la longitud axial dentro del grupo control reveló una diferencia media de 7,71 μm para el EMP entre ojos cortos y largos. En el caso de los sectores estas diferencias oscilaron entre 3,68 y 19,2 μm , sin contar el SP T.

En los ojos con **longitud axial normal** se obtuvo un espesor mayor en el grupo control para todas las variables, a excepción del sector temporal, con diferencias estadísticamente significativas en el sector inferior (disminución de 4,68 μm en el grupo caso con un p-valor= 0,003) y en el EMP (disminución de 1,87 μm en el grupo caso con un p-valor= 0,047).

La inclusión del **factor de edad** dentro del grupo de longitud axial normal mostró los mismos resultados que el análisis inferencial realizado sobre la muestra total sin el factor de corrección longitud axial.

El análisis de la influencia del factor **edad de forma aislada** no mostró ningún patrón en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0. Por tanto, no se observó influencia del factor edad en las variables papilares de la muestra de este estudio.

Discusión

El análisis del EMP dentro del grupo caso mostró mayores espesores en las mujeres que también habían recibido otros ASTC además del tamoxifeno, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p -valor= 0,387).

Por último, el análisis del EMP dentro del grupo caso en función de la dosis acumulada de **tamoxifeno**, tanto de forma agrupada como con los factores de corrección longitud axial y edad, no mostró un patrón de tendencia en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0.

En resumen

El análisis de las variables del **cubo papilar** (sectores y EMP) mostró mayores espesores en el grupo control en los sectores superior e inferior y en el EMP, con diferencias estadísticamente significativas en el sector inferior con respecto al grupo caso. El estudio dentro del grupo de longitud axial normal amplió estas diferencias, encontrándose además un mayor espesor en el grupo control en el sector nasal y donde el EMP, mayor en el grupo control, pasó a mostrar también diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a los **factores de corrección** que pueden influir en los espesores del cubo papilar, la longitud axial mostró diferencias estadísticamente significativas en la muestra agrupada tanto en los sectores como en el EMP, destacando la influencia de la variable longitud axial sobre el espesor medio de la CFNR, lo que coincide con lo referido en la literatura ⁽¹⁹⁹⁾ ⁽²⁰⁰⁾ ⁽²⁰²⁾. En la muestra del grupo control se observó un valor medio de espesor menor en los sectores papilares de los ojos largos con respecto a los ojos cortos (entre 3,68 y 19,2 μm , sin contar SP T). Con respecto al EMP, esta diferencia fue de 7,71 μm . Estos hallazgos concuerdan con la recomendación de Savini et al. de tener precaución cuando se comparan los valores de medición de los ojos miopes e hipermétropes con la base de datos normativa del instrumento ⁽²⁰²⁾. Por el contrario, y a diferencia de lo referenciado por Kim et al. en 2011 ⁽²⁰¹⁾, la edad de forma aislada no mostró influencia en el EMP en esta muestra, aunque la inclusión del factor edad dentro del grupo de longitud axial normal corregía los valores obtenidos en el estudio inferencial, y los equiparaba a los obtenidos sin factores de corrección.

Con respecto al uso de otros **ASTC** y a la **dosis acumulada de tamoxifeno** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni patrón en el gráfico de dispersión que mostrara relación entre las variables.

5.2.2.2. Espesor de la retina a nivel macular

El valor más bajo de la cartilla **ETDRS** fue el correspondiente al subcampo central (CST), con una media de 255,3 μm . Los espesores de los sectores externos fueron menores que los espesores de los sectores internos, pero mayores que el central. El mayor valor se localizó a nivel del sector NIM, con 323,9 μm .

La comparativa entre los grupos mostró mayores espesores en el grupo control en todos los **sectores** de la cartilla ETDRS, a excepción del subcampo central (CST). Las diferencias fueron estadísticamente significativas para todos los sectores excepto para el TIM (p-valor= 0,052), mayor en el grupo control, y para el CST (p-valor= 0,154), mayor en el grupo caso. Los sectores con diferencias estadísticamente significativas presentaron en el grupo caso unos espesores menores, que oscilaron entre 3,65 y 6,61 μm .

Por lo que respecta al espesor de los anillos maculares, el valor más bajo fue el correspondiente al AMC (255,3 μm) y el más alto el correspondiente al AMI (317,9 μm). La comparativa entre grupos mostró espesores mayores en el grupo control para el AMI (4,15 μm) y el AME (5,87 μm), ambos con diferencias estadísticamente significativas (p-valor= 0,011 y p-valor <0,001 respectivamente). Por el contrario el AMC, mayor en el grupo caso, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

El grosor promedio del **área macular** del total de los 312 ojos fue de 284,59 μm , con un volumen de 8 mm^3 . Los datos de espesor distribuidos en función del grupo de procedencia mostraron un mayor grosor promedio y volumen para el grupo control (con una diferencia de 5,24 μm y 0,148 mm^3 respectivamente). Esta disminución de espesor en el área macular en el grupo caso resultó estadísticamente significativa (p-valor <0,001).

El grosor promedio del **cubo macular** del total de los 312 ojos fue de 279,9 μm , con un volumen de 10 mm^3 . Se observó un grosor promedio y un volumen del cubo macular mayor en el grupo control (5,27 μm y 0,195 mm^3 respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

El análisis de la retina a nivel macular en función de la **longitud axial agrupada** presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de longitud axial larga y el grupo de longitud axial normal para los sectores SOM (p-valor= 0,023) y TOM (p-valor <0,001). El mismo análisis dentro del **grupo caso** no mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables de la retina a nivel macular en función de la longitud axial. En el **grupo control** en cambio estas diferencias se presentaron de manera estadísticamente significativa para todo el

AME (SOM, TOM, IOM, NOM), el SIM, el área y el cubo macular (p-valor entre $<0,001$ y $0,045$), con mayor valor en todos los casos para los ojos de longitud axial normal. Es posible que la explicación de los resultados obtenidos en el grupo control sea la mayor proporción de ojos largos en su muestra (35 ojos).

El análisis de las variables de la retina a nivel macular dentro del grupo de **longitud axial normal** mostró un mayor espesor en el grupo control en todas las variables estudiadas, con diferencias estadísticamente significativas (p-valor entre $<0,001$ y $0,037$, y diferencia de espesor de $3,73$ a $9,36 \mu\text{m}$) excepto en el CST/ AMC, donde se obtuvieron mayores valores para el grupo caso pero sin diferencias estadísticamente significativas (p-valor= $0,341$). Por tanto, donde antes el TIM no mostraba diferencias significativas, estas sí aparecieron al considerar solo los ojos de longitud axial normal (p-valor= $0,025$).

El estudio del **factor de edad** dentro del grupo de longitud axial normal mostró los mismos resultados para los anillos, el área y el cubo macular que el análisis inferencial de ambos grupos sin el factor de corrección longitud axial, con la diferencia de que en este caso el AMC, mayor en el grupo caso, sí mostró diferencias estadísticamente significativas (p-valor= $0,022$), y el AMI, mayor en el grupo control, no mostró estas diferencias (p-valor= $0,435$).

El factor **edad de forma aislada** no mostró ningún patrón en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0.

El análisis de los anillos, el área y el cubo macular en función del uso o no de **ASTC** mostró mayores espesores en mujeres que también habían recibido otros ASTC además del tamoxifeno, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, excepto para el AMI (p-valor= $0,029$).

Por último, el análisis del grosor promedio del área macular en función de la dosis acumulada de **tamoxifeno**, tanto de forma agrupada como teniendo en cuenta los factores de corrección longitud axial y edad, no mostró tendencia en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0.

En resumen

Por lo que respecta al análisis de las variables de **la retina a nivel macular** se observó la presencia de espesores mayores en el grupo control en todas las variable excepto el CST y AMC (ambos con el mismo valor), con diferencias estadísticamente significativas en todas ellas excepto el CST/ AMC y el TIM. Este último, al estudiar la muestra dentro del grupo de longitud

axial normal, también mostró diferencias estadísticamente significativas. En el caso de la corrección con el factor edad dentro del grupo de longitud axial normal, encontramos una inversión de la significancia de la diferencia de espesor entre grupos en los anillos AMC y AMI, donde la diferencia de espesor del AMC, mayor en el grupo caso, pasó a ser estadísticamente significativa, y la diferencia hallada en el AMI, mayor en el grupo control, pasó a no serlo.

En cuanto a los **factores de corrección** que pueden influir en los espesores de la retina a nivel macular, la longitud axial mostró diferencias estadísticamente significativas sobre todo en el grupo control, con mayor proporción de ojos largos, y ninguna diferencia estadísticamente significativa relacionada con la longitud axial en el grupo caso, con menor proporción de ojos largos.

Las diferencias encontradas en función de la **longitud axial dentro del grupo control** fueron significativas para todo el AME (SOM, TOM, IOM, NOM), SIM, área y cubo macular (p-valor entre <0,001 y 0,045). En relación a esta muestra, el sector central (CST) presentó una correlación positiva entre espesor y longitud axial, con mayor valor en ojos largos. Respecto al resto de sectores, en 5 de ellos el valor más bajo se presentó en los ojos largos (TIM, IIM, SOM, TOM, IOM) y en los otros 3 en los ojos cortos (SIM, NIM, NOM), pero en los 8 sectores el valor más alto se dio en ojos con longitud axial normal. Tanto en el área como en el cubo macular el menor valor correspondió a los ojos largos y el mayor a los ojos normales. Por tanto, se coincide con la literatura al observar un adelgazamiento de la mayoría de las áreas perifoveales en ojos con elongación ocular⁽¹⁹²⁾.

En gran parte de las variables de la retina del grupo control (5 sectores, área y cubo macular) el menor valor correspondió a los ojos largos, presentando al mismo tiempo estos ojos un mayor valor para el sector central (CST). Esto coincide con lo referenciado por otros autores sobre la influencia de la longitud axial en los espesores de la retina a nivel macular, con variaciones regionales y en diferentes categorías^{(191) (192) (193) (196)}.

El hecho de obtener valores menores en ojos largos en algunas variables puede estar relacionado con la elongación del ojo y la capacidad de estiramiento lateral de las capas retinianas referidos en la literatura^{(192) (196)}. Estos resultados apoyarían la sugerencia de Szigeti et al.⁽¹⁹⁶⁾ de tener en cuenta la longitud axial en los estudios de las capas de la retina.

La influencia de la edad sobre los espesores de la retina ha sido reportada por algunos autores⁽¹⁹⁴⁾, encontrándose en algunos casos una disminución del espesor con el incremento de la edad^{(193) (197) (198)}. En la muestra del presente estudio, el factor edad aislado no mostró influencia en las variables maculares estudiadas, aunque la inclusión del factor edad dentro del grupo de longitud axial normal invirtió la significancia de las diferencias obtenidas entre el AMC y el AMI.

Con respecto al uso de otros **ASTC** y a la **dosis acumulada de tamoxifeno**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni patrón en el gráfico de dispersión que mostrara relación entre las variables.

5.2.2.3. *Espesor coroideo a nivel macular*

En las líneas de adquisición tomográfica de alta calidad se realizaron las mediciones de EC siguiendo el criterio expuesto en el apartado de metodología y validado en el estudio de validez interna.

La comparación de los 57 **puntos de EC** en función del grupo de procedencia mostró un valor mayor en el grupo control en todos los puntos de espesor menos en 7 (TI40, I30, I25, NI15, NI20, NI35 y NI40). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo caso en los puntos de espesor estudiados excepto en 3 puntos de ellos (T30, T25 y T20), con un valor medio aproximado de 18 μm menos en el grupo caso (p-valor entre 0,021 y 0,039).

La determinación del espesor por anillos en la muestra total mostró un EC decreciente desde el punto central hacia los extremos de la topografía coroidea en el área macular, siendo el valor más alto el del ACC (317,7 μm), seguido del ACI (303,6 μm) y el último y más bajo el ACE (267,2 μm). El análisis inferencial por grupos mostró valores de espesor superiores en el grupo control para los 3 anillos, pero sin diferencias estadísticamente significativas (p-valor de 0,344 a 0,447).

El **área coroidea** presentó una media de espesor de los 312 ojos de 280,1 μm , con un volumen de 7,92 mm^3 . La comparativa entre ambos grupos mostró un grosor promedio y un volumen del área coroidea superior en el grupo control (7,46 μm y 0,21 mm^3), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p-valor= 0,384).

El grosor promedio del **culo coroideo** de los 312 ojos fue de 274,57 μm , ocupando un volumen de 9,88 mm^3 . Al igual que ocurrió con el área coroidea, los valores del grupo control fueron

superiores (6,69 μm y 0,24 mm^3), pero sin diferencias estadísticamente significativas (p-valor= 0,403).

El análisis de la coroides a nivel macular en función de la **longitud axial agrupada** presentó unos valores de espesor influenciados por la longitud axial en las variables ECSF, anillos, área y cubo macular, con un valor inversamente proporcional a la longitud axial y con diferencias mayores entre ojos normales y largos. Las diferencias entre los 3 anillos se atenuaban al aumentar la longitud axial. Todas las diferencias observadas en estas variables fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001), con una diferencia media entre ojos cortos y largos de 102 μm , un 30 % menos de espesor en estos últimos. Los resultados fueron igualmente significativos al realizar el análisis del grupo caso y del grupo control por separado.

El análisis de las variables coroides dentro del grupo de **longitud axial normal** mostró mayores espesores en el grupo control para todas las variables a excepción de 5 puntos (TI40, I30, I25, NI35 y NI40). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas a excepción de 7 puntos de espesor (T30, T25, T20, T15, T10, N30 y TS15), con un valor menor en el grupo caso (entre 13,7 y 22 μm , p-valor entre 0,008 y 0,05).

El estudio del **factor edad** dentro del grupo de longitud axial normal mostró un mayor valor para el grupo control en todas las variables analizadas, sin presentar diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables (p-valor de 0,544 a 0,702).

El factor **edad de forma aislada** no mostró ningún patrón en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0, considerando que la edad no tuvo influencia en las variables analizadas en este estudio.

El análisis del área y el cubo coroideo en función del uso o no de **ASTC** mostró mayores espesores en mujeres que solo habían tomado tamoxifeno, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p-valor del área 0,193 y p-valor del cubo 0,219).

El análisis del grosor promedio del área coroidea en función de la dosis acumulada de **tamoxifeno** no mostró tendencia en el patrón del gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0.

Variabilidad interindividual

Por lo que respecta al ECSF, equivalente al ACC, se obtuvo un rango de 116 a 550 μm , con una diferencia de 434 μm entre extremos. Estas diferencias, aunque menores, concuerdan con lo referido por otros autores (Ikuno et al., 2010, cuyo rango de variabilidad se situaba entre 80 y 641 μm ⁽¹⁶⁰⁾).

En los anillos se observó una disminución de las diferencias entre rangos al alejarnos del centro foveal (de 434 a 348 μm). Respecto al área y cubo coroideo se obtuvieron diferencias de más de 350 μm y de más de 10 mm^3 . Estos hechos son compatibles con la posibilidad de obtener resultados dispares entre estudios^{(255) (263)}.

Respecto a las diferencias entre rangos en función de la longitud axial, se encontró un menor valor para el ECSF y en variables agrupadas en ojos cortos, seguidos de los ojos largos. El mayor valor en todas estas variables se encontró en los ojos normales.

Horario y espesor coroideo

Según algunos autores, la coroides está sujeta a cambios circadianos, presentando menor espesor a primera hora de la mañana y durante el día, mientras que por la noche su grosor es mayor^{(249) (263)}. Este hecho también se tuvo en cuenta a la hora de realizar el análisis del EC en la muestra de estudio.

El grupo caso y el grupo control presentaron muestras equilibradas y sin diferencias estadísticamente significativas en función del grupo horario de realización del estudio (p-valor= 0,837). El análisis de los resultados de EC en función de la franja horaria (mañanas o tardes) mostró espesores mayores para las variables coroideas (ECSF, anillos, área y cubo coroideo) en horario de tardes, resultados compatibles con la literatura anteriormente comentada, aunque en nuestro caso sin diferencias estadísticamente significativas (p-valor de 0,237 a 0,812). Hay que tener en cuenta que los resultados se basaron en agrupaciones horarias y muestras no equilibradas (91 ojos frente a 161).

Mapa de espesor coroideo

Debido a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo caso en las variables agrupadas de la coroides, y a las pocas diferencias significativas halladas en los puntos de espesor, se realizó un análisis de la tendencia de EC y un mapa de su

topografía (cubo coroideo) con los datos del total de la muestra obtenida en este estudio (312 ojos).

El estudio de la media del EC de cada una de las 4 líneas tomográficas estudiadas permitió ver la tendencia de EC en la topografía correspondiente al área macular.

El mayor espesor se observó a nivel del **ECSF**, con una media de 317,7 μm y una DS de 88,91 μm . A partir de este punto central se observaron distintas tendencias de grosor a ambos lados de las imágenes en función de la localización topográfica de la línea.

- La línea de 0° mostró un mayor espesor temporal y un menor espesor nasal, siendo este último el menor espesor de todos, lo que coincide con los datos referenciados por otros autores ^{(160) (211)}.
- La línea de 45° mostró un equilibrio entre la zona temporal inferior y nasal superior, con un ligero aumento de espesor en esta última.
- La línea de 90° destacó por un espesor mayor en la topografía coroidea superior con respecto a la inferior, coincidiendo con la literatura ⁽¹⁶⁰⁾.
- La línea de 315° mostró un mayor espesor en la zona temporal superior con respecto a la zona nasal inferior, lo que concuerda con lo referido por otros autores ⁽²³²⁾.

Además de las variaciones entre individuos, en el estudio de la **topografía** coroidea en el área macular se observó un patrón con mayores espesores temporales/ superiores que los nasales/ inferiores, destacando el ECSF con el mayor valor de todos, y el sector nasal (N30), con el menor valor. Los resultados mostraron variaciones topográficas de EC en el área macular en función de la ubicación del punto de lectura, presentando una naturaleza asimétrica de la coroides en esta zona, en concordancia con la literatura consultada ^{(213) (215) (232) (259) (292)}. Por tanto, es importante tener en cuenta la asimetría coroidea a nivel macular a la hora de realizar las mediciones del EC, con el fin de evitar errores sistemáticos, tal como señalan algunos autores ⁽¹⁶⁰⁾.

El **mapa de espesores coroideos** perteneciente al total de la muestra (312 ojos) estaba formado por 57 puntos de espesor (cubo coroideo), lo que permitió observar la distribución topográfica de espesores, así como obtener un mapa tridimensional como un ojo derecho mediante el programa *Minitab 17.1.0 Statistical Software (2013)*. State College, PA: Minitab, Inc. (www.minitab.com) ^{il. 92}.

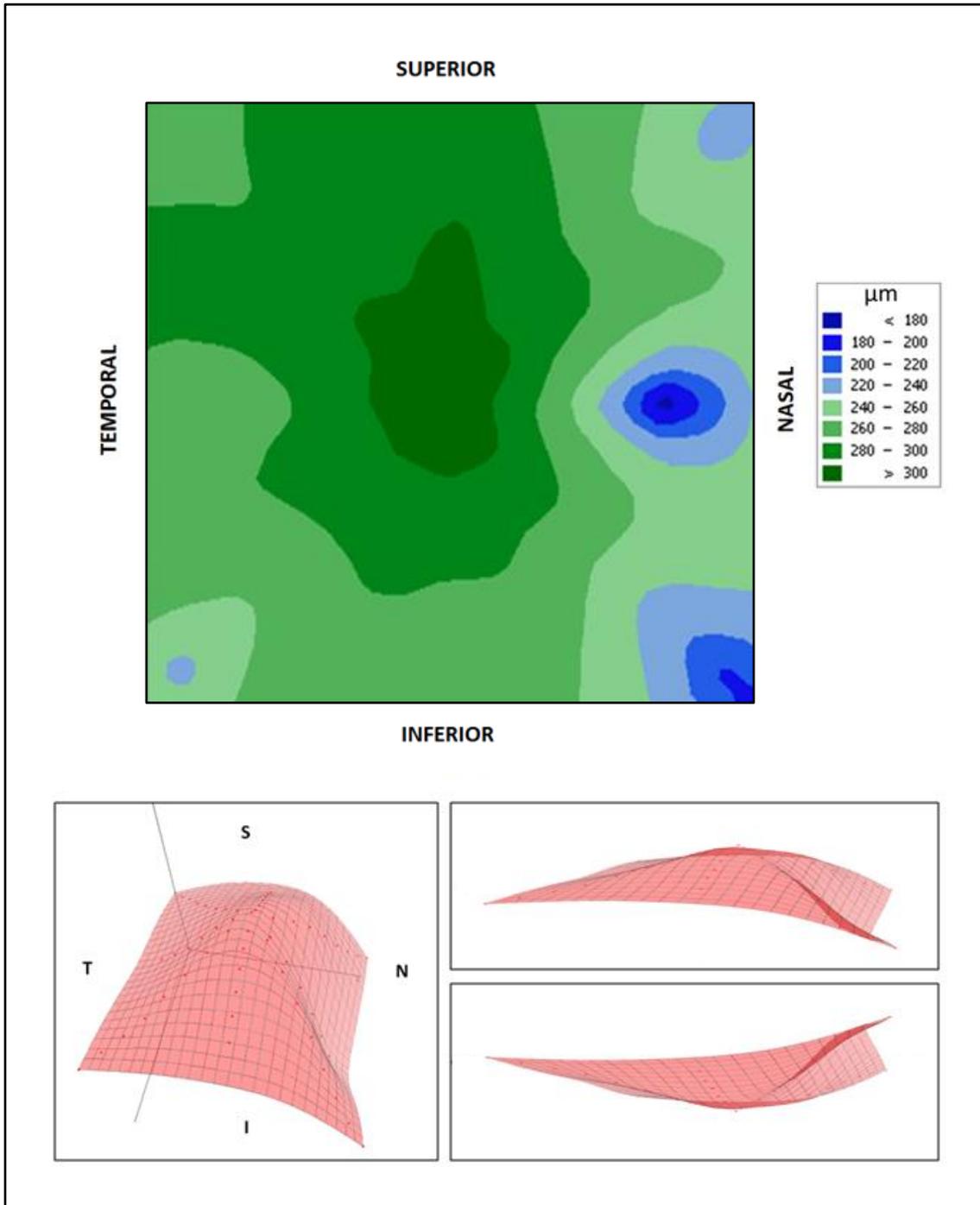


Ilustración 92. Distribución topográfica de espesores y mapas 3D del cubo coroideo.

Comparativa de los espesores de la retina y la coroides a nivel macular

El estudio de la retina y la coroides a nivel macular permitió la posibilidad de comparar ambas estructuras y analizar los distintos espesores correspondientes a la misma área topográfica.

En primer lugar se compararon los espesores de la coroides de la muestra total (312 ojos) con los espesores de la retina del grupo control (164 ojos), descartando en este último caso el uso de la muestra total debido a las diferencias estadísticamente significativas encontradas en el estudio (I).

El resultado de esta comparativa se encuentra disponible en la ilustración 93, donde puede observarse unos espesores similares en la retina y la coroides para los anillos externos e internos, con un menor EC en ambos casos (4 y 5 % respectivamente). En cambio, el espesor del anillo central fue mayor a nivel coroideo, superando al espesor retiniano en un 25 % en ese punto. La comparativa de ambas estructuras en el conjunto del área y cubo macular mostró unos espesores coroides totales inferiores a los de la retina, con una diferencia aproximada de un 2,5 % menos ^{il. 94}.

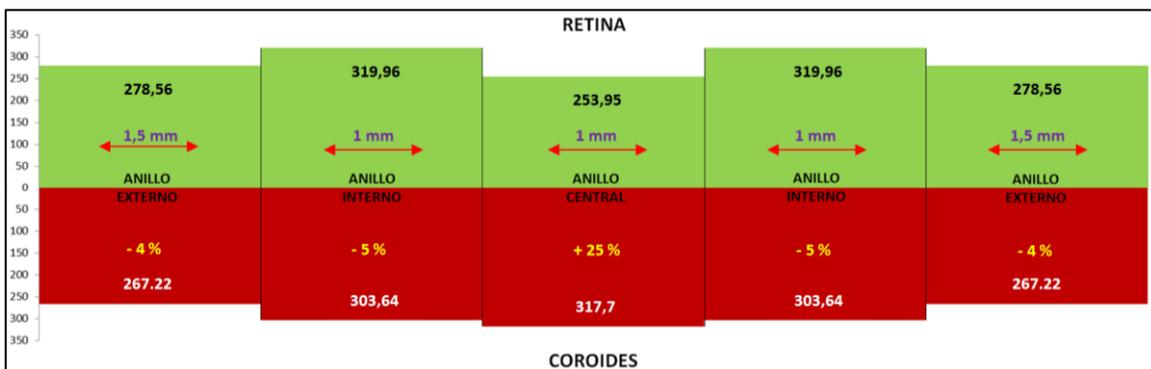


Ilustración 93. Comparativa del espesor de los anillos de la retina y la coroides I.

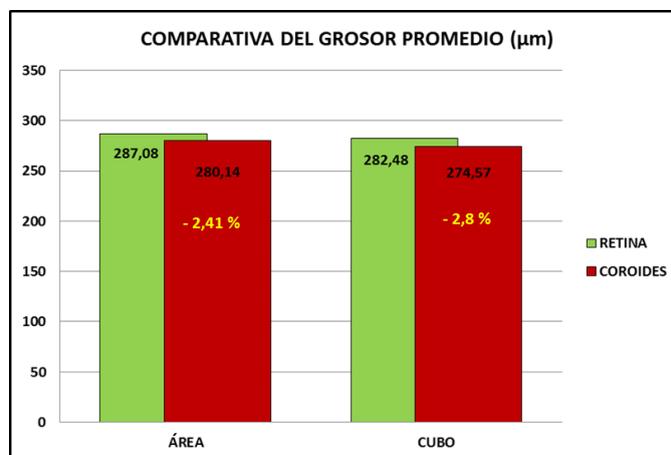


Ilustración 94. Comparativa del espesor de la retina y la coroides a nivel del área y del cubo macular I.

Discusión

En segundo lugar (II), se realizó la misma comparación seleccionando los espesores del grupo control dentro de la muestra de longitud axial normal (124 ojos). Los resultados obtenidos fueron similares a los anteriores, observándose unos espesores prácticamente iguales entre la retina y la coroides para los anillos externos e internos, con un menor EC (0,13 y 0,36 % respectivamente). El anillo central corioideo presentó mayor espesor que el anillo central de la retina (31,7 %) ^{il. 95}. Las diferencias encontradas entre ambas estructuras a nivel del área y el cubo macular fueron de 1,86 y 1,19 % respectivamente, en este caso con mayor espesor en la coroides ^{il. 96}.

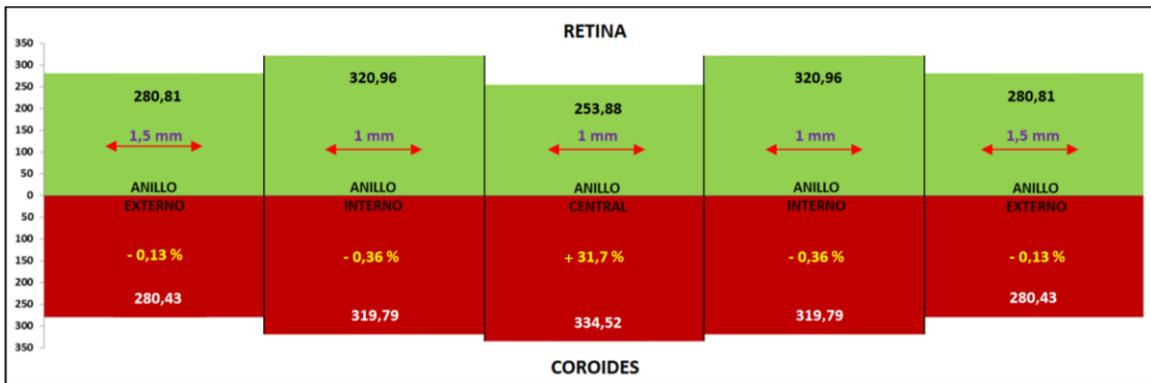


Ilustración 95. Comparativa del espesor de los anillos de la retina y la coroides II.

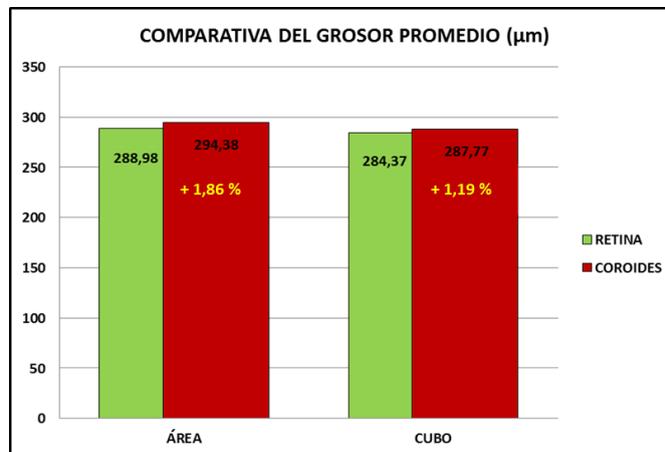


Ilustración 96. Comparativa del espesor de la retina y la coroides a nivel del área y del cubo macular II.

La comparación de los espesores de la retina y la coroides a nivel macular reveló valores similares entre los anillos externos, los anillos internos, el área y el cubo macular. Las mayores diferencias se encontraron en el anillo central, donde el EC fue mayor que el de la retina, con una diferencia porcentual del 25 y el 31,7 % en función de la muestra estudiada. Es de destacar que en la zona de mayor agudeza visual coinciden la zona de menor espesor de la retina y la de mayor EC.

En resumen

La coroides tiene como una de sus principales funciones irrigar y aportar nutrientes a las capas más externas de la retina, fundamentalmente al EPR y a los fotorreceptores ^{(140) (146) (153)}. Si tenemos en cuenta que el EC puede ser proporcional a su flujo sanguíneo, el adelgazamiento de esta estructura podría correlacionarse con un compromiso del suministro de oxígeno a los fotorreceptores ^{(157) (158)}. El volumen sanguíneo coroideo anormal y/o las alteraciones del flujo sanguíneo pueden conducir a una disfunción de fotorreceptores e incluso a su muerte, produciendo afectación de la función visual ^{(159) (160)}.

Dentro de los efectos secundarios generales del tamoxifeno, aunque poco frecuentes, además del riesgo de desarrollar otros cánceres, está el aumento del riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas como tromboflebitis en miembros inferiores, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, y accidentes cerebrovasculares ^{(37) (65) (68) (71)}.

Por tanto, si tenemos en cuenta que la estructura y funcionamiento normal de la vascularización coroidea es esencial para la función de la retina ⁽¹⁵⁹⁾, y que el tamoxifeno presenta un aumento del riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas, el conocimiento de la morfología de esta estructura en los pacientes en tratamiento con tamoxifeno podría aportar información sobre la influencia de este fármaco en esta estructura.

Gracias a la OCT hemos podido estudiar y describir el espesor y las características de la coroides, y valorar de una forma cuantitativa y tridimensional esta estructura en relación a la variable principal, el tamoxifeno.

El estudio del EC a nivel del área macular fue realizado mediante la medición manual de puntos de espesor. Para obtener unos valores que se aproximaran lo más posible a la realidad de la estructura estudiada se tuvieron en cuenta tres factores que permitieron obtener unas garantías mínimas de la calidad de las mediciones.

Por un lado, la validez de las mediciones realizadas está respaldada por el estudio de validez interna que acompaña a esta tesis. En él se presenta y valida la metodología utilizada para medir el EC de forma manual mediante puntos de espesor, obteniendo una aproximación estadísticamente significativa a la obtenida con la segmentación manual de la coroides.

En segundo lugar, y teniendo en cuenta que la medición manual depende del investigador/operador, se estudió la fiabilidad de las mediciones realizadas obteniendo una reproducibilidad intraobservador excelente (CCI de 0,994).

El tercer y último aspecto que se tuvo en cuenta fueron los factores de corrección con influencia sobre el EC referidos en la literatura. Los principales factores de corrección considerados en este estudio fueron el sexo, la longitud axial y la edad. Otro factor no tenido en cuenta pero sí valorado fue la hora de realización del estudio, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos horarios con respecto al EC. El consumo de tabaco una hora antes del estudio se situó por debajo del 2 %. Se excluyó como factor de corrección el estado refractivo, al considerarlo un elemento de confusión más que una variable directamente relacionada con el EC. Otros factores a tener en cuenta en este estudio fueron el uso de la tropicamida, un fármaco midriático que facilita la exploración del fondo de ojo pero que no afecta al EC ⁽²⁹⁰⁾, y la ausencia de mujeres embarazadas en el total de la muestra ⁽²⁵⁰⁾.

Estos tres aspectos permitieron valorar los resultados obtenidos en el estudio de EC con unas mínimas garantías.

Por lo que respecta al análisis de las variables de la coroides a nivel macular, el grupo control mostró mayores espesores en todas las variables excepto en 7 puntos de espesor. No se observaron diferencias estadísticamente significativas excepto para 3 puntos de la zona temporal, de menor grosor en el grupo caso. Para el resto de las variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas, presentando las lecturas importantes variaciones entre individuos. En el caso de la comparativa dentro del grupo de longitud axial normal, estas diferencias estadísticamente significativas aumentaron a 7 puntos de espesor, pero no afectaron a las variables agrupadas.

En el estudio de la topografía coroidea en el área macular el punto de mayor espesor fue el obtenido a nivel del ECSF, observando mayor espesor a nivel temporal/ superior y menor a nivel nasal/ inferior, lo que revela variaciones topográficas de EC en el área macular en función de la ubicación del punto de lectura. Por tanto, la naturaleza asimétrica de la coroides en esta zona debe ser tenida en cuenta a la hora de estudiar esta estructura.

En cuanto a los factores de corrección que pueden influir en los espesores de la coroides a nivel macular, la longitud axial mostró diferencias estadísticamente significativas en todas las variables estudiadas, tanto en la muestra total como en el análisis por grupos, donde el EC fue inversamente proporcional a la longitud axial.

Por el contrario, el factor edad no mostró influencia sobre el EC, ni tampoco la inclusión del factor de edad dentro del grupo de longitud axial normal.

Con respecto al uso de otros ASTC y a la dosis acumulada de tamoxifeno, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni patrón en el gráfico de dispersión que mostrara relación entre las variables.

5.3. Significación de los resultados

5.3.1. Significancia estadística

Con respecto al objetivo primero de esta tesis no se encontró en la **retinografía** ni en la **OCT** ninguno de los hallazgos referenciados en la literatura relacionados con el uso de tamoxifeno. Con la **AF** se detectó un patrón de alteración en el fondo de ojo en el 7,4 % de las participantes, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos caso y control (p-valor= 0,693).

Por lo que respecta al segundo objetivo, en el estudio de la **CFNR peripapilares** se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sector inferior (p-valor <0,01). Dentro del grupo de longitud axial normal las diferencias significativas también se presentaron en el EMP (p-valor= 0,047). En la **retina** se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p-valor entre 0,000 y 0,039) en todos los sectores excepto en el CST y TIM. Este último también mostró diferencias al estudiar la muestra dentro del grupo de longitud axial normal (p-valor= 0,025). El AMI, AME, área y cubo macular presentaron así mismo diferencias estadísticamente significativas (p-valor entre <0,000 y 0,011). Respecto al estudio de la **coroides**, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 3 puntos de espesor (p-valor entre 0,021 y 0,039), que se ampliaron a 7 al considerar únicamente los ojos de longitud axial normal (p-valor entre 0,008 y 0,05), sin que se vieran afectadas las variables agrupadas de la coroides.

El análisis de la influencia de la **longitud axial** en las variables estudiadas mostró diferencias estadísticamente significativas en la CFNR peripapilares en todas las variables de la muestra agrupada, con un p-valor entre <0,001 y 0,006. En el caso de las variables de la retina dentro del grupo control las diferencias fueron estadísticamente significativas para el AME (SOM, TOM, IOM, NOM), SIM, área y cubo macular, con un p-valor entre <0,001 y 0,045. Por lo que respecta a la coroides, el factor longitud axial mostró influencia sobre el ECSF y todas las variables agrupadas, tanto en la muestra total como en los distintos grupos de estudio, con un p-valor en todas las variables <0,001.

El análisis del factor **edad** de forma aislada no mostró patrón de tendencia en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0, lo que evidencia una ausencia de relación entre las variables estudiadas y la edad.

El análisis del uso de otros **ASTC** además del tamoxifeno no mostró influencia estadísticamente significativa en las variables estudiadas, a excepción del AMI. Aun así, cabe recordar que las muestras estaban descompensadas, puesto que aproximadamente un tercio de las integrantes del grupo caso se encontraban únicamente en tratamiento con tamoxifeno, mientras que los dos tercios restantes recibieron también tratamiento con otros ASTC.

El análisis de la influencia de **la dosis acumulada de tamoxifeno** no presentó ningún patrón o tendencia en el gráfico de dispersión, con valores de R cuadrado cercanos a 0, lo que implica una ausencia de relación entre las variables estudiadas y la dosis acumulada de tamoxifeno. Prácticamente el 80 % (77 %) de las pacientes del grupo caso presentó una dosis acumulada que oscilaba entre 1 y 3 años de tratamiento.

La potencia estadística del estudio fue superior a 0,8, con un nivel de significación del 0,05 para todas las variables estudiadas. Debido a que el diseño del estudio era transversal, esta tesis no presentó una hipótesis explícita, sino una pregunta de investigación a la que se pretendía dar respuesta una vez obtenidos los resultados del estudio. Los objetivos principales fueron evaluar la presencia de alteraciones anatómicas descritas en la bibliografía en la retina de mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno y estudiar mediante OCT la anatomía del fondo de ojo en estas mujeres.

Respecto al **primer objetivo** se aceptó la hipótesis nula al no encontrarse ninguna relación entre el uso de tamoxifeno y la aparición de alteraciones anatómicas en las pruebas oftalmológicas realizadas.

En relación con el **segundo objetivo**, se estudió mediante OCT la anatomía del fondo de ojo, centrandose el interés en la CFNR peripapilares, y la retina y la coroides a nivel macular. Con respecto a la CFNR se encontró una disminución del espesor del SP I y el EMP, este último dentro del grupo longitud axial normal. En el caso de la retina a nivel macular, las diferencias entre el grupo control y el grupo caso implicaron a todos los sectores y variables agrupadas, excepto el CST y el TIM, y este último también dentro del grupo de longitud axial normal. Con respecto a la coroides, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 3 de los 57 puntos de espesor estudiados. Las diferencias se ampliaron a 7 puntos al considerar únicamente los ojos con longitud axial normal. En ningún caso se presentaron diferencias

estadísticamente significativas en el caso de las variables agrupadas de la coroides (anillos, área y cubo).

De las tres estructuras que fueron estudiadas, las variables de la retina (fibras nerviosas peripapilares y sobre todo el área macular) mostraron diferencias estadísticamente significativas. En cambio, estas diferencias no aparecieron al realizar el estudio de la coroides a nivel macular. Teniendo en cuenta estos resultados se optó por rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa, al considerar que sí existía asociación entre el uso de tamoxifeno y las variables ya comentadas.

Es importante remarcar que el carácter transversal de este estudio no permitía establecer una relación de causalidad entre las principales variables, por lo que en todo momento se utiliza el término “asociación”.

Al inicio de la presente tesis doctoral nos preguntábamos si el tamoxifeno, un fármaco antiestrogénico utilizado frecuentemente en nuestro medio para tratar determinados tipos de cáncer de mama podía afectar a la anatomía del fondo de ojo. Teniendo en cuenta las características de la muestra, el diseño del estudio, los medios utilizados y los resultados obtenidos, podemos concluir que es probable que exista una asociación entre la exposición al mencionado fármaco y la afectación retiniana (área macular y CFNR peripapilares). Al aceptar esta posibilidad, abrimos la puerta a que estas hipótesis puedan ser contrastadas en posteriores estudios.

5.3.2. Significancia clínica

Como se ha comentado anteriormente, el análisis inferencial mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables retinianas, tanto a nivel macular como en la CFNR peripapilares. Estas diferencias oscilaron entre 1,87 y 9,36 μm , obteniéndose valores inferiores en las participantes del grupo caso (en tratamiento con tamoxifeno).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la asociación estadísticamente significativa puede no ser clínicamente relevante, y que además esta asociación también puede no ser causal. El estudio realizado permitió establecer una asociación entre variables pero no una relación de causalidad, y por tanto no podemos afirmar de manera categórica que las diferencias encontradas en la anatomía del fondo de ojo se deban total o parcialmente al tamoxifeno, ni descartar que puedan estar relacionadas con otros factores no contemplados o conocidos⁽³⁰⁴⁾.

Aun así, independientemente de que las diferencias obtenidas pudieran o no estar relacionadas, desconocemos qué implicación funcional podrían tener, al haber utilizado en

esta investigación pruebas que permitían la exploración anatómica pero no funcional del aparato visual. Para aportar información adicional a este respecto, sería necesario complementar el estudio con pruebas fisiológicas.

Por otra parte, y a pesar de las asociaciones encontradas entre las variables del cubo macular y papilar y la exposición al fármaco, no podemos descartar que esta asociación no esté relacionada con otros factores como el azar, la presencia de sesgos, la confusión de variables o la variabilidad biológica de los fenómenos estudiados⁽³⁰⁴⁾.

5.3.3. Contribución de la investigación al cuerpo de conocimientos

Hasta donde sabemos, es posible que este sea el estudio de mayor muestra realizado en España en mujeres en tratamiento con tamoxifeno, además de ser el único con grupo control. Teniendo en cuenta la literatura consultada, también es posible que sea la primera vez que se estudian de forma conjunta los espesores de la retina a nivel macular y de la CFNR peripapilares en esta población. Además, no tenemos constancia de que haya estudios anteriores que analicen los espesores coroideos en mujeres en tratamiento con tamoxifeno.

Además de las conclusiones ya comentadas sobre la significancia estadística y clínica de los resultados, nuestro estudio permitió también obtener un mapa de la anatomía coroidea. Los datos de los espesores de la retina y la coroides a nivel macular hicieron posible la comparación de ambas estructuras.

5.3.4. Dificultades y limitaciones encontradas

Por lo que respecta al diseño del estudio, este tenía el inconveniente de que los datos se obtuvieron una única vez, sin seguimiento de la muestra de estudio a lo largo del tiempo. Esto nos permitió obtener datos relevantes para la investigación en un momento puntual, sin posibilidad de contrastar hipótesis ni de establecer relaciones de causalidad.

Por tanto, debido al diseño del estudio, a la técnica de muestreo utilizada y a la muestra obtenida, desconocemos en qué medida pueden extrapolarse los resultados obtenidos en esta investigación al resto de la población (validez externa).

Otro aspecto que debemos tener en cuenta es que no siempre las diferencias estadísticamente significativas resultan clínicamente relevantes, por lo que los resultados no pueden generalizarse ni ser tomados como guías de práctica clínica a la hora de establecer revisiones protocolizadas o *screening* en este tipo de pacientes⁽³⁰⁴⁾. El estudio del aparato visual se llevó a cabo desde un punto de vista anatómico, por lo que las diferencias encontradas no permiten establecer un significado clínico de la posible afectación de la función visual.

6- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La realización del estudio de la anatomía del fondo de ojo en pacientes en tratamiento con tamoxifeno permite extraer las siguientes conclusiones:

- En las retinografías de los 50° centrales del fondo de ojo no se han encontrado las alteraciones anatómicas descritas por otros autores relacionadas con el uso de tamoxifeno (depósitos cristalinos y/o hemorragias).
- Los hallazgos en las imágenes de la AF de los 50° centrales de la retina están presentes en el 7,4 % de la muestra, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los hallazgos encontrados fueron alteraciones hipofluorescentes o mixtas del EPR, cuya presencia fue en algún caso focal y aislada, y en otros casos en mayor número y agrupadas por áreas.
- Mediante las imágenes de OCT pertenecientes al cubo macular y a las tomografías de la retina de alta definición, no se han localizado las alteraciones anatómicas descritas en la literatura por otros autores relacionadas con el uso de tamoxifeno (depósitos cristalinos, quistes intrarretinianos, alteraciones de la línea de fotorreceptores y/o de la línea del EPR).
- El estudio de la CFNR peripapilares presenta diferencias estadísticamente significativas en el sector inferior y en el EMP (en este último caso dentro del grupo de longitud axial normal), con menores espesores en el grupo caso.
- Los espesores de la retina a nivel macular son menores en el grupo caso, con diferencias estadísticamente significativas en todos los sectores de la cartilla ETDRS excepto en el CST y TIM. Este último también muestra diferencias significativas al tener en cuenta únicamente el grupo de longitud axial normal. El AMI, el AME, el área y el cubo macular presentan así mismo menores espesores en el grupo caso, con diferencias estadísticamente significativas.
- El estudio coroideo a nivel macular revela diferencias estadísticamente significativas en 3 de los 57 puntos de espesor, con menor valor en el grupo caso. Al considerar únicamente los ojos de longitud axial normal, las diferencias significativas se amplían a 7 puntos de espesor, sin que se vean afectadas de forma estadísticamente significativa las variables agrupadas de la coroides (anillos, área y cubo).

Conclusiones y recomendaciones

La ausencia de hallazgos en la retinografía y la OCT, así como la falta de significación estadística de las alteraciones detectadas mediante AF, nos llevaron a aceptar la hipótesis nula con respecto al primer objetivo de la presente tesis doctoral. A la luz de estos resultados no podemos, por tanto, apoyar la recomendación de protocolizar una vigilancia oftalmológica sistemática en pacientes asintomáticos en tratamiento con tamoxifeno.

En el caso del segundo objetivo se aceptó la hipótesis alternativa, debido a la asociación estadísticamente significativa entre el uso de tamoxifeno y las variables de la papila y la retina a nivel macular. Esto nos lleva a plantearnos la necesidad de más estudios que permitan profundizar acerca de estos hallazgos. Desde este punto de vista quizás sería interesante la realización de estudios longitudinales prospectivos que incluyan también un grupo control y que aúnen a un mismo tiempo el estudio anatómico y funcional del fondo de ojo, con un primer estudio de base antes de comenzar el tratamiento con tamoxifeno y exploraciones regulares mientras dure la exposición al fármaco. Esto permitiría confirmar o descartar los hallazgos encontrados en este estudio y, en caso de encontrar nuevamente diferencias anatómicas, comprobar la implicación de estas sobre la función visual, estableciendo en este caso una relación causal con el uso del fármaco.

7- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Granados García M, Alcalá Prieto F. Cáncer. En Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Cantú de León D. Oncología y cirugía. Bases y principios. México: El Manual Moderno; 2013. p. 1-5.
2. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. [citado 14 Jun 2016 [Diccionario de cáncer]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?search=cancer>.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Epidemiología descriptiva del cáncer en España. En Dispublic SL, editor. Libro blanco de la oncología médica en España. Madrid; 2006. p. 53.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Online]. Madrid; 2016 [citado 10 Jun 2016 [Las Cifras del Cáncer en España 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Online]. 2015 [citado 28 May 2016 [Cáncer. Nota descriptiva N°297]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
6. Tirado Gómez L, Granados García M, Cárdenas Arley G, Mohar Betancourt A. Epidemiología descriptiva y factores de riesgo. En Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Cantú de León D. Oncología y cirugía. Bases y principios. México: El Manual Moderno; 2013. p. 7.
7. Latarjet M, Ruiz Liard A. Mama. Anatomía humana II. 4th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 1664-1671.
8. Díaz Miguel V, Gago Gago I, Escribano Tórtola JJ. Anatomía y funcionalidad de la mama. En Escribano Tórtola JJ. Ginecología y atención primaria. Orientación en la práctica clínica. Bayer; 2012.
9. Piñero Madrona A. Principios de senología. Ediciones de la Universidad de Murcia (Editum) ed. Murcia; 2015.
10. Secretaría de Salud. Dirección General de Salud Reproductiva. Compendio de anatomía patológica de la glándula mamaria. México: Secretaría de Salud; 2002.
11. Santaballa Bertrán A. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Online]. 2015 [citado 23 Jun 2016 [Cáncer de mama]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?format=pdf>.
12. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray Anatomía Básica. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2013.
13. Hansen JR, Lambert DR. Netter, anatomía clínica. Barcelona: Masson, S.A.; 2006.
14. Aboites Lucero JL, Medina Villaseñor EA, Vega Reyes BE. Alteraciones Benignas de la mama. En Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R. Fundamentos de oncología. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; 2009. p. 219.
15. Rodríguez Pérez A. Afecciones mamarias. La Habana: Ciencias Médicas; 2010.

Referencias bibliográficas

16. Miranda Hernández H. Cáncer de mama. En Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R. Fundamentos de oncología. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; 2009. p. 232-236.
17. Vargas Hernández VM, Leroy Moriceau Y, García López A. Enfermedades mamarias benignas. Diagnóstico y tratamiento. En Aldrete Velasco J, editor. Cáncer en la mujer. México: Alfil, S. A. de C. V.; 2011. p. 1669-1700.
18. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). [Online]. 2016 [citado 22 Jun 2016 [Cáncer de mama]]. Disponible en:
<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/cancerdemama.aspx>.
19. Cantú de León DF, Jiménez López J, Villegas Cruz C, Arce Salinas C, Villavicencio Valencia V, Aguilar Cortazar L, et al. Carcinomas invasivos de la mama. En Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Cantú de León D. Oncología y cirugía. Bases y principios. México: El Manual Moderno; 2013. p. 467-489.
20. Villaseñor Navarro Y, Aguilar Cortázar L, Pérez Badillo P, Cruz Morales R. Evaluación de la mama por imagen de mama. En Herrera Gómez A, Granados García M. Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. 5th ed. México: MCGRAW HILL; 2013. p. 593-604.
21. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). [Online]. 2016 [citado 22 Jun 2016 [Situación del cáncer de mama en España. 2014]]. Disponible en:
https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Documents/Mama_2014.pdf.
22. Uribe Obrador A. Cáncer de mama. Rev. Obstet. Ginecol. 2009; 4(3): p. 223-232.
23. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2016 [citado 24 Jun 2016 [Cáncer de seno: tratamiento]]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>.
24. American Cancer Society (ACS). www.cancer.org. [Online]. 2016 [citado 22 Jun 2016 [Cáncer de seno (mama)]. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/index>.
25. Lara Medina F, Arce Salinas C, Alvarado Miranda A, Villarreal Garza C, Shaw Dulin R, Pérez Sánchez VM, et al. Cáncer de mama. En Herrera Gómez A, Granados García M. Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. 5th ed. México: MCGRAW HILL; 2013. p. 627-670.
26. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2015 [citado 25 Jun 2016 [Diagnóstico]]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico>.
27. Córdoba Cardona O, García-Valdecasas Vilanova B. Anamnesis. Exploración clínica. Factores de riesgo. En Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, editor. Manual de Práctica Clínica en Senología. 2nd ed.; 2012. p. 15-19.

Referencias bibliográficas

28. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.Net. [Online]. 2015 [citado 20 Jun 2016 [Cáncer de mama: Panorama general]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama>.
29. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2015 [citado 25 Jun 2016 [Estadificación]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>.
30. Quintero Beuló G. Manejo del cáncer de mama por etapas. En Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R. Fundamentos de oncología. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; 2009. p. 242-248.
31. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.net. [Online]. 2011 [citado 22 Ago 2012 [Tipos de tratamiento]. Disponible en: <http://www.bonemarrowdonationnow.net/cancernet-en-espa%C3%B1ol/todo-sobre-el-c%C3%A1ncer/tipos-de-tratamiento/tipos-de-tratamiento.html>.
32. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2015 [citado 27 Jun 2016 [Tipos de tratamiento: quimioterapia]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>.
33. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer.Net. [Online]. 2015 [citado 05 Jul 2016 [Cáncer de mama - Opciones de tratamiento]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/opciones-de-tratamiento>.
34. Higuera Gómez O, Cruz Castellanos P, Feliu Batlle J. Una visión actual del cáncer. En Gómez Candela C, Palma Milla S, Calvo Bruzos SC, Riobó Serván P, Robledo Sáenz PJ. Alimentación, nutrición y cáncer: prevención y tratamiento. Uned; 2016.
35. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2014 [citado 23 Jun 2016 [Terapias dirigidas contra el cáncer]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>.
36. Urruticoechea A, Hernández Jorge A. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Online]. 2015 [citado 25 Jun 2016 [Tratamientos Biológicos: qué son y cómo actúan]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan#content>.
37. Zamora P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Online]. 2015 [citado 24 Jun 2016 [Hormonoterapia o tratamiento hormonal]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/que-es-y-como-funciona-la-hormonoterapia#content>.
38. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2012 [citado 23 Jun 2016 [Terapia hormonal para el cáncer de seno]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-terapia-hormonal-seno>.
39. American Cancer Society (ACS). www.cancer.org. [Online]. 2016 [citado 02 Jul 2016 [Tratamiento y efectos secundarios. Quimioterapia]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/index>.

Referencias bibliográficas

40. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.net. [Online]. 2014 [citado 02 Jun 2016 [Efectos secundarios de la cirugía]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/cirug%C3%ADa/efectos-secundarios-de-la-cirug%C3%ADa>.
41. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2015 [citado 26 Jun 2016 [Tipos de tratamiento: radioterapia]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>.
42. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.net. [Online]. 2015 [citado 27 Jun 2016 [Efectos secundarios de la radioterapia]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/radioterapia/efectos-secundarios-de-la-radioterapia>.
43. Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. J Clin Neurosci. 2008; 15(2): p. 95-100.
44. American Cancer Society (ACS). www.cancer.org. [Online]. 2015 [citado 25 May 2016 [Una guía sobre radioterapia]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003027-pdf.pdf>.
45. Zuloaga Fernández C, Álvarez Avitia MA, Morales Barrera R, Aguilar Ponce JL. Principios de quimioterapia. En Herrera Gómez A, Granados García M. Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. 5th ed. México: MCGRAW HILL; 2013. p. 174-182.
46. Álvarez Avitia MA, de la Garza Salazar J, Aguilar Ponce JL. Terapias dirigidas. En Mendoza Murillo CA, editor. Oncología y cirugía. Bases y principios. México: El Manual Moderno; 2013. p. 137-145.
47. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer.net. [Online]. 2015 [citado 25 Jun 2016 [Efectos secundarios de la quimioterapia]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>.
48. American Cancer Society (ACS). www.cancer.org. [Online]. 2009 [citado 25 May 2016 [Principios de la quimioterapia: análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento contra el cáncer]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/fragmentado/principios-de-la-quimioterapia-analisis-exhaustivo-de-las-tecnicas-y-su-papel-en-el-tratamiento-contra-el-cancer>.
49. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2014 [citado 26 Jun 2016 [tipos de tratamiento: Medicina de precisión y terapia dirigida]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida>.
50. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cancer.gov. [Online]. 2015 [citado 25 Jun 2016 [Tipos de tratamiento: terapia hormonal]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-hormonal>.

Referencias bibliográficas

51. Liu CY, Francis JH, Brodie SE, Marr B, Pulido JS, Marmor MF, et al. Retinal toxicities of cancer therapy drugs: biologics, small molecule inhibitors, and chemotherapies. *Retina*. 2014; 34(7): p. 1261-1280.
52. González García JL, Santos Silva D, Abreu Perdomo A, Melgares Ramos A, Valdivia Bregado T. Complicaciones tardías de la radioterapia ocular. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2016; 29(1): p. 141-147.
53. Taban M, Taban M, Bolling J, Singh D. Complicaciones oculares de la radioterapia. En Elsevier, editor. *Oncología clínica oftálmica*. Barcelona: Elsevier España; 2009. p. 21-24.
54. Sanabria MR, Fernández-Muñoz M. Complicaciones oculares tras teleterapia: caso clínico. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007; 82(6): p. 361-364.
55. Swetha V, Jeganathan E, Phil M, Wirth , MacManus P. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011; 79(3): p. 650-659.
56. Tweigeri A, Nabholtz JM, Mackey JR. Ocular toxicity and cancer chemotherapy: a review. *Cancer*. 1996; 78(7): p. 1359-1373.
57. Huillard O, Bakalian S, Levy C, Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Pop S, et al. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2014; 50(3): p. 638-648.
58. Harman LE. Ophthalmic complications related to Chemotherapy in medically complex patients. *Cancer Control*. 2016; 23(2): p. 150-156.
59. Encinas Martín JL, Cajigal Morales C. Reacciones adversas oculares a fármacos sistémicos. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. *Farmacología ocular*. 2007. p. 453-508.
60. Singh P, Singh A. Ocular adverse effects of anti-cancer chemotherapy and targeted therapy. *J Cancer Ther Res*. 2012.
61. Agustoni F, Platania M, Vitali M, Zilembo N, Haspinger E, Sinno V, et al. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: Ocular disorders. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(1): p. 197-203.
62. Omoti E, Omoti E. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. *Pharmacy Practice*. 2006; 4(2): p. 55-59.
63. Schmid KE, Kornek V, Scheithauer W, Binder S. Update on Ocular Complications of Systemic Cancer Chemotherapy. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51(1): p. 19-40.
64. Cevallos Barrera E. *Fundamentos de oncología J. FMM*, editor. Ecuador: Cámara Ecuatoriana del Libro; 2006.
65. Strasser-Weippl K, Goss PE. Agentes hormonales: antiestrógenos. En Hill M, editor. *Harrison. Manual de oncología*. México; 2009. p. 81-87.

Referencias bibliográficas

66. Novoa Vargas A. Tratamiento hormonal preventivo en cáncer de mama lobulillar y canalicular in situ. En Aldrete Velasco J, editor. *Cáncer en la mujer*. México: Alfil, S. A. de C. V.; 2011. p. 1755-1760.
67. Álvarez López I. Tratamiento sistémico (II): Hormonoterapia. En Zamora P, García Sáenz JA, editores. *Atlas integral de Cáncer de mama*. Madrid: You&Us; 2010. p. 62-67.
68. MedlinePlus. [Online]. 2010 [citado 23 Jun 2016 [Tamoxifeno]]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682414-es.html>.
69. Watanabe SE, Berezovsky A, Motono M, Sacai PY, Pereira JM, Sallum JM, et al. Retinal function in patients treated with tamoxifen. *Doc Ophthalmol*. 2010; 120: p. 137-143.
70. Escobar Gómez M. Terapia hormonal. En Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R. *Fundamentos en oncología*. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM; 2009. p. 96-100.
71. Bellet Ezquerria M, Oliveira M, Pérez García M. Tratamiento Hormonal Adyuvante en Cáncer de Mama. Pacientes Pre o Perimenopáusicas. En Fundación Española de Senología y Patología Mamaria Mamaria, editor. *Manual de Práctica Clínica en Senología*. 2nd ed.; 2012. p. 106-109.
72. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep*. 1978; 62(3): p. 315-320.
73. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, Rodrigues MM. Tamoxifen Retinopathy: A Clinicopathologic Report. *Ophthalmology*. 1981; 88(1): p. 89-93.
74. Baget-Bernaldiz M, Soler Lluís N, Romero-Aroca P, Traveset-Maeso A. Maculopatía por tamoxifeno: estudio mediante la tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83: p. 615-618.
75. McKeown CA, Swartz M, Blom J, Maggiano JM. Tamoxifen retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1981; 65: p. 177-179.
76. Pugesgaard T, Von Eyben FE. Bilateral optic neuritis evolved during tamoxifen treatment. *Cancer*. 1986; 58: p. 383-386.
77. Griffiths MF. Tamoxifen retinopathy at low dosage. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104(2): p. 185-186.
78. Ashford AR, Donev I, Tiwari RP, Garrett TJ. Reversible ocular toxicity related to tamoxifen therapy. *Cancer*. 1988; 61(1): p. 33-35.
79. Gerner EW. Ocular Toxicity of Tamoxifen. *Ann Ophthalmol*. 1989; 21(11): p. 420-423.
80. Costa RH, Dhooge MR, Van Wing F, Rouck AF. Tamoxifen retinopathy. A case report. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1990; 238: p. 161-168.
81. Bentley CR, Davies G, Aclimandos WA. Tamoxifen retinopathy: a rare but serious complication. *Br Med J*. 1992; 304: p. 495-496.
82. Chern S, Danis RP. Retinopathy associated with low-dose tamoxifen. *Am J Ophthalmol*. 1993; 116(3): p. 372-373.

Referencias bibliográficas

83. Sekhar GC, Nagarajan R. Ocular toxicity of tamoxifen. *Indian J Ophthalmol.* 1995; 43(1): p. 23-26.
84. Rolf MM. Clinical implications of tamoxifen ocular toxicity. *Clin Eye Vis Care.* 1998; 10: p. 135-140.
85. Lee AG. Tamoxifen retinopathy. *J Neuroophthalmol.* 1998; 18(4): p. 276.
86. Sommer S, Badet JC, Zaoui M, Naoun-Hubert I, Rozot P. Un cas d'association de chorioretinopathie de type Birdshot et de toxicité rétinienne du tamoxifène. *J Fr Ophtalmol.* 2000; 23(5): p. 494-497.
87. Alwitary A, Gardner I. Tamoxifen maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: p. 1402-1402.
88. Tsai DC, Chen SJ, Chiou SH, Lee AF, Lee FL, Hsu WM. Should we discontinue tamoxifen in a patient with vision-threatening ocular toxicity related to low-dose tamoxifen therapy?. *Eye.* 2003; 17: p. 276-278.
89. Colley SM, Elston JS. Tamoxifen optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004; 32: p. 105-106.
90. Gualino V, Cohen SY, Delyfer MN, Sahel JA, Gaudric A. Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(4): p. 757-758.
91. Inada ET, Watanabe KP, Tanaka SG, Sakakisbara LA. Toxicidade ocular causada pelo tamoxifeno: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2005; 68(4): p. 554-556.
92. Zinchuk O, Watanabe M, Hayashi N, Fukushima A, Ueno H. A case of tamoxifen keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124: p. 1046-1048.
93. Besch D, Zrenner E, Sadowski B. Reversibility of Tamoxifen® Retinopathy—A Ten-Year Follow-Up. *Neuro-Ophthalmology.* 2008; 32: p. 214-221.
94. Park SS, Zawadzki RJ, Truong SN, Choi SS, Werner JS. Microcystoid maculopathy associated with tamoxifen use diagnosed by high-resolution Fourier-domain optical coherence tomography. *Retin Cases Brief Rep.* 2009; 3(1): p. 33-35.
95. Srikantia N, Mukesh S, Krishnaswamy M. Crystalline maculopathy: a rare complication of tamoxifen therapy. *J Cancer Res Ther.* 2010; 6(3): p. 313-315.
96. Hui-Bon-Hoa AA, Defoort-Dhellemmes S, Tran TH. Maculopathie atrophique au tamoxifène. *J Fr Ophtalmol.* 2011; 34(1): p. 35.e1-35.e5.
97. Caramoy A, Scholz P, Fause S, Kirchhof B. Imaging tamoxifen retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *GMS Ophthalmol Cases.* 2011; 1: p. 1-5.
98. Tarafdar S, Lim LT, Collins CE, Ramaesh K. Tamoxifen keratopathy as seen with in-vivo confocal microscopy. *Semin Ophthalmol.* 2012; 27(1-2): p. 27-28.
99. Divina RH, Jew RL, Kawasaki BS. Tamoxifen Retinopathy. *Clinical & Refractive Optometry.* 2012; 23(6): p. 194-206.

Referencias bibliográficas

100. Nair AG, Das D, Goyal A, Gandhi RA. The eyes have it! Tamoxifen maculopathy revisited: a case report. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(6): p. 640-642.
101. Onder HI, Kilic AC, Kose SA, Karatas A, Kaya E, Kaya M, et al. Branch retinal vein occlusion associated with tamoxifen use. *Semin Ophthalmol.* 2013; 28(2): p. 88-90.
102. Nair SN, Anantharaman G, Gopalakrishnan M, Vyas J. Spectral domain optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy—a case report. *Retin Cases Brief Rep.* 2013; 7(2): p. 128-130.
103. Georgalas I, Paraskevopoulos T, Papaconstantinou D, Brouzas D, Koutsandrea C. Large bilateral foveal cysts in the inner retina of a patient treated with tamoxifen, diagnosed with Fourier-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: p. 707-709.
104. Zafeiropoulos P, Nanos P, Tsigkoulis E, Stefaniotou M. Bilateral Macular Edema in a Patient Treated with Tamoxifen: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol.* 2014; 5: p. 451-454.
105. Rijal RK, Nakhwa C, Sindal MD. Crystalline deposits in the macula—tamoxifen maculopathy or macular telangiectasia?. *Nepal J Ophthalmol.* 2014; 6(12): p. 227-229.
106. Doshi RR, Fortun JA, Kim BT, Dubovy SR, Rosenfeld PJ. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2014; 157(6): p. 1291-1298.
107. Wang L, Miao H, Li X. Tamoxifen retinopathy: a case report. *SpringerPlus.* 2015; 4.
108. Neuville J, Yevseyenkov V. Spectral domain OCT imaging techniques in tamoxifen retinopathy. *Optom Vis Sci.* 2015; 92(2): p. e55-e59.
109. Bommireddy T, Carrim ZI. To stop or not? Tamoxifen therapy for secondary prevention of breast cancer in a patient with ocular toxicity. *BMJ Case Rep.* 2016.
110. Beck M, Mills PV. Ocular assessment of patients treated with tamoxifen. *Cancer Treat Rep.* 1979; 63(11-12): p. 1833-1834.
111. Vinding T, Nielsen NV. Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosage. *Acta Ophthalmol.* 1983; 61: p. 45-50.
112. Longstaff S, Sigurdsson H, O'Keeffe M, Ogston S, Preece P. A controlled study of the ocular effects of tamoxifen in conventional dosage in the treatment of breast carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25(12): p. 1805-1808.
113. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, Klouvas G, Psilas C, Rempapis J, et al. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer.* 1992; 69(12): p. 2961-2964.
114. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol.* 1994; 117(6): p. 772-775.

Referencias bibliográficas

115. Therssen R, Jansen E, Leys A, Rutten J, Meyskens J. Screening for tamoxifen ocular toxicity: a prospective study. *Eur J Ophthalmol*. 1995; 5(4): p. 230-234.
116. Tang R, Shields J, Schiffman J, Li H, Locher D, Hampton J, et al. Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye (Lond)*. 1997; 11: p. 295-297.
117. Quijada Fumero E, Serrano García MA, Morales González M, García Sánchez-Colomer M. Evaluación de efectos secundarios de tamoxifeno a nivel ocular. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*. 1998; 9: p. 89-92.
118. Gorin MB, Day R, Costantino JP, Fisher B, Redmond CK, Wickerham L, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol*. 1998; 125(4): p. 493-501.
119. Lazzaroni F, Scorolli L, Pizzoleo CF, Savini G, De Nigris A, Giosa F, et al. Tamoxifen retinopathy: does it really exist?. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998; 236: p. 669-673.
120. Nouredin BN, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye*. 1999; 13: p. 729-733.
121. Flaxel CJ, Mulholland B, Haynes B, Gregor ZJ. Intraocular penetration of tamoxifen. *Ophthalmology*. 2000; 107(11): p. 2006-2009.
122. Parkkari M, Paakkala AM, Salminen L, Holli K. Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81(5): p. 495-499.
123. Berezovsky A, Salomão SR, Pereira JM, Sacai PY, Motono MM. Eletrorretinograma multifocal em pacientes tratadas com tamoxifeno em baixa dosagem. *Arq Bras Oftalmol*. 2004; 67(4): p. 631-635.
124. Cronin BG, Lekich CK, Bourke RD. Tamoxifen therapy conveys increased risk of developing a macular hole. *International Ophthalmology*. 2005; 26: p. 101-105.
125. Gorin MB, Costantino JP, Kulacoglu DN, Demirci FY, Wickerham L, Fisher B, et al. Is tamoxifen a risk factor for retinal vaso-occlusive disease?. *Retina*. 2005; 25(4): p. 523-526.
126. Gianni L, Panzini I, Li S, Gelber RD, Collins J, Holmberg SB, et al. Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer. *Cancer*. 2006; 106(3): p. 505-513.
127. Muftuoglu O, Uçakhan ÖÖ, Kanpolat A. Clinical and in vivo confocal microscopy findings in patients receiving tamoxifen citrate. *Eye Contact Lens*. 2006; 32(5): p. 228-232.
128. Eisner A, O'Malley JP, Incognito LJ, Toomey MD, Samples JR. Small optic cup sizes among women using tamoxifen: assessment with scanning laser ophthalmoscopy. *Curr Eye Res*. 2006; 31: p. 367-379.
129. Salomão SR, Watanabe SE, Berezovsky A, Motono M. Multifocal electroretinography, color discrimination and ocular toxicity in tamoxifen use. *Curr Eye Res*. 2007; 32: p. 345-352.

Referencias bibliográficas

130. Eisner A, Toomey MD, Falardeau J, Samples JR, Vetto JT. Differential effects of tamoxifen and anastrozole on optic cup size in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106: p. 161-170.
131. Chung H, Kim D, Ahn SH, Kim JG, Lee JY, Lim JY, et al. Early detection of tamoxifen-induced maculopathy in patients with low cumulative doses of tamoxifen. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010. p. 1-5.
132. Ugurlu S, Karagoz A, Altin Ekin M. Ocular findings in breast cancer patients using tamoxifen. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Mar: p. Online: 1-5.
133. Mannerström M, Zorn-Kruppa M, Diehl H, Engelke M, Toimela T, Mäenpää H, et al. Evaluation of the cytotoxicity of selected systemic and intravitreally dosed drugs in the cultures of human retinal pigment epithelial cell line and of pig primary retinal pigment epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2002; 16: p. 193-200.
134. Kim LA, Amarnani D, Gnanaguru G, Tseng WA, Vavvas DG, D'Amore PA. Tamoxifen Toxicity in Cultured Retinal Pigment Epithelial Cells Is Mediated by Concurrent Regulated Cell Death Mechanisms Tamoxifen-Induced Cell Death of the RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(8): p. 4747-4758.
135. Rubinson K, Lang EJ. Los sentidos especiales. En Koeppen BM, Stanton BA, editors. Berne y Levy. *Fisiología.* 6th ed.: Elsevier España, S.L.; 2009. p. 123-138.
136. Aristóteles. *Metafísica:* FV Éditions; 2015.
137. Carrasón López de Letona M, Galán Terraza A, García del Pino F, Romera Becerra M. Ojos. La visión en los animales y en el hombre. Barcelona: mra ediciones; 2003.
138. Gómez-San Gil Y, Gutiérrez Ortiz C. Anatomía y fisiología ocular. En Entralgo AL, editor. *Guía Práctica de Oftalmología.* Madrid; 2008. p. 13-21.
139. Lozano P, Iborra JL. *Bioquímica de la visión.* Murcia: Editum. Ediciones de la Universidad de Murcia; 1996.
140. Kaufman PL, Alm A. *Adler Fisiología del ojo.* 10th ed. Madrid: Elsevier España; 2004.
141. Fernández Pérez J, Alañón Fernández J, Ferreiro López S. *Oftalmología en atención primaria.* Jaén: Formación Alcalá; 2001.
142. Ortiz urdiain G, Díaz Flores I. *Histología del ojo y sus anexos.* Facultades de medicina de Salamanca y Granada, cátedras de histología y embriología general; 1977.
143. Ricard F. *Tratado de osteopatía craneal, Articulación temporomandibular: análisis y tratamiento ortodóntico.* 2nd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2005.
144. Hubel H, Vidal Sanz , Martínez-Conde , Villegas Pérez P. *Ojo, cerebro y visión.* Murcia: Editum. Ediciones de la Universidad de Murcia; 2000.

Referencias bibliográficas

145. Giménez-Almenara Parada. Conceptos y fundamentos de la oftalmología. 2nd ed. Madrid: Ergón Creación; 2005.
146. Asociación Mexicana de Retina, A.C. Retina y vítreo. Rojas Juárez S, Saucedo Castillo A, editores. El Manual Moderno; 2012.
147. Pulido JS. Retina, coroides y vítreo. Los requisitos en oftalmología. Madrid: Elsevier España; 2003.
148. Latarjet M, Ruiz Liard A. Globo ocular. Anatomía humana I. 4th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p. 403-411.
149. American Academy of Ophthalmology (AAO). Retina y vítreo. 2011-2012: Sección 12. Regillo D, editor. Barcelona: Elsevier España; 2012.
150. Villada Casaponsa R, Acebal Bernal M, Lledó Pérez C, López González A. Cuidados de enfermería al paciente oftalmológico: Altava ediciones; 2004.
151. Lang K. Oftalmología. Texto y atlas en color. 2nd ed. Barcelona: Masson; 2006.
152. Abad LE. La mácula. Cambios degenerativos. Barcelona: Editorial Glosa; 2007.
153. Ramírez JM, Ramírez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Rojas B, Triviño A. Anatomofisiología de la úvea posterior: coroides. En Monés J, Gómez-Ulla F, editores. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Prous Science; 2005.
154. Triviño Casado A, Ramírez Sebastián JM. Anatomofisiología de la coroides. En Edika -Med, editor. La circulación coroidea. Barcelona; 1989. p. 9-29.
155. Valerie Q, Wren OD. Ocular and visual side effects of systemic drugs: Clinically relevant toxicology and patient management. Journal of Behavioral Optometry. 2000; 11(6): p. 146-157.
156. Díaz-Llopis , Benítez del Castillo Sánchez JM, Belda Sanchís JI, Morillas Blasco PJ. Toxicidad ocular por fármacos y drogas. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. Madrid; 2001. p. 511-518.
157. Correa S, Cadavida A, Rodríguez Gómez M, Mejía Estrada E, Vásquez Trespalacios M. Grosor coroideo central en sujetos hispanos sanos medido por tomografía de coherencia óptica con imagen de profundidad mejorada. Revista Mexicana de Oftalmología. 2016. p. 1-7.
158. McCourt EA, Cadena BC, Barnett CJ, Ciardella P, Mandava N, Kahook Y. Measurement of subfoveal choroidal thickness using spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2010; 41(6): p. S28-S33.
159. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. Retina. 2012; 32(5): p. 865-876.
160. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51(4): p. 2173-2176.

Referencias bibliográficas

161. Jürgens Mestre I. Introducción. En Jürgens Mestre, editor. Diagnóstico por la imagen en retina. Barcelona: Elsevier España; 2014.
162. Olaeta Rubio, Cundín Santos. Vocabulario médico. Con todas las voces recogidas en los diccionarios de uso. Bilbao: E-dit; 2011.
163. Corcóstegui B, Castillo R, Moreno J. Segmento posterior. En Castanera de Molina A, de Borja Corcóstegui F, Durán de la Colina JA, García Sánchez J, Martínez García A, Pérez Moreiras JV. Técnicas diagnósticas en oftalmología. Barcelona: Prous Science; 2003. p. 103-142.
164. Cava C. Diagnóstico en patología retiniana. En Ruiz Moreno JM, Arias Barquet L, editores. Manual de retina SERV. Barcelona: Elsevier España; 2013. p. 8-13.
165. Lledó Pérez C. Medida de la longitud axial en la práctica. En Villada Casaponsa JR, Javaloy Estañ J, Granados Centeno JM, Lledó Pérez C, Villada Warrington T, Muñoz Ruiz G, et al. Medidas biométricas e introducción al cálculo de la lente intraocular. QVE; 2007. p. 62-102.
166. Soler Ferrando F. Biometría ocular y cálculo de lentes intraoculares. En Menezo Rozalén JL, España Gregori E. Técnicas exploratorias en oftalmología. Barcelona: ESPAXS; 2006. p. 401-415.
167. Aramberri. Cálculo de la lente intraocular. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Cirugía del cristalino. 2008. p. 234-275.
168. Sanders DR, Retzlaff J, Kraff MC. Comparison of the SRK II™ formula and other second generation formulas. J Cataract Refract Surg. 1988; 14(2): p. 136-141.
169. Abengoechea Hernández S, Capella Elizalde MJ, Delás Alós B. Tomografía de coherencia óptica. En Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, García Arumí J, Gómez-Ulla de Irazazábal FJ, Ruiz Moreno JM, et al. Patología y cirugía de la mácula. Sociedad Española de Oftalmología (SEO); 2010. p. 87-101.
170. Fonseca Sandomingo A. Apuntes históricos. En Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, García Arumí J, Gómez-Ulla de Irazazábal FJ, Ruiz Moreno JM, et al. Patología y cirugía de la mácula. Sociedad Española de Oftalmología (SEO); 2010. p. 19-26.
171. Cruzado-Sánchez R, Tobón Mesa A, Luglio Valdivieso H, Lujan Nájar M. Imágenes de la coroides por tomografía de coherencia óptica en sujetos sanos y con enfermedades coriorretinales. Acta Med Per. 2013; 30(4): p. 109-113.
172. Solé González L, Abreu González R, Alonso Plasencia M, Abreu Reyes P. Espesor y volumen macular normal en tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Revisión de la literatura. Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología. 2012;(23): p. 19-25.
173. España Contreras M, Escudero Gómez J, Fernández-Baca Casares. Tomografía óptica de la retina normal. En España Contreras M, Fernández-Baca Casares I. OCT en las enfermedades reinianas y del nervio óptico.: Euromedice, Ediciones Médicas; 2007. p. 15-20.
174. Nadal J, Abengoechea S, Brandao F, Abreu R, Barraquer RI. OCT en patología macular. Manual de interpretación: Euromedice. Ediciones Médicas; 2006.

Referencias bibliográficas

175. Lumbroso B, Rispoli M. Guide to interpreting spectral domain optical coherence tomography editore INC, editor. Roma; 2010.
176. Losada Bayo D, Ruiz Casas D, Almendral Gómez A, Muñoz Negrete FJ. OCT. Recuerdo histórico y bases teóricas de funcionamiento. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Tomografía de coherencia óptica. 2011. p. 27-32.
177. Gallego Pinazo R, Salom Alonso D, Díaz Llopis M. Tomografía de coherencia óptica de la retina normal. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Tomografía de coherencia óptica. 2011. p. 203-222.
178. Martín Justicia A, Cintrano Gurrea M, Ceballos S. OCT. Bases teóricas para la interpretación. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Tomografía de coherencia óptica. 2011. p. 33-36.
179. Tsiroukis E. Tomografía de coherencia óptica. En Jürgens Mestre I, editor. Diagnóstico por la imagen en retina. Barcelona: Elsevier España; 2014. p. 87-99.
180. Jarrín E, Jaumandreu L, Leal M, Márquez C, Muñoz Negrete FJ, Rebolleda G, et al. Correlación OCT-anatomía de retina y papila. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Tomografía de coherencia óptica. 2011. p. 39-54.
181. Gómez-Ulla de Irazazábal F, Fernández Rodríguez M, Charlón Cardeñoso P, Gallego Pinazo R, Díaz Llopis M. Retinopatía diabética y edema macular diabético. En Sociedad Española de Oftalmología (SEO), editor. Tomografía de coherencia óptica. 2011. p. 235-245.
182. España Contreras M, Fernández-Baca Vaca G. Semiología básica de la tomografía óptica de la mácula. En España Contreras M, Fernández-Baca Casares I. OCT en las enfermedades retinianas y del nervio óptico. Euromedice, Ediciones Médicas; 2007. p. 21-30.
183. Elizalde J. Retinografía en color y con filtros. En Jürgens Mestre I, editor. Diagnóstico por la imagen en retina. Barcelona: Elsevier España; 2014. p. 1-8.
184. Marín Montiel J. Oftalmoscopia. En Menezo Rozalén JL, España Gregori E. Técnicas exploratorias en oftalmología. Barcelona: ESPAXS; 2006. p. 449-464.
185. Gili Manzanaro P. Fotografía de fondo de ojo con filtros. Boletín de la Soc. Oftalmo. de Madrid. 2004; 44.
186. Fernández Rodríguez M. Retinografía autofluorescente. En Jürgens Mestre I, editor. Diagnóstico por la imagen en retina. Barcelona: Elsevier España; 2014. p. 16-34.
187. Gómez-Ulla de Irazazábal F, López-López F, Fernández Rodríguez M, Charlón Cardeñoso P. Autofluorescencia del fondo de ojo. En Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, García Arumí J, Gómez-Ulla de Irazazábal FJ, Ruiz Moreno JM, et al. Patología y cirugía de la mácula. Sociedad Española de Oftalmología (SEO); 2010. p. 103-114.
188. Cuba J, Gómez-Ulla F. Autofluorescencia retiniana: aplicaciones y perspectivas. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013; 88(2): p. 50-55.

Referencias bibliográficas

189. Fernández Martínez , Martínez Toldos JJ, Almiñana Almiñana, Hernández Artola. Actualización en autofluorescencia retiniana. *Theainformación*. 2013 Abril; (67).
190. Prieto RO, Nano HD, Urquiza M. Forma práctica de describir lesiones de fondo de ojo en autofluorescencia. *Arch Oftalmol B Aires*. 2008; 79(4).
191. Luo HD, Gazzard G, Fong A, Aung T, Hoh S, Loon SC, et al. Myopia, axial length, and OCT characteristics of the macula in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(7): p. 2773-2781.
192. Othman SF, Sharanjeet-Kaur, Manan FA, Zulkarnain AI, Mohamad Z, Ariffin AE. Macular thickness as determined by optical coherence tomography in relation to degree of myopia, axial length and vitreous chamber depth in Malay subjects. *Clin Exp Optom*. 2012; 95(5): p. 484-491.
193. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain–optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(8): p. 3913-3918.
194. Ooto S, Hangai M, Tomidokoro A, Saito H, Araie M, Otani T, et al. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12): p. 8769-8779.
195. Lee SB, Shin IH, Shin KS, Jo YJ, Kim JY. Effects of Refractive Power on Macular Thickness Measurement Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica*. 2015; 234(3): p. 172-176.
196. Szigeti A, Tátrai E, Varga E, Szamosi A, DeBuc DC, Nagy ZZ, et al. The effect of axial length on the thickness of intraretinal layers of the macula. *PloS one*. 2015; 10(11).
197. Myers CE, Klein BE, Meuer SM, Swift MK, Chandler CS, Huang Y, et al. Retinal thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in eyes without retinal abnormalities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2013; 159(3): p. 445-456.
198. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2015; 40(2): p. 213-225.
199. Kang SH, Hong SW, Im SK, Lee SH, Ahn MD. Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(8): p. 4075-4083.
200. Yoo YC, Lee CM, Park JH. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer distribution by axial length. *Optom Vis Sci*. 2012; 89(1): p. 4-11.
201. Kim EJ, Hong S, Kim CY, Lee ES, Seong GJ. Attenuated age-related thinning of peripapillary retinal nerve fiber layer in long eyes. *Korean J Ophthalmol*. 2011; 25(4): p. 248-251.
202. Savini G, Barboni P, Parisi V, Carbonelli M. The influence of axial length on retinal nerve fibre layer thickness and optic-disc size measurements by spectral-domain OCT. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(1): p. 57-61.

Referencias bibliográficas

203. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, et al. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(11): p. 4893-4897.
204. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(10): p. 4290-4296.
205. Molnar A, Holmström G, Larsson E. Macular thickness assessed with spectral domain OCT in a population-based study of children: normative data, repeatability and reproducibility and comparison with time domain OCT. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93: p. 470-475.
206. Garcia-Martin E, Pinilla I, Idoipe M, Fuertes I, Pueyo V. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT. *Acta Ophthalmol.* 2011; 89(1): p. e23-e29.
207. Chung HK, Han YK, Oh S, Kim SH. Comparison of Optical Coherence Tomography Measurement Reproducibility between Children and Adults. *PLoS one.* 2016; 11(1).
208. Barteselli , Chhablani , El-Emam , Wang , Chuang , Kozak , et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. *Ophthalmology.* 2012; 12(119): p. 2572-2578.
209. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto G, Duker JS. Reproducibility of Choroidal Thickness Measurements Across Three Spectral Domain Optical Coherence Tomography Systems. *Ophthalmology.* 2012; 119(1): p. 119–123.
210. Rahman W, Kuanfu Chen F, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of manual subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(5): p. 2267-2271.
211. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker S. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(3): p. 325-329.
212. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni M. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(4): p. 496-500.
213. 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.* 2011; 52(8): p. 4971-4978.
214. Shin JW, Shin YU, Lee BR. Choroidal thickness and volume mapping by a six radial scan protocol on spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2012; 119(5): p. 1017-1023.
215. Shin W, Shin Y, Cho Y, Lee R. Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26(4): p. 255-259.

Referencias bibliográficas

216. Montero JA, Ruiz-Moreno JM. Choroidal Thickness Study Using Swept-source Optical Coherence Tomography. Supplement to Retina Today. 2013. p. 1-3.
217. Gupta P, Sidhartha E, Girard MJ, Mari M, Wong TY, Cheng CY. A simplified method to measure choroidal thickness using adaptive compensation in enhanced depth imaging optical coherence tomography. PloS one. 2014 May; 9: p. e96661.
218. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, Montero A, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular Choroidal Thickness Profile in a Healthy Population Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55(6): p. 3532-3542.
219. Torzicky T, Pircher M, Zotter S, Bonesi M, Götzinger E, Hitzenberger K. Automated measurement of choroidal thickness in the human eye by polarization sensitive optical coherence tomography. Opt Express. 2012 Mar; 20(7): p. 7564-7574.
220. Esmaeelpour M, Kajic V, Zabihian B, Othara R, Ansari-Shahrezaei S, Kellner L, et al. Choroidal Haller's and Sattler's layer thickness measurement using 3-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. PloS one. 2014 Jun; 9: p. e99690.
221. Reznicek L, Vounotrypidis , Seidensticker , Kortuem , Kampik , Neubauer S, et al. Optimizing visualization in enhanced depth imaging OCT in healthy subjects and patients with retinal pigment epithelial detachment. Clin Ophthalmol (Auckland, NZ). 2012 Oct; 6: p. 1915-1920.
222. Sim DA, Keane PA, Mehta H, Fung S, Zarranz-Ventura J, Fruttiger M, et al. Repeatability and Reproducibility of Choroidal Vessel Layer Measurements in Diabetic Retinopathy Using Enhanced Depth Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Apr; 54(4): p. 2893-2901.
223. Matsuo Y, Sakamoto T, Yamashita T, Tomita M, Shirasawa M, Terasaki H. Comparisons of Choroidal Thickness of Normal Eyes Obtained by Two Different Spectral-Domain OCT Instruments and One Swept-Source OCT Instrument. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Oct; 54(12): p. 7630-7636.
224. 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. 2014; 98: p. 334-338.
225. Zhang L, Buitendijk GH, Lee K, Sonka M, Springelkamp H, Hofman A, et al. Validity of Automated Choroidal Segmentation in SS-OCT and SD-OCT. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 May; 56(5): p. 3202-3211.
226. Tan CS, Ngo WK, Cheong KX. Comparison of choroidal thicknesses using swept source and spectral domain optical coherence tomography in diseased and normal eyes. Br J Ophthalmol. 2015; 99: p. 354-358.
227. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jul; 52(8): p. 5536-5540.

Referencias bibliográficas

228. Cho AR, Choi YJ, Kim YT. Influence of choroidal thickness on subfoveal choroidal thickness measurement repeatability using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Eye*. 2014; 28(10): p. 1151-1160.
229. Chhablani J, Barteselli G, Wang H, El-Emam S, Kozak I, Doede L, et al. Repeatability and Reproducibility of Manual Choroidal Volume Measurements Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4): p. 2274-2280.
230. Karaca EE, Özdek Ş, Yalcin NG, Ekici F. Reproducibility of choroidal thickness measurements in healthy Turkish subjects. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(2): p. 202-208.
231. Benavente-Pérez A, Hosking SL, Logan NS, Bansal D. Reproducibility-repeatability of choroidal thickness calculation using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci*. 2010 Nov; 87(11): p. 867-872.
232. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin K, Keane A, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug; 52(9): p. 7019-7026.
233. Moussa M, Sabry D, Soliman W. Macular choroidal thickness in normal Egyptians measured by swept source optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16.
234. Sanchez-Cano A, Orduna E, Segura F, Lopez C, Cuenca N, Abecia E, et al. Choroidal thickness and volume in healthy young white adults and the relationships between them and axial length, ametropia and sex. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158(3): p. 574-583.
235. Tenlik A, Güragaç B, Güler E, Dervişoğulları S, Totan Y. Choroidal thickness measurement in healthy pediatric population using Cirrus HD optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2015; 78(1): p. 23-26.
236. Chhablani JK, Deshpande R, Sachdeva V, Vidya S, Rao PS, Panigati A, et al. Choroidal thickness profile in healthy Indian children. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63(6): p. 474-477.
237. Vural AD, Kara N, Sayin N, Pirhan D, Ersan HB. Choroidal thickness changes after a single administration of coffee in healthy subjects. *Retina*. 2014; 34(6): p. 1223-1228.
238. Dervişoğulları MS, Totan Y, Yüce A, Kulak AE. Acute effects of caffeine on choroidal thickness and ocular pulse amplitude. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015. p. 1-6.
239. Zengin MO, Cinar E, Karahan E, Tuncer I, Kucukerdonmez C. The effect of caffeine on choroidal thickness in young healthy subjects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015; 34(2): p. 112-116.
240. Tayyab H, Jahangir S, Kishi S. Effect of Chronic Smoking on Choroidal Thickness as Measured by Swept Source OCT When Compared to Non Smokers. *Pakistan Journal of Ophthalmology*. 2015; 31(4): p. 177-181.
241. Sızmaç S, Küçükerdönmez C, Pınarcı Y, Karalezli A, Canan H, Yılmaz G. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb; 97(5): p. 601-604.

Referencias bibliográficas

242. Ulaş F, Çelik F, Doğan Ü, Çelebi S. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers. *Curr Eye Res.* 2014; 39(5): p. 504-511.
243. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, Ladas DS, Chatziralli IP. The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population. *Oxid Med Cell Longev.* 2016: p. 1-7.
244. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(1): p. 261-266.
245. Osmanbasoglu A, Alkin Z, Ozkaya A, Ozpinar Y, Yazici T, Demirok A. Diurnal choroidal thickness changes in normal eyes of Turkish people measured by spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmol.* 2013: p. 1-6.
246. Zhao M, Yang XF, Jiao X, Lim A, Ren XT, Snellingsen T, et al. The diurnal variation pattern of choroidal thickness in macular region of young healthy female individuals using spectral domain optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(4): p. 561-566.
247. Brown JS, Flitcroft DI, Ying Gs, Francis L, Schmid GF, Quinn GE, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(1): p. 5-12.
248. Chakraborty R, Read SA, Collins J. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul; 52(8): p. 5121-5129.
249. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, Maruko I, Sekiryu T, Nishida K, et al. Circadian Changes in Subfoveal Choroidal Thickness and the Relationship with Circulatory Factors in Healthy Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53(4): p. 2300-2307.
250. Goktas S, Basaran A, Sakarya Y, Ozcimen M, Kucukaydin Z, Sakarya R, et al. Measurement of choroid thickness in pregnant women using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol.* 2014; 77(3): p. 148-151.
251. Ulaş F, Doğan Ü, Duran B, Keleş A, Ağca S, Çelebi S. Choroidal thickness changes during the menstrual cycle. *Curr Eye Res.* 2013; 38(11): p. 1172-1181.
252. Woodman-Pieterse C, Read A, Collins J, Alonso-Caneiro D. Regional Changes in Choroidal Thickness Associated With Accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(11): p. 6414-6422.
253. Karapetyan A, Ouyang P, Tang LS, Gemilyan M. Choroidal thickness in relation to ethnicity measured using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina.* 2016; 36(1): p. 82-90.
254. Li Q, Larsen M, Munch C. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52(11): p. 8438-8441.
255. Tan S, Cheong X. Macular Choroidal Thicknesses in Healthy Adults—Relationship With Ocular and Demographic Factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(10): p. 6452-6458.

Referencias bibliográficas

256. Abbey AM, Kuriyan AE, Modi S, Thorell R, Nunes P, Goldhardt R, et al. Optical coherence tomography measurements of choroidal thickness in healthy eyes: correlation with age and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015; 46(1): p. 18-24.
257. Read A, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal Thickness in Myopic and Nonmyopic Children Assessed With Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(12): p. 7578-7586.
258. 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*. 2009; 148(3): p. 445-450.
259. Tuncer I, Karahan E, Zengin MO, Atalay E, Polat N. Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects. *Int Ophthalmol*. 2015; 35(3): p. 403-410.
260. Bulut A, Öner V, Büyüktarakçı Ş, Kaim M. Associations between choroidal thickness, axial length and spherical equivalent in a paediatric population. *Clin Exp Optom*. 2016; 99(4): p. 356-359.
261. Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Examining the choroid in ocular inflammation: a focus on enhanced depth imaging. *J Ophthalmol*. 2014 Jun; 2014: p. 1-7.
262. Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJ, Németh J, Maneschg A, Resch MD. Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: p. 1-7.
263. González LS, González RA, Plasencia MA, Reyes PA. Determinación del espesor coroideo macular mediante tomografía de dominio espectral sin Enhanced Depth Imaging (EDI) en coriorretinopatía central serosa aguda. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología*. 2014; (25): p. 63-68.
264. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis RO, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29(10): p. 1469-1473.
265. Querques G, Lattanzio R, Querques L, Del Turco C, Forte R, Pierro L, et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography in Type 2 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep; 53(10): p. 6017-6024.
266. Sudhalkar A, Chhablani JK, Venkata A, Raman R, Rao PS, Jonnadula GB. Choroidal thickness in diabetic patients of Indian ethnicity. *Indian J Ophthalmol*. 2015; 63(12): p. 912-916.
267. Belekova SG, Astakhov YS. Choroidal thickness changes in age-related macular degeneration different forms and stages. *Ophthalmologic vedomosti*. 2015; 8(3): p. 13-19.
268. Mwanza JC, Hochberg T, Banitt R, Feuer J, Budenz L. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 May; 52(6): p. 3430-3435.

Referencias bibliográficas

269. Tsuiki E, Suzuma K, Ueki R, Maekawa Y, Kitaoka T. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2013 Sep; 156(3): p. 543-547.
270. Lee EK, Han JM, Hyon JY, Yu HG. Changes in choroidal thickness after intravitreal dexamethasone implant injection in retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99: p. 1543-1549.
271. Chung YK, Shin JA, Park YH. Choroidal volume in branch retinal vein occlusion before and after intravitreal anti-VEGF injection. *Retina.* 2015; 35(6): p. 1234-1239.
272. Minnella AM, Federici M, Falsini B, Barbano L, Gambini G, Lanza A, et al. Choroidal Thickness Changes After Intravitreal Ranibizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *BioDrugs.* 2016; 30(4): p. 353-359.
273. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Hale SL, et al. Mapping choroidal and retinal thickness variation in type 2 diabetes using three-dimensional 1060-nm optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul; 52(8): p. 5311-5316.
274. Dogan B, Kazim EM, Dogan U, Habibi M, Bulbuller N, Turgut CD, et al. The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(5): p. 886-891.
275. Yumusak E, Ornek K, Durmaz SA, Cifci A, Guler HA, Bacanli Z. Choroidal thickness in obese women. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: p. 1.
276. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, et al. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22(6): p. 434-438.
277. Karalezli A, Simsek C, Celik G, Eroglu FC. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in migraine patients during acute migraine attacks: a comparative study. *Eye.* 2014; 28(12): p. 1477-1481.
278. Karalezli A, Celik G, Koktekir BE, Kucukerdonmez C. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with migraine: a comparative study. *Eur J Ophthalmol.* 2015; 25(4): p. 338-342.
279. Dervisogullari MS, Totan Y, Gençler OS. Choroid thickness and ocular pulse amplitude in migraine during attack. *Eye.* 2015; 29(3): p. 371-375.
280. Zengin MO, Elmas Z, Cinar E, Kucukerdonmez C. Choroidal thickness changes in patients with migraine. *Acta Neurol Belg.* 2015; 115(1): p. 33-37.
281. Karaca EE, Koçer EB, Özdek Ş, Akçam HT, Ercan MB. Choroidal thickness measurements in migraine patients during attack-free period. *Neurol Sci.* 2016; 37(1): p. 81-88.
282. Ishibazawa A, Nagaoka T, Minami Y, Kitahara M, Yamashita T, Yoshida A. Choroidal Thickness Evaluation Before and After Hemodialysis in Patients With and Without Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(11): p. 6534-6541.

Referencias bibliográficas

283. Duru N, Altinkaynak H, Erten Ş, Can E, Duru Z, Uğurlu FG, et al. Thinning of choroidal thickness in patients with rheumatoid arthritis unrelated to disease activity. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; p. 1-8.
284. Akay F, Gundogan FC, Yolcu U, Toyran S, Uzun S. Choroidal thickness in systemic arterial hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2016; 26(2): p. 152-157.
285. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, Erten Ş, Kürkcüoğlu PZ, Yüksel N, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 24(3): p. 254-260.
286. Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T, Dogan R. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol.* 2014 Dic; 7(6): p. 1030-1034.
287. Ulas F, Dogan Ü, Dikbas O, Çelebi S, Keles A. Investigation of the choroidal thickness in patients with hypothyroidism. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(3): p. 244-249.
288. Türkcü FM, Şahin A, Yüksel H, Akkurt M, Uçmak D, Çınar Y, et al. Evaluation of choroidal thickness in psoriasis using optical coherence tomography. *Int Ophthalmol.* 2016: p. 1-4.
289. Lee TG, Yu SY, Kwak HW. Variations in choroidal thickness after high-dose systemic corticosteroid treatment in children with chronic glomerulonephritis. *Retina.* 2015; 35(12): p. 2567-2573.
290. Öner V, Bulut A, Öter K. The effect of topical anti-muscarinic agents on subfoveal choroidal thickness in healthy adults. *Eye.* 2016; 30(7): p. 925-928.
291. Fischer MD, Schatz A, Seitz IP, Schommer K, Bartz-Schmidt KU, Gekeler F, et al. Reversible Increase of Central Choroidal Thickness During High-Altitude Exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56(8): p. 4499-4503.
292. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 May; 5(147): p. 811-815.
293. Esmaeelpour M, Považay B, Hermann B, Hofer B, Kajic V, Kapoor K, et al. Three-dimensional 1060-nm OCT: choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Oct; 51(10): p. 5260-5266.
294. Shao L, Xu L, Chen C, Yang H, Du F, Wang S, et al. Reproducibility of Subfoveal Choroidal Thickness Measurements with Enhanced Depth Imaging by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(1): p. 230-233.
295. Álvarez-Hernández G, Delgado-DelaMora J. Diseño de Estudios Epidemiológicos. I. El Estudio Transversal: Tomando una Fotografía de la Salud y la Enfermedad. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2015; 32(1): p. 26-34.
296. Perea Quesada R. Educación para la salud: reto de nuestro tiempo: Ediciones Díaz de Santos; 2004.

Referencias bibliográficas

297. Pulpón Segura AM, Icart Isern MT. Diseños de investigación observacionales. En *Cómo elaborar y presentar un proyecto de investigación, una tesina y una tesis*. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona; 2012. p. 72-73.
298. Quezada C. Potencia estadística, sensibilidad y tamaño de efecto: ¿un nuevo canon para la investigación?. *Onomázein: Revista de lingüística, filología y traducción de la Pontificia Universidad Católica de Chile*. 2007; (16): p. 159-170.
299. Puell Marín MC. *Óptica Fisiológica. El sistema óptico del ojo y la visión binocular*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2006.
300. Hirsch MJ, Weymouth FW. Notes on ametropia-a further analysis of Stenstrom's data. *Optom Vis Sci*. 1947; 24(12): p. 601-608.
301. Furlan W, García J, Muñoz L. *Fundamentos de optometría. Refracción ocular*. 2nd ed. Publicacions de la Universitat de València, editor. Valencia; 2009.
302. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Medicina clínica*. 1998 Feb; 110(4).
303. Senar JC. La medición de la repetibilidad y el error de medida. *Etologuía*. 1999; (17): p. 53-64.
304. Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Significación estadística y relevancia clínica. *Cad Aten Primaria*. 2001; 8(3): p. 191-195.

8- ANEXOS

8. ANEXOS

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio de la presencia de retinotoxicidad en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco López Martínez. Enfermero del servicio de oftalmología del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

CENTRO DEL ESTUDIO: Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

Nuestra intención es que 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, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El ojo humano es el órgano que nos permite ver, interactuar con las personas y desenvolvemos en nuestro entorno. Es un órgano complejo que está formado por muchas estructuras, entre las cuales destaca la retina, siendo la parte más interna del ojo y actuando como el carrete de una cámara de fotos.

Esta estructura es compleja y sensible, pudiendo verse dañada por determinados medicamentos (retinotoxicidad), entre ellos los destinados al tratamiento del cáncer.

Con esta investigación queremos estudiar la salud de la retina de su ojo y detectar posibles alteraciones relacionadas con el uso de tamoxifeno. Para ello, se realizarán unas exploraciones oftalmológicas y unas fotografías del interior de su ojo que, de forma rápida y sin contacto con él, nos permitirán obtener la información necesaria.

El estudio se realizará con cita previa y, para minimizar las molestias, se intentará hacer coincidir con las visitas médicas que usted pueda tener en el hospital. Es importante remarcar que las exploraciones y fotografías que realizaremos no constituyen un diagnóstico médico, ni sustituyen la visita con su oftalmólogo.

OBJETIVO

Pretendemos detectar y establecer una relación entre el tratamiento que se le administra para el cáncer de mama (tamoxifeno) y posibles daños en la salud ocular, concretamente en la capa más interna del ojo, la retina.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Esperamos que los conocimientos que se puedan derivar de este estudio nos ayuden a establecer si existe una relación entre el uso de tamoxifeno y la presencia de retinotoxicidad y, con ello, valorar la necesidad de establecer posteriores estudios y protocolos de vigilancia para una detección precoz.

Para poder realizar las fotografías será necesario administrarle unas gotas de tropicamida (colirio) en la superficie ocular para obtener midriasis (dilatación pupilar), necesaria para obtener unas buenas imágenes. Esto le producirá una sensibilidad a la luz y visión borrosa, sobre todo de cerca, durante unas horas. Por ello, se recomienda venir acompañado y traer unas gafas de sol. Las exploraciones y fotografías no afectarán a la salud de su ojo y se realizarán en unos minutos.

En casos poco frecuentes, ante ojos de cámara estrecha, la dilatación pupilar puede producir cierre angular y glaucoma agudo, complicación considerada como urgencia oftalmológica. Por ello, antes de la administración del colirio, se realizarán unas mediciones para descartar en lo posible esta posibilidad. Si tiene historial oftalmológico y ya le han dilatado las pupilas con anterioridad, esta posible complicación queda descartada.

En caso de hallazgos relevantes acerca de su salud ocular (retina), se valorará la necesidad de ser derivado a su oftalmólogo.

CONFIDENCIALIDAD Y ACCESO A LOS DATOS

Los datos obtenidos serán confidenciales. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador/ colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, nº de la seguridad social, SIP, ect.

El acceso a su información personal quedará restringido al investigador/ colaboradores, al Comité Ético de Investigación Clínica y a su oncólogo, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio le será comunicada por el equipo investigador lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pudiendo exigir la destrucción de todas las pruebas exploratorias identificables realizadas para el estudio.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada de los motivos que han ocasionado su retirada del estudio.

En caso de necesitar ponerse en contacto con el investigador el teléfono 964354412 pertenece al servicio de oftalmología del Hospital provincial de Castellón y está a su disposición.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le ha expuesto.

ACLARACIONES FINALES:

- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no de las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del proyecto: Estudio de la presencia de retinotoxicidad en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Yo,(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: **Francisco López Martínez** (investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

En Castellón, a día ____ de _____ de _____

Firma del **participante**:

Firma del **investigador**:

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en la fecha indicada

En Castellón, a día ____ de _____ de _____

Firma del **participante**:

Firma del **investigador**:

ANEXO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL GRUPO CONTROL

El presente estudio en el que se le invita a participar requiere de un grupo de personas que no hayan recibido tratamiento para el cáncer. Dichas personas pasarán a formar parte del denominado grupo control, el cual nos permitirá, al final del estudio, analizar las diferencias entre el grupo caso (pacientes en tratamiento con tamoxifeno) y el grupo control (pacientes sin tratamiento oncológico). El consentimiento que usted acaba de firmar hace referencia a este último grupo.

NOTA: el grupo control firmó el mismo consentimiento que el grupo caso pero con este anexo que especificaba su participación en calidad de grupo control.

espacio sin humo
espai sense fum



NOTA DE RÉGIMEN INTERIOR

DE: DIRECCIÓN

A: D. FRANCISCO LÓPEZ (OFTALMOLOGÍA) – OFICINA I+D

ASUNTO: APROBACIÓN PROYECTO INVESTIGACIÓN

De acuerdo con el informe de la Comisión de Investigación de evaluación de proyectos de investigación presentados en la reunión de 26 de septiembre de 2014, esta Dirección le informa de que su proyecto "**Estudio de la presencia de retinotoxicidad en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno (tesis doctoral)**" ha sido aprobado.

Todo lo cual pongo en su conocimiento para los efectos oportunos.

Atentamente,

Castellón, 2 de febrero de 2015

DIRECTOR GERENTE



Fdo: D. Rafael Arce Caparrós

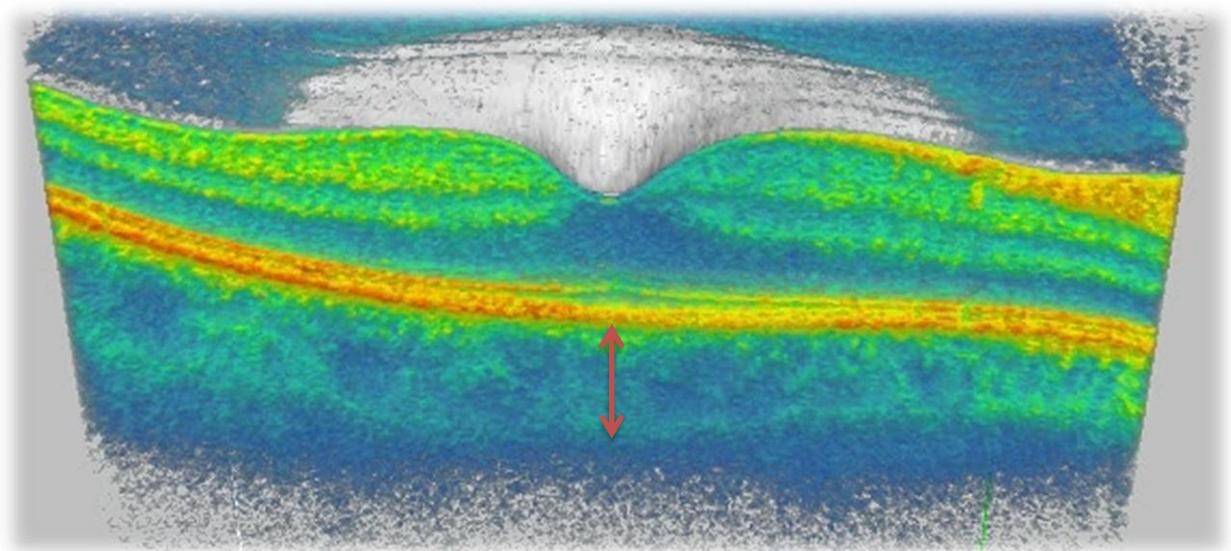
ESTUDIO DE VALIDEZ INTERNA

(COMO UNIDAD INDEPENDIENTE)

ANEXO

RESUMEN DEL ESTUDIO DE VALIDEZ INTERNA DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA PARA MEDIR EL ESPESOR COROIDEO EN LA TESIS DOCTORAL CON TÍTULO

“ESTUDIO DE LA RETINA Y LA COROIDES MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA, RETINOGRAFÍA Y AUTOFLUORESCENCIA EN
MUJERES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO”



FRANCISCO LÓPEZ MARTÍNEZ

2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	METODOLOGÍA PARA OBTENER EL MAPA DE ESPESORES Y VOLUMEN COROIDEO EN EL ÁREA MACULAR.....	3
2.1.	Introducción	3
2.2.	Métodos para medir el espesor coroideo.....	3
2.2.1.	Segmentación manual de la coroides	3
2.2.2.	Medición manual coroidea por puntos de espesor	6
2.3.	Propuesta de metodología para medir espesores coroides	6
2.4.	Diagrama para la medición del espesor coroideo.....	8
2.5.	Metodología de aplicación.....	12
2.6.	Conclusiones.....	13
2.7.	Fórmulas de aplicación: anillos, área y cubo.....	14
2.7.1.	Cartilla ETDRS: cálculo del grosor promedio de los anillos y del área macular ..	14
2.7.2.	Estudio del cubo coroideo.....	15
2.8.	Consideraciones finales.....	17
3.	EVI I: MEDICIÓN VERTICAL & DIAGONAL	19
3.1.	Objetivos	20
3.2.	Metodología.....	20
3.3.	Resultados y análisis.....	22
3.3.1.	Comparación de las lecturas en vertical con las lecturas en diagonal	22
3.3.2.	Comparación de la medición vertical y diagonal con el patrón horizontal de referencia	26
3.3.3.	Comparación de la medición vertical y diagonal con la segmentación automática de la retina.....	28
3.3.4.	Proporcionalidad externa de las imágenes	31
3.3.5.	Proporcionalidad interna de las imágenes.....	32
3.4.	Conclusiones del EVI I.....	34
4.	EVI II. METODOLOGÍA VERTICAL & DIAGONAL & SEGMENTACIÓN MANUAL DE LA COROIDES	35
4.1.	Objetivos	35
4.2.	Metodología.....	36
4.3.	Resultados	36
4.4.	Análisis.....	39
4.5.	Conclusiones del EVI II.....	40
5.	EVI III. ÁREA COROIDEA: ANILLOS & PUNTOS DE ESPESOR.....	41
5.1.	Objetivos	41
5.2.	Metodología	41
5.3.	Resultados	43
5.4.	Análisis.....	44
5.5.	Conclusiones del EVI III.....	47
6.	CONCLUSIONES FINALES DEL ESTUDIO DE VALIDEZ INTERNA	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Leyenda del DIMESCO: codificación y distancia de las mediciones desde el ECSF	8
Tabla 2. Comparativa de la medición de puntos de espesor con la segmentación automática de la retina.....	30
Tabla 3. Resultados del estudio de espesor coroideo del EVI II.....	38
Tabla 4. Comparativa de promedios del espesor coroideo del EVI II	38
Tabla 5. Resultados del estudio: anillos & puntos de espesor y comparativa (EVI III)	43
Tabla 6. Agrupaciones de puntos de espesor (%)	44
Tabla 7. Agrupaciones de puntos de espesor (grosor promedio).....	44
Tabla 8. Valores del patrón de referencia de la segmentación manual de la coroides (media).	45
Tabla 9. Comparativa de las combinaciones con el patrón de referencia	45
Tabla 10. Resultados del análisis estadístico del EVI III.....	45

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Tomografía de la retina en área macular: visualización de la coroides y parte interna de la esclera.....	3
Ilustración 2. Pantalla de análisis del espesor macular.....	3
Ilustración 3. Pantalla de modificación de los niveles de segmentación.....	4
Ilustración 4. Secuencia de modificación de los niveles de segmentación.....	4
Ilustración 5. Segmentación del espesor coroideo: ejemplo y resultados.....	5
Ilustración 6. Cubo macular no viable para la modificación de las líneas de segmentación.....	5
Ilustración 7. Medidas aproximadas de la pantalla para modificar las líneas de segmentación..	5
Ilustración 8. Línea de adquisición macular de alta definición de 6 mm de longitud a 0°. A la izquierda representación de su localización aproximada en el fondo de ojo.....	6
Ilustración 9. Sectores de la cartilla ETDRS.....	6
Ilustración 10. Patrón de estudio campimétrico con programa tG2 (OCTOPUS 101): 59 puntos de localización en los 30° centrales.....	7
Ilustración 11. Diagrama de medición de espesores coroideos.....	7
Ilustración 12. Representación de la localización anatómica del DIMESCO.....	8
Ilustración 13. Representación volumétrica de la fusión de las 4 líneas de medición (3D).....	8
Ilustración 14. Mapa de la distribución de los puntos de medición de espesor coroideo.....	9
Ilustración 15. Planilla de recogida de datos del DIMESCO OD.....	10
Ilustración 16. Planilla de recogida de datos del DIMESCO OI.....	11
Ilustración 17. Dirección de lectura del escáner: los 135° son leídos desde los 315°.....	12
Ilustración 18. Ejemplo de la adquisición y medición del espesor coroideo en las cuatro líneas tomográficas del DIMESCO.....	13
Ilustración 19. Diámetros de los círculos de la cartilla ETDRS.....	14
Ilustración 20. Cartilla ETDRS y anillos: central (verde), interno (amarillo) y externo (rojo).....	14
Ilustración 21. Anillos de la cartilla ETDRS.....	15
Ilustración 22. Estudio del área macular (diámetro de 6 mm) o cubo macular (6 mm de lado)	15
Ilustración 23. Ampliación del DIMESCO para el estudio del cubo coroideo.....	16
Ilustración 24. Registro de puntos de espesor extra para el estudio del cubo coroideo.....	16
Ilustración 25. Imagen tomográfica de la retina: medición del ECSF.....	19
Ilustración 26. Ejemplos de medición vertical del espesor coroideo en imagen recta, curva e inclinada.....	19
Ilustración 27. Medición del espesor coroideo en diagonal en imagen inclinada y curva.....	20
Ilustración 28. Patrón de referencia de espesor coroideo.....	20

Ilustración 29. Ejemplos de presentación de tomografía en pantalla	21
Ilustración 30. Direcciones de lectura: vertical (rojo), horizontal (verde) y diagonal (morado). 21	
Ilustración 31. Valor patrón del espesor coroideo subfoveal	22
Ilustración 32. Imagen tomográfica inclinada: medición subfoveal vertical & diagonal	22
Ilustración 33. Patrón de referencia de dos mediciones coroideas.....	23
Ilustración 34. Imagen de la ilustración 33 obtenida de forma inclinada: medición del espesor coroideo con ambas metodologías.....	23
Ilustración 35. Detalle de los vasos sanguíneos en las imágenes de las ilustraciones 33 y 34 ...	24
Ilustración 36. Estudio de 13 puntos de espesor coroideo en diagonal	25
Ilustración 37. Comparación de espesores: medición diagonal.....	25
Ilustración 38. Comparación de espesores: medición vertical	25
Ilustración 39. Comparación de la medición vertical y diagonal con patrón horizontal de referencia	26
Ilustración 40. Detalle de la medición vertical y diagonal de los espesores de la retina	28
Ilustración 41. Ejemplo del estudio de espesor retiniano.....	29
Ilustración 42. Visualización y proporciones de la pantalla de la OCT (4/3)	31
Ilustración 43. Adaptación de la imagen tomográfica a la pantalla de la OCT	31
Ilustración 44. Imagen de la ilustración 43 modificada artificialmente para representar las proporciones reales aproximadas.....	31
Ilustración 45. Adaptación de la imagen a la pantalla en función de la longitud de la imagen..	32
Ilustración 46. Proporcionalidad interna de las imágenes tomográficas.....	33
Ilustración 47. Adquisición del cubo macular (512x128) y resultado de la segmentación manual de la coroides	35
Ilustración 48. Detalle de la medición vertical y diagonal de los espesores de coroides	36
Ilustración 49. Ejemplo de estudio del espesor coroideo del EVI II	37
Ilustración 50. Análisis estadístico de la comparativa del área coroidea	39
Ilustración 51. Análisis estadístico de la comparativa del cubo coroideo.....	40
Ilustración 52. Anillos & puntos de espesor coroides.....	41
Ilustración 53. Opciones A y B para representar el anillo central.....	42
Ilustración 54. Opciones C, D y E para representar el anillo interno	42
Ilustración 55. Opciones F y G para representar el anillo externo.....	43
Ilustración 56. Análisis estadístico de las combinaciones para el anillo central.....	46
Ilustración 57. Análisis estadístico de las combinaciones para el anillo interno	46
Ilustración 58. Análisis estadístico de las combinaciones para el anillo externo.....	46

1. INTRODUCCIÓN

Este trabajo es el fruto de una investigación interna realizada dentro del marco de desarrollo de la tesis doctoral con título “Estudio de la retina y la coroides mediante tomografía de coherencia óptica, retinografía y autofluorescencia en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno”, representando un pilar fundamental de la metodología aplicada en ella.

La base teórica de este estudio de validez interna (EVI) para la medición del espesor coroideo (EC) es compartida con la de la tesis doctoral y, por tanto, está disponible en el marco teórico. Debido a la extensión de documento original, el trabajo que se presenta a continuación es un resumen que contiene los aspectos más importantes a este respecto.

En primer lugar desarrollaremos las opciones que existen para la medición del EC, descartando la segmentación automática de la coroides. A continuación, se presenta la propuesta de este trabajo para medir el EC y, a partir de ahí, se desarrollan tres estudios internos en los que se analizan y validan aspectos importantes relacionados con la propuesta de este trabajo.

Para la realización de este EVI, al igual que para la tesis doctoral, se utilizó el Tomógrafo de Coherencia Óptica Cirrus HD-OCT modelo 400 de Carl Zeiss® versión 6.5.0.772, tanto para la adquisición de imágenes como para su análisis.

2. METODOLOGÍA PARA OBTENER EL MAPA DE ESPESORES Y VOLUMEN COROIDEO EN EL ÁREA MACULAR

2.1. Introducción

La coroides es la capa vascular del ojo humano que se encuentra comprendida entre la retina y la esclera. Actualmente, el conocimiento de su espesor y su volumen es un campo de creciente interés. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen no invasiva que permite obtener en tiempo real imágenes de alta resolución de la microestructura retiniana y, con determinadas técnicas, visualizar la coroides ^{il. 1}.

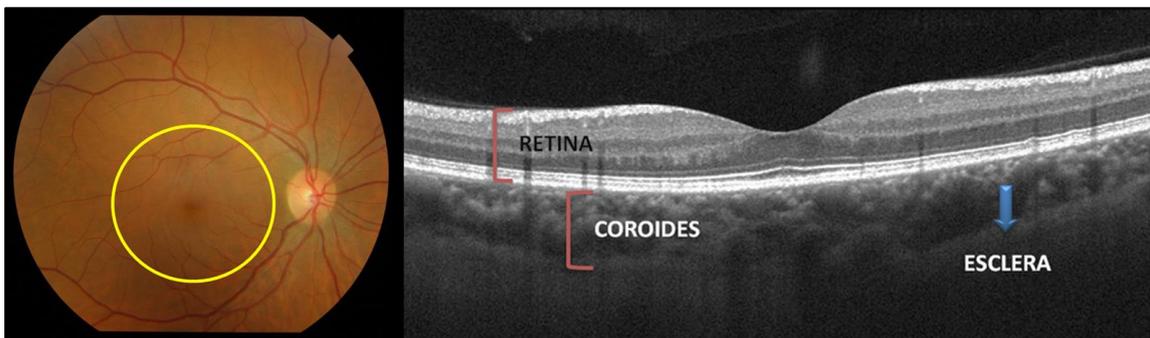


Ilustración 1. Tomografía de la retina en área macular: visualización de la coroides y parte interna de la esclera.

2.2. Métodos para medir el espesor coroideo

Según la bibliografía actual, podemos encontrar dos metodologías para medir el EC: la segmentación manual de la coroides y la medición manual coroidea por puntos de espesor.

2.2.1. Segmentación manual de la coroides

En este aparato y modelo de OCT el protocolo de adquisición del cubo macular realiza la segmentación de la retina, delimitando automáticamente desde la membrana limitante interna hasta el epitelio pigmentario de la retina (EPR) en cada una de sus líneas ^{il. 2}. Con el conjunto de datos resultante la máquina calcula el grosor promedio de los 9 sectores de la cartilla ETDRS, así como el grosor promedio y volumen del cubo macular.

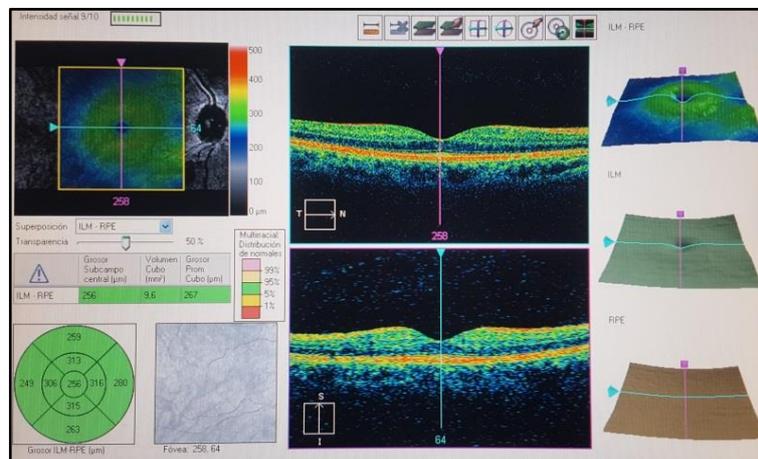


Ilustración 2. Pantalla de análisis del espesor macular.

La segmentación manual de la coroides consiste en cambiar manualmente las líneas de segmentación mediante el panel de modificación de los niveles de segmentación de las líneas que componen el cubo macular, para aprovechar así la segmentación automática de la retina que proporciona el aparato ^{il. 3}. Por tanto, si alteramos la posición de estas líneas y las situamos manualmente entre la parte externa del EPR y la parte interna de la esclera (PIE), obtenemos la delimitación del área coroidea.

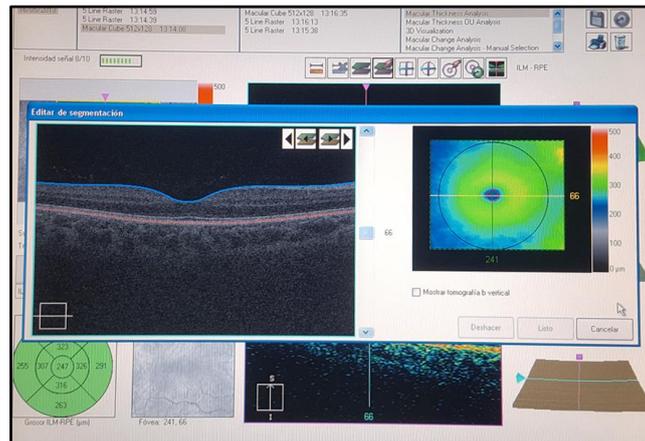


Ilustración 3. Pantalla de modificación de los niveles de segmentación.

En la ilustración 4 podemos observar la secuencia de modificación manual de los niveles de segmentación de la retina a la coroides. En primer lugar se modifica la línea inferior o externa, cambiándola de EPR a PIE. A continuación, se modifica la línea superior o interna, trasladándola desde la membrana limitante interna a EPR. Esta operación se realiza en cada una de las líneas que componen el cubo macular.

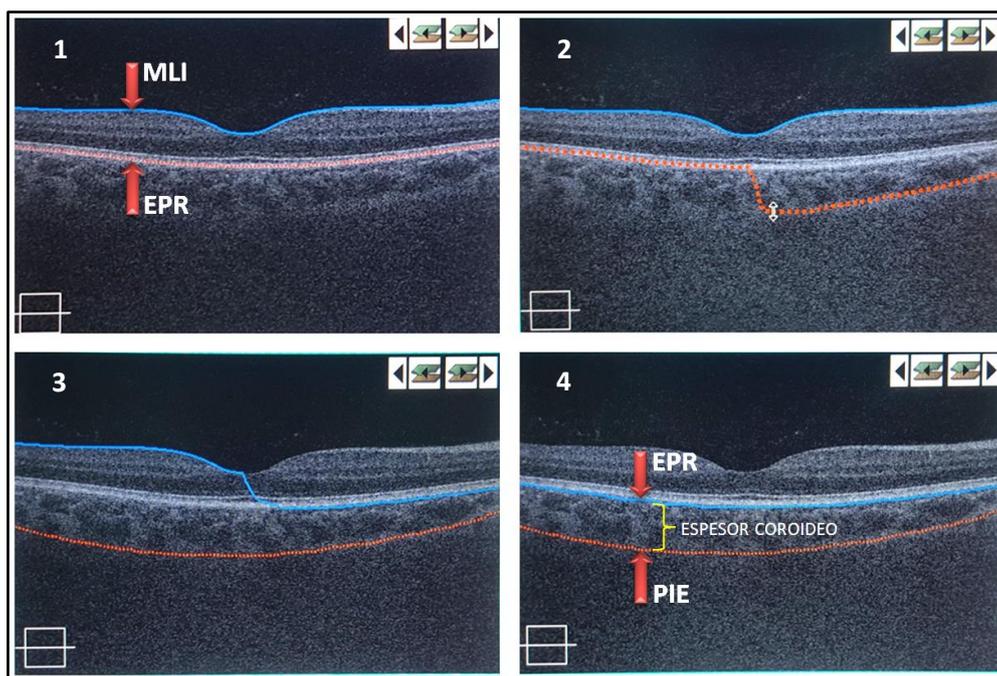


Ilustración 4. Secuencia de modificación de los niveles de segmentación.

Al modificar los niveles de segmentación y delimitar la coroides, el *software* del aparato realiza nuevamente los cálculos del área segmentada, permitiéndonos con ello obtener una representación en 3D, datos del grosor y volumen del cubo de esta estructura, además de los sectores de la cartilla ETDRS, pero en este caso del área coroidea submacular ^{il. 5}.

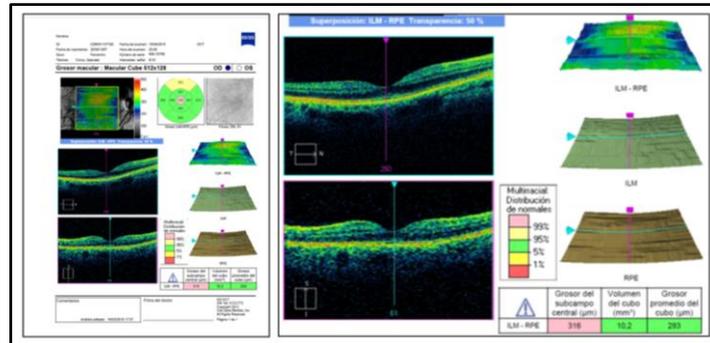


Ilustración 5. Segmentación del espesor coroideo: ejemplo y resultados.

La limitación que presenta el protocolo de adquisición del cubo macular en este aparato, es que no todos los estudios tienen una calidad de imagen suficiente que permita visualizar la PIE en todas sus líneas para realizar la segmentación manual de la coroides ^{il. 6}.

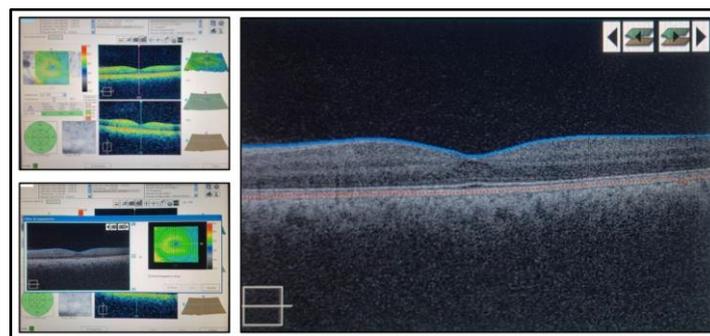


Ilustración 6. Cubo macular no viable para la modificación de las líneas de segmentación.

Con la segmentación manual de la coroides también debemos tener en cuenta que si bien los espesores son calculados automáticamente por el aparato, la segmentación se debe realizar de forma manual. Debido al reducido tamaño de la pantalla para modificar la segmentación (aproximadamente 10 x 15 cm, similar a una pantalla de 7 pulgadas), y a la cantidad de líneas a modificar (según el protocolo de adquisición, mínimo 128 líneas), la segmentación manual de la coroides supone un coste importante de tiempo y esfuerzo ^{il. 7}.

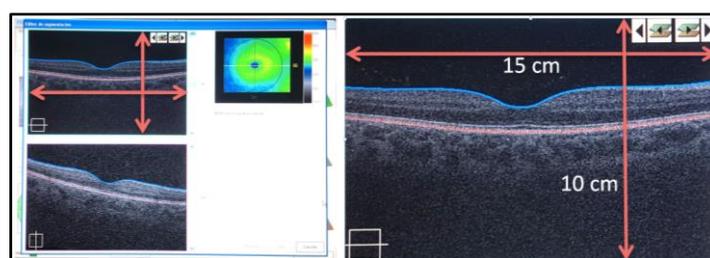


Ilustración 7. Medidas aproximadas de la pantalla para modificar las líneas de segmentación.

2.2.2. Medición manual coroidea por puntos de espesor

La medición manual coroidea por puntos de espesor consiste en adquirir tomografías de alta definición de la retina que permitan visualizar la PIE, midiendo la coroides con la herramienta proporcionada por el fabricante para calcular distancias en la imagen ^{il. 8}.

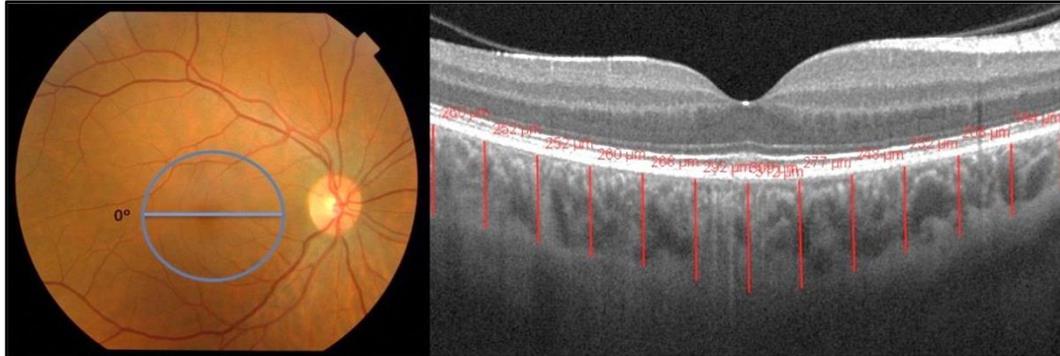


Ilustración 8. Línea de adquisición macular de alta definición de 6 mm de longitud a 0°. A la izquierda representación de su localización aproximada en el fondo de ojo.

La ventaja que aporta la medición manual coroidea por puntos de espesor es que con el protocolo de adquisición adecuado, y ante pacientes sin problemas importantes de transparencia de medios oculares, es posible visualizar y medir la coroides en gran parte de los ojos. La desventaja es que en caso del estudio de una única línea tomográfica, solo ofrece una información parcial de espesor (2D), sin aproximación al volumen de la zona de estudio (3D).

2.3. Propuesta de metodología para medir espesores coroides

La metodología propuesta para realizar la medición de los espesores coroides es la fusión de dos conceptos que pasamos a exponer a continuación: la cartilla ETDRS de la OCT y la campimetría visual.

El protocolo de adquisición del cubo macular de la OCT (512x128) escanea un área centrada en fovea de 6 x 6 mm de lado. Como producto de la segmentación automática de la retina se obtiene:

- El grosor promedio (μm) y volumen (mm^3) del cubo macular.
- El análisis de la cartilla ETDRS, que permite conocer el grosor promedio de cada uno de los 9 sectores en los que se divide ^{il. 9}.

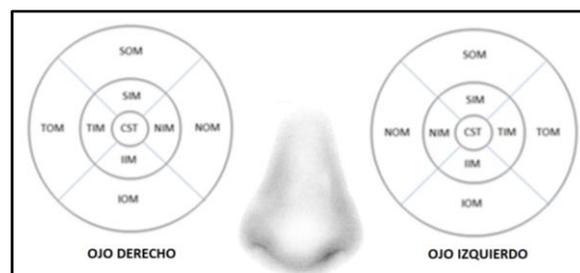


Ilustración 9. Sectores de la cartilla ETDRS.

Por otro lado, la campimetría visual es una prueba funcional de la retina. Con el fin de acortar los tiempos en la exploración y evitar en lo posible la fatiga, no se estudian todos los fotorreceptores, sino unos puntos anatómicos preseleccionados. Para ello, los campímetros actuales disponen de estrategias de estudio que permiten analizar mediante unos patrones en rejilla la sensibilidad a la luz de unos puntos anatómicos representativos. Los resultados obtenidos se analizan matemáticamente para extrapolar el funcionamiento de esos puntos al área de estudio ^{il. 10}.

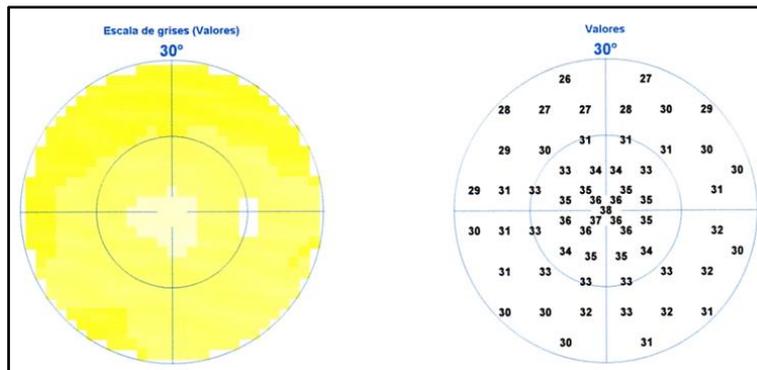


Ilustración 10. Patrón de estudio campimétrico con programa tG2 (OCTOPUS 101): 59 puntos de localización en los 30° centrales.

Partiendo del diseño de la cartilla ETDRS y de la campimetría visual, se confeccionó un patrón de estudio del EC que fusionaba ambos conceptos. Como podemos observar en la ilustración 11, el diagrama de medición de espesores coroides (DIMESCO) resultante proporciona un mapa de puntos de espesor correspondiente a una zona anatómica conocida.

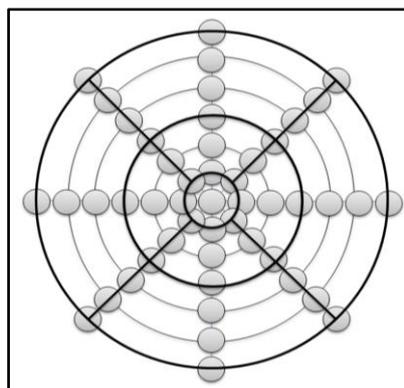


Ilustración 11. Diagrama de medición de espesores coroides.

El DIMESCO es un diagrama de 49 puntos de lectura de espesor que permite obtener información tanto individual como por agrupación de puntos. Se ha planteado con una suficiencia de puntos de lectura que asegure la viabilidad de su aplicación y la extrapolación de los resultados al conjunto del área estudiada. A continuación pasamos a desarrollar los aspectos más importantes de este diagrama.

2.4. Diagrama para la medición del espesor coroideo

El DIMESCO está formado por cuatro líneas de adquisición tomográfica de alta definición, centradas en foveola y con un ángulo y distancia equidistante entre ellas. Cada una de estas líneas representa una sección conocida de la anatomía del área macular ^{il. 12}.

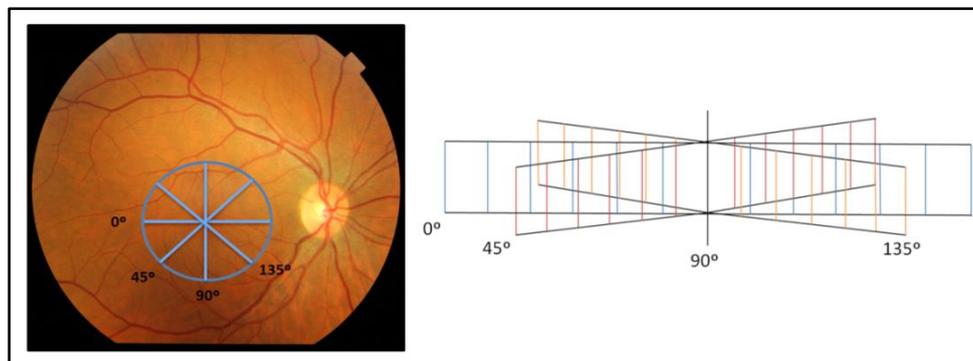


Ilustración 12. Representación de la localización anatómica del DIMESCO.

Cada línea está formada por una serie de puntos de medición de espesor, cuyo conjunto aporta una información bidimensional. El conjunto de las cuatro líneas nos permite obtener información tridimensional del área estudiada ^{il. 13}.

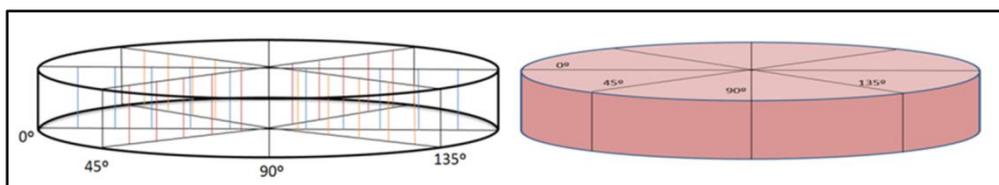


Ilustración 13. Representación volumétrica de la fusión de las 4 líneas de medición (3D).

Gracias al diseño del diagrama obtenemos 49 puntos de espesores coroideos distribuidos en el área macular, cuyo análisis matemático nos proporciona una aproximación al mapa de espesores coroideos y al volumen del área de estudio ^{il. 14}.

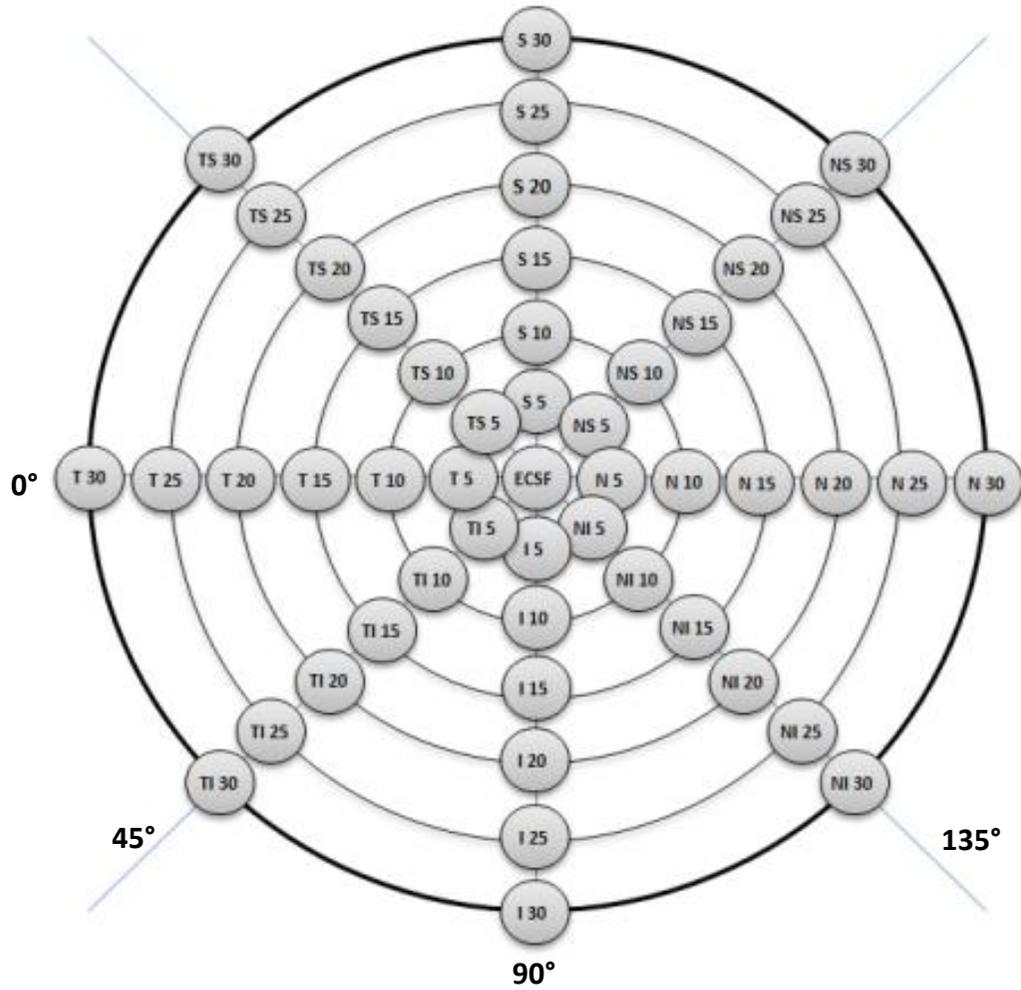
La ilustración 14 muestra la estructura del DIMESCO y la distribución y codificación de los puntos de espesor que la componen. Las ilustraciones 15 y 16 presentan la planilla creada para registrar los datos de espesor obtenidos y facilitar su volcado a un programa de análisis de datos. La tabla 1 contiene la leyenda de los términos presentes en estas ilustraciones.

CODIFICACIÓN DEL DIAGRAMA (DIMESCO)				DISTANCIA DE LA MEDICIÓN	
OD	OJO DERECHO	OI	OJO IZQUIERDO	5	500 μm
T	TEMPORAL	TS	TEMPORAL SUPERIOR	10	1000 μm
N	NASAL	TI	TEMPORAL INFERIOR	15	1500 μm
S	SUPERIOR	NS	NASAL SUPERIOR	20	2000 μm
I	INFERIOR	NI	NASAL INFERIOR	25	2500 μm
ECSF	ESPESOR COROIDEO SUBFOVEAL			30	3000 μm

Tabla 1. Leyenda del DIMESCO: codificación y distancia de las mediciones desde el ECSF.

DIMESCO

MAPA DE ESPESORES OD



MAPA DE ESPESORES OI

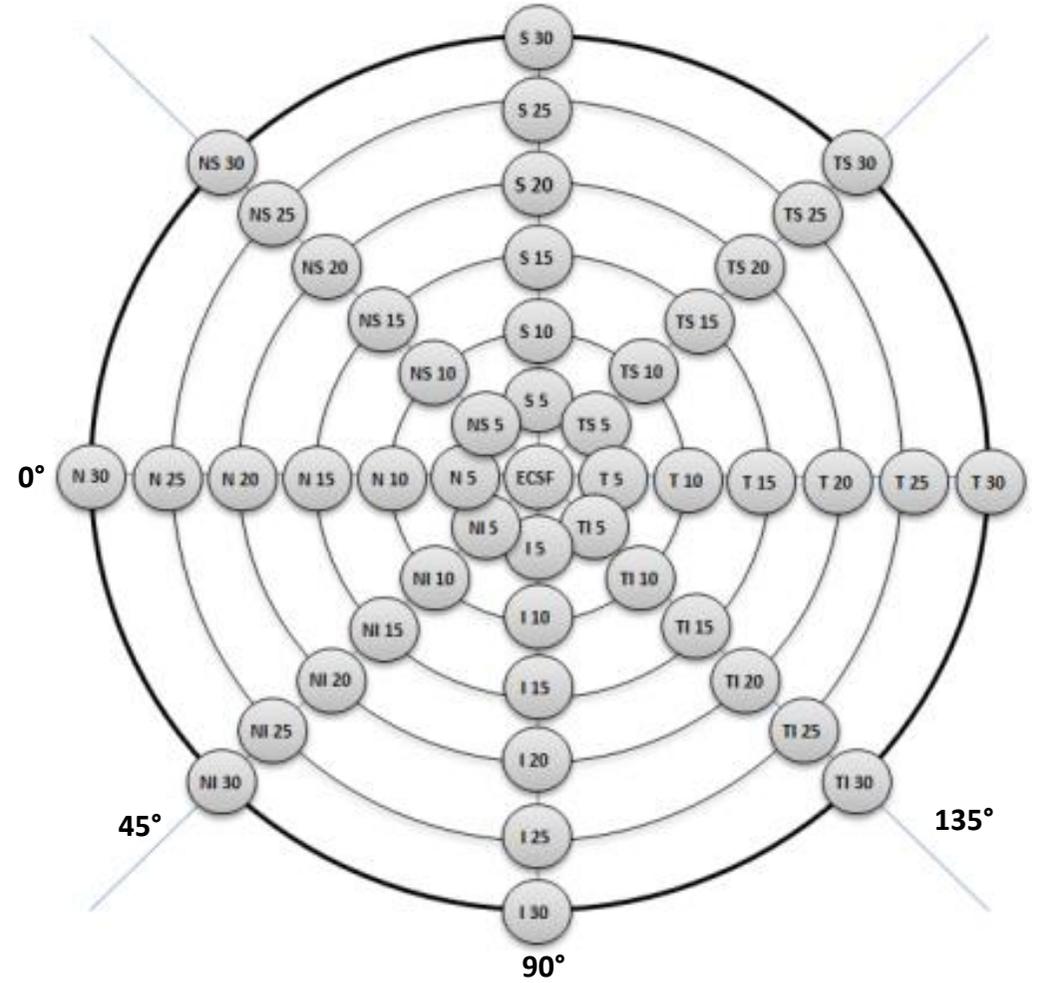


Ilustración 14. Mapa de la distribución de los puntos de medición de espesor corneal.

ESPESOR COROIDEO

(μm)

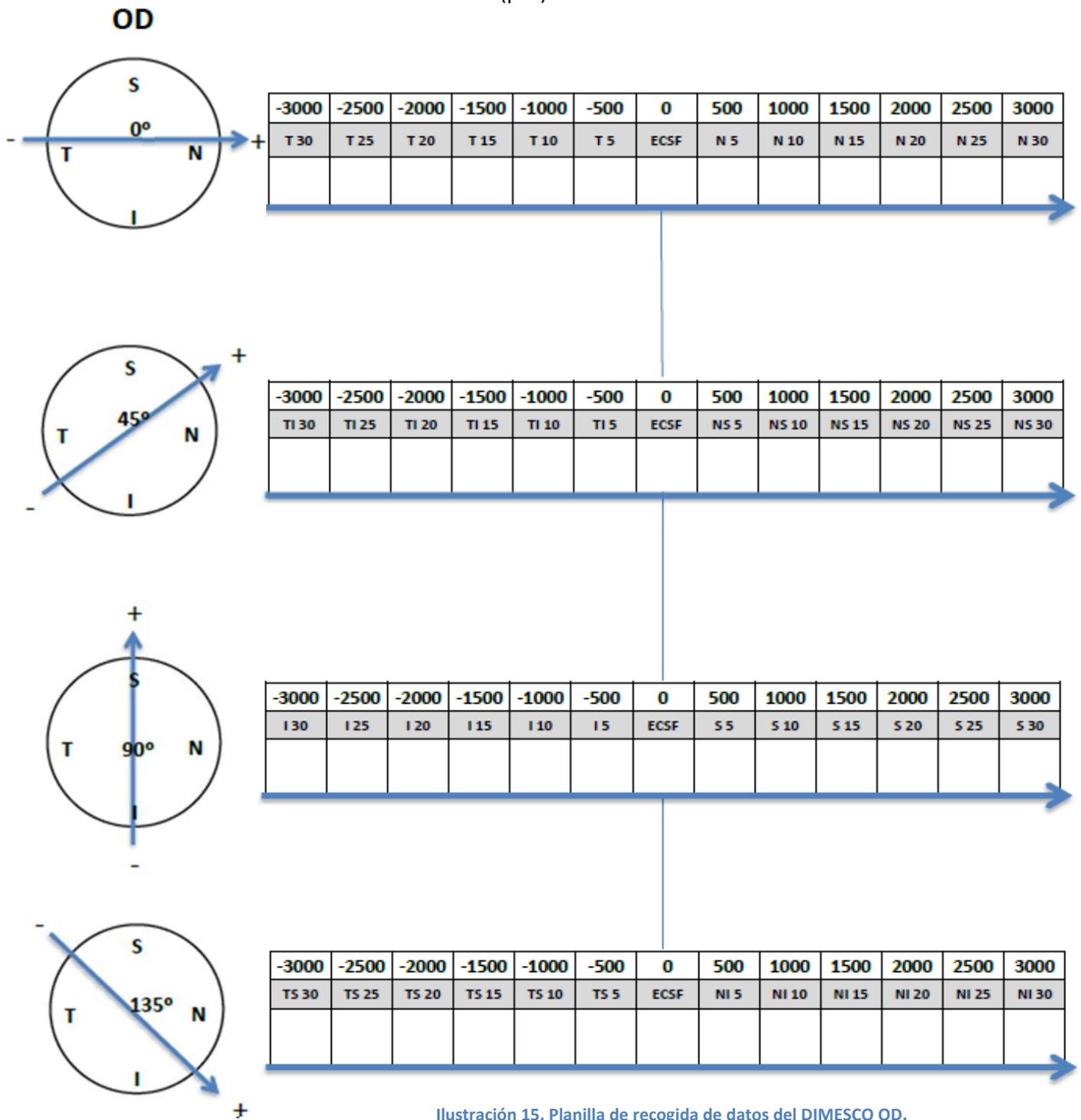


Ilustración 15. Planilla de recogida de datos del DIMESCO OD.

Diagrama para la anotación de los datos obtenidos de la medición del espesor coroideo según el punto de localización en **ojo derecho**. Es importante tener en cuenta la dirección de la lectura del escáner, de izquierda (signo -) a derecha (signo +). La tabla localizada al final de la hoja permite anotar el ECSF de cada una de las 4 líneas obtenidas (0°, 45°, 90° y 135°) y calcular la media aritmética. Recordamos que la línea de 135° se mide como 315° en la OCT.

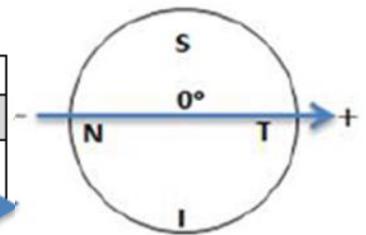
	ECSF
0°	
45°	
90°	
135°	
\bar{X}	

ESPESOR COROIDEO

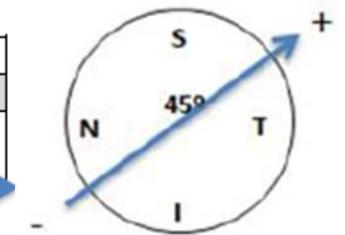
(μm)

OI

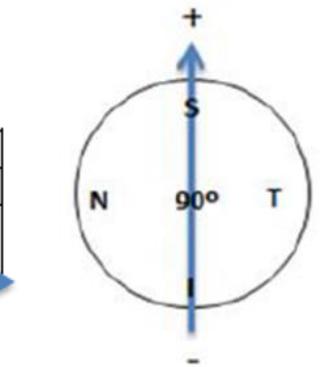
-3000	-2500	-2000	-1500	-1000	-500	0	500	1000	1500	2000	2500	3000
N 30	N 25	N 20	N 15	N 10	N 5	ECSF	T 5	T 10	T 15	T 20	T 25	T 30



-3000	-2500	-2000	-1500	-1000	-500	0	500	1000	1500	2000	2500	3000
NI 30	NI 25	NI 20	NI 15	NI 10	NI 5	ECSF	TS 5	TS 10	TS 15	TS 20	TS 25	TS 30



-3000	-2500	-2000	-1500	-1000	-500	0	500	1000	1500	2000	2500	3000
I 30	I 25	I 20	I 15	I 10	I 5	ECSF	S 5	S 10	S 15	S 20	S 25	S 30



-3000	-2500	-2000	-1500	-1000	-500	0	500	1000	1500	2000	2500	3000
NS 30	NS 25	NS 20	NS 15	NS 10	NS 5	ECSF	TI 5	TI 10	TI 15	TI 20	TI 25	TI 30

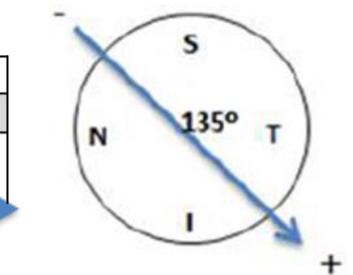


Ilustración 16. Planilla de recogida de datos del DIMESCO OI.

	ECSF
0°	
45°	
90°	
135°	
\bar{x}	

Diagrama para la anotación de los datos obtenidos de la medición del espesor coroidal según el punto de localización en **ojo izquierdo**. Es importante tener en cuenta la dirección de la lectura del escáner, de izquierda (signo -) a derecha (signo +). La tabla localizada al final de la hoja permite anotar el ECSF de cada una de las 4 líneas obtenidas (0°, 45°, 90° y 135°) y calcular la media aritmética. Recordamos que la línea de 135° se mide como 315° en la OCT.

2.5. Metodología de aplicación

Para la obtención de las imágenes que forman el DIMESCO utilizamos el protocolo de adquisición de línea tomográfica de alta definición (*HD line raster*) de la OCT, con los parámetros de una única línea de escaneo (0 mm de separación interlineal, que permite la máxima resolución del aparato) y 9 mm de longitud (excepto la línea de 90° que solo permite 6 mm como máximo).

Aunque desde un punto de vista anatómico el área macular está referida en la bibliografía con un diámetro aproximado de 5 a 6 mm, para este estudio se adoptó como medida del área macular el mismo criterio que la OCT (cartilla ETDRS), 6 mm de diámetro. El hecho de obtener líneas tomográficas de 9 mm permite ampliar la base de datos a unos puntos anatómicos que ayudan a calcular el cubo coroideo (6 mm de lado).

Se realizan cuatro lecturas en cada ojo centradas en foveola, con distintos ángulos de tomografía: 0°, 45°, 90° y 135° (debido a la dirección de lectura del escáner, los 135° son representados por la OCT como 315°)^{il. 17}. Se valora el uso de la opción de adquisición de imagen en modo de profundidad mejorada (EDI, *Enhanced Depth Imaging*) para visualizar la PIE en función de la imagen obtenida, ya que al mejorar la calidad de la zona coroidea se resta calidad a la zona superior perteneciente a la retina, dato a tener en cuenta si se quiere realizar también un análisis cualitativo de la retina. Las imágenes en escala de grises (blanco y negro) resaltan los cambios de reflectividad con mayor nitidez y permiten una mejor visualización del EC y la PIE, por ello las imágenes de este EVI se presentan en escala de grises. En caso de ser necesario se dispone de la posibilidad de modificar el brillo y el contraste de las imágenes para facilitar la visualización de las estructuras a estudiar.

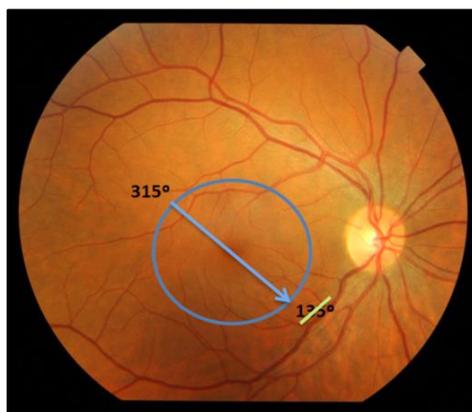


Ilustración 17. Dirección de lectura del escáner:
los 135° son leídos desde los 315°.

Una vez obtenidas las imágenes se procede a realizar las mediciones de EC en cada una de las cuatro líneas. El punto de referencia inicial es el ECSF. A partir de ahí se realizan mediciones cada 500 μm hasta las 3000 μm , tanto en la dirección izquierda como en la derecha de la imagen. La medición se realiza desde la parte externa del EPR hasta la PIE de forma vertical

con respecto a la pantalla, independientemente de la curvatura o inclinación de la imagen tomográfica. Según el grado de la línea de medición, se obtienen datos de una parte anatómica de la coroides macular u otra. Del ECSF obtenemos cuatro mediciones teóricamente similares de las que calculamos la media aritmética ^{il. 18}.

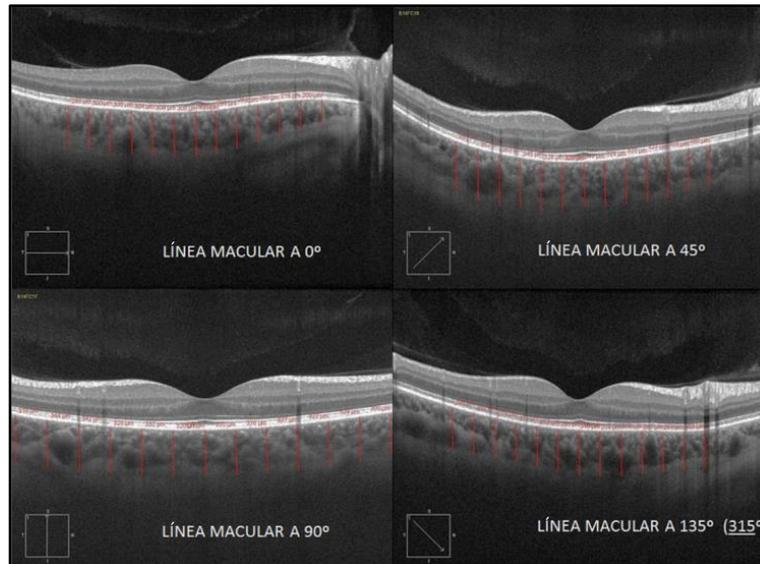


Ilustración 18. Ejemplo de la adquisición y medición del espesor coroideo en las cuatro líneas tomográficas del DIMESCO.

2.6. Conclusiones

Además de estudiar la retina, la OCT permite obtener información de la coroides en el área macular, y puede ayudarnos a conocer las características anatómicas de estas estructuras, tanto en contextos de salud como de morbilidad.

El protocolo de adquisición del cubo macular aporta muchas líneas tomográficas que hacen posible el estudio en 3D de la retina, aunque los cortes tomográficos que componen este cubo no siempre son de suficiente calidad como para visualizar la PIE. El diagrama y la metodología expuestos pretenden aportar una opción para obtener información acerca de las características de la coroides. Si bien es cierto que los datos obtenidos son una aproximación a la realidad, estos pueden ayudarnos a conocer el espesor y volumen coroideo. Las cuatro líneas de adquisición tomográfica de alta calidad que componen este diagrama, además de facilitar el estudio coroideo, también permiten realizar un análisis cualitativo de la retina. Esto es de utilidad sobre todo en aparatos de OCT que no disponen de protocolos de adquisición de líneas de alta calidad en patrón radial que cubran el área macular.

El diagrama utilizado en el presente trabajo permite y facilita la medición, transcripción y volcado de los datos obtenidos de la medición manual del EC a una página del cálculo, con el fin de obtener mediante información bidimensional (análisis de una línea de adquisición), aproximaciones a la tridimensionalidad y volumen de la zona estudiada.

2.7. Fórmulas de aplicación: anillos, área y cubo

2.7.1. Cartilla ETDRS: cálculo del grosor promedio de los anillos y del área macular
El aparato y modelo utilizado en este estudio aporta datos de la cartilla ETDRS y del cubo macular, pero no realiza los cálculos globales correspondientes al área macular. Teniendo en cuenta que la superficie y la distribución de los sectores de esta cartilla tienen medidas conocidas, es posible, con la información aportada por ella, calcular el área macular.

La cartilla ETDRS está formada por tres círculos concéntricos con diámetros de 1, 3 y 6 mm ^{il. 19}. Excepto el círculo central, los otros dos círculos se dividen en los sectores superior, nasal, inferior y temporal. Por tanto, la cartilla ETDRS está dividida en 9 sectores donde se informa del valor promedio del espesor en cada uno de ellos.

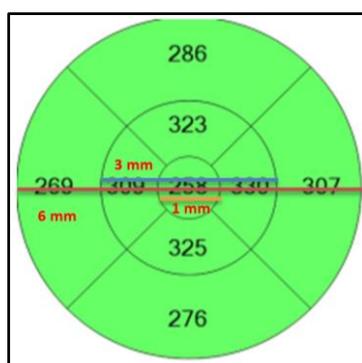


Ilustración 19. Diámetros de los círculos de la cartilla ETDRS.

Debido a que los anillos y sectores no representan la misma superficie dentro del área macular, no es posible utilizar el promedio de los valores de los 9 sectores para obtener el grosor promedio de dicha área.

Para poder conocer este valor, debemos tener en cuenta la superficie que ocupa cada sector y ajustar el promedio a su representatividad en el global del área. Considerando que los sectores externos e internos tienen el mismo tamaño entre ellos, para realizar los cálculos agrupamos los sectores en tres anillos ^{il. 20}:

- Anillo central: un solo sector (aunque no es realmente un anillo y equivale al CST).
- Anillo interno: representado por el promedio de los sectores SIM, TIM, IIM y NIM.
- Anillo externo: representado por el promedio de los sectores SOM, TOM, IOM y NOM.

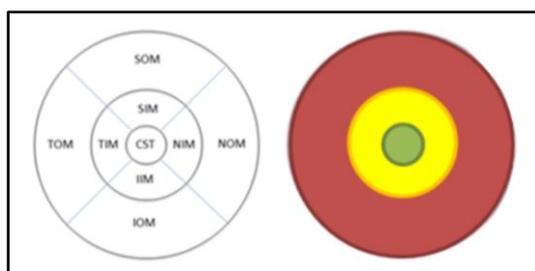


Ilustración 20. Cartilla ETDRS y anillos: central (verde), interno (amarillo) y externo (rojo).

Como podemos observar, la superficie ocupada por cada uno de estos anillos es muy diferente. Para conocer el área de cada anillo y el total de la cartilla ETDRS ^{il. 21} se aplica la fórmula del área de un círculo ($\pi * r^2$). Los resultados son los siguientes:

- Superficie anillo **central**: 0,785 mm²
- Superficie anillo **interno**: 6,283 mm²
- Superficie anillo **externo**: 21,206 mm²
- Superficie total del área de la cartilla ETDRS: 28,274 mm²

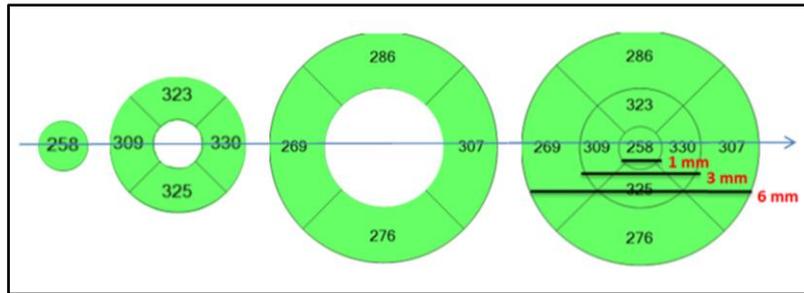


Ilustración 21. Anillos de la cartilla ETDRS.

A la vista de los resultados podemos concluir que el anillo interno tiene una superficie 8 veces mayor que el central, y el anillo externo tiene 3 veces más superficie que el interno, y 27 más que el central. Teniendo en cuenta la superficie que ocupa cada anillo dentro de la cartilla, es posible conocer el grosor promedio del área macular. Para ello, tan solo hay que multiplicar el grosor promedio de cada anillo (fruto de la unión de los sectores correspondientes) por la superficie que ocupa. El valor total de los 3 anillos se suma y se divide por el total del área de la cartilla (28,274 mm²). En caso de querer conocer también el volumen del área se aplicaría la fórmula correspondiente ($\pi * r^2 * h$), donde h es la altura (espesor).

2.7.2. Estudio del cubo coroideo

Como hemos comentado anteriormente, el DIMESCO permite obtener datos del área coroidea en la zona macular. Dentro de su diseño, tenemos la opción de ampliar la superficie estudiada y aumentarla hasta cubrir el cubo macular. Hemos visto que la cartilla ETDRS es un círculo con un diámetro de 6 mm. En cambio, el cubo macular se caracteriza por comprender un área en forma de cuadrado con unas medidas de 6 mm de lado, englobando esta cartilla ^{il. 22}.

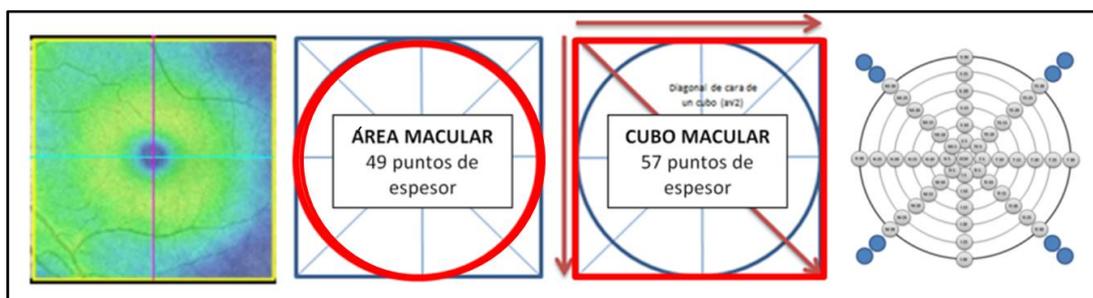


Ilustración 22. Estudio del área macular (diámetro de 6 mm) o cubo macular (6 mm de lado).

2.8. Consideraciones finales

Para obtener el DIMESCO se ha referido realizar las mediciones de EC en la imagen de forma vertical con respecto a la pantalla, independientemente de la curvatura o inclinación de la imagen tomográfica. En la bibliografía se observa otra forma de medir el EC con el *caliper* de la OCT, que consiste en medir del EPR a PIE buscando la distancia más próxima entre las dos estructuras, siguiendo la curvatura o inclinación que presente la imagen en la pantalla. Esta forma de medición, pese a ser lógica, presenta unos valores superiores a los obtenidos con las lecturas realizadas de forma vertical.

Con el fin de comparar ambas metodologías, se proponen una serie de estudios de validez interna que permiten determinar la forma de medir el EC con menor margen de error. En las siguientes páginas se exponen los resultados de tres estudios realizados con lecturas y mediciones de espesor, tanto de la retina como de la coroides, siguiendo el esquema del diagrama expuesto anteriormente. Estos estudios también permiten desarrollar una serie de conceptos y conclusiones que son de aplicación a la presente tesis doctoral.

3. EVI I: MEDICIÓN VERTICAL & DIAGONAL

Para realizar la medición del EC con la herramienta *caliper* disponible en el *software* de la OCT, se toman como límites el borde externo del EPR y la PIE. A la hora de medir, la lógica nos inclina a buscar la distancia más corta entre dos puntos, en este caso entre EPR-PIE. Esta metodología no entraña problemas de aplicación cuando nos encontramos frente a imágenes que se presentan horizontales en pantalla ^{il. 25}.

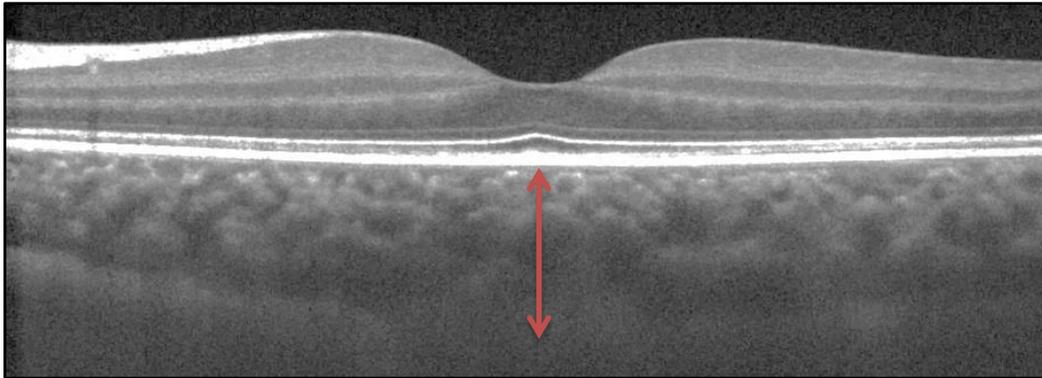


Ilustración 25. Imagen tomográfica de la retina: medición del ECSF.

Teniendo en cuenta que la imagen del corte tomográfico no suele presentarse perfectamente horizontal, especialmente en las adquisiciones de mayor longitud, puede surgir la duda de cómo efectuar dicha medición, sobre todo en imágenes muy inclinadas o con patrones tomográficos curvos. Para arrojar luz a esta cuestión y aclarar qué metodología se ajusta más a la realidad, se presenta este EVI I.

Llamamos “medición en vertical” a aquella realizada verticalmente en la pantalla con el *caliper* de la OCT, independientemente de la inclinación de la imagen en la pantalla ^{il. 26}.

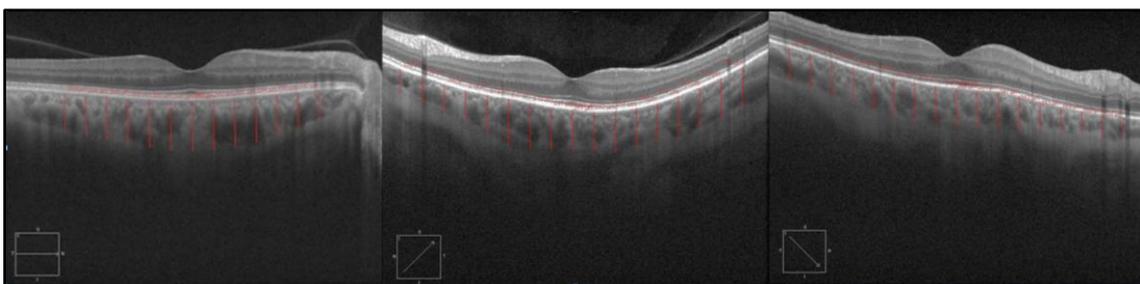


Ilustración 26. Ejemplos de medición vertical del espesor coroidal en imagen recta, curva e inclinada.

Por el contrario, a la medición de los espesores con el *caliper* buscando la distancia más corta entre el EPR-PIE, es decir, siguiendo la curvatura o inclinación que presente el corte tomográfico de la OCT, la llamaremos “medición en diagonal” ^{il. 27}.

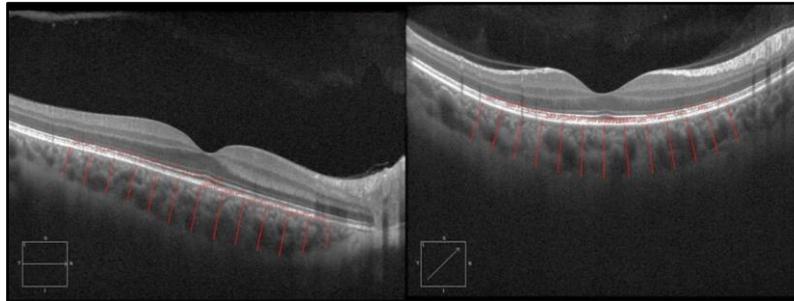


Ilustración 27. Medición del espesor coroideo en diagonal en imagen inclinada y curva.

Para aclarar cuál de las dos metodologías es la más próxima a la realidad, vamos a exponer una serie de ejemplos con imágenes reales de la OCT y mediciones hechas con el *caliper* del aparato.

3.1. Objetivos

Comparar la metodología vertical y la diagonal para realizar mediciones mediante el *caliper* de la OCT.

3.2. Metodología

Este EVI I tiene como pilares las siguientes premisas:

Premisa 1

Ante una imagen que se presenta horizontal a la pantalla se debe medir de EPR a PIE de forma vertical, buscando la distancia más corta entre los dos puntos. Esta medida es el patrón de referencia del EC. Como podemos ver en la ilustración 28, independientemente de la metodología que se esté utilizando (vertical o diagonal), la medición con el *caliper* en esta imagen debe realizarse de forma vertical (de EPR a PIE). Por lo tanto, ambas metodologías medirían igual esta imagen y ambas reconocerían dichos valores como correctos.

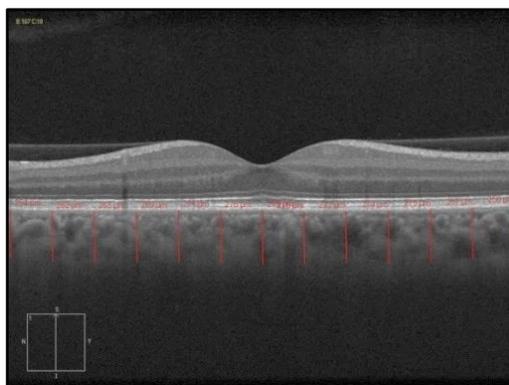


Ilustración 28. Patrón de referencia de espesor coroideo.

Premisa 2

Consideramos como recta una imagen que presente la línea del EPR horizontal a la pantalla. Las otras opciones de presentación se catalogarán como imagen curva, inclinada o mixta (curva e inclinada) ^{il. 29}.

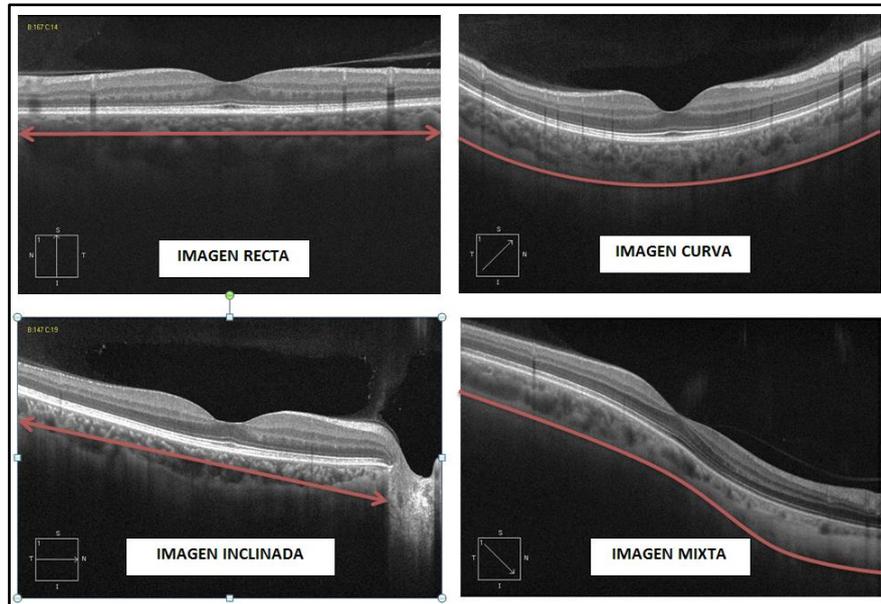


Ilustración 29. Ejemplos de presentación de tomografía en pantalla.

La dirección del *caliper* se considerará vertical cuando la lectura sea de 90° con respecto a la horizontalidad de la pantalla, independientemente de su dirección de lectura (de arriba abajo o viceversa). Obviando la lectura horizontal, el resto se considerará como lectura en diagonal, independientemente de grado de dicha lectura ^{il. 30}.

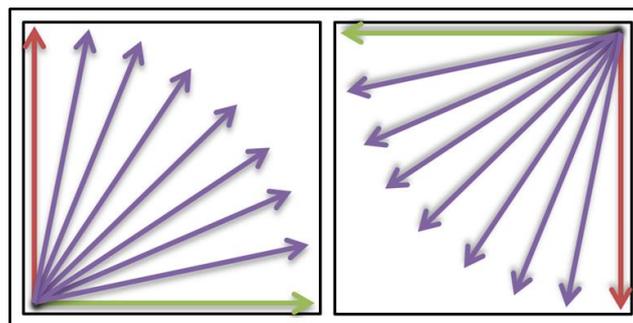


Ilustración 30. Direcciones de lectura: vertical (rojo), horizontal (verde) y diagonal (morado).

En muchas de las imágenes que se presentan a continuación como ejemplos, y debido a la dificultad para visualizar los valores obtenidos con el *caliper* en la imagen (de color rojo), se destaca el valor de los espesores medidos con un número blanco adicional sobre la imagen. Excepto en el ejemplo del estudio de la retina, en este EVI I las mediciones no fueron realizadas a ciegas por el operador, ya que la finalidad no era valorar la reproducibilidad de las mediciones, sino analizar un aspecto técnico del *software* del aparato.

3.3. Resultados y análisis

3.3.1. Comparación de las lecturas en vertical con las lecturas en diagonal

Como podemos ver en la imagen de la ilustración 31, independientemente de que la metodología utilizada sea vertical o diagonal, el ECSF se mide de forma vertical desde EPR a PIE, obteniendo como resultado con el *caliper* un valor de 364 μm , considerándose este el valor patrón (valor correcto de referencia). En esta imagen, la duda se plantearía en las mediciones laterales.

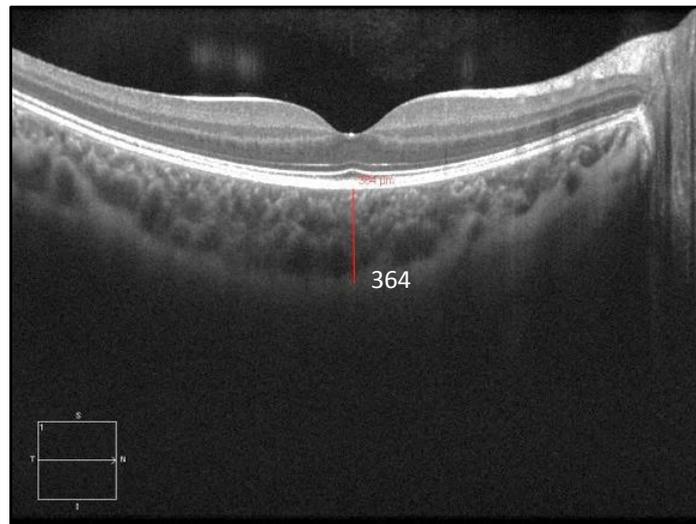


Ilustración 31. Valor patrón del espesor coroideo subfoveal.

En la ilustración 32 se presenta una nueva lectura tomográfica de la misma zona que en la ilustración 31 pero obtenida de forma inclinada. Tal como podemos observar, la medición vertical de la imagen inclinada daba un valor de espesor de 364 μm (igual que el valor patrón), mientras que la medición en diagonal nos daba un valor de 450 μm (un 23,6 % más). Por tanto, podemos concluir que la medición vertical es la forma correcta de medición con el *caliper*, aunque la imagen presente en la pantalla no sea horizontal y rompamos la regla de buscar la distancia más corta entre dos puntos.

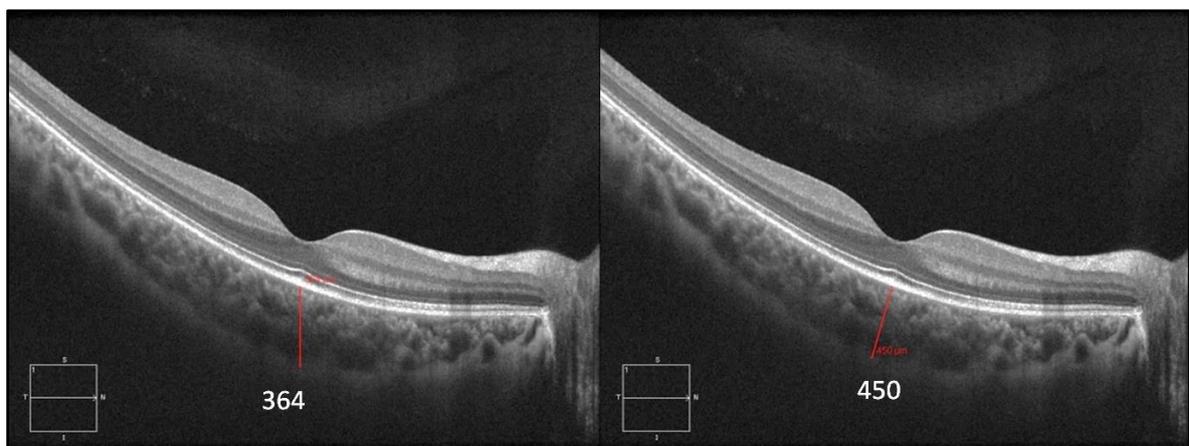


Ilustración 32. Imagen tomográfica inclinada: medición subfoveal vertical & diagonal.

Ampliando el ejemplo anterior, en esta otra imagen ligeramente curvada realizamos dos lecturas de EC, una centrada a nivel subfoveal y la otra centrada en la sombra producida por un vaso sanguíneo ^{il. 33}.

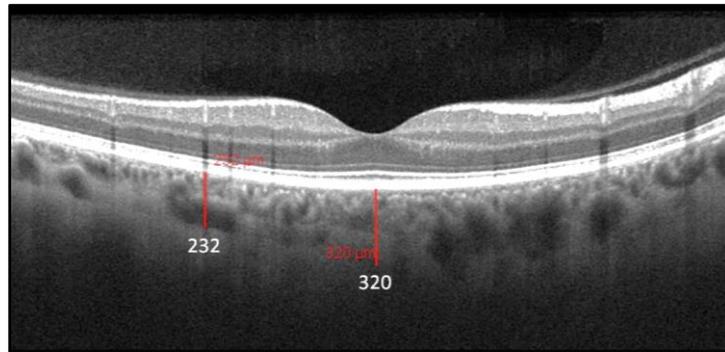


Ilustración 33. Patrón de referencia de dos mediciones coroideas.

Como puede apreciarse en la ilustración 33, medimos el ECSF y un punto de espesor de forma temporal (lado izquierdo de la imagen) siguiendo la sombra de un vaso sanguíneo, obteniendo unos valores de 320 y 232 μm respectivamente. Teniendo en cuenta que la zona coroidea subfoveal es más gruesa que la zona donde se localiza el vaso sanguíneo, el *caliper* nos aportó unos resultados lógicos en pantalla. La imagen tomográfica correspondiente a la misma zona anatómica pero obtenida de forma inclinada, permitió comparar nuevamente ambas metodologías ^{il. 34}.

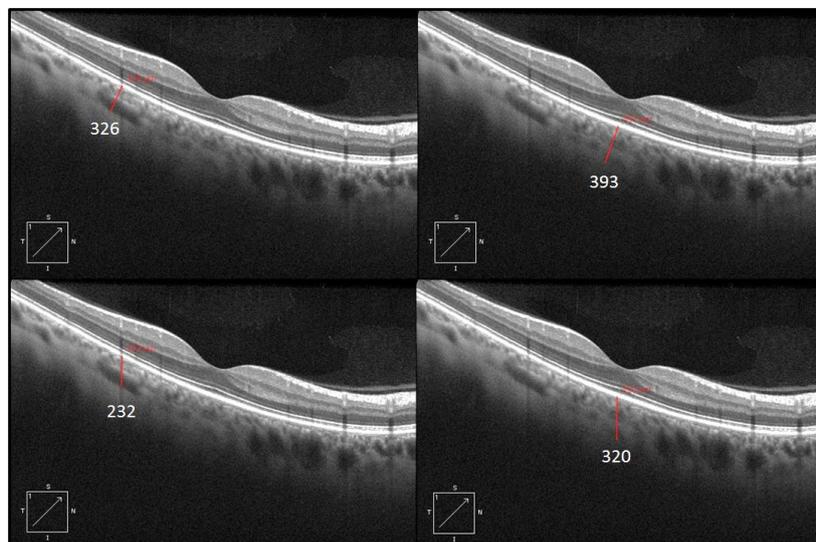


Ilustración 34. Imagen de la ilustración 33 obtenida de forma inclinada: medición del espesor coroideo con ambas metodologías.

En la parte inferior de la ilustración 34 podemos observar las mediciones en vertical de la imagen inclinada, obteniendo el mismo resultado que el valor patrón (320 y 232 μm). En cambio, con las mediciones en diagonal (parte superior de la imagen) obtuvimos unos valores superiores al valor de referencia, concretamente 393 μm en el punto subfoveal (un 22,8 % más) y 326 μm (un 40 % más) en el punto correspondiente al vaso sanguíneo.

En la ilustración 35 presentamos las mismas imágenes de las ilustraciones 33 y 34 para destacar un hecho que puede ayudarnos a comprender esta dirección de lectura del *caliper* en la pantalla. En estas imágenes observamos cómo la sombra producida por los vasos sanguíneos (flecha azul), independientemente de la curvatura o inclinación de la imagen en la pantalla, se presenta de forma vertical, es decir, no sigue el patrón lógico de la inclinación de la imagen (flecha roja).

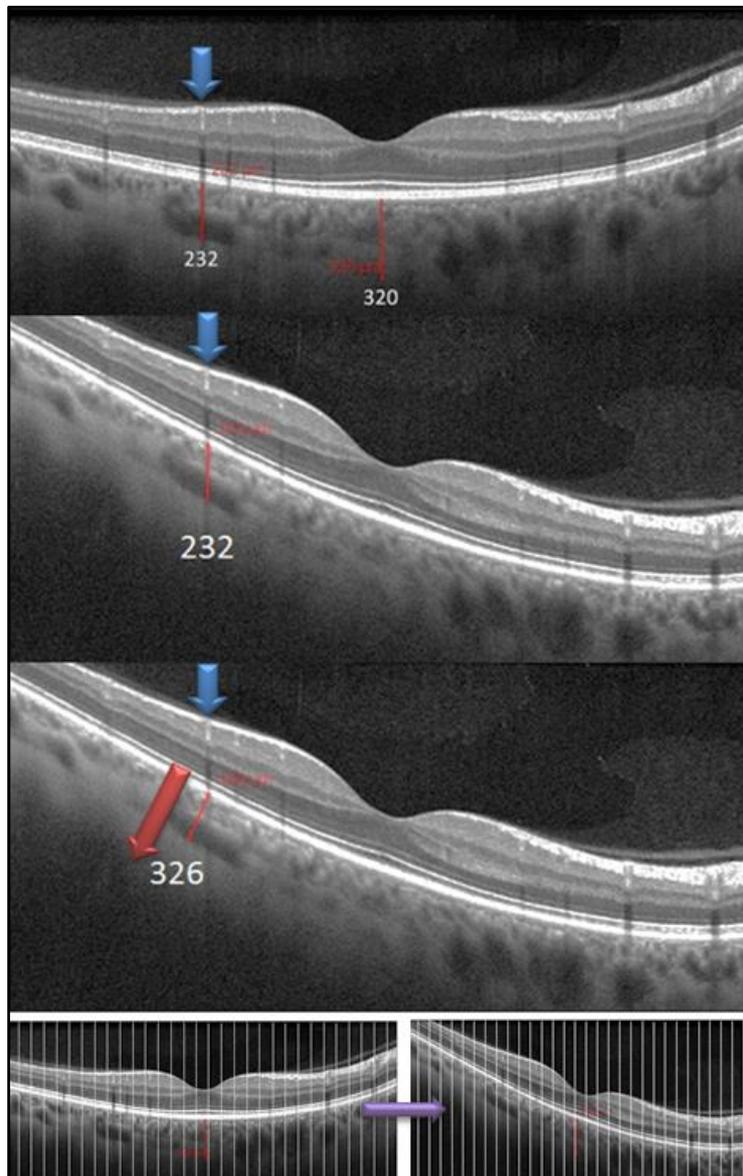


Ilustración 35. Detalle de los vasos sanguíneos en las imágenes de las ilustraciones 33 y 34.

Este hecho ha sido observado en todas las imágenes que han formado parte de esta investigación, donde las sombras producidas por los vasos sanguíneos eran verticales en pantalla aun siendo las imágenes curvas o inclinadas, y es posible que esto esté relacionado con la dirección de las lecturas de los *A-Scan* que forman la composición de la línea tomográfica (*B-Scan*).

Otra forma de plantear la situación es analizando las proporciones internas de la imagen. En la ilustración 36, presentamos una imagen donde se han realizado 13 mediciones de EC con la metodología diagonal. En ella podemos observar que el ECSF (recuadro azul) tiene un grosor mayor que las dos mediciones laterales (recuadro amarillo).

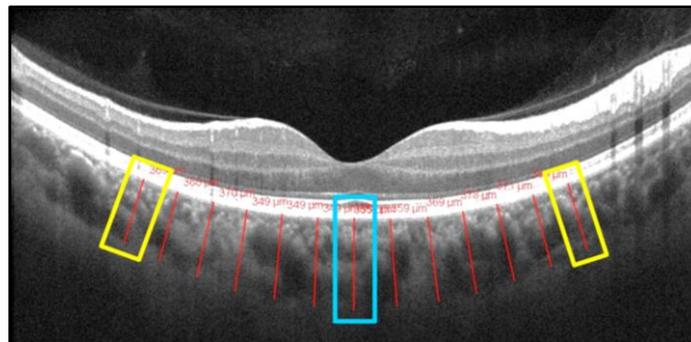


Ilustración 36. Estudio de 13 puntos de espesor coroideo en diagonal.

Si observamos el valor aportado por el *caliper* en la misma imagen ^{il. 37}, fruto de la medición en diagonal, puede sorprender el hecho de que la medición del EC a la izquierda de la imagen, pese a ser menor visualmente, de un valor superior (365 μm) al obtenido a nivel subfoveal (350 μm).

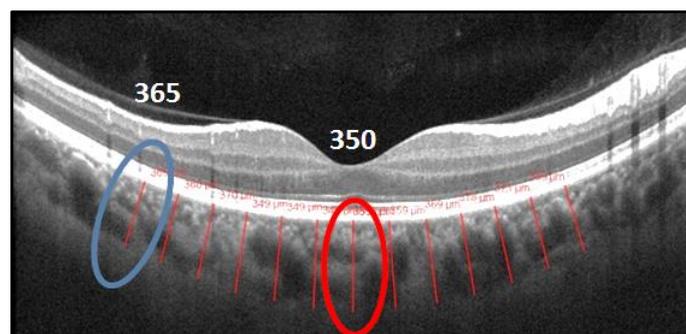


Ilustración 37. Comparación de espesores: medición diagonal.

En cambio, si realizamos las lecturas de la misma imagen de forma vertical, obtenemos resultados de espesores coherentes con las proporciones internas de las imágenes ^{il. 38}.

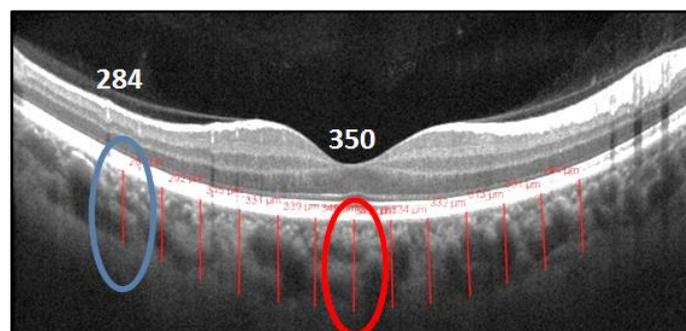


Ilustración 38. Comparación de espesores: medición vertical.

3.3.2. Comparación de la medición vertical y diagonal con el patrón horizontal de referencia

En este apartado se comparan las lecturas del *caliper* en dos imágenes tomográficas pertenecientes al mismo ojo y zona anatómica, una obtenida de forma horizontal a la pantalla y la otra inclinada. Ambas imágenes son de 9 mm de longitud, tomadas a 0° y con buena visualización de la coroides y PIE. En ellas se realizaron 13 puntos de medición de EC, uno central (subfoveolar), 6 en dirección izquierda de la imagen y 6 en dirección derecha cada 500 μm, abarcando así el área macular. En el caso de la imagen horizontal, las mediciones se realizaron de forma vertical, y en la imagen inclinada se realizaron tanto de forma diagonal como vertical. Los resultados obtenidos están disponibles en la ilustración 39.

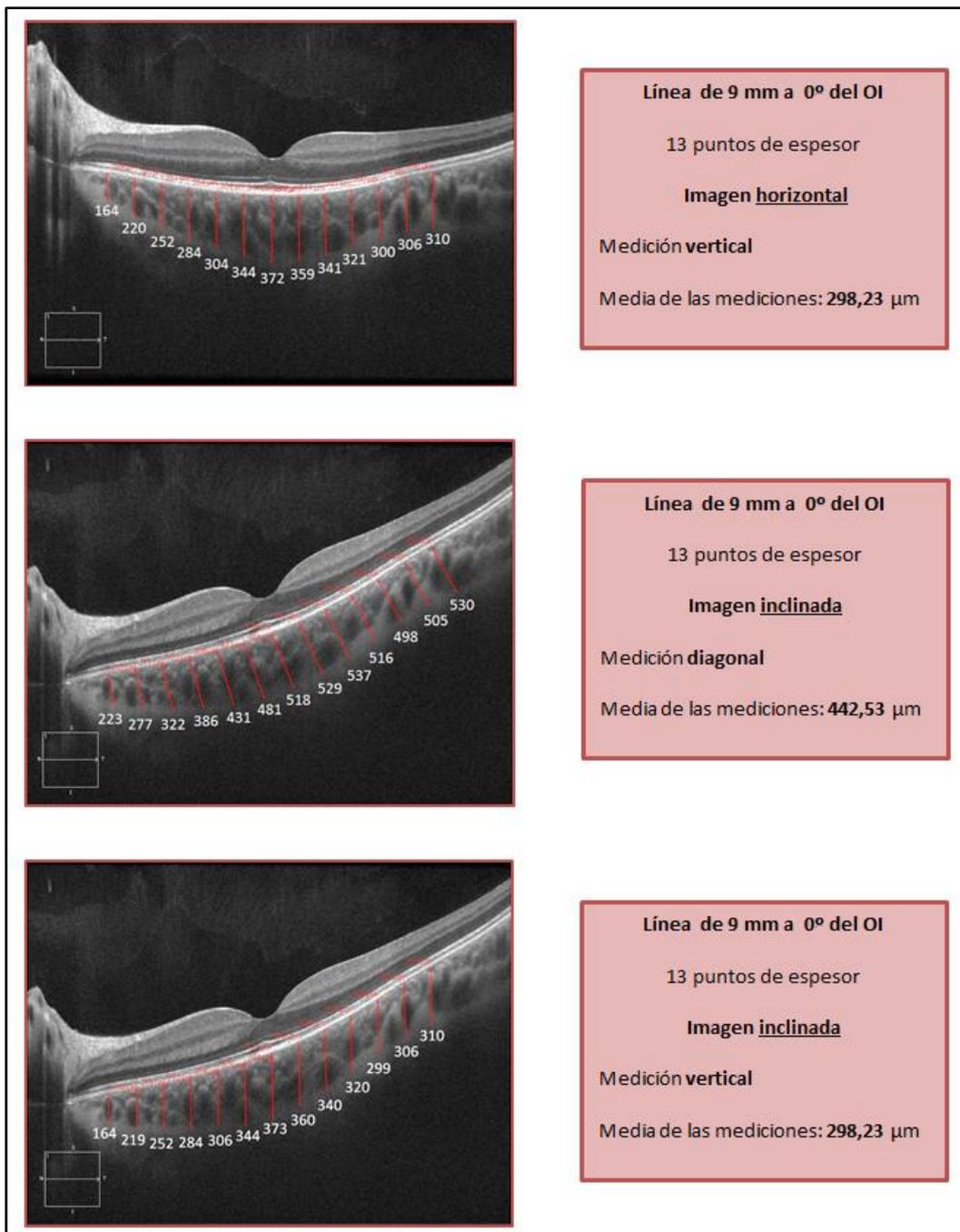


Ilustración 39. Comparación de la medición vertical y diagonal con patrón horizontal de referencia.

Como podemos observar en la ilustración 39, las mediciones verticales en la imagen horizontal dieron como resultado una media de los 13 puntos de espesor de 298,23 μm , considerándose este el patrón de referencia. La misma imagen de corte tomográfico, perteneciente al mismo ojo y misma zona de lectura pero obtenida de forma inclinada, nos permitió comparar las lecturas de espesores entre las diferentes técnicas.

Al realizar las lecturas de forma diagonal siguiendo la inclinación y curvatura del corte tomográfico en la imagen inclinada, se obtuvieron unos espesores superiores en todos los puntos de medición y un espesor medio de lectura un 48,3 % superior al patrón de referencia (442,53 μm).

En cambio, al coger la misma imagen inclinada y realizar las lecturas de forma vertical a la pantalla obviando su forma, dio como resultado un espesor medio de 298,23 μm , el mismo valor que el patrón de referencia, aunque en algunos puntos de lectura existieran mínimas diferencias.

En conclusión, la medición vertical en pantalla nos permitió obtener unos valores de espesores individuales similares y una media total igual al patrón de referencia. En cambio, la técnica en diagonal sobrevaloró las mediciones de todos los puntos individuales de espesor, y por tanto la media total, con casi un 50 % de sobrevaloración en este ejemplo.

3.3.3. Comparación de la medición vertical y diagonal con la segmentación automática de la retina

Lo que pretendíamos con este ejemplo era demostrar la validez de la metodología vertical y, al mismo tiempo, estudiar la suficiencia del DIMESCO para obtener resultados representativos del espesor promedio del área estudiada.

La finalidad era comparar los resultados obtenidos con la medición vertical y diagonal de los espesores de la retina con los obtenidos mediante la segmentación automática en el protocolo de adquisición de cubo macular 512x128 de la OCT.

Con este propósito se seleccionó un cubo macular con una calidad de imagen que permitiera a la OCT realizar la segmentación de la retina de forma automática (intensidad de la señal mínimo de 6 y cubo completo). El otro requisito era que las cuatro imágenes tomográficas de alta calidad pertenecientes al mismo ojo y zona que el cubo estuvieran inclinadas o curvas en la pantalla, ya que son estas las imágenes donde la medición con técnica vertical o diagonal muestra diferencias en los resultados obtenidos.

Se procedió a la medición manual del espesor de la retina desde la membrana limitante interna al EPR. Partiendo de la foveola se realizaron mediciones cada 500 μm hasta los 3 mm, tanto en sentido derecho como izquierdo de la imagen en cada una de las cuatro líneas tomográficas, obteniendo en total 49 puntos de espesor correspondientes al área macular. Las mediciones de espesores de la retina se realizaron tanto de forma vertical como diagonal ^{il. 40}. En el caso de las líneas de 45° y 315° se ampliaron las mediciones hasta los 4 mm de lado para completar el cubo macular (57 puntos en total). Los cálculos y su análisis no se realizaron hasta haber obtenido todas las mediciones, y ninguna medición fue modificada posteriormente.

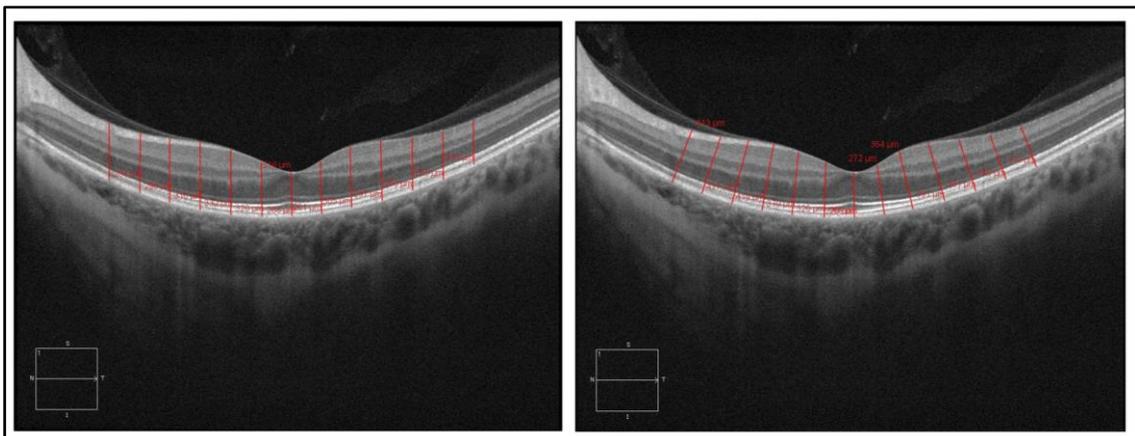


Ilustración 40. Detalle de la medición vertical y diagonal de los espesores de la retina.

Los datos obtenidos fueron los siguientes:

- De la **segmentación automática** del cubo macular: grosor promedio del cubo y de los sectores de la cartilla ETRS, estos últimos se utilizaron para el cálculo del grosor promedio del área macular.
- De las mediciones **verticales** del espesor de la retina (con metodología DIMESCO): grosor promedio del área y del cubo macular.
- De las mediciones **diagonales** del espesor de la retina (con metodología DIMESCO): grosor promedio del área y del cubo macular.

En la siguiente ilustración podemos ver las imágenes tomográficas utilizadas, las mediciones realizadas y los datos obtenidos en este ejemplo ^{il. 41}.

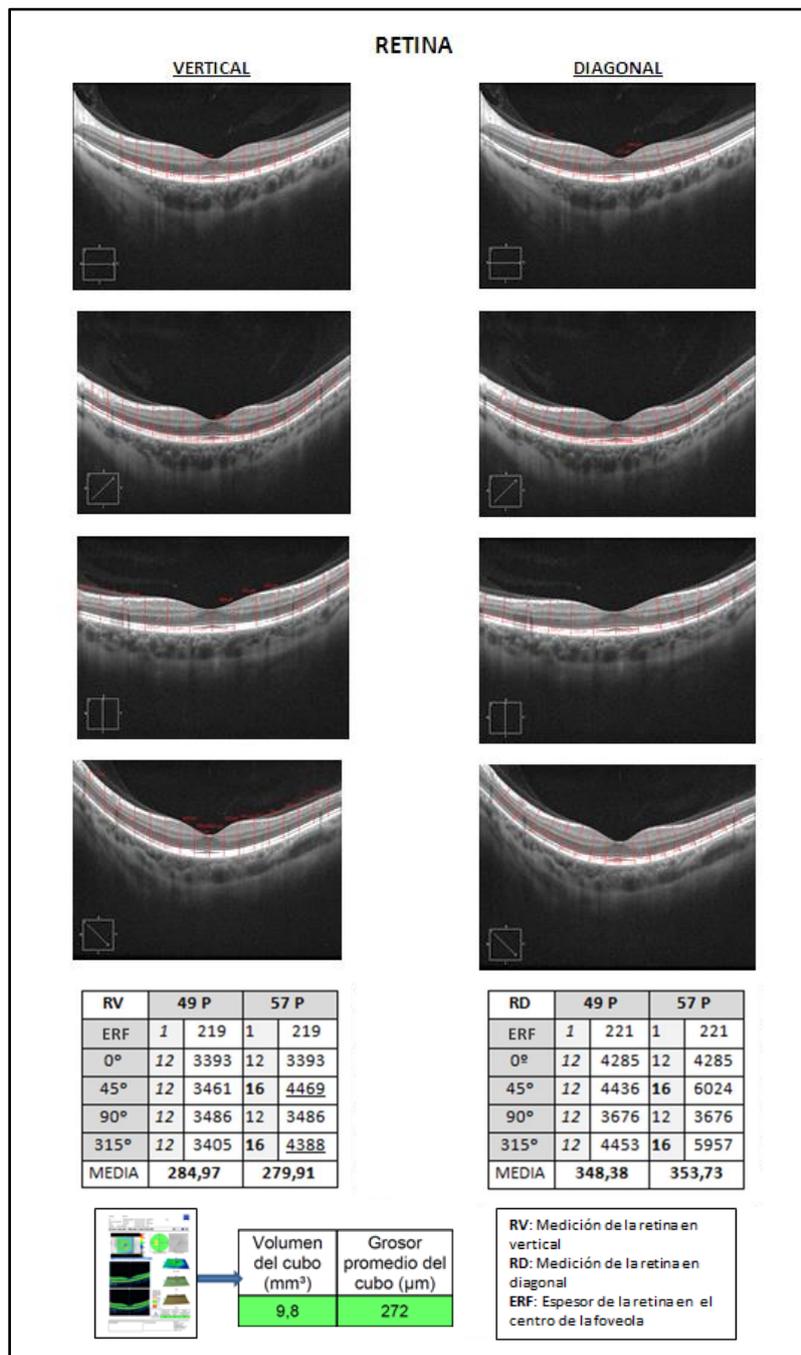


Ilustración 41. Ejemplo del estudio de espesor retiniano.

Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la siguiente tabla, donde se presentan los datos del grosor promedio del área y del cubo macular (49 y 57 puntos de espesor respectivamente), obtenidos tanto con la medición vertical como con la medición diagonal. En el lado derecho de la tabla se incluyen los resultados de la segmentación automática de la retina (patrón de referencia), tanto del grosor promedio del cubo como del área macular, este último calculado siguiendo la metodología expuesta al principio de este trabajo (apartado 2.7).

	(μm)	MEDICIONES VERTICALES		MEDICIONES DIAGONALES		SEGMENTACIÓN AUTOMÁTICA	
		ÁREA (49p)	CUBO (57p)	ÁREA (49p)	CUBO (57p)	ÁREA MACULAR	CUBO MACULAR
EJEMPLO RETINA	MEDIA	284,97	279,91	348,38	353,73	275,79	272

Tabla 2. Comparativa de la medición de puntos de espesor con la segmentación automática de la retina.

Como podemos observar en este ejemplo, las diferencias entre los datos obtenidos con la **medición vertical** respecto al patrón de referencia dado por la máquina de forma automática fueron:

- Área macular: 284,97 μm frente a 275,79 μm, un 3,3 % de diferencia.
- Cubo macular: 279,91 μm frente a 272 μm, un 2,9 % de diferencia.

Al realizar el análisis comparativo entre la **medición diagonal** y el patrón de referencia los resultados fueron:

- Área macular: 348,38 μm frente a 275,79 μm, un 26,3 % de diferencia.
- Cubo macular: 353,73 μm frente a 272 μm, un 30 % de diferencia.

A la luz de estos resultados la conclusión es que la metodología vertical es la que más se ajusta al valor de referencia dado de forma automática por el aparato, con una diferencia aproximada del 3 % en este ejemplo (3,3 y 2,9 %).

Por el contrario, las mediciones realizadas con la metodología diagonal dan unos valores del área y cubo superiores a los de referencia, con una sobrevaloración superior al 25 % (26,3 y 30 % respectivamente).

Con este ejemplo vemos nuevamente que la metodología vertical es la forma más correcta de realizar las mediciones en la pantalla de la OCT, y que el DIMESCO puede representar la zona a estudiar, tanto el área macular como el cubo macular en este caso, facilitando con el estudio de espesor la obtención de resultados extrapolables al área estudiada, y siendo los datos representativos del conjunto.

3.3.4. Proporcionalidad externa de las imágenes

Las imágenes del tomógrafo que vemos en la pantalla (ancho por alto) no son proporcionales a las dimensiones reales del fondo de ojo. En este aparato tenemos disponibles tres longitudes diferentes de rastreo lineal de alta definición (*Scan HD line raster*): 3, 6 y 9 mm, siendo constante la altura de la imagen (2 mm). Por lo tanto, las proporciones serán diferentes según se elija una de las tres longitudes ($3/2$, $6/2$ o $9/2$). Teniendo en cuenta que la pantalla del tomógrafo es siempre fija, con una proporción de $4/3$ ^{il. 42}, nos encontramos con unas imágenes de apariencia más comprimida que la real en función de la longitud seleccionada ^{il. 43} y 44.

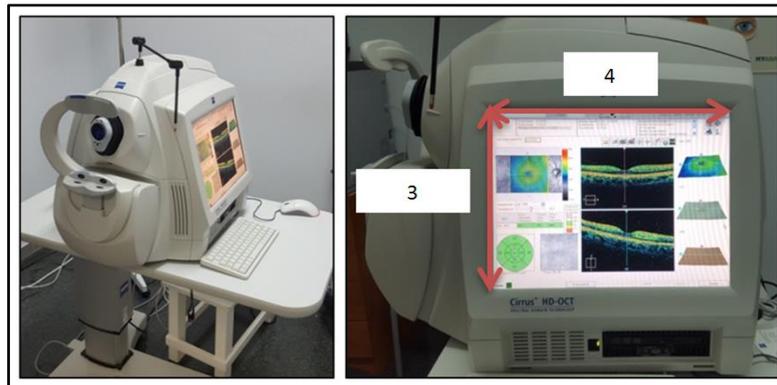


Ilustración 42. Visualización y proporciones de la pantalla de la OCT (4/3).

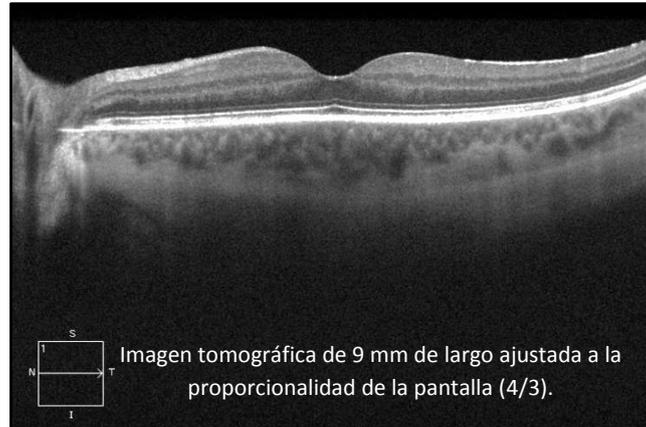


Ilustración 43. Adaptación de la imagen tomográfica a la pantalla de la OCT.

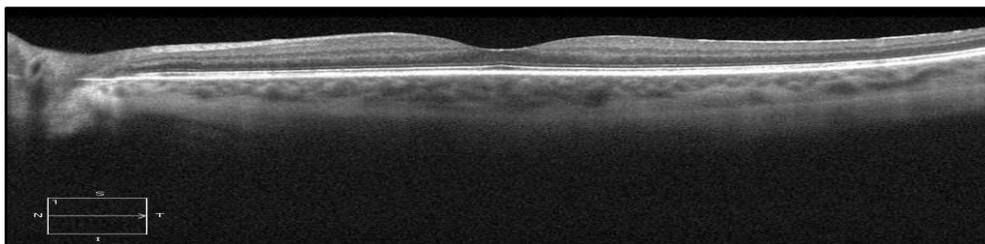


Ilustración 44. Imagen de la ilustración 43 modificada artificialmente para representar las proporciones reales aproximadas.

Es lógico pensar que si en la misma pantalla deben presentarse imágenes con la misma altura (2 mm) pero distinta longitud (3, 6 o 9 mm), cuanto más larga sea esta imagen (mayor longitud de la línea de rastreo) más deberá comprimirse de forma horizontal para adaptarse a la pantalla ^{il. 45}, por ello sus proporciones externas con la realidad son distintas. Un aspecto importante a considerar es si la modificación externa de la imagen afecta a las proporciones internas de las estructuras y, por tanto, a las mediciones del *caliper*. En el siguiente apartado pasamos a estudiar esta cuestión centrándonos en las dos longitudes más utilizadas: 6 y 9 mm.

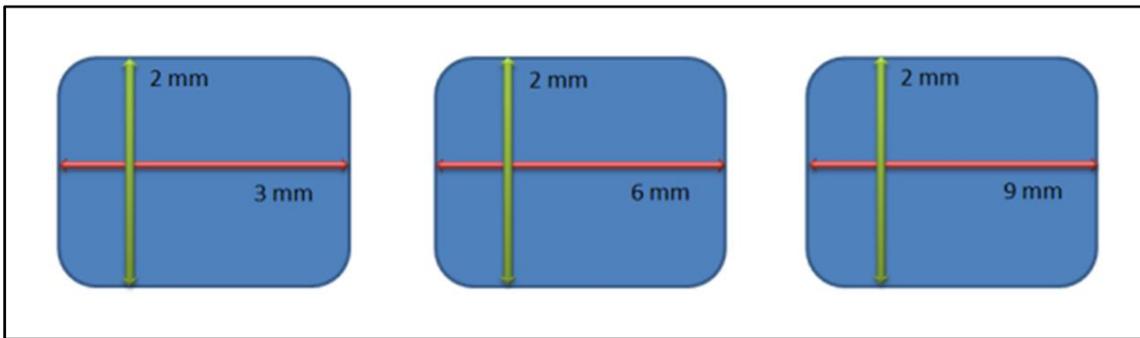


Ilustración 45. Adaptación de la imagen a la pantalla en función de la longitud de la imagen.

3.3.5. Proporcionalidad interna de las imágenes

En este ejemplo presentamos dos capturas tomográficas de la retina, tanto de la pantalla de la OCT como de la imagen obtenida, pertenecientes a dos lecturas del mismo ojo y zona anatómica, cada una de ellas con distinta longitud (6 y 9 mm) y con una calidad de imagen que permite visualizar la PIE y, por tanto, medir el EC.

En las tomografías obtenidas se realizaron las siguientes mediciones:

- Medición en vertical y horizontal del tamaño de la imagen en la pantalla.
- Lectura de espesor en el centro de la fovea (foveola).
- Lectura de espesor a las 1500 y 3000 μm con respecto a la lectura central, tanto en sentido izquierdo como derecho de la imagen.
- Medición del espesor tanto de la retina como de la coroides de forma vertical.

Los resultados obtenidos podemos verlos en la ilustración 46:

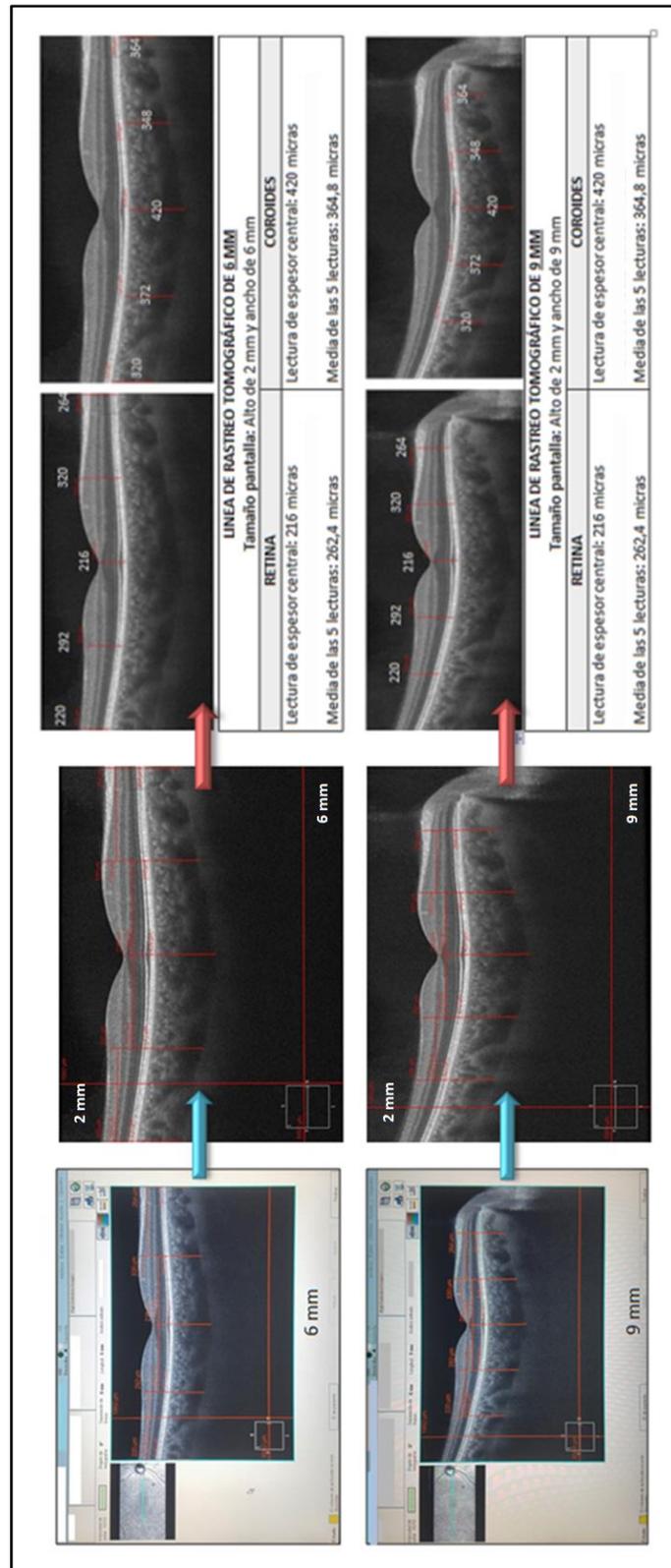


Ilustración 46. Proporcionalidad interna de las imágenes tomográficas.

Como podemos observar en la ilustración 46, el *software* de la OCT reconoció las dimensiones de la imagen tomográfica y las adaptó a la pantalla en función de su longitud. Se comprobó que el tamaño de la imagen era reconocido pese a su modificación. Las lecturas realizadas con

el *caliper* mostraban los mismos resultados en los distintos puntos de espesor estudiados correspondientes a la misma zona anatómica, tanto de la retina como de la coroides. Como es lógico, lo mismo ocurrió con la media de las lecturas.

Por tanto, independientemente de la longitud de la línea del estudio (6 o 9 mm), el *caliper* realizó las mediciones de espesor sin que se vieran afectadas las proporciones internas de la imagen por las modificaciones externas secundarias a la adaptación de esta a las dimensiones de la pantalla.

Por ello podemos concluir que se produce un mantenimiento de las proporciones internas de la imagen así como una validez de las lecturas, permitiéndonos estudiar y comparar los resultados obtenidos entre imágenes, independientemente de que el tamaño de la línea de lectura sea diferente.

3.4. Conclusiones del EVI I

- Las proporciones externas de las tomografías de la OCT pueden variar su apariencia para ser adaptadas a la pantalla de la máquina en función del tamaño de la línea de lectura.
- Pese a esta adaptación, las proporciones internas de las imágenes se mantienen y son tenidas en cuenta por el *caliper* de la OCT a la hora de realizar las mediciones.
- Estas mediciones deben realizarse de forma vertical a la pantalla, independientemente de que la imagen se presente inclinada o curva.
- Las mediciones en diagonal que persigan esa inclinación o curvatura de la imagen producirán una sobrevaloración de los resultados.
- No debemos olvidar que para este trabajo se ha hecho uso de la OCT mencionada y, por tanto, los resultados y conclusiones aquí reflejadas quedan circunscritas a este ámbito, sin intención alguna de extrapolarlos a otros aparatos y modelos.

Es importante recordar que las mediciones de los ejemplos expuestos en este EVI I no buscaban estudiar la reproducibilidad de las mediciones y, por tanto, no se realizaron a ciegas (excepto el ejemplo del estudio de espesor de la retina), ya que el objetivo era valorar las características técnicas del programa de medición, no la fiabilidad de la medición manual del operador.

4. EVI II. METODOLOGÍA VERTICAL & DIAGONAL & SEGMENTACIÓN MANUAL DE LA COROIDES

Dentro del EVI I se comparó la medición vertical y diagonal con la segmentación automática de la retina. En ese ejemplo vimos dos aspectos importantes: que la metodología vertical es la que más se aproxima a la realidad y que el conjunto de puntos de espesor del DIMESCO puede representar el área estudiada.

En este nuevo apartado (EVI II) pretendíamos comprobar esos mismos parámetros, pero en este caso centrándonos en el área coroidea. Para ello, se procedió a comparar los espesores coroides medidos de forma manual, tanto de forma vertical como diagonal, con los datos obtenidos de la segmentación manual de la coroides ^{il. 47}.

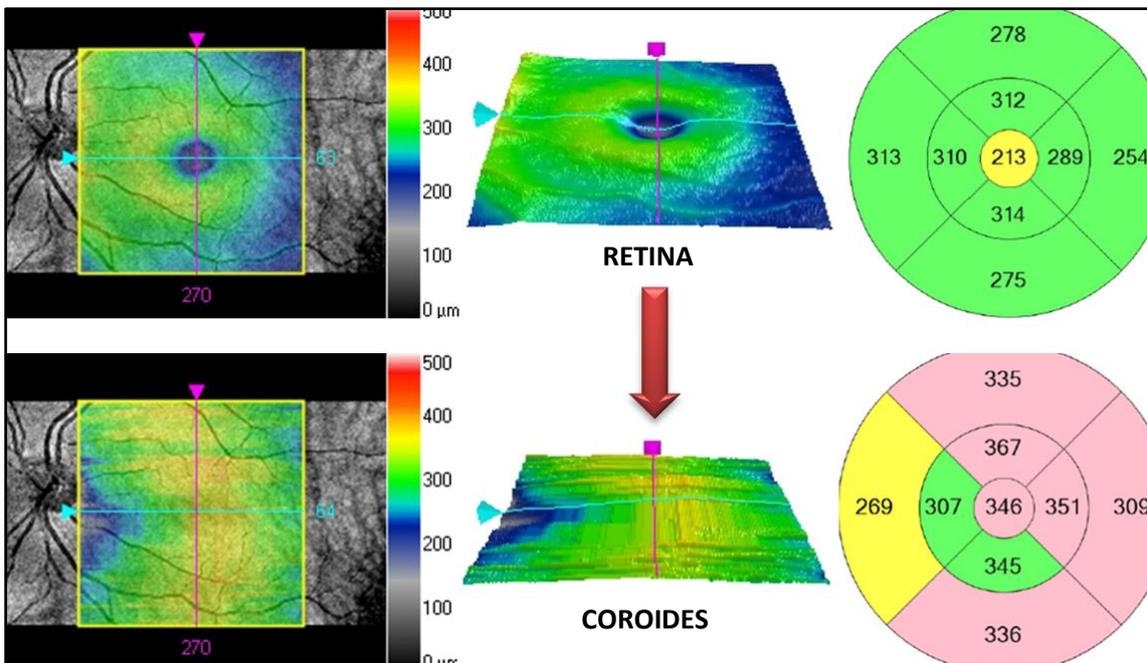


Ilustración 47. Adquisición del cubo macular (512x128) y resultado de la segmentación manual de la coroides.

4.1. Objetivos

- Ratificar las conclusiones obtenidas en el EVI I sobre la validez de la metodología vertical.
- Estudiar la validez de la metodología del DIMESCO para obtener valores cercanos a los obtenidos por la segmentación manual del cubo coroideo, tanto en el grosor promedio del área como del cubo coroideo en la zona macular.

4.2. Metodología

Para la realización de este EVI II se utilizó el patrón DIMESCO. Para su elaboración se utilizaron imágenes de OCT pertenecientes a la presente tesis doctoral. A continuación se describe el procedimiento seguido:

- Selección de un grupo de adquisiciones de cubo macular 512x128 con una calidad de imagen que permitiera visualizar la PIE en todas sus líneas, para proceder así a la modificación de las líneas de segmentación y delimitar la coroides (con el criterio de intensidad mínima de la señal de 6 y cubos completos).
- De los cubos maculares mencionados se seleccionaron aquellos cuyas imágenes lineales obtenidas de alta calidad estuviesen inclinadas o curvas en la pantalla, ya que son estas las imágenes donde la medición con técnica vertical o diagonal muestra diferencias en los resultados obtenidos.
- Las mediciones manuales del EC se realizaron de EPR a PIE, primero a nivel subfoveolar y, a partir de ahí, cada 500 μm hasta los 3 mm tanto en sentido derecho como izquierdo de la imagen en cada una de las cuatro líneas tomográficas. Se obtuvieron así 49 puntos de espesor correspondientes al área corioidea macular.
- Las mediciones de espesores de la coroides se realizaron tanto de forma vertical como diagonal ^{il. 48}.
- En el caso de las líneas de 45° y 315° se ampliaron las mediciones hasta los 4 mm de lado para completar el cubo corioideo (57 puntos en total).

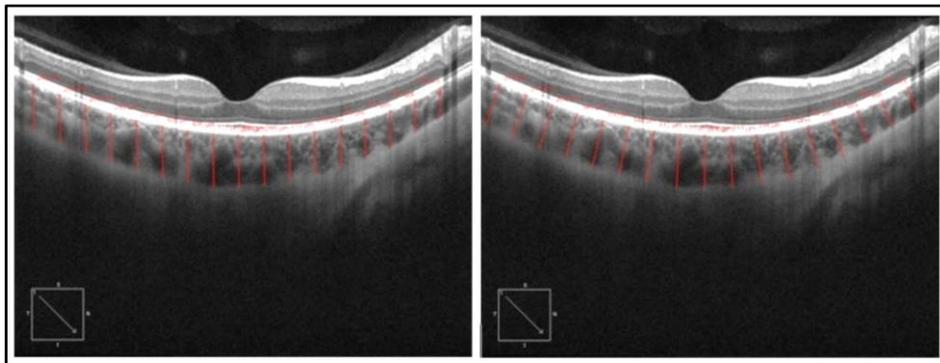


Ilustración 48. Detalle de la medición vertical y diagonal de los espesores de coroides.

4.3. Resultados

Los resultados obtenidos fueron:

- De la segmentación manual del cubo corioideo: grosor promedio del cubo y de los sectores de la cartilla ETDRS, estos últimos se utilizaron para el cálculo del grosor promedio del área corioidea.
- De las mediciones verticales del EC (con metodología DIMESCO): datos del grosor promedio del área y del cubo corioideo.

- De las mediciones diagonales del EC (con metodología DIMESCO): datos del grosor promedio del área y del cubo coroideo.

Para este estudio se utilizó una muestra de 10 ojos que cumplían con los requisitos de la metodología expuesta. Los cálculos y su análisis no se realizaron hasta haber obtenido todas las mediciones correspondientes, y ninguna medición fue modificada posteriormente. En la ilustración 49 se muestra un ejemplo de los ojos estudiados.

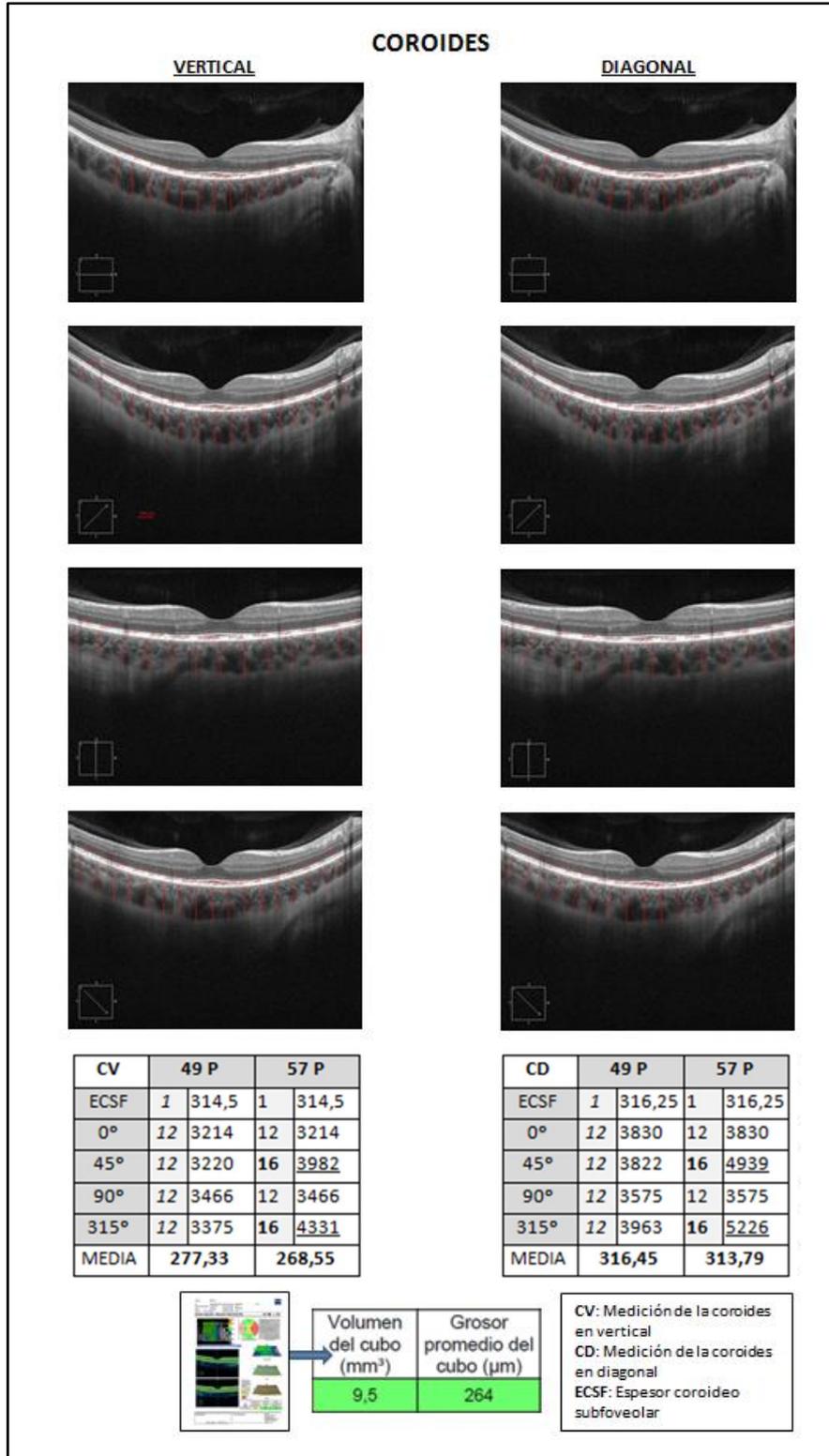


Ilustración 49. Ejemplo de estudio del espesor coroides del EVI II.

Los resultados se encuentran recogidos en las siguientes tablas (3 y 4), donde se presentan los datos del grosor promedio del área y del cubo coroideo (49 y 57 puntos de espesor respectivamente), obtenidos tanto con la medición vertical como con la medición diagonal. En el lado derecho de la tabla se incluyen los resultados de la segmentación manual de la coroides (patrón de referencia), tanto del grosor promedio del cubo como del área macular, este último calculado siguiendo la metodología expuesta al principio de este trabajo (apartado 2.7).

EVI II	COROIDES (μm)	MEDICIONES VERTICALES		MEDICIONES DIAGONALES		SEGMENTACIÓN MANUAL COROIDEA	
		ÁREA (49p)	CUBO (57p)	ÁREA (49p)	CUBO (57p)	ÁREA	CUBO
EJEMPLO 1	MEDIA	249,61	243,82	295,22	297,95	248,1	243
EJEMPLO 2	MEDIA	283,93	274,08	322,32	319,62	288,2	279
EJEMPLO 3	MEDIA	215,69	209,98	252,49	255,77	225,44	219
EJEMPLO 4	MEDIA	277,33	268,55	316,45	313,79	273,53	264
EJEMPLO 5	MEDIA	241,87	234,59	289,83	290,36	237,5	230
EJEMPLO 6	MEDIA	291,24	288,56	332,8	342,44	304,98	298
EJEMPLO 7	MEDIA	306,91	303,71	341,52	347,50	319,9	313
EJEMPLO 8	MEDIA	262,45	255,65	299,18	296,33	250,15	242
EJEMPLO 9	MEDIA	272,57	269,37	307,72	314,52	262,92	258
EJEMPLO 10	MEDIA	269,43	266,27	304,31	312,37	252,61	249
10 OJOS	TOTAL	267,10	261,45	306,18	309,06	266,33	259,5

Tabla 3. Resultados del estudio de espesor coroideo del EVI II.

COROIDES	MEDIDAS MANUALES		SEGMENTACIÓN MANUAL (μm)
	VERTICALES (μm)	DIAGONALES (μm)	
ÁREA COROIDEA	267,10 (0,28 %)	306,18 (14,96 %)	266,33
CUBO COROIDEO	261,45 (0,75 %)	309,06 (19,09 %)	259,5

Tabla 4. Comparativa de promedios del espesor coroideo del EVI II.

4.4. Análisis

Para el análisis se compararon los resultados de la siguiente manera:

- Análisis comparativo entre el grosor promedio de las mediciones en vertical y las mediciones en diagonal del área coroidea (49 puntos) con respecto al patrón de referencia producto de la segmentación manual de la coroides (área coroidea obtenida con datos aportados por la cartilla ETRS).
- Análisis comparativo entre el grosor promedio de las mediciones en vertical y las mediciones en diagonal del cubo coroideo (57 puntos) con respecto al patrón de referencia producto de la segmentación manual de la coroides (dato aportado directamente por el aparato una vez modificadas las líneas de segmentación).

En la tabla 3 podemos observar el total de los valores de espesor medio (medido en μm) de cada uno de los ojos y secciones de estudio, y al final de esta los valores promedio.

En los datos finales, presentados en la tabla 4, los espesores medidos con metodología vertical, tanto para el área coroidea como para el cubo coroideo, fueron los que más se aproximaron al valor de referencia dado por el aparato de manera automática al segmentar manualmente la coroides, con una diferencia inferior al 1 % (0,28 y 0,75 %). Por el contrario, las mediciones realizadas con metodología diagonal, ofrecieron unos valores superiores a los de referencia, con una sobrevaloración que oscilaba entre el 15 y 19 %.

El análisis estadístico se realizó mediante el test de Wilcoxon para evaluar las diferencias entre la medición vertical, la diagonal y el patrón de referencia fruto de la segmentación manual de la coroides. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para la medición en diagonal del área y del cubo con respecto a los valores del patrón de referencia, pero no así para la medición vertical ^{il. 50 y 51}.

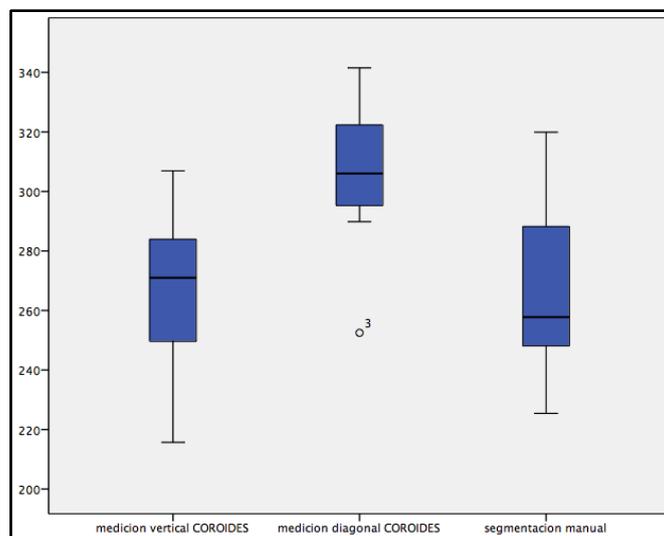


Ilustración 50. Análisis estadístico de la comparativa del área coroidea.

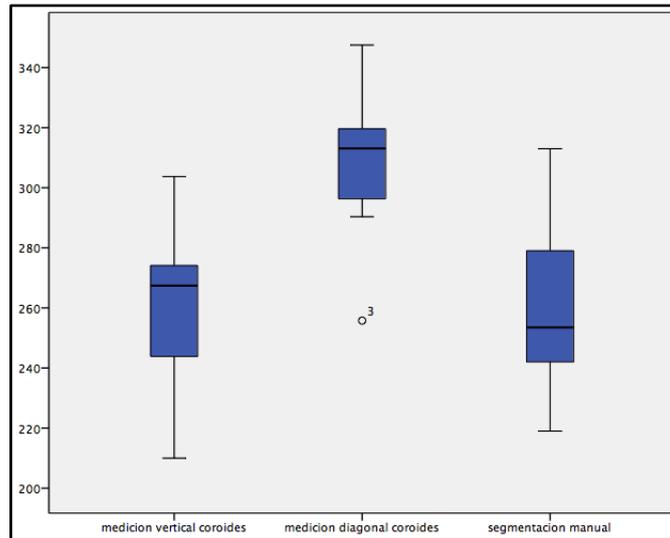


Ilustración 51. Análisis estadístico de la comparativa del cubo coroideo.

4.5. Conclusiones del EVI II

De los resultados de este segundo estudio se obtuvieron dos conclusiones:

- Se confirmó nuevamente que la metodología vertical es la forma correcta de realizar las mediciones en la pantalla de la OCT, y que la metodología diagonal produce una sobrevaloración de los espesores.
- El DIMESCO con medición vertical permite obtener una aproximación a los espesores obtenidos mediante la segmentación manual de la coroides, tanto del área como del cubo coroideo, sin diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, con el estudio de puntos de espesor podemos obtener resultados extrapolables al área estudiada, siendo los datos representativos del conjunto.

5. EVI III. ÁREA COROIDEA: ANILLOS & PUNTOS DE ESPESOR

Como vimos en el apartado de presentación del DIMESCO, mediante los datos de la cartilla ETDRS es posible realizar el cálculo del grosor promedio del área macular así como de sus anillos (interno y externo).

El diagrama, además de crear un mapa de espesores de la zona estudiada, nos permite obtener el grosor promedio del área (49 puntos) y del cubo (57 puntos), pero desconocíamos si la agrupación de los puntos de espesor que componen el diagrama podía representar los anillos de espesor como lo hace la cartilla ETDRS.

5.1. Objetivos

Estudiar la combinación de puntos de espesor más eficiente para representar a los tres anillos que componen el área de la cartilla ETDRS a nivel coroideo.

5.2. Metodología

Para este estudio se utilizaron los datos pertenecientes a los 10 ojos a los que hemos hecho referencia en el EVI II.

- Datos de espesor del área coroidea: 49 puntos medidos de forma vertical.
- Datos del cubo coroideo obtenidos con la modificación manual de las líneas de segmentación: espesores medios del anillo central, anillo interno y anillo externo, sacados de la cartilla ETDRS y que representaban el patrón de referencia (ver apartado 2.7 de este trabajo).
- Para valorar los puntos de espesor más representativos de cada uno de los anillos, estos se combinaron en función de su proximidad con el área a la que pretendían representar ^{il. 52}.

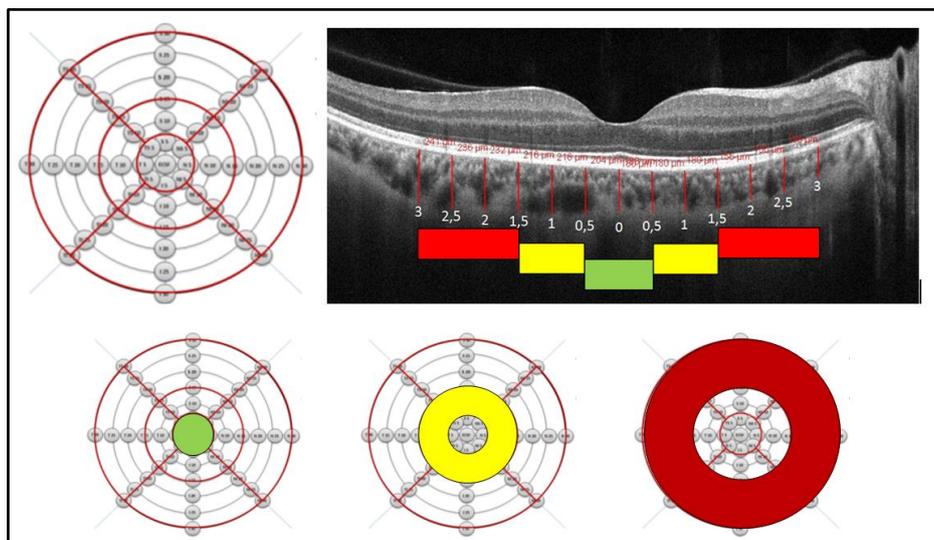


Ilustración 52. Anillos & puntos de espesor coroideos.

La distribución de los puntos de EC para representar los anillos permitía varias opciones:

- Dos combinaciones posibles para la obtención del **anillo central**: opciones A y B ^{il. 53}.
- Tres combinaciones posibles para la obtención del **anillo interno**: opciones C, D y E ^{il. 54}.
- Dos combinaciones posibles para la obtención del **anillo externo**: opciones F y G ^{il. 55}.

En total, fueron siete posibles combinaciones las que permitieron conocer sus diferencias con respecto al patrón de referencia.

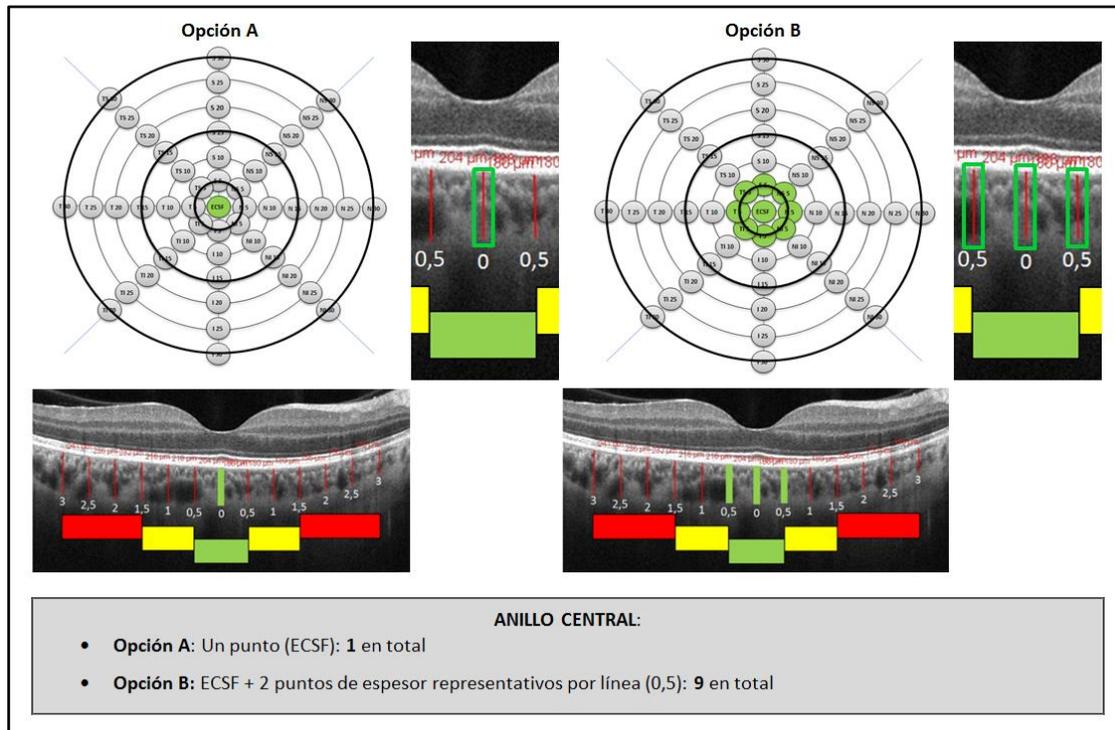


Ilustración 53. Opciones A y B para representar el anillo central.

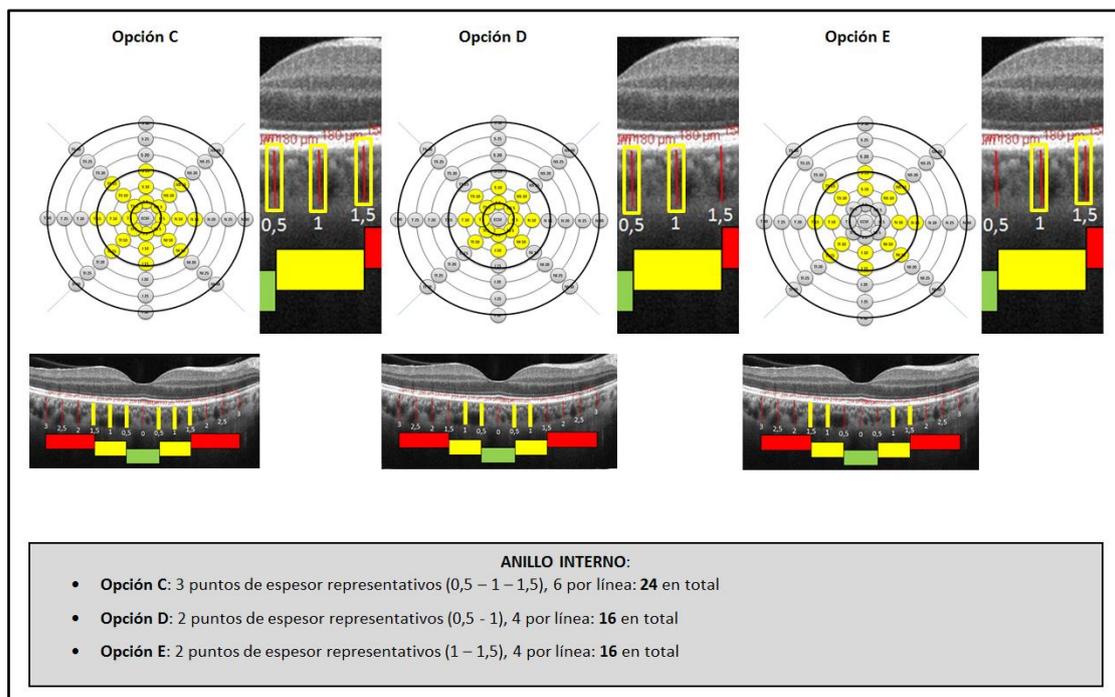


Ilustración 54. Opciones C, D y E para representar el anillo interno.

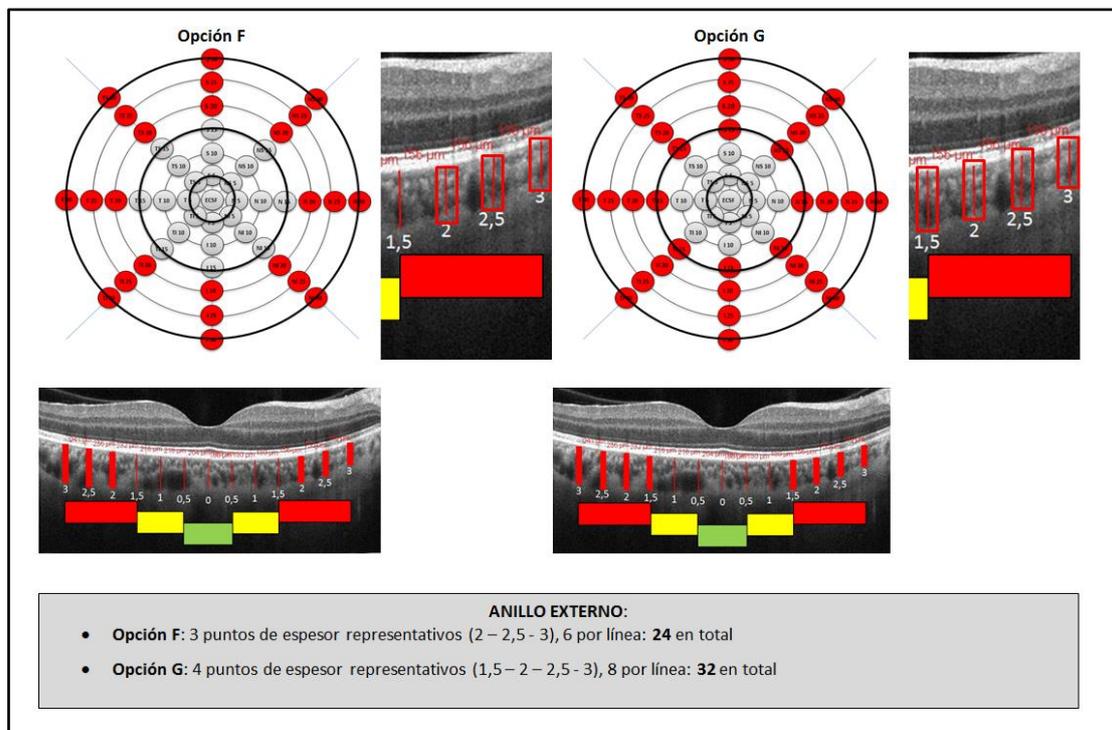


Ilustración 55. Opciones F y G para representar el anillo externo.

5.3. Resultados

Los resultados obtenidos de las opciones anteriormente citadas se trasladaron a la siguiente tabla con el fin de compararlos con los obtenidos mediante la segmentación manual de la coroides.

EVI III COROIDES (µm)		ANILLOS & PUNTOS DE ESPESOR						
		ANILLO CENTRAL		ANILLO INTERNO			ANILLO EXTERNO	
		A	B	C	D	E	F	G
		1P	3P	3P	2P	2P	3P	4P
		ECSF	ECSF-5	5-10-15	5-10	10-15	20-25-30	15-20-25-30
		1	9	24	16	16	24	32
EJEMPLO 1	MANUAL VERTICAL	292	285	271,2	277	264,8	226,1	234,5
	SECTORES AUTOMÁTICOS	273		271,5			240,2	
EJEMPLO 2	MANUAL VERTICAL	342	334	321,2	328,5	315,3	244,2	259,8
	SECTORES AUTOMÁTICOS	326		318,7			277,7	
EJEMPLO 3	MANUAL VERTICAL	246	236,3	229,1	222,4	226,1	200,8	206
	SECTORES AUTOMÁTICOS	243		245			219	
EJEMPLO 4	MANUAL VERTICAL	314	307,5	295,4	301	289,8	257,6	264,3
	SECTORES AUTOMÁTICOS	300		296,5			265,7	
EJEMPLO 5	MANUAL VERTICAL	263	258,8	257	259,5	256,3	225,8	232,4
	SECTORES AUTOMÁTICOS	262		264			228,7	
EJEMPLO 6	MANUAL VERTICAL	318	314,5	304,6	309,7	299,9	276,7	281,1
	SECTORES AUTOMÁTICOS	324		311			302,5	
EJEMPLO 7	MANUAL VERTICAL	354	346,6	327,7	337,1	318,8	284	290,2
	SECTORES AUTOMÁTICOS	346		342,5			312,2	
EJEMPLO 8	MANUAL VERTICAL	305	296,5	282,1	288,8	275,4	241	247,9
	SECTORES AUTOMÁTICOS	273		260,5			246,2	
EJEMPLO 9	MANUAL VERTICAL	308	299,1	287,4	292,4	282,1	256,2	261,5
	SECTORES AUTOMÁTICOS	293		273,2			258,7	
EJEMPLO 10	MANUAL VERTICAL	296,5	291,2	282,9	286,5	279,1	254,7	260
	SECTORES AUTOMÁTICOS	284		264,2			248	
COMPARATIVA	ESPESORES (media)	303,8	296,9	285,8	290,2	280,7	246,7	253,7
	SECTORES (media)	292,4		284,7			259,8	
	DIFERENCIA	3,8%	1,5%	0,38%	1,9%	1,4%	5%	2,3%

Tabla 5. Resultados del estudio: anillos & puntos de espesor y comparativa (EVI III).

5.4. Análisis

Como podemos ver en la tabla 5, ninguna de las combinaciones para representar el anillo correspondiente superó el 5 % de diferencia con respecto al valor de referencia de la segmentación manual de la coroides. Posteriormente se buscó la combinación más adecuada para lograr la mejor representatividad, tanto del anillo como del área. Para elegir la mejor opción se tuvo en cuenta que no hubiera repetitividad ni ausencia de valores de puntos de espesor en la agrupación resultante. En la tabla 6 se muestran las tres combinaciones obtenidas y las diferencias porcentuales:

COMBINACIÓN A (1-3-3)			
ECSF	5-10-15	20-25-30	MEDIA
3,8 %	0,38 %	5 %	3 %
COMBINACIÓN B (2-2-3)			
ECSF-5	10-15	20-25-30	MEDIA
1,5 %	1,4 %	5 %	2,6 %
COMBINACIÓN C (1-2-4)			
ECSF	5-10	15-20-25-30	MEDIA
3,8 %	1,9 %	2,3 %	2,6 %

Tabla 6. Agrupaciones de puntos de espesor (%).

Como observamos en la tabla 6, la media de las diferencias de los distintos anillos con respecto al patrón de referencia fue de un 3 % o menos. Aun así, quedaba saber qué combinación se aproximaba más al valor de referencia para representar el área coroides partiendo de los valores aportados por los distintos anillos. Los resultados de esta última comprobación se presentan en la tabla 7.

COMBINACIÓN A (1-3-3)			
ECSF	5-10-15	20-25-30	ÁREA
303,8	285,8	246,7	256,97
COMBINACIÓN B (2-2-3)			
ECSF-5	10-15	20-25-30	ÁREA
296,9	280,7	246,7	255,64
COMBINACIÓN C (1-2-4)			
ECSF	5-10	15-20-25-30	ÁREA
303,8	290,2	253,7	263,2

Tabla 7. Agrupaciones de puntos de espesor (grosor promedio).

Con los valores aportados por cada combinación se obtuvo la media de EC del área, siguiendo el criterio de representatividad de la superficie de cada anillo con respecto al total del área (ver apartado 2.7 de este trabajo). Una vez obtenido dicho valor, se comparó con la media del valor de referencia calculado de la misma forma, pero con los datos aportados por la segmentación manual de la coroides (tabla 8).

PATRÓN DE REFERENCIA			
ANILLO CENTRAL	ANILLO INTERNO	ANILLO EXTERNO	ÁREA COROIDEA
292,4	284,7	259,8	266,23

Tabla 8. Valores del patrón de referencia de la segmentación manual de la coroides (media).

El grosor promedio del patrón de referencia se comparó con los valores obtenidos de las distintas combinaciones. En la tabla 9 se presenta el resultado final.

DIFERENCIAS CON EL PATRÓN DE REFERENCIA			
COMBINACIÓN A	COMBINACIÓN B	COMBINACIÓN C	PATRÓN DE REFERENCIA
256,97 (3,47 %)	255,64 (3,97 %)	263,2 (1,13 %)	266,23

Tabla 9. Comparativa de las combinaciones con el patrón de referencia.

Como podemos observar, las tres combinaciones permitían una aproximación al patrón de referencia para el cálculo del área coroides con una diferencia menor al 4 %. De las tres, la combinación C fue la que menor diferencia presentó con respecto al patrón de referencia, aproximadamente un 1 %. Este hecho se debió posiblemente a que en esta combinación el anillo externo estaba representado con 4 puntos de espesor y presentó la mayor semejanza con respecto al patrón de referencia (2,3 %), en comparación con las otras dos combinaciones (A y B, con un 5 %). Si tenemos en cuenta que el anillo externo es el que más representatividad tiene en el área total de la cartilla ETDRS, es posible que esta sea la explicación por la que la combinación C nos ofrezca la mejor aproximación.

Para el análisis estadístico se realizó el test de Wilcoxon con el fin de evaluar las diferencias entre la combinación de anillos de las opciones A, B y C con respecto al patrón de referencia

tab. 10

Estadísticos de prueba (EVI III)									
	Anillo central CA	Anillo central CB	Anillo central CC	Anillo interno CA	Anillo interno CB	Anillo interno CC	Anillo externo CA	Anillo externo CB	Anillo externo CC
Z	-2,497	-1,376	-2,497	-,051	-,765	-1,122	-2,395	-2,395	-1,274
Sig. asintótica (bilateral)	,013	,169	,013	,959	,444	,262	,017	,017	,203

Tabla 10. Resultados del análisis estadístico del EVI III.

Los resultados de este análisis estadístico fueron:

- Para el **anillo central**: se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el patrón de referencia en las combinaciones A y C, pero no en la B ^{il. 56}.
- Para el **anillo interno**: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el patrón de referencia para ninguno de los anillos ^{il. 57}.
- Para el **anillo externo**: se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el patrón de referencia en las combinaciones A y B, pero no en la C ^{il. 58}.

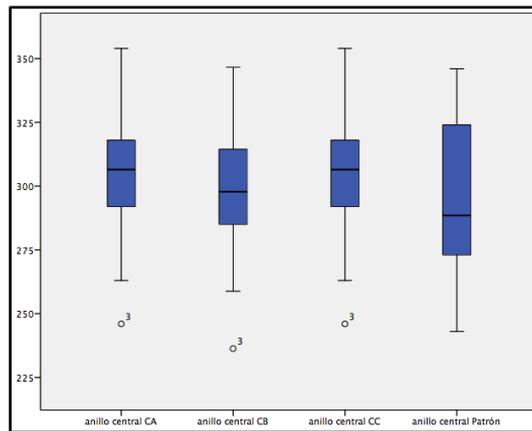


Ilustración 56. Análisis estadístico de las combinaciones para el anillo central.

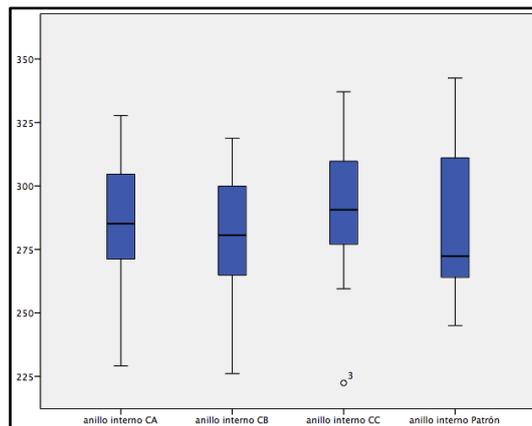


Ilustración 57. Análisis estadístico de las combinaciones para el anillo interno.

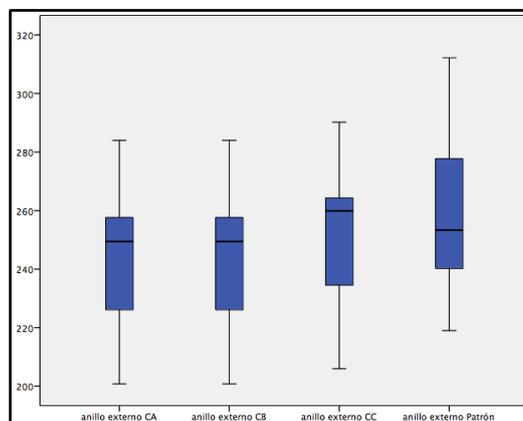


Ilustración 58. Análisis estadístico de las combinaciones para el anillo externo.

En función de los resultados, se concluyó que la combinación C fue la que más se aproximó al patrón de referencia, con solo un 1,13 % de diferencia en la obtención del área coroidea. A este hecho añadimos que el análisis estadístico de los datos reveló que la combinación C presentaba diferencias significativas en el cálculo del anillo central, pero no así en los anillos interno y externo, siendo en este último anillo la única combinación que no las presentaba.

Si tenemos en cuenta la superficie representada por los anillos interno y especialmente el externo, el hecho de que se presentaran diferencias estadísticamente significativas en el cálculo del anillo central (porcentualmente un 3,8 % de diferencia) no impidió que el conjunto de los tres anillos de esta combinación (C) fuese el que se aproximaba con más eficiencia a la representatividad del área estudiada.

5.5. Conclusiones del EVI III

Como conclusión final del EVI III, podemos afirmar lo siguiente:

- Existen varias opciones para el cálculo de los distintos anillos que forman la cartilla ETDRS, y ninguna de ellas supera el 5 % de diferencia con respecto al patrón de referencia del anillo correspondiente.
- Las tres combinaciones propuestas tienen una diferencia media igual o menor a un 3 % en la representación de los anillos.
- En caso de querer hacer uso de estos anillos para calcular el grosor promedio del área que representan, la combinación C es la que aporta unos valores más cercanos a los obtenidos con la segmentación manual de la coroides, con tan solo un 1,13 % de diferencia.
- Desde el punto de vista del análisis estadístico, la combinación la C es la mejor opción para representar el área estudiada. Pese a presentar diferencias estadísticamente significativas en el anillo central, no las presenta en los otros dos anillos de mayor superficie, siendo la única combinación que no las presenta en el anillo externo, el de mayor tamaño de los tres.

Por tanto, se propone la combinación C, con el patrón por superficie 1-2-4, como la más eficiente y válida para el cálculo, no solo del grosor promedio de cada anillo coroideo, sino también del grosor promedio del área coroidea. Los anillos resultantes permiten su comparación con los anillos correspondientes del área macular, cuyos sectores son calculados directamente por la OCT.

6. CONCLUSIONES FINALES DEL ESTUDIO DE VALIDEZ INTERNA

En base al estudio de validez interna expuesto, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- Las proporciones externas de las tomografías de la OCT pueden variar su apariencia para ser adaptadas a la pantalla de la máquina en función del tamaño de la línea de lectura. A pesar de esta adaptación, las proporciones internas de las imágenes se mantienen y son tenidas en cuenta por el *caliper* de la OCT.
- La medición debe hacerse de forma vertical a la pantalla, independientemente de que la imagen se presente inclinada o curva. La medición en diagonal siguiendo la inclinación o curvatura de la imagen produce una sobrevaloración de los resultados.
- El DIMESCO ofrece una aproximación relativamente buena y sin diferencias estadísticamente significativas para el cálculo de los espesores del área y el cubo coroideo a nivel macular, comparada con los datos obtenidos mediante la segmentación manual de la coroides. Por tanto, con el estudio de los puntos de espesor podemos obtener resultados extrapolables al área estudiada, siendo los datos representativos del conjunto.
- Para realizar el cálculo del grosor promedio de los anillos coroideos (central, interno y externo) el patrón por superficie 1-2-4 expuesto en el EVI III, es el que presenta menor diferencia con respecto al patrón de referencia. Por lo tanto, se propone esta opción como la más eficiente y válida para el cálculo, no solo del grosor promedio de los anillos coroideos, sino también del área corioidea.
- Si bien es cierto que la aplicación del DIMESCO conlleva un coste de tiempo y esfuerzo, no debemos olvidar que, salvo por el cálculo automático de los datos, la segmentación manual de la coroides también requiere de ese mismo tiempo y esfuerzo por parte del operador.
- Las cuatro líneas de adquisición de alta calidad que componen el diagrama permiten no solo el estudio cuantitativo de la coroides, sino también el estudio cualitativo de la retina.

Como conclusión final de este trabajo solo nos queda recordar que el DIMESCO ha demostrado validez y suficiencia para representar el área estudiada, permitiendo calcular:

- Grosor promedio de los anillos de la cartilla ETDRS (central, interno y externo).
- Grosor promedio del área corioidea.
- Grosor promedio del cubo coroideo.

Por último, recordar que los resultados y conclusiones de este EVI están basados en un aparato y modelo concreto de OCT, sin tener constancia de su posible aplicación en otras máquinas. La metodología resultante para medir el EC es la aplicada en la citada tesis doctoral.