



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Raquel
Mansilla Cuñarro

Tesis doctoral

ANÁLISIS DEL VALOR
PRONÓSTICO ANÁTOMO-
FUNCIONAL DE LA PRESENCIA
DE CAPAS FOVEALES INTERNAS
ECTÓPICAS EN LA CIRUGÍA DE
MEMBRANAS EPIRETINIANAS
IDIOPÁTICAS

Santiago de Compostela, 2023

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DEL VALOR
PRONÓSTICO ANÁTOMO-
FUNCIONAL DE LA PRESENCIA
DE CAPAS FOVEALES INTERNAS
ECTÓPICAS EN LA CIRUGÍA DE
MEMBRANAS EPIRRETINIANAS
IDIOPÁTICAS**

Autor

Raquel Mansilla Cuñarro

Directores: María José Blanco Teijeiro y Manuel Francisco Bande Rodríguez

Tutora: María José Blanco Teijeiro

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

SANTIAGO DE COMPOSTELA

“Nada en la vida es para ser temido, es solo para ser comprendido.
Ahora es el momento de entender más,
de modo que podamos temer menos”
Marie Curie

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a María José Blanco por su confianza en mi trabajo durante este largo proceso. Su perseverancia y buen hacer han sido, desde que la conozco, un ejemplo no solo para la elaboración de esta tesis doctoral, sino en todos los ámbitos de mi vida profesional.

Muchas gracias a Manuel Bande por su apoyo y dedicación. Sin su orientación no me hubiese sentido capacitada para culminar este proyecto. Manu, tu generosidad no tiene límites. Gracias.

Quiero dar las gracias a todos los compañeros que han participado de algún modo en este trabajo. Mi agradecimiento también a los pacientes que han colaborado en este estudio. Nuestra labor es para ellos.

Gracias a mis padres y a mi hermana que creen más en mí que yo misma. Su apoyo incondicional me ha impulsado para alcanzar todas mis metas.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La membrana epirretiniana (MER) es una patología relativamente frecuente que, en ocasiones, se acompaña de síntomas que merman de manera importante la calidad de visión y, por consiguiente, la calidad de vida del paciente. La vitrectomía pars plana (VPP) con pelado de la MER es el tratamiento estándar. Aunque se trata de una técnica segura, no está exenta de riesgos. A veces, aun con mejoras anatómicas, después de la intervención no se logran resultados funcionales satisfactorios. Por ello, la identificación de biomarcadores fiables es crucial para, en función de su valor pronóstico, mejorar los criterios de indicación quirúrgica y optimizar los resultados. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es la técnica de imagen de referencia para la evaluación pre y posoperatoria de los ojos con esta patología. En los últimos años se han intentado identificar en estas imágenes los cambios anatómicos que podrían correlacionarse con el pronóstico visual después de la cirugía, con conclusiones variables. Recientemente se ha observado que la presencia de capas internas ectópicas a nivel de la fovea (EIFL) podría ser un factor pronóstico significativo para las MER. Este hallazgo ha llevado a la propuesta de un nuevo sistema de clasificación que tendría implicaciones clínicas como herramienta para mejorar las indicaciones terapéuticas y, por consiguiente, los resultados funcionales posquirúrgicos.

OBJETIVOS:

1. Reclasificar, según el nuevo esquema de clasificación basado en la presencia de EIFL, a todos los pacientes incluidos en el estudio, mediante las imágenes de OCT previamente adquiridas.
2. Evaluar el valor pronóstico de la nueva clasificación de MER idiopática.
3. Determinar la correlación entre la mejor agudeza visual corregida (MAVC) basal con los cambios en la microestructura macular inducidos por la MER, identificados en las imágenes de OCT previas a la cirugía.
4. Determinar la correlación entre la MAVC después de la cirugía con los cambios anatómicos posoperatorios reconocidos en las imágenes de OCT.
5. Determinar la influencia que los distintos biomarcadores reconocidos mediante OCT antes de la cirugía tienen sobre el resultado anatómico posquirúrgico.
6. Determinar la influencia que los distintos biomarcadores reconocidos mediante OCT antes de la cirugía tienen sobre la MAVC final.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron 342 ojos diagnosticados de MER idiopática a los que se les realizó VPP con pelado de MER y membrana limitante interna con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se recogieron los datos de MAVC y se examinaron las imágenes de OCT antes y después de la cirugía. Se analizó la asociación entre diferentes parámetros anatómicos identificados en la OCT con la MAVC pre y posquirúrgica.

RESULTADOS:

Se evidenció una disminución de la MAVC a medida que avanzaba la enfermedad, con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos estadios según la clasificación basada en la presencia de EIFL ($p<0,001$).

En situación basal, las variables anatómicas al examen por OCT que, según el análisis multivariante, influyen de manera significativa en la MAVC son el estadio al que pertenecen las MER ($p=0,024$) y el grosor de las EIFL ($p=0,026$).

Después de la intervención, se observó una mejoría significativa de la MAVC para todos los estadios de la enfermedad, aunque al final del seguimiento los mejores resultados se observaron en los estadios más tempranos ($p=0,001$).

A los 12 meses después de la cirugía, el 16% de los ojos que al inicio pertenecían al estadio 2 regresaron a estadio 1. En el grupo de pacientes que iniciaron el estudio en estadio 3, solo el 0,5% alcanzaron el estadio 1 y el 9,8% pasó a estadio 2. De los pacientes de estadio inicial 4, el 96,6% regresaron a estadio 3 mientras que el resto permanecieron en el estadio 4.

Aquellos pacientes cuyos ojos mostraron una mejora en su estadio al final del seguimiento, experimentaron una mayor recuperación de la MAVC, en comparación con aquellos cuyo estadio se mantuvo igual o empeoró ($p=0,003$).

Los factores anatómicos que tras la intervención mostraron correlación con la MAVC en el análisis multivariante fueron la presencia de edema macular (EM) ($p=0,003$) y el grado de desorganización de capas internas de la retina (DRIL) ($p<0,001$).

Los factores anatómicos cuya presencia en situación basal limitó tanto la mejora de MAVC a lo largo del seguimiento como la MAVC final fueron la presencia de EM y la disrupción de la banda elipsoide (EZ) ($p<0,05$). Además, se observó una influencia significativa de la MAVC inicial sobre la MAVC final ($p<0,001$).

CONCLUSIONES:

La clasificación de las MER en base a la presencia de EIFL supone un método eficaz para evaluar la gravedad de la enfermedad antes de la cirugía. Todos los estadios tienen un potencial de mejora significativo y podrían beneficiarse del tratamiento, aunque los mejores resultados funcionales los alcanzan los ojos que en situación basal pertenecen a un estadio más temprano. La presencia de EM y la disrupción de la banda EZ suponen una limitación en la recuperación visual después de la cirugía.

Palabras clave: membrana epirretiniana, capas internas ectópicas foveales, vitrectomía pars plana, tomografía de coherencia óptica, biomarcadores.

RESUMO

INTRODUCCIÓN:

A membrana epirretiniana (MER) é una patoloxía relativamente frecuente que, en ocasións, se acompaña de síntomas que minguan de xeito importante a calidade de visión e, por conseguinte, a calidade de vida do paciente. A vitrectomía pars plana (VPP) con pelado da MER é o tratamento estándar. Aínda que se trata dunha técnica segura, non está exenta de riscos. Ás veces, alcázanse melloras anatómicas despois da intervención que non se acompañan de resultados funcionais satisfactorios. Por isto, a identificación de biomarcadores fiables é crucial para, en función do seu valor prognóstico, mellorar os criterios de indicación cirúrxica e optimizar os resultados. A tomografía de coherencia óptica (OCT) é a técnica de imaxe de referencia para a avaliación pre e poscirúrxica dos ollos con esta patoloxía. Nos últimos anos, identificáronse nestas imaxes os cambios anatómicos que poderían correlacionarse co prognóstico visual despois da cirurxía, con conclusións variables. Recentemente, observouse que a presenza de capas internas ectópicas a nivel da fóvea (EIFL) podería ser un factor prognóstico significativo para as MER. Este achado conduciu a proposta dun novo sistema de clasificación que tería implicacións clínicas como ferramenta para mellorar as indicacións terapéuticas e, en consecuencia, os resultados funcionais poscirúrxicos.

OBJECTIVOS:

1. Reclasificar, segundo o novo esquema de clasificación baseado na presenza de EIFL, a todos os pacientes incluídos no estudo, baseándose nas imaxes de OCT previamente adquiridas.
2. Avaliar o valor prognóstico da nova clasificación de MER idiopática.
3. Determinar a correlación entre a mellor agudeza visual corrixida (MAVC) basal cos cambios na microestrutura macular inducidos pola MER, identificados nas imaxes de OCT, previas á cirurxía.
4. Determinar a correlación entre a MAVC despois da cirurxía cos cambios anatómicos postoperatorios recoñecidos nas imaxes de OCT.
5. Determinar a influencia que os distintos biomarcadores observados nas imaxes de OCT antes da cirurxía teñen sobre o resultado anatómico posquirúrxico.
6. Determinar a influencia que os distintos biomarcadores recoñecidos nas imaxes de OCT antes da cirurxía teñen sobre a MAVC final.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Estudo retrospectivo no que se incluíron 342 ollos diagnosticados de MER idiopática aos que se lle realizou VPP con pelado de MER e membrana limitante interna cun seguimento mínimo de 12 meses. Recolléronse os datos da MAVC e examináronse as imaxes de OCT antes e despois da cirurxía. Analizouse a asociación entre diferentes parámetros anatómicos identificados na OCT coa MAVC pre e poscirúrxica.

RESULTADOS:

Evidenciouse unha diminución da MAVC a medida que avanzaba a enfermidade, con diferenzas estatisticamente significativas entre os distintos estadios segundo a clasificación baseada na presenza de EIFL ($p<0,001$).

En situación basal, as variables anatómicas ao exame por OCT que, segundo a análise multivariante, inflúen significativamente na MAVC son os estadios aos que pertencen as MER ($p=0,024$) e o grosor das EIFL ($p=0,026$).

Despois da intervención, observouse unha mellora significativa da MAVC para todos os estadios da enfermidade, aínda que ao final do seguimento os mellores resultados observáronse nos estadios máis iniciais ($p=0,001$).

Aos 12 meses despois da cirurxía, o 16% dos ollos que ao inicio pertencían ao estadio 2 regresaron a estadio 1. No grupo de pacientes que iniciaron o estudo en estadio 3, só o 0,5% alcanzaron o estadio 1 e o 9,8% pasou a estadio 2. Dos pacientes de estadio inicial 4, o 96,6% regresaron a estadio 3 mentres que o resto permaneceron no estadio 4.

Aqueles pacientes cuxos ollos mostraron unha mellora no seu estadio ao final do seguimento, experimentaron unha maior recuperación da MAVC, en comparación con aqueles cuxo estadio se mantivo igual o empeorou ($p=0,003$).

Os factores anatómicos que tras a intervención mostraron correlación coa MAVC na análise multivariante foron a presenza de edema macular (EM) ($p=0,003$) e o grao de desorganización de capas internas da retina (DRIL) ($p<0,001$).

Os factores anatómicos que presentes en situación basal limitaron tanto a mellora de MAVC ao longo do seguimento como a MAVC final foron a presenza de EM e a disrupción da banda elipsoide (EZ) ($p<0,05$). Ademais, observouse unha influencia significativa da MAVC inicial sobre a MAVC final ($p<0,001$).

CONCLUSIÓNS:

A clasificación das MER en base á presenza de EIFL supón un método eficaz para avaliar a gravidade da enfermidade antes da cirurxía. Todos os estadios teñen un potencial de mellora significativo e poderían beneficiarse do tratamento, aínda que os mellores resultados funcionais alcázanos os ollos que en situación basal pertencen a un estadio máis leve. A presenza de EM e a disrupción da banda EZ supoñen unha limitación na recuperación visual despois da cirurxía.

Palabras chave: membrana epirretiniana, capas internas ectópicas foveais, vitrectomía pars plana, tomografía de coherencia óptica, biomarcadores.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Epiretinal membrane is a relatively common pathology which, sometimes is accompanied by symptoms that significantly reduce the quality of vision and, consequently, the patient's quality of life. Pars plana vitrectomy with membrane peeling is the standard treatment. Although it is a safe technique, it is not without risks. Sometimes, even with anatomical improvements, satisfactory functional results are not achieved after the intervention. Therefore, the identification of reliable biomarkers is crucial to, based on their prognostic value, improve surgical indication criteria, and optimize results. Optical coherence tomography (OCT) is the reference imaging technique for the pre- and postoperative evaluation of eyes with this pathology. In recent years, attempts have been made to identify in these images the anatomical changes that could correlate with the visual prognosis after surgery, with variable conclusions. It has recently been observed that the presence of ectopic inner foveal layer (EIFL) could be a significant prognostic factor for epiretinal membranes. This finding has led to the proposal of a new classification system that would have clinical implications as a tool to improve therapeutic indications and, consequently, postsurgical functional results.

PURPOSE:

1. To reclassify, according to the new classification scheme based on the presence of EIFL, all patients included in the study, based on the previously acquired OCT images.
2. To evaluate the prognostic value of the new classification of idiopathic epiretinal membrane.
3. To determine the correlation between baseline best-corrected visual acuity (BCVA) with changes in macular microstructure induced by epiretinal membrane, identified in pre-surgery OCT images.
4. To determine the correlation between BCVA after surgery with postoperative anatomical changes recognized on OCT images.
5. To determine the influence that the different biomarkers recognized by OCT before surgery have on the post-surgical anatomical result.
6. To determine the influence that the different biomarkers recognized by OCT before surgery have on the final BCVA.

MATERIAL AND METHODS:

Retrospective study that included 342 eyes diagnosed with idiopathic epiretinal membrane that underwent PPV with MER peeling and internal limiting membrane with a minimum follow-up of 12 months. BCVA data was collected, and OCT images were examined before and after surgery. The association between different anatomical parameters identified on OCT with pre- and post-surgical BCVA was analyzed.

RESULTS:

A decrease in BCVA was evident as the disease progressed, with statistically significant differences between the different stages according to the classification based on the presence of EIFL ($p<0.001$).

At baseline, the anatomical variables in the OCT examination which, according to the multivariate analysis, significantly influence BCVA are the epiretinal membrane stage ($p=0.024$) and the thickness of the EIFL ($p=0.026$).

After the intervention, a significant improvement in BCVA was observed for all stages of the disease, although at the end of follow-up the best results were observed in the earliest stages ($p=0.001$).

12 months after surgery, 16% of the eyes that initially belonged to stage 2 returned to stage 1. In the group of patients who began the study in stage 3, only 0.5% reached stage 1 and 9.8% went to stage 2. Of the patients with initial stage 4, 96.6% returned to stage 3 while the rest remained in stage 4.

Those patients whose eyes showed an improvement in their stage at the end of follow-up experienced greater BCVA, compared to those whose stage remained the same or worsened ($p=0.003$).

The anatomical factors that after the intervention showed a correlation with BCVA in the multivariate analysis were the presence of macular edema (ME) ($p=0.003$) and the degree of disorganization of retinal inner layers (DRIL) ($p<0.001$).

The anatomical factors whose presence at baseline limited both the improvement in BCVA throughout follow-up and the final BCVA were the presence of MO and the disruption of the ellipsoid zone (EZ) ($p<0.05$). Furthermore, a significant influence of the initial BCVA on the final BCVA was observed ($p<0.001$).

CONCLUSIONS:

The classification of epiretinal membrane based on the presence of EIFL is an effective method to evaluate the severity of the disease before surgery. All stages have significant potential for improvement and could benefit from treatment, although the best functional results are achieved in eyes that at baseline belong to an earlier stage. The presence of MO and disruption of the EZ band represent a limitation in visual recovery after surgery.

Keywords: epiretinal membrane, ectopic inner foveal layer, pars plana vitrectomy, optical coherence tomography, biomarkers.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA MEMBRANA EPIRETINIANA	3
1.2 FACTORES DE RIESGO.....	6
1.3 ETIOLOGÍA	7
1.4 HISTOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA	8
1.4.1 Componentes extracelulares.....	8
1.4.2 Componentes celulares.....	8
1.4.2.1 Células gliales.....	8
1.4.2.2 Hialocitos.....	9
1.4.2.3 Células de EPR	9
1.4.2.4 Macrófagos	9
1.4.2.5 Miofibroblastos.....	9
1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	12
1.6 DIAGNÓSTICO	15
1.6.1 Exploración	15
1.6.2 Pruebas complementarias.....	15
1.6.2.1 OCT	15
1.6.2.2 Angiografía fluoresceínica	22
1.6.2.3 Tomografía de coherencia óptica-angiografía.....	23
1.6.2.4 Autofluorescencia.....	24
1.6.2.5 Microperimetría.....	25
1.6.2.6 Electrorretinografía.....	25
1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	26
1.7.1 Síndrome de tracción vítreo-macular	26
1.7.2 Edema macular cistoide	26
1.8 CLASIFICACIÓN	26
1.8.1 Clasificación de Gass (241).....	26

1.8.2 Clasificación de Klein (5).....	27
1.8.3 Clasificación de Takashi (244).....	27
1.8.4 Clasificación de Watanabe (108).....	27
1.8.5 Clasificación de Hwang (245)	28
1.8.6 Clasificación de Govetto (212).....	28
1.9 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD	28
1.10 TRATAMIENTO.....	31
1.10.1 Observación	31
1.10.2 Cirugía	31
1.10.2.1 Técnica	31
1.10.2.2 Complicaciones.....	35
1.10.2.3 Resultados	37
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	43
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	43
2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	43
2.3 OBJETIVOS.....	43
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1 PACIENTES.....	45
3.2 MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
3.2.1 Exploración oftalmológica.....	45
3.2.1.1 Determinación de la MAVC	45
3.2.1.2 Biomicroscopia del segmento anterior.....	45
3.2.1.3 Funduscopia indirecta	46
3.2.1.4 OCT.....	46
3.2.2 Técnica quirúrgica	49
3.2.3 Recogida de datos	50
3.2.4 Análisis estadístico	51
3.2.5 Consideraciones éticas.....	51
4. RESULTADOS.....	53
4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA	53
4.1.1 Sexo y edad.....	53
4.1.2 MAVC en situación inicial	54
4.1.3 Características anatómicas pretratamiento	54

4.1.4 Tipo de intervención realizada	57
4.2 ESTUDIO ANALÍTICO.....	58
4.2.1 MAVC y características anatómicas en situación basal en función del estadio.....	58
4.2.1.1 MAVC basal	58
4.2.1.2 Grosos maculares basales	58
4.2.1.3 Presencia de signos anatómicos específicos antes de la cirugía.....	60
4.2.2 Efecto de las características anatómicas en la MAVC en situación basal	61
4.2.2.1 Grosos medidos en la fovea.....	61
4.2.2.2 Otras características anatómicas	63
4.2.3 Evolución de la MAVC durante el seguimiento	64
4.2.3.1 Evolución de la MAVC media	64
4.2.3.2 Evolución de la MAVC en función de su estadio	65
4.2.4 Evolución de los parámetros anatómicos durante el seguimiento.....	67
4.2.4.1 Estadio	67
4.2.4.2 Grosos medios a nivel de la fovea.....	68
4.2.4.3 Evolución del GFC en función del estadio.....	70
4.2.4.4 Otras variables anatómicas	72
4.2.5 Efecto de las características anatómicas en el estado inicial sobre las modificaciones observadas en la MAVC después de la cirugía.....	74
4.2.6 Efecto de las características iniciales sobre la MAVC registrada 12 meses después de la cirugía	75
4.2.7 Influencia de las variables anatómicas registradas a los 12 meses en la MAVC final	78
5. DISCUSIÓN	81
5.1 ASPECTOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA	83
5.2 RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO Y LA PRESENCIA DE EIFL CON LA MAVC INICIAL	85
5.3 RELACIÓN ENTRE LOS GROSOS REGISTRADOS A NIVEL MACULAR CON LA MAVC INICIAL	87
5.4 PRESENCIA DE DETERMINADAS VARIABLES ANATÓMICAS COMO MARCADORES DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ANTES DE LA CIRUGÍA	89
5.5 EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANATÓMICOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA	94
5.6 EVOLUCIÓN DE LA MAVC DESPUÉS DE LA CIRUGÍA.....	98
5.7 INFLUENCIA DE FACTORES FUNCIONALES Y ANATÓMICOS EN LA MAVC FINAL	98
5.8 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO	103
5.9 APLICACIONES PRÁCTICAS	103

6. CONCLUSIONES.....	105
7. BIBLIOGRAFÍA.....	107
ANEXOS	145
ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	146
ANEXO 2: CONFLICTO DE INTERÉS	148
ANEXO 3: AUTORIZACIONES PARA USO DE IMÁGENES	149

LISTA DE ABREVIATURAS

AGF	Angiografía fluoresceínica
AML	Agujero macular lamelar
AV	Agudeza visual
CCG	Capa de células ganglionares
CCGIPL	Complejo de capa de células ganglionares-capa plexiforme interna
DR	Desprendimiento de retina
DRIL	Desorganización de capas internas de la retina
DV	Densidad vascular
DVP	Desprendimiento de vítreo posterior
EIPL	Capas internas ectópicas a nivel de la fovea
EM	Edema macular
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
ERG	Electrorretinograma
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EZ	Zona elipsoide
GFC	Grosor foveal central
GMC	Grosor macular central
INL	Capa nuclear interna
IPL	Capa plexiforme interna
IZ	Zona de interdigitación
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
MER	Membrana epirretiniana
MLE	Membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna
MZ	Zona mioide

NEI VFQ-25 National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire

NFL Capa de fibras nerviosas de la retina

OCT Tomografía de coherencia óptica

OCT-A Tomografía de coherencia óptica-angiografía

ONL Capa nuclear externa y de fibras de Henle

OPL Capa plexiforme externa

PCP Plexo capilar profundo

PCS Plexo capilar superficial

PROS Segmentos externos de los fotorreceptores

SAC Sine Amsler Charts

SD-OCT Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

STVM Síndrome de tracción vítreomacular

TD-OCT Tomografía de coherencia óptica de dominio temporal

TGF- β Factor de crecimiento transformador beta

VM Volumen macular

VMC Volumen macular central

VPP Vitrectomía pars plana

ZAF Zona avascular foveal

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA MEMBRANA EPIRETINIANA

Las membranas epirretinianas (MER) son proliferaciones fibrocelulares que se forman en la interfase vítreo-retiniana, sobre la membrana limitante interna de la retina (MLI) (1). En 1865, Iwanoff describe por primera vez la proliferación anormal de tejido celular sobre la superficie interna de la retina (2). Al inicio se puede manifestar como una capa traslúcida de tejido avascular, que se detecta como un aumento del reflejo luminoso de las capas internas de la mácula a la exploración del fondo de ojo, progresando a una membrana más gruesa con capacidad contráctil, que se asocia a alteración de la arquitectura macular. Se han usado variedad de nombres para referirse a esta patología dependiendo de la fase en la que se encuentre: maculopatía en celofán, para los estadios más tempranos, y fibrosis prerretiniana, fibrosis o gliosis epirretiniana o pliegue macular, entre otros, para los casos más avanzados.

Existen numerosos estudios que han mostrado un rango amplio en lo que a prevalencia de MER se refiere, variando entre 1% al 69,9% (1,3). Esta variabilidad puede estar en relación con la variedad en el diseño de estos, en la población estudiada o en los métodos de detección de MER, lo que dificulta la comparación entre ellos. Tradicionalmente se han utilizado retinografías en color para su diagnóstico. Sin embargo, se ha estimado que la evaluación a través de fotografía de fondo de ojo puede infraestimar la prevalencia de MER en un 15% con respecto al estudio por tomografía de coherencia óptica (OCT) (4).

Dos de los primeros grandes estudios poblacionales de MER, el Beaver Dam Eye Study (5) y el Blue Mountains Eye Study (6) demostraron a través de retinografías una prevalencia de 11,8% y 7% respectivamente, siendo bilaterales entre el 19,5% y el 31% de los casos (5,6). La población del Beaver Dam Study, tras un seguimiento de 20 años, fue examinada de nuevo utilizando la OCT para diagnóstico de MER, hallándose una prevalencia de 34,1% (7).

La prevalencia de MER varía considerablemente en diferentes poblaciones. Un estudio realizado en una población multiétnica de Estados Unidos con edades entre los 48 y los 84 años, reveló una mayor prevalencia de MER en asiáticos, con un 39% en la población de origen chino, mientras que en hispanos fue del 29,3%, en blancos del 27,5% y en negros del 26,2% (8). Sin embargo, en otros estudios realizados en población china, se encontraron prevalencias mucho más bajas, como el Beijing Eye Study con un 2,2% (9) y el Handan Eye Study con un 3,4% (4).

El Melbourne Collaborative Cohort Study, que incluyó a 21.241 ojos de pacientes entre 48 y 86 años, encontró una prevalencia de MER del 8,86%. En este estudio, se observó que la detección de MER fue dos veces mayor en individuos originarios del sur de Europa en comparación con los del norte de Europa (10).

El Singapore Malay Eye Study investigó la población malasia en Singapur y comparó los resultados con los del Blue Mountain Study, encontrando una prevalencia del 7,9% en la primera, mayor que en los caucásicos (11). Por otro lado, el Los Angeles Latino Eye Study detectó MER en un 18,5% de personas mayores de 40 años de origen latino (12).

En población japonesa, la prevalencia fue del 4% en el Hisayama Study (13) y del 5,44% en el Funagata Study (14).

En España, un estudio realizado por Contreras y colaboradores en 2008 evaluó por OCT ojos derivados para cirugía de catarata, encontrando la presencia de MER en un 15,6% de los casos (15).

Es importante destacar que la discrepancia de prevalencias entre poblaciones de diferentes orígenes no se puede atribuir únicamente a diferencias raciales. La variabilidad en el diseño de los estudios, en las características de la muestra incluida, así como en los diferentes métodos de recogida de imágenes y en la definición de casos, son factores que podrían influir en los resultados. Además, se ha especulado con que la diferente pigmentación del fondo de ojo puede condicionar la capacidad de detección de MER en retinografías (16).

Un metaanálisis realizado por Xiao y colaboradores, que incluyó 49.697 individuos de 13 estudios procedentes de diferentes países, calculó una prevalencia general para MER del 9,1% (17).

En la tabla 1 se recogen los resultados de los grandes estudios poblacionales citados.

Estudio	Año(s)	País (tipo de población)	Método diagnóstico	Población en riesgo (número de individuos)	Rango de edad (años)	Prevalencia (%)	Prevalencia estandarizada por edad (%)
BDES (5)	1988-1990	USA	Retinografía (30°, estereoscópica, analógica)	4802	43-84	11,8	6,4 (5,8-7,1)
BMES (6)	1992-1993	Australia	Retinografía (30°, estereoscópica, analógica)	3490	≥49	7	5,5 (4,8-6,2)
BDES-2 (7)	2008-2010	USA	SD-OCT	1540	63-102	34,1	No disponible
MESA (8)	2002-2004	USA (población multiétnica)	Retinografía (45°, no estereoscópica, digital)	5960	45-84	28,1	24,5 (23,4-25,6)
BES (9)	2001	China	Retinografía (45°, no estereoscópica, digital)	4378	≥40	2,2	No disponible
HES (4)	2006-2007	China	Retinografía (45°, no estereoscópica, digital) +TD-OCT	6565	≥40	3,4	3,5 (2,9-4)
MCCS (10)	2003-2007	Australia	Retinografía (45°, no estereoscópica, digital)	21241	48-86	8,86	No disponible
SMES (11)	2004-2006	Singapur (población malaya)	Retinografía (45°, no estereoscópica, digital)	3265	40-80	11,8	9,3(8,3-10,2)
LALES (12)	2000-2003	USA (población latina)	Retinografía (30°, estereoscópica, analógica)	5982	≥40	18,5	19 (18-20)
Hisayama (13)	1998	Japón	Retinografía (45°, no estereoscópica, analógica)	1765	≥40	4	2,8 (2,1-3,5)
Funagata (14)	2000-2002	Japón	Retinografía (45°, no estereoscópica, analógica)	1543	≥35	5,4	3,7 (2,8-4,6)
Contreras (15)	2005	España	TD-OCT	45	29-88	15,6	No disponible

Tabla 1. Resumen de los resultados de los estudios poblacionales para la prevalencia de MER.TD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio temporal. SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Elaboración propia.

En cuanto a la incidencia de la MER, el Blue Mountain Eye Study detectó su aparición de después de 5 años en un 5,3% de los participantes, así como una progresión de la enfermedad en un 9,3% (18). Además, se observó que el 13,5% de los pacientes que ya tenían MER al inicio del estudio desarrollaron la enfermedad en el segundo ojo después de 5 años. Por otro lado, el estudio de Bae y colaboradores reveló que después de 5 años, la incidencia de MER idiopática fue del 3,8% en una población coreana mayor de 50 años, con una bilateralidad del 7,3% (19). En el Beijing Eye Study, se observó una incidencia de MER a los 10 años del 8,4%, afectando a ambos ojos en el 24% de los casos (20).

1.2 FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de MER aumenta con la edad, que es el factor de riesgo que ha mostrado mayor consistencia (11,16,17,21). Aunque se han descrito casos de MER en pacientes menores de 40 años (22,23), la mayoría la presentan con edad superior a los 50 años, con un pico de prevalencia en la séptima década de la vida (5,6). En el Blue Mountain Study, se observó que la incidencia fue del 3,7% en participantes menores de 60 años de edad, del 6,6% en aquellos con edades entre 60 y 69 años, del 6,1% en personas de 70 a 79 años, y del 1,1% en aquellos de 80 años o más (18).

El desprendimiento de vítreo posterior (DVP) también parece ser un factor importante para el desarrollo de MER, ya que se encuentra presente en un rango del 62-95% de todos los casos (24-29). Una de las teorías de la patogénesis de la membrana implica la formación de microrroturas que se formarían en la MLI tras el DVP, lo cual permitiría el acceso de células gliales a la superficie retiniana, donde proliferarían (1).

La asociación de cirugía de catarata con una mayor prevalencia de MER está ampliamente reconocida (3,6,8,12,16,18,21,30). Se ha hipotetizado acerca de las causas de esta relación. Por una parte, se dice que la calidad de la imagen en ojos con catarata podría limitar la detección de MER. Por otra parte, el DVP secundario a la propia cirugía podría aumentar la incidencia de MER en ojos pseudofáquicos. Fong y colaboradores realizaron un estudio en población australiana para detectar la incidencia de MER tras facoemulsificación, detectándose a los 3 años en un 11,2% de los ojos que al mes de la cirugía no presentaban la enfermedad (31). Además, al comparar sus resultados con los de la muestra de Blue Mountain Eye Study (18), encontraron una incidencia significativamente mayor en los operados de catarata para todos los grupos de edad.

No parece existir una relación clara con el sexo. Hay trabajos en los que no se han detectado diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres (4,12,18,20). Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado una mayor tendencia a MER en el sexo femenino (6,11,32), destacando el metaanálisis publicado por Xiao y colaboradores, que incluye 49.697 individuos procedentes de 13 estudios, en el que se observó un aumento de riesgo en mujeres (17).

En el Visual Impairment Project (30) se halló relación significativa entre miopía y MER, observación que otros estudios han corroborado (4,32,33). Sin embargo, esta asociación no está clara ya que otros trabajos han encontrado mayor riesgo de MER entre los hipermétropes (6,9,11). La posible relación entre MER y miopía se ha atribuido a la mayor frecuencia y más temprana aparición de DVP en ojos miopes (34,35).

Otros factores de riesgo cuya relación no está claramente demostrada por la heterogeneidad en los resultados entre diferentes trabajos son hipertensión, diabetes sin retinopatía, ingesta de alcohol, degeneración macular asociada a la edad temprana, índice de masa corporal o hiperlipidemia (17).

1.3 ETIOLOGÍA

Aunque similares en su apariencia y presentación, las MER se han diferenciado clásicamente según su etiología en dos categorías: primarias o idiopáticas y secundarias. Se consideran secundarias cuando se asocian a otras afecciones oculares tales como traumatismos, cirugías, tumores o diferentes tipos de enfermedades inflamatorias o vasculares. Cuando se presentan en ojos sanos, sin ninguna otra situación desencadenante salvo la presencia de DVP, son clasificadas como idiopáticas (Tabla 2).

La mayoría de las MER son primarias, representando más de 60% del total (12,30,36). Sin embargo, en el caso de la población pediátrica, la mayor parte son secundarias, relacionándose con antecedente de traumatismo en más de un tercio de los casos (37).

En general, los pacientes con MER secundarias tienen mayor grosor macular central, menor agudeza visual (AV) y se acompañan con mayor frecuencia de edema macular (EM) (38).

A. IDIOPÁTICAS
B. SECUNDARIAS
▪ Iatrogénicas
Cirugía de catarata
Vitrectomía
Retinopexia (láser o crioterapia)
▪ Enfermedad vascular retiniana
Retinopatía diabética
Oclusión vascular retiniana
Enfermedad de Coats
Telangiectasias
Macroaneurismas
Retinopatía de células falciformes
Retinopatía por radiación
▪ Uveítis
▪ Roturas retinianas o desprendimientos
▪ Miopía magna
▪ Traumatismo
▪ Tumores intraoculares
Tumores vasoproliferativos
Melanoma de coroides
Hamartoma combinado de la retina y epitelio pigmentario retiniano
Hamartoma astrocítico de la retina
▪ Degeneración macular asociada a la edad
▪ Distrofias retinianas
▪ Neurofibromatosis tipo 2

Tabla 2. Tipos de MER según su etiología. Elaboración propia.

1.4 HISTOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Los primeros estudios acerca de la composición de las MER fueron llevados por Foos en la década de 1970 (1,39). Generalmente constan de dos capas: la más externa, situada inmediatamente sobre la MLI, formada por componentes de matriz extracelular y fragmentos de MLI y la más interna que contiene elementos celulares (40,41).

1.4.1 Componentes extracelulares

La matriz extracelular de las MER consiste principalmente en fibrillas de colágeno, además de laminina y fibronectina y es la estructura sobre la que se adhieren y proliferan los elementos celulares. Se ha observado que este colágeno proviene tanto del naturalmente presente en la unión vitreoretiniana como de la producción “de novo” llevada a cabo por las células que componen las MER (41). Ambos tipos difieren en el tamaño y disposición de sus fibras, siendo más pequeñas y con un patrón más regular las propias de la unión vitreoretiniana (41–43). Mediante inmunohistoquímica se han reconocido colágenos tipo I, II, III, IV y VI (41,44) y su proporción variaría en función del tipo de membrana, pudiendo reflejar el momento evolutivo en el que se encuentran. Así, por ejemplo, los colágenos tipo I, II y III se encuentran más abundantemente en aquellas MER más avanzadas, con mayor capacidad contráctil. Estos tipos de colágeno no los producen naturalmente las células gliales retinianas, sí lo hacen células con fenotipo tipo miofibroblasto (41).

1.4.2 Componentes celulares

Los elementos celulares se organizan en una o varias capas. Se han identificado diferentes tipos de células: células gliales, hialocitos, células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), macrófagos, así como fibroblastos y miofibroblastos (45–50). El tipo predominante de célula varía entre estudios. Esto puede ser producto de los diferentes métodos de identificación celular empleados, pero también podría reflejar los diferentes factores etiológicos implicados en la formación de MER, su severidad o su tiempo de evolución.

1.4.2.1 Células gliales

Las células gliales presentes en las MER incluyen microglía, astrocitos y células de Müller.

La microglía estimularía la transformación de células epiteliales en miofibroblastos a través de la secreción de factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) (42,43). El TGF- β es un factor importante en el proceso de diferenciación a miofibroblastos y de fibrosis que se produce en la formación de MER (51). La propia actividad contráctil de las MER, a través del estrés mecánico que genera en la matriz extracelular, supone un estímulo para la liberación de TGF- β , contribuyendo al aumento de sus niveles y perpetuando así la actividad miofibroblástica (52). Los atrociitos retinianos y las células de Müller estarían implicados en la producción de colágeno y otras moléculas presentes en las MER (51,53). Las células de Müller responden a los daños con gliosis reactiva y esta proliferación anormal es un factor principal en la formación de MER (54). Además, se ha observado la capacidad de astrocitos y células de Müller para expresar fenotipo tipo miofibroblastos (55–58) y se han identificado células con fenotipo mixto atrociito-miofibroblasto en la interfase vítreoretiniana de ojos con diferentes tipos de membranas (48,59,60).

1.4.2.2 Hialocitos

Los hialocitos son fagocitos mononucleares presentes en los 20-50 μm de córtex vítreo anterior a la MLI (61). Estas células tienen la capacidad de proliferar y transdiferenciarse en células tipo miofibroblasto, contribuyendo a la formación de tejido fibrótico y a la capacidad contráctil de las MER (62–66).

1.4.2.3 Células de EPR

Las células de EPR pueden alcanzar la superficie interna a través de roturas retinianas (67). Su presencia en las MER idiopáticas es controvertida: Smiddy y colaboradores observaron que constituían el tipo celular predominante en MER idiopáticas (47), sin embargo, otros autores no han corroborado este hallazgo y, en cambio, han demostrado una presencia predominante de otros tipos celulares, como células de origen glial e hialocitos (68,69). Las células de EPR están presentes en mayor proporción en MER secundarias a desprendimiento de retina (DR) o roturas retinianas.

1.4.2.4 Macrófagos

Los macrófagos son células fundamentales en la remodelación de la matriz extracelular y en la migración celular durante el proceso de cicatrización. Se sabe que secretan citoquinas y factores de crecimiento como TGF- β , factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1, factor de crecimiento de fibroblastos o factor de crecimiento derivado de plaquetas, que podrían participar en la transdiferenciación miofibroblástica durante la formación de MER (70).

1.4.2.5 Miofibroblastos

Los miofibroblastos presentes en las MER serían producto de la transdiferenciación de múltiples tipos celulares: células gliales retinianas, hialocitos o células de EPR (49,63,71–73). Los miofibroblastos participan en el proceso de curación de heridas a través de la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la secreción de actina alfa del músculo liso, fundamental en la contracción del tejido de granulación (74). La formación de MER se ha considerado un proceso de cicatrización aberrante. Con la activación de miofibroblastos se inicia la producción de colágeno y la secreción de actina alfa del músculo liso, cuya presencia es constante en las MER y le proporciona su capacidad contráctil (51).

La formación de MER sería, por tanto, un proceso de fibrosis, en el que diferentes estímulos, como inflamación, alteraciones metabólicas, isquemia o irritación crónica por fuerzas de tracción, estimularía el acúmulo de células capaces de secretar citoquinas profibróticas y factores de crecimiento, promoviendo la diferenciación de precursores celulares a miofibroblastos, responsables de la síntesis de colágeno y la contracción tisular (63,75). Cómo alcanzan estos precursores celulares la superficie interna de la retina sigue siendo tema de debate, con dos principales teorías:

En 1974 Foos propuso la teoría de que las células gliales de la retina llegan a su superficie interna a través de microdefectos en la MLI que se producían tras el DVP (39). Una vez allí proliferarían y migrarían a lo largo de la superficie retiniana. Esta teoría se apoya en la identificación de células con patrones compatibles con células gliales de la retina en las MER (1,39,76) y de proliferación celular en la proximidad de defectos de la MLI (77). Sin embargo, estos poros son un hallazgo poco frecuente, como demostró el análisis de MLI basado en inmunohistoquímica realizado por Gandorfer y colaboradores (78), por lo que no se ha podido aceptar esta explicación con carácter general.

La otra teoría se basa en el concepto de DVP anómalo. El DVP anómalo es aquel en el que el vítreo colapsa sin que se produzca la completa dehiscencia de la superficie de la retina, lo que se manifiesta como un DVP parcial o como la ruptura del córtex vítreo (vitreosquisis) permaneciendo parte adherido a la retina mientras la otra porción se separa (79). Los hialocitos del córtex que permanece sobre la MLI podrían ser activados, iniciando el proceso de proliferación y diferenciación a miofibroblastos (80). Estudios histológicos han apoyado este supuesto, demostrando la presencia de colágeno procedente del vítreo entre la retina y la membrana (81,82), así como vítreo entremezclado con las membranas premaculares (28,83). Gupta y colaboradores demostraron que la vitreosquisis estaba frecuentemente asociada a MER (84).

Sin embargo, en el estudio realizado por Chen y colaboradores, ninguno de los siete pacientes que presentaban MER tras DVP habían retenido córtex vítreo en la localización donde se desarrolló la membrana (85). Además, esta teoría no explica las MER en ojos sin DVP.

No existe, por tanto, consenso general acerca de cómo se inicia el proceso de formación de MER.

La figura 1 recoge un esquema resume las teorías de etiopatogenia de MER:

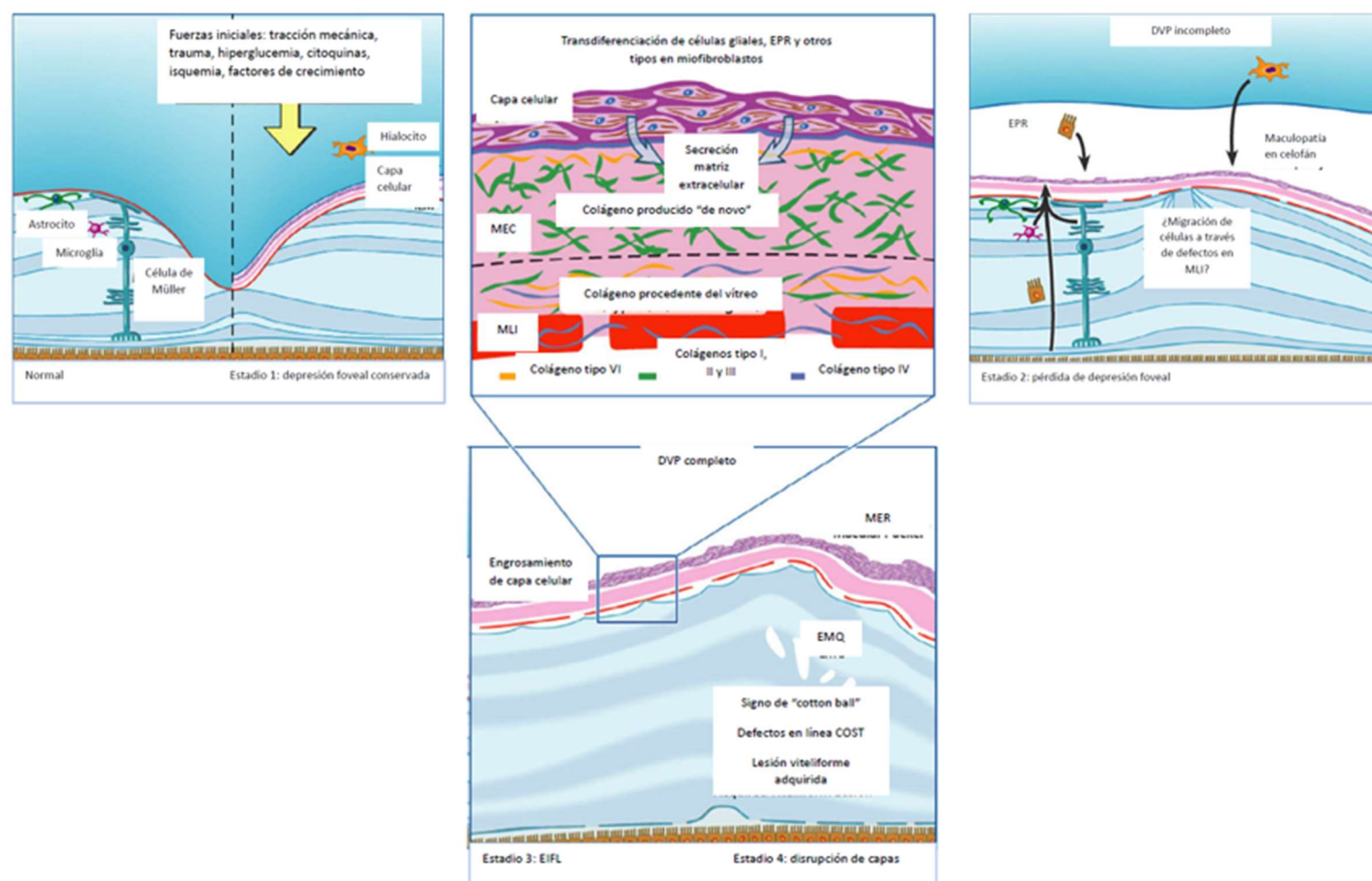


Figura 1. Esquema traducido del original de Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. Clin Experiment Ophthalmol. abril de 2021;49(3):289-308. <https://doi.org/10.1111/ceo.13914> con licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Reproducido y traducido con permiso (Anexo 3).

1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las MER pueden ser asintomáticas y las formas más tempranas a menudo se detectan como hallazgo incidental en una exploración oftalmológica rutinaria (6,8,18). El desarrollo de síntomas depende de la localización, el grado de engrosamiento macular, el grosor de la propia membrana o de la presencia de edema o de tracción vítreo-macular (1).

Las membranas más finas y transparentes, detectadas en la exploración de fondo de ojo como un reflejo macular o brillo en celofán, son en su mayoría asintomáticas. A medida que aumenta el grosor y la opacidad de la MER se produce distorsión de la superficie retiniana, lo que suele acompañarse de la aparición o exacerbación de los síntomas. Las MER más avanzadas pueden originar EM, hemorragias o exudados, lo que conlleva un mayor deterioro de la AV (86).

Los síntomas más frecuentes son la metamorfopsia y la disminución de AV. También se han documentado diplopía monocular, micropsia, macropsia, aniseiconia, diplopia y más recientemente interferencia binocular (87–89).

La MAVC de los pacientes con MER puede variar entre 20/20 y 20/200. Sin embargo, en su presentación, menos del 15% de los pacientes tendrán una MAVC inferior a 20/70 (90). Los posibles mecanismos descritos para la disminución de MAVC en MER incluyen la filtración de la luz que la atraviesa, el estrés mecánico que ejerce sobre las capas de la retina, la distorsión que produce sobre los fotorreceptores, el edema asociado o la obstrucción al flujo axoplásmico (91–95).

Los fotorreceptores tienen propiedades direccionales, es decir, se hallan orientados hacia una misma posición y absorben de manera más eficiente la luz que incide a lo largo de sus ejes (96). La tracción que ejerce la MER sobre la retina alteraría la orientación de los fotorreceptores, mermando su capacidad de transmisión lumínica (97).

Por otra parte, se ha observado una disminución en la velocidad de flujo sanguíneo en el área perifoveal de ojos con MER que mejora tras la cirugía (98–100). Se ha propuesto que esta insuficiencia vascular contribuiría al deterioro neuronal que conllevaría un menoscabo de la función visual (99).

Otro de los síntomas característicos de las MER es la metamorfopsia, que consiste en la percepción distorsionada de la forma o el tamaño de los objetos. En mayor o menor grado se detecta en el 80-85% de los pacientes con MER (101,102). La metamorfopsia puede estar presente en pacientes con buena MAVC y progresar en el tiempo aún con MAVC estable (103). Puede ser la primera manifestación de la enfermedad (104) y la que más parece afectar a la calidad de vida (105). Típicamente se manifiesta con ondulaciones en la apreciación de las líneas rectas y en esto se basan sus principales métodos diagnósticos.

En 1953, Amsler presenta la rejilla para su detección (104). Es un método rápido y sencillo que se usa habitualmente tanto en consulta como para autoevaluación por el propio paciente que padece enfermedades maculares. Sin embargo, no permite la cuantificación de la metamorfopsia. Matsumoto y colaboradores desarrollaron las conocidas como M-CHARTS para valorar la severidad de la metamorfopsia (106). Consisten en 19 tipos de líneas de puntos con intervalos entre ellos de entre 0,2 a 2 grados de ángulo. En los pacientes con metamorfopsia, una línea recta proyectada sobre la retina se percibe como irregular. Cuando se usa una línea de puntos y el intervalo va variando, la metamorfopsia desaparece a medida que aumenta el tamaño del intervalo entre los puntos. Para cuantificar el grado de metamorfopsia se mide el mínimo ángulo entre los puntos necesario para neutralizar la metamorfopsia (107) (Figura 2).

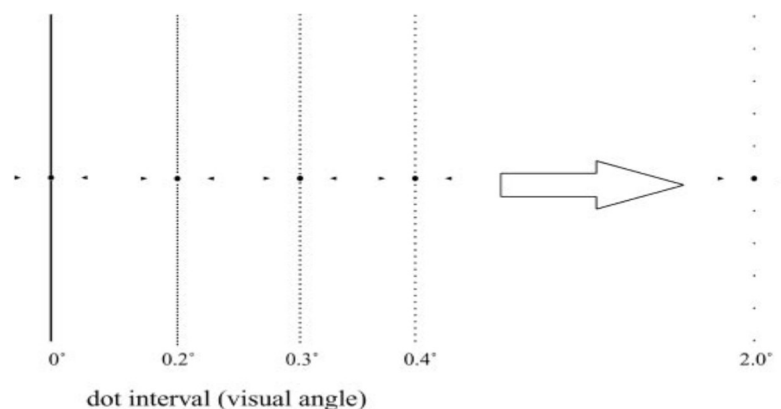


Figura 2. Imagen extraída de Matsumoto C, Arimura E, Okuyama S, Takada S, Hashimoto S, Shimomura Y. Quantification of Metamorphopsia in Patients with Epiretinal Membranes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Sep 1;44(9):4012. <https://doi.org/10.1167/iows.03-0117>. Reproducido con permiso (Anexo 3).

La presentación de M-CHART en sentido horizontal evalúa la metamorfopsia vertical, dado que los pacientes detectan desplazamiento vertical de los puntos en una línea de puntos orientados horizontalmente, y la presentación vertical evalúa la metamorfopsia horizontal.

Amura y colaboradores investigaron la relación entre la metamorfopsia medida con M-CHART y la contracción retiniana evaluada a través de análisis de imágenes en pacientes con MER, encontrando asociación entre el grado de contracción retiniana y el grado de metamorfopsia. Además se observó relación significativa entre la contracción horizontal de la mácula y el grado de metamorfopsia vertical así como de la contracción vertical y el grado de metamorfopsia horizontal en ojos diagnosticados de MER, lo que sugiere que la dirección de la metamorfopsia depende de la dirección de la contracción retiniana debida a la progresión de la MER (103).

Otro método para cuantificar la metamorfopsia fue posteriormente presentado por Bouwens y colaboradores (101). Se trata de las *Sine Amsler Charts* (SAC), que consisten en 8 rejillas de Amsler modificadas en las que se sustituyen las líneas rectas por líneas sinusoidales de la misma frecuencia pero de diferente amplitud, variando de la I a la VIII. En primer lugar, se le muestra al paciente la rejilla de Amsler convencional, que la observará con el ojo afectado. Después se van presentando las diferentes rejillas de SAC al ojo sano y se le pide al paciente que señale la que más se parece a lo que ve con el ojo problema. Tras emplearlo para el examen pre y posquirúrgico de 63 pacientes con MER, los autores concluyeron que es un método reproducible y rápido para evaluar los cambios en la metamorfopsia en pacientes sometidos a cirugía de MER.

El mecanismo que produciría la metamorfopsia no está del todo claro. Una de las hipótesis es que la tracción sobre la retina interna o el edema secundario a la MER podrían afectar a las células bipolares, amacrinas y los cuerpos de las células de Müller que componen la capa nuclear interna, afectando a la función normal de la unión sináptica y reduciendo la sensibilidad de los fotorreceptores (108,109).

Otro de los síntomas que se ha detectado en pacientes con MER es la aniseiconia, es decir, la disparidad entre el tamaño o forma de la imagen percibida por cada ojo (110,111). La distorsión a la que se ve sometida la estructura macular por la MER altera la distribución de los fotorreceptores en la fovea, lo que puede trastornar la percepción de la imagen. La contracción de los fotorreceptores haría que un objeto pudiera estimular una mayor número de receptores,

lo que conllevaría una apreciación mayor de su tamaño (macropsia) mientras que la tracción ocasionaría el fenómeno contrario (micropsia) (111).

Se ha observado la presencia de macropsia en el 68-100% de pacientes con MER (88,111–119), secundaria al fenómeno de contracción y desplazamiento centrípeto que conlleva la evolución de la patología. El porcentaje de pacientes con micropsia en el ojo afectado es menor, entre el 2-21% (112,114,116). La alteración de la imagen deteriora los mecanismos de fusión y estereopsis y puede manifestarse como diplopía, astenopia o alteración en la percepción espacial (120), además puede aparecer un estrabismo de pequeño ángulo (111).

La aniseiconia producida por alteraciones retinianas, a diferencia de lo que ocurre con la relacionada con alteraciones ópticas como la anisometropía, es heterogénea dentro del área retiniana afectada y su magnitud varía en función del ángulo de campo visual evaluado (112,121–123).

Uno de los métodos más extendidos para su medición es el *Awaya New Aniseikonia Test* (Handaya Co. Tokio, Japón) (124) (Figura 3), que consiste en láminas con pares de semicírculos rojos y verdes de diferentes tamaños. Se muestran las láminas en una habitación iluminada y habitualmente a una distancia de 40 cm (ángulo de campo visual 6°). El paciente porta gafas con filtro rojo/verde, aplicando el filtro rojo al ojo afectado. El diámetro del semicírculo de la izquierda es fijo, de 4 cm, mientras que el semicírculo de la derecha varía un 1% su tamaño con respecto al diámetro inicial de 4 cm, hasta una variación máxima del 24%. La lámina en la que el paciente percibe los semicírculos del mismo tamaño representa el porcentaje de aniseiconia que presenta en el meridiano vertical. Se pueden medir meridianos oblicuos y horizontal rotando las láminas.

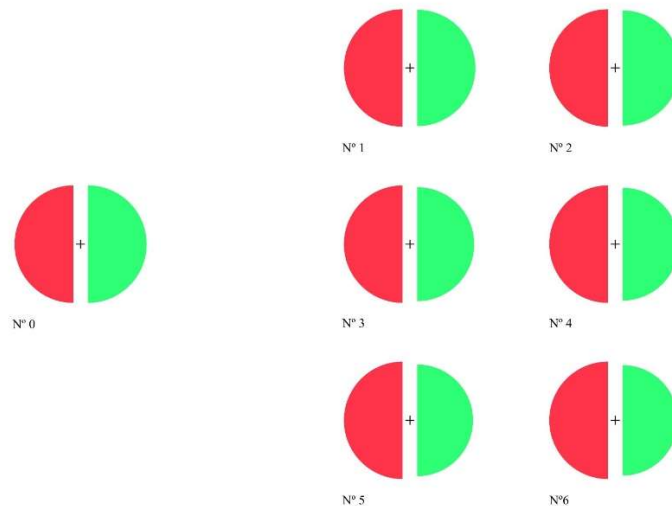


Figura 3. Representación del *Awaya New Aniseikonia Test* (Handaya Co. Tokio, Japón). Elaboración propia.

La MER también puede manifestarse con diplopía. En 1973, Crone describió la diplopía en relación con la metamorfopsia que podían presentar los pacientes con MER (125). En este tipo de patología el desplazamiento de una o las dos foveas del paciente produciría una pérdida de correspondencia entre ambas, afectando a la fusión central y periférica y pudiendo ocasionar

diplopía binocular central. Este tipo de visión doble se conoce como diplopía por “arrastre de fovea” (126), diplopía macular (127) o diplopía por rivalidad centro-periferia (128). Este mecanismo está frecuentemente implicado en la diplopía que muestran los pacientes con MER (128). En el estudio que Veverka y colaboradores que llevaron a cabo con 56 pacientes con MER, se detectó diplopía en 12 (21%) (129). Los pacientes que manifestaron diplopía por rivalidad centro-periferia tenían mayor MAVC y presentaron un mayor grado de metamorfopsia con respecto a los que no padecían este tipo de diplopía, lo que sugiere que para su desarrollo se precisa cierto grado de distorsión macular, pero conservar una MAVC suficiente para que la diplopía sea percibida. Esto es consistente con los datos de De Pool y colaboradores, en el que el 88% de los ojos afectados por esta clase de diplopía conservaban MAVC iguales o superiores a 20/40 (escala Snellen) (126).

Algunos de los pacientes con MER pueden mejorar la calidad de visión al ocluir uno de los dos ojos, aun en ausencia de estrabismo o diplopía manifiesta. Este fenómeno se conoce como interferencia binocular. En un estudio en el que estudiaron a 274 pacientes con MER, 124 habían manifestado en las consultas su necesidad de cerrar uno de los ojos para mejorar su calidad de visión. De estos, el 29% lo padecían en ausencia de otros fenómenos que lo justificasen, como diplopía o estrabismo, es decir, se correspondía a un efecto de interferencia binocular. Estos pacientes no mostraron diferencias de MAVC o en la disparidad de MAVC entre los dos ojos, respecto al grupo control (pacientes con MER que no manifestaron necesidad de cerrar uno de los dos ojos para mejorar su visión). Sí se demostraron diferencias en cuanto a calidad de vida para función general y función lectora medida con la escala de medición AS-20. Estos hallazgos resaltan la importancia que el fenómeno de interferencia binocular tendría en la valoración de un paciente con MER incluso en aquellos casos en los que no se demuestre una afectación sustancial de la AV (89).

1.6 DIAGNÓSTICO

1.6.1 Exploración

Al examen de fondo de ojo en lámpara de hendidura de los pacientes con MER observaremos una alteración del reflejo macular, estriación fina o pliegues de la retina interna con o sin engrosamiento asociado. Su apariencia cambiará a medida que evolucione: desde fina y semitransparente en estadios más tempranos hasta traslúcidas o incluso opacas a medida que aumenta su grosor, pudiendo ocultar los detalles de la retina subyacente. En ocasiones, al incrementar su espesor y capacidad contráctil, los pliegues retinianos se harán más evidentes y se acompañarán de distorsión de la microvasculatura perifoveal que puede asociar múltiples hemorragias puntiformes en la retina interna. En las MER más avanzadas, la interrupción del flujo axoplásmico puede producir manchas algodinosas cerca del borde o bajo la MER. Pueden acompañarse, además, exudación, EM o agujeros maculares lamelares (AML) o de espesor completo (130).

1.6.2 Pruebas complementarias

1.6.2.1 OCT

La OCT es la herramienta complementaria más útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con MER, siendo más sensible que la funduscopia sola. En un estudio prospectivo, Do y colaboradores pidieron a seis especialistas en retina que examinasen el fondo de ojo de pacientes mediante biomicroscopia para determinar la presencia de MER o de tracción vítreo-macular. Los pacientes, a su vez, también fueron examinados mediante OCT. La OCT fue

superior al examen de fondo de ojo para detectar dichas patologías, además de detectar con mayor consistencia EM (131).

Es una prueba no invasiva de la que obtenemos imágenes detalladas de la estructura retiniana y de su relación con el vítreo adyacente. Se basa en el principio óptico de interferometría de baja coherencia (132,133). Se proyecta un haz de luz de baja coherencia (banda ancha) que se divide en dos: uno explorador, que se proyecta sobre el tejido diana y otro de referencia, que se refleja en un espejo. La combinación de la luz retrodispersada del haz explorador y el haz de referencia da lugar a un patrón de interferencia que se emplean para reconstruir un perfil de reflectividad (*A-scan*) del tejido. Al mover el haz de luz en una línea se obtendrán un conjunto de *A-scans*, cada uno con un punto de incidencia, a partir de los que se puede reconstruir un corte transversal en dos dimensiones del tejido objetivo, llamado *B-scan*. Si estos *B-scans* se repiten en múltiples puntos adyacentes se puede confeccionar una imagen tridimensional de la estructura. El número de *A-scan* obtenidos por segundo es el parámetro que determinará la cantidad de datos conseguidos.

Los primeros instrumentos de OCT, de dominio temporal (TD-OCT), contaban con un único detector (132). Creaban los *A-scan* moviendo un espejo para variar la trayectoria del haz de referencia y ajustarse a diferentes profundidades axiales en el tejido a explorar. La velocidad de escáner está limitada con este sistema, sobre 500 *A-scans* por segundo. Los actuales aparatos, de dominio espectral (SD-OCT), cuentan con un conjunto de receptores que permiten velocidades de 27000 y 100000 *A-scans* por segundo. Los SD-OCT usan una fuente de luz infrarroja de 840 nm de longitud de onda, con una resolución de unas 5 μm (132).

En el año 2010 surge la *Swept Source* OCT, que emplea como fuente de luz láseres de barrido que alcanzan una velocidad de hasta 100000 *A-scans* por segundo y con una longitud de onda larga de 1050 nm que permite penetrar a las capas más profundas del ojo, incluso a través de opacidades como cataratas, y proporcionar imágenes con alta definición en un tiempo de captura muy corto (134).

Los equipos actuales de OCT proporcionan imágenes con una precisión comparable a la de cortes histológicos y permiten el estudio en detalle de la microestructura de la retina y evaluar cualitativa y cuantitativamente sus cambios de una manera sencilla y no invasiva.

En 2014, un panel internacional de expertos propuso una nomenclatura para las diferentes capas de la retina que nos encontramos en la imagen de OCT(135) (Figura 4):

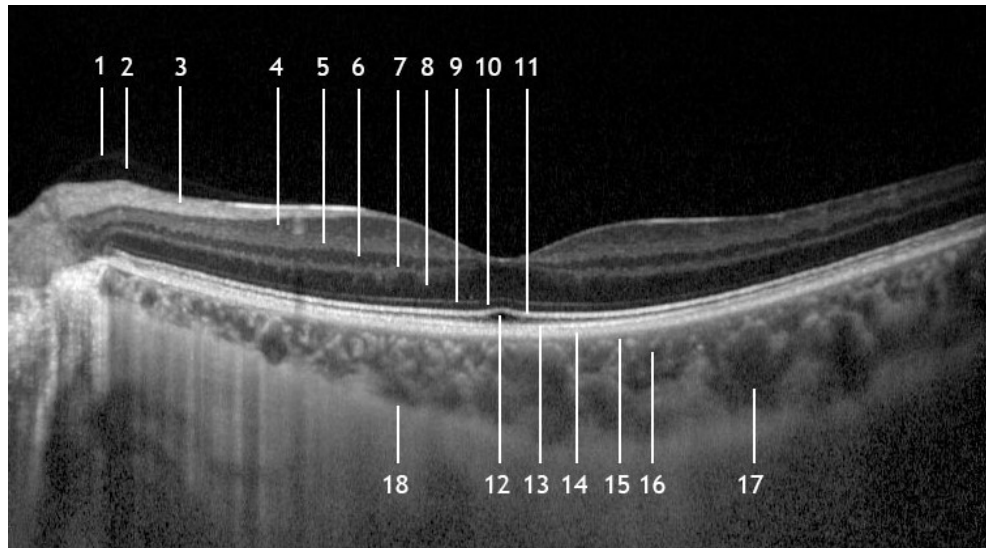


Figura 4. Imagen de la nomenclatura internacional consensuada para las capas maculares en la OCT. 1 Córtex vítreo posterior. 2 Espacio prerretiniano. 3 Capa de fibras nerviosas de la retina. 4 Capa de células ganglionares. 5 Capa plexiforme interna. 6 Capa nuclear interna. 7 Capa plexiforme externa. 8 Capa nuclear externa. 9 Membrana limitante externa. 10 Zona mioide. 11 Zona elipsoide. 12 Segmentos externos de los fotorreceptores. 13 Zona de interdigitación. 14 Complejo EPR/membrana de Bruch. 15 Coriocapilar. 16 Capa de Sattler. 17 Capa de Haller. 18 Unión coroido-escleral. Elaboración propia.

1. Córtex vítreo posterior: hiperreflectivo, anterior a la retina.
2. Espacio prerretiniano: espacio hiporreflectivo visible cuando existe separación entre vítreo posterior y retina.
3. Capa de fibras nerviosas de la retina (NFL): hiperreflectiva, contiene los axones de las células ganglionares.
4. Capa de células ganglionares (CCG): hiporreflectiva, contiene los cuerpos de las células ganglionares.
5. Capa plexiforme interna (IPL): hiperreflectiva, compuesta por las conexiones sinápticas de las células ganglionares con las células bipolares.
6. Capa nuclear interna (INL): hiporreflectiva, contiene los núcleos de las células bipolares, horizontales y amacrinas.
7. Capa plexiforme externa (OPL): hiperreflectiva, es la región de conexión sináptica entre células bipolares y fotorreceptores.
8. Capa nuclear externa y de fibras de Henle (ONL): zona hiporreflectiva que contiene los núcleos celulares de las células fotorreceptoras. Se cree que en su parte interna las fibras de Henle, compuestas por axones de los fotorreceptores, se pueden hacer visibles y contribuir a su grosor.
9. Membrana limitante externa (MLE): línea hiperreflectiva.
10. Zona mioide (MZ): hiporreflectiva entre MLE y la siguiente línea hiperreflectiva, se correspondería con la porción mioide de los segmentos internos de los fotorreceptores. La baja densidad de mitocondrias en esta zona sería el motivo de la reflectividad baja.
11. Zona elipsoide (EZ): zona hiperreflectiva que se correspondería con la porción elipsoide de los segmentos internos de los fotorreceptores, con alta densidad mitocondrial, lo que produciría su hiperreflectividad. Anteriormente se atribuía a la interfase entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores (IS/OS por sus siglas en inglés).
12. Segmentos externos de los fotorreceptores (PROS): espacio hiporreflectivo entre la EZ y la IZ.

13. Zona de interdigitación (IZ): hiperreflectiva, se correspondería con los segmentos externos de los fotorreceptores. Sin embargo, es más gruesa de lo que cabría esperar si solo estuviese compuesta por esa parte de las células fotorreceptoras, por lo que podría representar la interdigitación de los procesos apicales de epitelio pigmentario de la retina con los segmentos externos de los conos.
14. Complejo EPR/membrana de Bruch: 2 líneas hiperreflectivas que en condiciones normales no suelen estar separadas, pero en ocasiones, especialmente cuando existe patología, un pequeño espacio hiporreflectivo puede separarlas.
15. Coriocapilar: capa fina de reflectividad moderada en la coroides interna.
16. Capa de Sattler: capa gruesa de siluetas ovales hiperreflectivas que contienen espacios hiporreflectivos en la coroides interna, corresponde con los vasos coroideos de pequeño diámetro.
17. Capa de Haller: capa gruesa de siluetas ovales hiperreflectivas que contienen espacios hiporreflectivos en la coroides externa, corresponde con los vasos coroideos de gran calibre.
18. Unión coroideo-escleral: zona de transición entre la capa de vasos coroideos y una región más homogénea, de reflectividad variable, que corresponde con la esclera.

En la OCT, la MER se identifica como una línea hiperreflectiva sobre la superficie de la retina. Puede acompañarse de pliegues en la cara interna de la retina, rectificación de la depresión foveal, incremento del grosor macular y de quistes intrarretinianos (95,136).

La mayor resolución de la SD-OCT puede, en la mayor parte de los casos, diferenciar entre la hialoides posterior, caracterizada por una señal mínimamente reflectiva, de la MER, más gruesa y con una señal más intensa (137). Asimismo, permite visualizar el tipo de unión entre la MER y la retina. Wilkins y colaboradores describieron dos patrones de adherencia de las MER. Estudiaron 174 ojos, observando en un 26% uniones focales, con partes de la MER separadas de la retina, mientras que en el 67% de los casos la MER estaba globalmente adherida. Además, mediante OCT se pudo medir el grosor del 91% de las MER, dividiéndolas en finas (40-60 μm), intermedias (70-100 μm) y gruesas (120-260 μm) (95). La OCT también resulta valiosa en la confirmación de la presencia de DVP. Por ejemplo, en una serie retrospectiva de 43 casos de ojos evaluados inicialmente mediante biomicroscopia sin detectar DVP completo, Johnson y su equipo lograron identificar DVP parcial (87%) o completo (13%) al emplear OCT para su estudio (138).

La OCT facilita además de la descripción cualitativa de la MER, determinar su extensión y realizar un análisis cuantitativo de diferentes parámetros y correlacionarlos con la función visual (95,136,139).

El grosor foveal central (GFC) es la distancia entre la superficie vitreoretiniana y el EPR medido en el centro de la fovea por OCT. El grosor macular central (GMC) se refiere a la media del grosor macular en el milímetro central de la mácula correspondiente a la rejilla del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (140). El volumen macular (VM) es el volumen en los 6 mm centrales de la rejilla del ETDRS y el volumen macular central (VMC) corresponde al volumen en el milímetro central. Estos parámetros son los que se utilizan para evaluar el engrosamiento retiniano en las maculopatías.

Múltiples trabajos han demostrado la relación que tendría el engrosamiento macular medido con OCT con la disminución de MAVC en pacientes con MER (141–148). Las fuerzas de tracción inducen una deformación que primero rectifica la normal depresión foveal y que evoluciona produciendo un aumento en el espesor macular, por lo que sería lógico pensar que el grosor macular mantuviese una relación inversa con la MAVC.

Sin embargo, otros autores no encontraron correlación significativa entre GMC y MAVC de pacientes con MER (146,149,150). Parece que otros factores estarían asociados en mayor medida a la función visual o que su deterioro en estos pacientes no se podría atribuir únicamente al aumento del GMC.

La evolución en la resolución de los aparatos de OCT ha posibilitado la mejor identificación y análisis de las diferentes capas de la retina, así como la asociación entre sus cambios secundarios a MER y los parámetros de función visual.

Los primeros estudios demostraron la importancia de las capas externas de la retina tanto en la severidad de los síntomas como en el grado de recuperación visual tras la cirugía (143,146,148,149,151,152).

La integridad de la banda EZ es fundamental para el mantenimiento de la función de los fotorreceptores, puesto que la pérdida de mitocondrias conduciría a daño celular y muerte de los mismos (153). Varios estudios han relacionado la indemnidad de la EZ en la fovea con buena AV en pacientes con MER mientras que su discontinuidad o ausencia indican desorganización y anormal funcionamiento de los fotorreceptores, repercutiendo negativamente en la visión (142,154).

A su vez, la irregularidad de la banda IZ se ha detectado en pacientes con maculopatías y podría corresponder con un signo temprano de daño de los fotorreceptores (155–159). El tamaño del defecto en esta línea se ha correlacionado con el detrimento de la MAVC en pacientes con MER y se ha sugerido su papel como marcador de función foveal (160).

Sin embargo, en ocasiones los defectos en las bandas EZ o IZ son difíciles de delimitar, cuando existen artefactos ocasionados por opacidad de medios o quistes intrarretinianos (146). Por ello se han propuesto otros parámetros para la evaluación de los fotorreceptores, como es el caso de la longitud de PROS. Se ha observado que la longitud de PROS es mayor en el centro de la fovea y podría ser determinante para la función visual (161). En algunos estudios prospectivos se ha demostrado correlación de esta medida con la MAVC en ojos con MER tanto antes como después de la cirugía (146,162).

En las OCT de ojos con patologías que producen tracción sobre la retina, como es el caso del síndrome de tracción vítreo macular (STVM) o de la MER, se ha identificado otro hallazgo en capas externas que reflejaría la existencia de esa tensión sobre la fovea (163). Se trata de un área redondeada hiperreflectiva entre la EZ y la IZ en el centro de la fovea que Tsunoda y colaboradores nombraron signo de *cotton ball* (163). En este estudio, observaron que el GFC de los pacientes con MER con signo de *cotton ball* fue significativamente mayor. Sin embargo, el 30% de los ojos con MER y el 57% de los ojos con STMV que lo presentaban, tenían una MAVC igual o mayor a 0,8 en escala decimal, por lo que no implica necesariamente un daño estructural que afecte directamente a la visión. Es más, en alguna publicación han demostrado una asociación con mayor MAVC (164). Se ha observado que tras la liberación quirúrgica de la tracción ejercida por la MER mediante cirugía, este signo tiende a desaparecer (165,166).

Se han planteado dos posibles causas del aumento de la reflectividad que se identifica como signo de *cotton ball* (163): por una parte, los segmentos externos de los fotorreceptores contienen acúmulos de discos membranosos ricos en pigmentos y estos segmentos externos se mantienen alineados paralelamente a la dirección de la luz; la tracción produciría un cambio en su posición, lo que podría aumentar su reflectividad. Otra posible explicación es que la fuerza sobre los fotorreceptores produjese daño microestructural que llevase a la degeneración celular de los fotorreceptores. Esto es menos plausible dada la reversibilidad del signo en algunos de los casos.

Es llamativo que, aunque toda la mácula central esté engrosada debido a la MER, el signo de *cotton ball* solo se ve en el centro de la fovea. Tsunoda y colaboradores proponen también

para esto dos posibles explicaciones (163): primero, en los casos en los que la MLI se aplanan debido a la tracción tangencial, esa tensión podría ser mayor en los fotorreceptores del centro por la existencia de la depresión foveal. Segundo, los conos en la fovea tienen forma alargada, con diámetro menor con respecto a los del área parafoveal, lo que los hace más susceptibles a los cambios estructurales que conllevaría un aumento en la reflectividad.

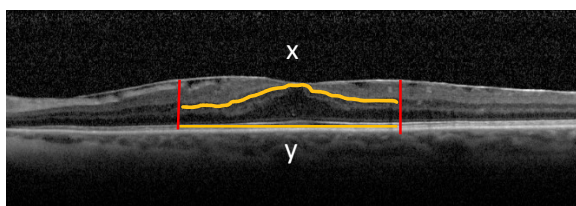
Aunque el signo de *cotton ball* puede no repercutir negativamente en la visión, podría reflejar tracción de larga evolución sobre la fovea, lo que a su vez, se ha asociado con daño microestructural a nivel de los fotorreceptores (143,154,167), por lo que su detección precoz podría ayudar a preservar la función visual.

La fisiopatología de la MER involucra cambios secundarios a tracción tangencial sobre la retina interna, por lo que los estudios centrados exclusivamente sobre la retina externa pueden ser insuficientes para explicar la repercusión de las MER sobre la función visual del paciente. Se han publicado varios trabajos que intentan dilucidar la importancia que tendrían los cambios en retina externa e interna en el déficit visual de los ojos con MER.

Por una parte, al intentar aclarar el papel que tendrían las diferentes partes de la retina en el incremento de grosor macular en pacientes con MER idiopática, se ha observado que todas las capas retinianas experimentan cambios de volumen pero que el mayor engrosamiento se produciría a nivel de la retina interna (147,168). Además, el incremento de grosor en INL se ha relacionado con peor MAVC en pacientes con MER (147,169), así como con otros síntomas de MER, como la metamorfopsia (147,170) o la aniseiconia (114). Se cree que la tracción sobre la INL o el edema secundario a la contracción de la MER producen cambios sobre las estructuras de las células horizontales, bipolares, amacrinas y células de Müller. Esto comprometería la función normal de las uniones sinápticas y produciría una disminución de la sensibilidad de los fotorreceptores. Asimismo, el engrosamiento de capas internas podría inducir aberración en la retina, deteriorando la calidad de la visión (170).

Por otra parte, se han descrito varios parámetros para intentar cuantificar la distorsión en la retina interna de los pacientes con MER, encontrando relación entre ellos y la función visual en estos ojos.

Uno de ellos es el índice de irregularidad de retina interna, descrito por Cho y colaboradores (171). Para obtenerlo se divide la longitud del borde inferior de la IPL por la longitud de la línea EPR en los 3 mm centrados en la fovea (Figura 5). Las mediciones se hacen en vertical y horizontal y el índice es la media de ambas.



$$\text{Índice de irregularidad de la retina interna} = \frac{\text{Longitud capa IPL (x)}}{\text{Longitud capa EPR (y)}}$$

Figura 5. Representación de las mediciones para el cálculo del índice de irregularidad de la retina interna. Elaboración propia.

El índice mostró correlación significativa con la MAVC y la metamorfopsia. Ya que la medición de los grosores de capas maculares puede ser difícil en ojos con MER, dada su irregularidad, los autores proponen el índice como una forma más intuitiva de evaluar los cambios anatómicos asociados a la patogenia de la MER y su influencia sobre los síntomas. Sin

embargo, para extraerlo emplean un software de análisis de imagen externo al del propio aparato de OCT, lo que podría complicar su aplicación en la práctica diaria.

Se ha observado que este índice sería un parámetro a tener en cuenta para valorar el grado de distorsión retiniana y que además se relacionaría con la función visual del paciente (172). En este trabajo, Lee y colaboradores demostraron que, en pacientes con MER, que además sufren un defecto refractivo pequeño, la AV sin corrección se correlaciona con el índice de irregularidad de retina interna. Además, los ojos cuya diferencia entre AV con y sin corrección es superior a 0,1 unidades log MAR, mostraron mayor índice de irregularidad de retina interna. Los autores discuten sobre la importancia que tendría la distorsión macular en el proceso de formación de la imagen. Hipotetizan sobre el hecho de que, en ojos con retinas en buen estado, las imágenes ligeramente borrosas por defectos de refracción pequeños se podrían compensar a través de procesos de integración visual. Sin embargo, el sistema visual de los ojos con una distorsión macular severa no serían capaces de compensar una imagen imprecisa asociada a errores refractivos, produciendo una disminución en la AV sin corrección y apuntando la importancia de corregir defectos refractivos pequeños en ojos con maculopatías.

Otro parámetro que trata de reflejar los cambios estructurales en la retina interna es el grado de desorganización de capas internas de la retina (DRIL). Se trata de la incapacidad de identificar mediante SD-OCT en la mácula central los límites entre el complejo de capa de células ganglionares-capax plexiforme interna (CCGIPL) e INL y de esta con la OPL. Descrito inicialmente como un biomarcador en el pronóstico de pacientes con EM diabético (173,174), se ha extendido su uso para evaluar la asociación entre anatomía y función en diferentes maculopatías, incluida la MER (175–177). Representa la disfunción en el proceso de transmisión de información nerviosa entre fotorreceptoras y células ganglionares (178).

Los primeros en estudiar la repercusión a nivel funcional que podría tener la presencia y la severidad de DRIL en ojos con MER idiopática fueron Zur y colaboradores (177). Para ello se analizó si los límites anteriormente comentados eran distinguibles y regulares y se asignó 1 punto por cada interfase irregular o por cada interfase no identificable. La severidad de DRIL se clasificó en tres grados en función de la puntuación de 0 a 4: no DRIL si 0 puntos; DRIL leve de 1 a 3 puntos y DRIL severo si 4 puntos. Se encontró una relación significativa del DRIL tanto con la MAVC, como con el GMC y el máximo grosor retiniano.

En otro estudio se observó que en pacientes con MER, la diferencia de MAVC entre pacientes con DRIL severo y pacientes sin DRIL o DRIL leve podía ser de hasta 3 líneas (179).

Existen varias hipótesis que tratan de explicar el mecanismo fisiopatológico del DRIL. Se cree que el edema o las fuerzas tangenciales que producen la distorsión de estas capas durante tiempo prolongado, ocasionaría la disrupción de los axones de células bipolares produciendo la alteración en la vía de neurotransmisión visual (180). También se ha propuesto que el DRIL es el resultado de la pérdida celular y axonal de células bipolares, amacrinax u horizontales dentro de la retina interna (173).

Se han identificado en la OCT otros parámetros en retina interna que han evidenciado su relevancia en el análisis de pacientes con MER. En un estudio, Joe y colaboradores describieron que “el aumento de grosor anormal de retina interna” en la región foveal constituía un factor determinante en la MAVC de pacientes con MER (181). En las imágenes de su trabajo se puede identificar la presencia de capas internas que en ojos normales no se identifican en el área foveal y se demostró que la MAVC era significativamente peor en estos ojos debido al engrosamiento a este nivel y no al aumento de espesor de capas externas.

Un concepto similar fue desarrollado por Govetto y colaboradores, que identificaron y describieron de una manera precisa la presencia de una banda continua hiper o hiporreflectiva que se extiende desde INL e IPL a través de la fovea y que es visible en todos los cortes de

OCT centrados en la fovea (182). La nombraron capas internas ectópicas a nivel de la fovea (EIFL) y propusieron un método de clasificación donde uno de los factores determinantes es la presencia de este tejido. El EIFL se asoció con menor MAVC, lo que sugiere que la presencia de capas internas ectópicas podría ser un factor de riesgo independiente para la disminución de MAVC en pacientes con MER. La tracción anteroposterior y centripeta ejercida de manera prolongada por la MER ocasionaría remodelación de las capas internas. Además, como se ha demostrado en animales, la agresión sobre la retina que supone la MER podría activar las células de Müller e impulsar distintas vías de señalización que podrían culminar en proliferación y migración celular y gliosis reactiva (183). Los autores proponen que uno de estos o la combinación de ambos mecanismos podría explicar la aparición de este tejido.

Otros trabajos han corroborado la repercusión que tendría la presencia o el mayor grosor de EIFL sobre la MAVC en ojos con MER (165,184–186). No obstante, un trabajo en el que se analiza el impacto de EIFL sobre la MAVC, analizando solo los ojos en el que se identifican correctamente todas las capas retinianas, incluidas las de tejido ectópico, y se excluyen aquellos que muestran desorganización anatómica, encuentra que la MAVC es similar en los dos grupos, sugiriendo que la sola presencia de EIFL no justificaría la diferencia de AV (187).

La imagen que muestra la OCT podría ser útil, además, a la hora de planificar la cirugía, aportando información que puede orientar al cirujano acerca de la dificultad de pelado que ofrecerá cada MER (188,189). Por ejemplo, se ha observado que la presencia de una adhesión completa en ojos con MER o la presencia de tejido fibroso entre la MER y la capa de fibras nerviosas de la retina, identificado como la alternancia de señales hiper e hiporreflectivas entre la MER y la superficie retiniana no paralela a la retina, se asocian a una dificultad de pelado mayor durante la cirugía (188). Otro trabajo observa esta correlación entre presencia de material fibroso y dificultad de pelado (189). Se piensa que este tejido sería de naturaleza glial y produciría fuertes adhesiones entre MER y retina, complicando su retirada (188). Asimismo, otro trabajo ha detectado que los ojos con DRIL tendrían más probabilidad de sufrir hemorragias durante el pelado de la membrana (190), lo que a su vez se ha asociado a peor resultado visual (191).

La OCT también ofrece la posibilidad de evaluar los cambios posteriores a la cirugía, proporcionando información anatómica esencial para interpretar los resultados funcionales (95,136,150,185,192–194). Como desarrollaremos en secciones posteriores que aborden la cirugía de MER, algunos de los datos estructurales de la OCT antes de la intervención conformarán factores pronósticos que influirán en los resultados quirúrgicos del procedimiento de pelado de la membrana.

1.6.2.2 Angiografía fluoresceínica

Desde que en la década de 1960 se publicasen las primeras guías de angiografía fluoresceínica (AGF) (195–197), su utilidad para el estudio de la anatomía, patología y fisiopatología de la retina y coroides ha sido ampliamente reconocida (198). La AGF es una prueba esencial para el diagnóstico y tratamiento de la patología macular y vascular retiniana. Se basa en el fenómeno de la fluorescencia, es decir, la propiedad que tienen algunas moléculas, como la fluoresceína sódica, de emitir energía luminosa de una longitud de onda más larga, de 530 nm, cuando son estimuladas por una luz de una longitud de onda más corta, como la luz azul, cuya longitud de onda es de 490 nm. Para controlar la longitud de onda de la luz que entra y sale del ojo se usan filtros, de excitación y de barrera. Al inicio de la prueba se inyecta una solución acuosa de fluoresceína sódica a través de una vía endovenosa periférica, que se une hasta en un 80% a proteínas séricas, especialmente la albúmina. Una vez inyectada la

fluoresceína, se toman fotografías del fondo de ojo a intervalos de 1 segundo durante los primeros 5-25 segundos tras la inyección, lo que permitirá la evaluación de las estructuras vasculares retinianas, así como la integridad de las barreras hematorretinianas interna y externa (199).

En la AGF se puede valorar el grado y extensión de la tortuosidad vascular secundaria a MER (200,201). Además, la distorsión y desplazamiento de la red capilar perifoveal puede demostrar la existencia de ectopia foveal (200).

En la actualidad, la OCT ha desplazado a la AGF como prueba complementaria principal en la valoración de MER. Sin embargo, sigue teniendo utilidad, especialmente en el diagnóstico etiológico y diferencial. El EM asociado a la MER conllevará una fuga de contraste, habitualmente irregular y asimétrica, que ocupa la extensión de la membrana (202). El patrón angiográfico permite distinguirlas de otras patologías que presentan EM. Además, nos permite el diagnóstico de la causa en el caso de MER secundarias a tumores vasculares, vasculitis retinianas o enfermedad vascular retiniana (199). Recientemente se ha observado que hasta la mitad de los pacientes con MER que precisan cirugía muestran fuga macular en la AGF. Esta fuga macular no estaría en relación con la presencia de quistes intrarretinianos, que en este trabajo se detectaron en un tercio de los casos, menor porcentaje que fuga macular. La fuga macular se asocia a peor AV, mayor GMC y mayor presencia de EIFL y se asociaría con la distorsión avanzada de la retina interna, lo que limitaría la recuperación visual tras la cirugía (201).

1.6.2.3 Tomografía de coherencia óptica-angiografía

La tomografía de coherencia óptica-angiografía (OCT-A) permite el estudio de la vasculatura retiniana y coroidea. Se basa en el análisis de los cambios en las señales ópticas que emitirían los eritrocitos desde el interior de los vasos sanguíneos, detectadas al realizar escáneres repetidos sobre la misma zona. Un *software* específico identifica el movimiento dentro de los vasos sanguíneos y realiza un dibujo del árbol vascular que puede analizarse en su conjunto o por capas (203). Esta tecnología proporciona una imagen estática de los vasos por lo que no diferencia entre arterias y venas y no se lograrán identificar fugas o edema, pero al ser un método rápido y no invasivo se puede repetir en cada visita del paciente y su uso combinado con la OCT convencional está cada vez más extendido para el estudio de patología retiniana.

Mediante OCT-A se ha estudiado la zona avascular foveal (ZAF) y la densidad vascular (DV) en los plexos capilares superficial y profundo. El plexo capilar superficial (PCS) se identifica a nivel de la CCG y el plexo capilar profundo (PCP) en la INL (203).

La ZAF es el área libre de capilares localizada en el centro de la mácula, con una elevada densidad de fotorreceptores y actividad metabólica. Se ha encontrado que el tamaño de la ZAF varía en ojos sanos, y estudios han mostrado resultados contradictorios en relación con su tamaño y características en diferentes grupos de edad y entre hombres y mujeres (204–208). No obstante, el tamaño de la ZAF no parece correlacionarse con la MAVC en individuos sanos (204,208).

Se ha establecido una base de datos para valores de DV en ojos sin patología (205). Estos valores se expresan como porcentaje de área ocupada por vasos después de la reconstrucción binaria de las imágenes. Asimismo, se ha observado una disminución en la DV conforme aumenta la edad. Esta relación inversa entre edad y DV también ha sido confirmada por otros estudios (209,210). Cabe destacar que la población normal exhibe un amplio rango de medidas,

y aún no se ha establecido de manera definitiva su correlación con otras variables (205,210,211).

La tracción ejercida por las MER puede alterar la red capilar macular y estos cambios se pueden visualizar con OCT-A.

Al estudiar la ZAF en ojos con MER se observó que tiene menor tamaño al compararla con grupo control debido al desplazamiento y arrastre que sufre la retina durante la evolución de la enfermedad (212–215). Además, se ha encontrado una correlación inversa entre el tamaño de la ZAF y el GFC en estos pacientes (215). También se ha demostrado que tras la extracción quirúrgica de la MER, aunque el tamaño de la ZAF aumenta, sigue siendo menor a la de los ojos sin patología, lo que sugiere cierto grado de irreversibilidad en su remodelación (213).

El estudio de la ZAF mediante OCT-A representa, además, una herramienta para obtener información sobre la función visual en pacientes con MER que se someten a cirugía. Varias investigaciones han revelado interesantes hallazgos que destacan la relación entre los cambios que experimenta la microvasculatura retiniana en los ojos de pacientes con MER y los síntomas que refieren. En un análisis de la relación entre el área de la ZAF y la aniseiconia, se ha observado una asociación inversa significativa (214). Además, otros estudios han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el tamaño de la ZAF y el grado de metamorfopsia experimentado por los pacientes (216,217). Estos resultados evidencian cómo los cambios en la microvasculatura pueden influir en la severidad de los síntomas asociados a la MER.

El estudio detallado de la ZAF y su relación con la aniseiconia y metamorfopsia en pacientes sometidos a cirugía por MER no solo proporciona una mayor comprensión de la fisiopatología subyacente, sino que también podría tener implicaciones clínicas importantes en el manejo y seguimiento de estos pacientes. En este contexto, el uso de la OCT-A como herramienta de diagnóstico y seguimiento se presenta como una técnica prometedora para optimizar el abordaje terapéutico de los ojos con MER.

1.6.2.4 Autofluorescencia

La autofluorescencia es un método de imagen no invasivo para el estudio del fondo de ojo. En 1995 Delori por primera vez caracteriza las propiedades autofluorescentes intrínsecas de la retina humana (218). Se basa en la capacidad de determinados componentes de emitir luz en el espectro de longitudes de onda de los 500-700 nm al ser estimulada por una luz de onda corta, entre los 470-500 nm. La capacidad autofluorescente de la retina se basa principalmente en la presencia de lipofuscina en las células de EPR. La lipofuscina es un bioproducto resultante de la descomposición lisosomal de los segmentos externos de los fotorreceptores. Al exponerlo a una fuente de luz, absorben la luz azul y emiten luz verde-amarilla. Un receptor recoge la señal luminosa emitida por la retina y crea un mapa en función de la densidad de lipofuscina, siendo las zonas más brillantes aquellas con mayor cantidad de esta (219).

Se ha detectado la presencia de líneas con aumento de autofluorescencia de calibre similar a los vasos sanguíneos y con un trayecto paralelo a estos en ojos que habían sido operados de DR. Estas líneas podrían indicar la localización original de los vasos sanguíneos que habrían sido desplazados junto a la retina durante la cirugía. A estas líneas hiperfluorescentes se les denominó “huellas de vasos retinianos” (220). Estas huellas se han podido observar también en algunos pacientes con MER (221). La posición de las huellas respecto a los vasos dependerá de la localización del foco de tracción. La liberación de la tracción tras la cirugía de MER hará que los vasos paulatinamente tiendan a aproximarse a las huellas al regresar a su posición original. La autofluorescencia, por tanto, permite visualizar el desplazamiento de los vasos superficiales. La presencia de “huellas de vasos retinianos” proporciona información fácilmente interpretable

acerca de la severidad y la dirección de la tracción ejercida por la MER y se ha sugerido que podría estar en relación con el grado de metamorfopsia, aunque sin resultados concluyentes al respecto (222).

La autofluorescencia también permite identificar los depósitos de tipo viteliforme adquiridos en pacientes con MER (219).

1.6.2.5 Microperimetría

La microperimetría es una herramienta útil en la evaluación de la patología macular. Es un método rápido y no invasivo para evaluar la sensibilidad retiniana. Integra imagen de fondo de ojo con perimetría computerizada en determinadas localizaciones de la retina, permitiendo correlacionar las alteraciones anatómicas con la función visual. Con la microperimetría se pueden evidenciar cambios funcionales indetectables a través de la medición de AV o del campo visual, proporcionando información objetiva y cuantitativa de la sensibilidad retiniana del área de interés (223,224).

Se ha encontrado correlación entre la disminución de la sensibilidad retiniana en los 4 grados centrales medida mediante microperimetría, y el aumento del grosor de la ONL cuantificada mediante OCT en ojos con MER. Estos hallazgos resaltan la importancia que los cambios en esta capa tendrían sobre la función visual de los pacientes con esta patología (225). Los estudios que han empleado microperimetría han detectado microescotomas tras la cirugía macular en probable relación con el pelado activo de la MLI. Estas investigaciones han contribuido significativamente a dilucidar cuál es la mejor técnica quirúrgica, lo que resulta clave para mejorar los resultados visuales (226–229).

1.6.2.6 Electrorretinografía

La electroretinografía valora la función de la retina a través del registro de la respuesta eléctrica que generan sus células al ser expuestas a diferentes estímulos. La variación en los parámetros de los estímulos y los estados de adaptación del ojo (luz-oscuridad) permite evaluar diferentes células y capas retinianas (230).

Existen diferentes modalidades de electroretinograma (ERG).

El ERG de campo completo mide la respuesta global de la retina al ser estimulada y consta de una onda a negativa, que mide la respuesta de fotorreceptores, y una onda b positiva que mide la respuesta de células de Müller y células bipolares. Al realizarlo bajo diferentes condiciones de iluminación se podrán estudiar las respuestas de cada tipo celular por separado (231).

El ERG multifocal estimula la respuesta de los conos para el estudio de la función macular mientras se suprime la de los bastones, elaborando además un mapa topográfico de la respuesta evocada (231).

El ERG patrón se basa en un estímulo en tablero de ajedrez. Consta de dos ondas: la P50, positiva, que representa la función de los fotorreceptores maculares y la N95, negativa, que mide la respuesta de las células ganglionares (230,231).

Se ha demostrado una disminución en la respuesta del ERG multifocal en pacientes con MER (97,99,232), especialmente en la amplitud de la onda P1 en el subcampo central, y su correlación con la MAVC y el grosor macular medido mediante OCT (233). Además, se ha observado que la disrupción de la capa de fotorreceptores examinado por OCT y el aumento/retraso del tiempo implícito de respuesta de la onda P1 en ojos con MER se relacionan con un detrimento en la MAVC posoperatoria, lo que sugiere que la alteración de las células de Müller y células bipolares inducida por la MER puede ser determinante en la recuperación funcional tras la cirugía (151).

El ERG en patrón se ha utilizado para investigar la relación entre la función de las células ganglionares con la AV posoperatoria en pacientes con MER idiopática. En comparación con los ojos sanos, se ha observado una reducción significativa de las amplitudes de las ondas N95 y P50 en los ojos con MER, así como una prolongación del tiempo implícito de la onda P50. Además, se ha detectado una correlación entre las amplitudes de ambas ondas con el GMC en ojos con MER antes de la cirugía. Asimismo, la amplitud de la onda N95 se ha relacionado con la MAVC tras la extracción de la MER. Estos hallazgos confirman la asociación entre la MAVC y la función de las células ganglionares, siendo la capa que, por proximidad, se afectaría más tempranamente durante la evolución de la MER (234).

También se han usado pruebas electrofisiológicas para comparar resultados de diferentes técnicas quirúrgicas y, si bien los estudios con microperimetría sugerían que el pelado de MLI asociado al pelado de MER podía ocasionar microescotomas, las respuestas electrorretinográficas parecen mejorar con esta técnica tanto con un aumento de la densidad de respuesta en ERG multifocal (97), como con la mejoría de las amplitudes de las ondas P50 y N95 y la reducción del tiempo implícito de respuesta de onda P50 en el ERG en patrón (235).

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de las MER suele ser sencillo, sin embargo, existen algunas patologías que presentan similitudes en cuanto a presentación clínica que debemos tener en cuenta.

1.7.1 Síndrome de tracción vítreo-macular

Descrito por primera vez por Reese en 1966 (236), se presenta también como una membrana premacular que tracciona la retina. El síndrome de tracción vítreo-macular (STVM), como la MER, puede producir engrosamiento retiniano, EM cistoide, AML o de espesor completo (237) y presentarse con síntomas similares. Sin embargo, en el STVM no existe vitreoesquisis sino un DVP con separación de todo el córtex vítreo en periferia que se mantiene adherido en el polo posterior. Por tanto, la tracción será axial, a diferencia de la tracción tangencial que se produce en las MER. Las MER pueden aparecer junto con STVM en un 26-83% (139,238,239).

1.7.2 Edema macular cistoide

Puede presentar una apariencia similar a MER cuando esta se acompaña de edema. El EM cistoide no muestra alteración de la microvasculatura foveal, está centrado de manera constante en la fovea y muestra un patrón angiográfico típico en tiempos tardíos, en pétalos de flor (240).

1.8 CLASIFICACIÓN

Se han propuesto varios esquemas de clasificación para las MER. Inicialmente se basaban en la apariencia fundoscópica de la MER, siendo la clasificación más extendida la de Gass (241). Con el advenimiento de nuevas pruebas complementarias, especialmente la OCT, se han planteado nuevos sistemas de clasificación en función de diferentes parámetros. Sin embargo, no existe consenso o evidencia de la utilidad de unos sobre otros (181,242,243). A continuación, se exponen algunas de ellas:

1.8.1 Clasificación de Gass (241)

Se basa en su apariencia en la exploración de fondo de ojo.

- Grado 0 (maculopatía en celofán): membrana traslúcida sin distorsión de la retina interna. Se manifiesta como un aumento del brillo o reflejo macular. No se observa el límite de la membrana sobreelevado.
- Grado 1 (maculopatía en celofán arrugada): membrana traslúcida con distorsión de la retina interna. Se observan pliegues radiales desde el epicentro de la membrana que pueden producir leve tortuosidad de los finos capilares maculares. Los bordes de la membrana están sobreelevados.
- Grado 2 (*pucker* o pliegue macular): membrana gruesa y opaca que causa distorsión y oscurecimiento de la retina y vasos subyacentes. Se puede acompañar de hemorragias, exudados duros por escape vascular o algodunosos por microinfartos debido a la interrupción del flujo axoplásmico, ectopia macular, edema o desprendimiento localizado de la retina.

1.8.2 Clasificación de Klein (5)

Divide a las membranas según evolución en base a su apariencia en la exploración del fondo de ojo.

- Estadio inicial (celofán): membranas prerretinianas finas y transparentes, en celofán.
- Estadio tardío (fibrosis macular prerretiniana): presencia de pliegues en la retina con líneas de tracción.

1.8.3 Clasificación de Takashi (244)

Se basa en la relación entre la MER y la superficie retiniana en la imagen de OCT.

- MER con adherencia completa y depresión foveal conservada: no hay espacio entre la MER y la superficie interna de la retina y se mantiene la depresión foveal.
- MER con adherencia completa y desaparición de la depresión foveal: no hay espacios entre la MER y la superficie interna de la retina. Existe rectificación de la depresión foveal.
- MER con adherencia parcial: existen puntos en los que no hay contacto entre la MER y la superficie interna de la retina
- Pseudoagujero macular: la MER produce una tracción tangencial y centrípeta que ocasiona una elevación y contracción hacia dentro del borde foveal, dando una imagen similar a un agujero macular en el fondo de ojo, sin embargo, no existe un defecto de espesor completo en la OCT.

1.8.4 Clasificación de Watanabe (108)

Se fundamenta en tres criterios clave: el grado de metamorfopsia evaluado a través de la rejilla de Amsler, la AV y el grosor de INL medido a nivel de la fóvea en la imagen de OCT (Tabla 3). Dependiendo de la manifestación de metamorfopsia por parte de los pacientes, se dividen en tres grupos: aquellos sin metamorfopsia, con metamorfopsia focal (que afecta a menos de 2/3 de la rejilla) o con metamorfopsia amplia (que abarca más de 2/3 de la rejilla).

ESTADIO	GRADO DE METAMORFOPSIA	GROSOR MÁXIMO DE INL (µm)	AGUDEZA VISUAL (decimal)
0	No	<50	Conservada
1	Focal	50-100	>0.6
2	Amplia	>100	0.4-0.6
3	Amplia y severa	Variable	<0.4

Tabla 3. Clasificación de MER por Watanabe y colaboradores. Elaboración propia.

1.8.5 Clasificación de Hwang (245)

Se basa en la imagen de la MER en la OCT. Considera tanto la preservación de la fovea como la afectación de las capas internas y externas (Tabla 4).

Grupo 1: tipo fovea adherida	
1 A	Engrosamiento de retina externa con mínimos cambios en retina interna
1 B	Proyección interna de retina externa y engrosamiento de retina interna
1 C	Engrosamiento prominente de retina interna
Grupo 2: tipo pseudoagujero	
2 A	Formación de pseudoagujero macular
2 B	Pseudoagujero macular y separación intrarretiniana tipo esquisis

Tabla 4. Clasificación de MER por Hwang y colaboradores. Elaboración propia.

1.8.6 Clasificación de Govetto (212)

Se basa en la detección de la depresión foveal, la presencia de capas internas ectópicas, así como de la delimitación de las capas retinianas observadas por OCT (Tabla 5).

ESTADIO	DEPRESIÓN FOVEAL	CAPAS RETINA	CAPAS INTERNAS ECTÓPICAS FOVEALES
1	Presente	Bien definidas	No
2	Ausente	Bien definidas	No
3	Ausente	Bien definidas	Si
4	Ausente	Mal definidas	Si

Tabla 5. Clasificación de MER por Govetto y colaboradores. Elaboración propia.

1.9 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Se ha observado que la mayoría de las MER presentan un carácter estacionario o lentamente progresivo y solo sufren una disminución severa de la MAVC una pequeña parte de los pacientes (90,246). Wiznia halló que el 87% de los 47 ojos con fibrosis premacular seguidos durante un periodo de 2 a 4 años no presentaron disminución de MAVC significativa durante el seguimiento (90).

Estudios más recientes han hallado cambios en la configuración de las MER a lo largo de tiempo que en ocasiones se acompaña de variaciones significativas en la MAVC.

El Blue Mountain Eye Study (18) es uno de los grandes estudios poblacionales que analizó la prevalencia e incidencia de MER y sus cambios a lo largo de un periodo de seguimiento de

5 años. En este trabajo, las MER y su evolución se examinaban a través de retinografías estereoscópicas, dividiéndose en dos tipos, según la clasificación de Klein (5), como celofán macular (estadio inicial, membranas prerretinianas finas y transparentes) y fibrosis macular prerretiniana (estadio tardío en el que se identifican pliegues en la retina con líneas de tracción). Se definió progresión de MER si el área afectada aumentaba más de un 25%, regresión si disminuía más de un 25%, desaparecía o su estadio cambiaba de fibrosis macular a celofán y estabilidad si los cambios en la región afectada eran inferiores al 25%. De los 62 ojos con fibrosis macular al inicio del estudio, progresaron un 16,1% y regresaron un 25,8%. De los 183 ojos con celofán macular al principio, progresaron un 32,8%, incluyendo 17 ojos que evolucionaron a fibrosis macular, y se observó regresión en 47 (25,7%), de los cuales 24 presentaron resolución completa espontánea. El 42,9% de los pacientes que desarrollaron fibrosis macular durante el periodo de seguimiento presentaron una reducción de la MAVC de 1 o más líneas durante este tiempo mientras que esta disminución de MAVC solo se detectó en el 28,3% de aquellos pacientes que no desarrollaron MER durante el seguimiento. En este estudio se observa una relativa estabilidad de los casos de fibrosis macular. Los autores consideran que el deterioro visual durante el periodo de seguimiento en este grupo es significativo en un porcentaje de pacientes menor a lo esperable. Este hallazgo debería tenerse en cuenta cuando se valore riesgo-beneficio del tratamiento quirúrgico.

Se han estudiado también los cambios que experimentan los ojos con MER idiopática que presentan buena AV al diagnóstico (247,248).

El trabajo de Byon y colaboradores (247) siguió durante un periodo de 2 años la evolución de la MAVC, el GMC y la morfología macular así como la aparición de la MER en ojos cuya MAVC al inicio del estudio era igual o superior a 20/40 en escala de Snellen. Se consideró que la MER progresaba si el GMC aumentaba 50 μm o más, se desarrollaba AML, la distancia entre arcada vascular superior e inferior disminuía de manera significativa o si aumentaba la opacidad de la membrana. Se sometía a cirugía a aquellos pacientes cuya MAVC disminuía 2 líneas o más. Durante los 24 meses de seguimiento, el 38,7% de las MER cambiaron su configuración, incluyendo tanto progresión como regresión. Sin embargo, tanto la MAVC como el GMC no presentaron cambios significativos con respecto a la situación basal. Solo el 9,7% de los ojos mostró disminución de la MAVC asociada a progresión de MER. Un 6,5% mostró resolución de MER acompañándose de una mejoría de la visión.

Resultados similares obtuvieron Luu y colaboradores (248). Observaron que pacientes con MER idiopática cuya MAVC inicial era igual o superior a 20/40 en escala de Snellen la mantenían a largo plazo, siendo el periodo de seguimiento medio de su estudio de 3,7 años. La MAVC disminuyó lentamente, con una pérdida media de $0,012 \pm 0,003$ unidades logMAR por año. El GMC medido por OCT aumentó también de manera muy gradual, con una media global de $2,70 \pm 0,74$ μm al año. El 14,48% de los ojos precisaron cirugía durante el seguimiento con una tasa acumulada de 2,9% durante el primer año, de 5,6% durante el segundo año, 12,2% durante el tercer año y 21,1% durante el cuarto año. El tiempo medio para cirugía fue de 6,5 años con una MAVC media de 20/50 (escala Snellen) en el momento que se realizó.

Del mismo modo, un estudio reciente realizado por Al-Kharsan y colaboradores (249) mostró una baja tasa de progresión en pacientes con MER que al diagnóstico presentan buena AV. Observaron que de los 413 pacientes que al inicio presentaban MER idiopática con una MAVC media de 20/35 (escala Snellen), solo un 10,7% progresaron precisando cirugía, con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta la intervención de 18,1 meses (rango 7-50 meses).

Durante el seguimiento de pacientes con MER pueden detectarse cambios en la morfología del área macular, adquiriendo apariencias que conforman entidades propias.

La contracción tangencial y centrípeta de la MER puede ocasionar una verticalización de la depresión foveal con un engrosamiento del área perifoveal circundante. A la exploración de fondo se observa una imagen similar a la de un agujero macular, sin embargo, se mantienen todas las capas de la retina. Esto se conoce con pseudoagujero macular, término acuñado por Allen y Gass en 1975 (250). Se ha observado pseudoagujero macular en un 8-20% de los pacientes con MER (27,251,252).

La tracción ejercida por la MER sobre la mácula puede llevar a la separación de las capas retinianas en la zona foveal, dando lugar a un AML. Este término fue utilizado por primera vez por Gass para describir una lesión de espesor parcial que resulta de la ruptura de quistes en el EM quístico (253). Con la llegada de la tecnología de OCT, se han identificado otros tipos de alteraciones que también se han incluido en la categoría de AML. Estas alteraciones, en general, se caracterizan por contornos foveales irregulares, ruptura de la fovea interna y separación de capas de la retina, aunque se mantiene la integridad de las capas externas (254,255). En el caso de AML originados por tracción de la MER con separación lamelar, no se acompañan de pérdida tisular (256).

Debido a la diversidad en la apariencia de las alteraciones agrupadas bajo el término AML, se ha propuesto dividir las en dos categorías: degenerativos y traccionales (257). Los AML degenerativos presentan un defecto parcial de las capas internas a nivel de la fovea, con cavitación foveal de límites imprecisos y presencia de tejido proliferativo epirretiniano. Por otro lado, los AML traccionales se caracterizan por la presencia de MER traccional, foveosquisis a nivel de capa de fibras de Henle, integridad de la capa de fotorreceptores y presencia de microquistes a nivel de la INL.

Recientemente, Hubschman y colaboradores (258) publicaron un documento de consenso tras la revisión de la literatura, elaborado por un panel de expertos, para definir criterios diagnósticos específicos mediante OCT. Se propone denominar foveosquisis por MER en lugar de AML a las lesiones en las que se produce una ruptura de capas a nivel de la fovea debido a la tracción ejercida por la MER. Se establecen como criterios diagnósticos mandatorios la presencia de MER contráctil y foveosquisis en la capa de fibras de Henle y como criterios opcionales presencia de espacios microquísticos en la INL, engrosamiento retiniano y arrugamiento de la retina.

Se han reportado también casos de separación espontánea de la MER, con prevalencias superiores al 10% (18). En estos casos la distorsión retiniana puede resolverse, acompañándose de una recuperación de AV. Este fenómeno también fue observado por Yang y colaboradores (259), que estudiaron 1.248 ojos con MER idiopática mediante OCT durante un periodo medio de seguimiento de $32,6 \pm 11,7$ meses (rango 8–52 meses). Se dividieron los casos entre aquellos que presentaban DVP antes de la liberación espontánea de la MER, con 1091 ojos, y los que no, con 157 ojos. Se detectó separación espontánea de MER en 16 ojos (1,5%) del primer grupo y en 21 (13,6%) del segundo grupo, mejorando la AV tras la liberación de la MER en ambos. La separación espontánea de la MER asoció reducción significativa en el VMC y en el GMC. Se observaron diferencias en los cambios en la OCT para aquellos ojos que presentaban DVP con anterioridad a la separación de la MER con respecto a los que ambos procesos ocurrieron simultáneamente, lo que sugiere distintos mecanismos. La ondulación de retina interna y los defectos en capa de fibras nerviosas de la retina tuvieron mayor presencia en el grupo que ya presentaba DVP antes del proceso de separación mientras que los defectos en la banda EZ, la separación incompleta de la MER o la recurrencia de esta fue más frecuente en el grupo el que ambas separaciones (DVP-MER) ocurren conjuntamente. Durante el DVP el vector principal de fuerza actúa perpendicularmente a la superficie de la retina, mientras que para que se produzca separación de MER una vez ya existe DVP, el vector principal sería tangencial en los

primeros tiempos, hasta que en fases más avanzadas se iría modificando hasta acercarse más a la dirección perpendicular. Estas diferencias pueden ser las responsables en los diferentes hallazgos en la OCT. La banda EZ sería más vulnerable frente a vectores de fuerza perpendiculares a la superficie retiniana y la retina interna a las fuerzas tangenciales.

1.10 TRATAMIENTO

1.10.1 Observación

La mayoría de las MER permanecen relativamente estables o progresan muy lentamente (90,246). Además, pese a detectarse cambios graduales en su morfología durante el seguimiento, la MAVC tiende a mantenerse, especialmente en aquellos pacientes que presentan buena MAVC al diagnóstico (247–249). En algunos casos incluso se ha observado su liberación espontánea (18,259). Por ello, parece razonable adoptar una actitud conservadora en aquellos pacientes que mantengan una MAVC aceptable y no presenten síntomas que mermen su calidad de vida.

1.10.2 Cirugía

El objetivo del tratamiento quirúrgico de la MER es liberar la tracción ejercida sobre la retina, intentando recobrar la morfología normal de la misma y mejorar con ello la función visual. Tradicionalmente, la principal indicación para la intervención era la reducción de la AV, estableciéndose un corte en aquellas MAVC iguales o inferiores a 0,3 en escala decimal (260). Con la mejoría de las técnicas quirúrgicas se han logrado buenos resultados, de manera segura, en ojos con MAVC iguales o superior a 0.4 (escala decimal) (261–263). Por este motivo, se debe individualizar cada caso, teniendo en cuenta además de la MAVC, el grado de síntomas, como metamorfopsia o diplopía, la edad, requerimientos visuales del paciente o el estado del ojo contralateral, así como la merma que pueda ocasionar todo esto en su calidad de vida (260,264).

1.10.2.1 Técnica

La técnica quirúrgica consiste en una vitrectomía pars plana (VPP) con pelado de la MER, acompañado o no de pelado de la MLI. El primer trabajo en el que se publican una serie de casos a los que se les realiza esta intervención para el tratamiento de la MER es de Machemer y data de 1978 (265). Tras varias décadas, y con las modificaciones fruto de los avances tecnológicos que se han ido desarrollando, se ha mantenido como técnica de elección.

En la actualidad, la técnica más extendida consiste en una VPP a través de 3 puertos de 23, 25 o 27G (266), con vitrectomía central y posterior, levantamiento de hialoides posterior, de no existir DVP previo, y disección de la MER.

Actualmente está generalizado el uso de instrumentos para VPP de pequeño calibre. La VPP sin suturas ofrece ventajas sobre la 20G como la mayor rapidez en la cicatrización de la herida quirúrgica, inducción de menor astigmatismo y menor inflamación, lo que conlleva una mejor recuperación visual y menos molestias para el paciente en el posoperatorio inmediato (267–272).

Uno de los estudios que avalan los buenos resultados de la VPP de pequeño calibre es el realizado por Sandali y colaboradores (272), en el que se compararon los resultados funcionales y la seguridad de VPP 20, 23 y 25G. Para ello revisaron 553 casos de cirugía en ojos con MER. El tiempo quirúrgico fue significativamente menor, con una media de 10 minutos menos en las intervenciones con 23 y 25G con respecto a 20G, atribuido a que la apertura conjuntival y el cierre de las esclerotomías son innecesarios al usar instrumental de menor calibre. La MAVC a

la semana de la cirugía fue mayor en el grupo de 25G con respecto a los otros dos. Esta diferencia no se mantiene a las 6 semanas de la cirugía, momento en el que la inflamación posquirúrgica se supone controlada y las suturas, de haber sido necesarias, extraídas. No se observaron casos de endoftalmitis ni diferencias en cuanto a hipotonía severa posoperatoria o roturas retinianas, esto último más en relación con la inducción de DVP en cualquiera de los 3 grupos.

En 2013, Oshima y colaboradores (266) publicaron las primeras experiencias con VPP 27G. Los sistemas de menor calibre tienen una distancia más corta entre la boca y el final de la punta, lo que permite realizar segmentación muy próxima a la retina, siendo las cirugías maculares donde ofrecen mayores ventajas.

Al comparar la VPP con instrumentos de 25 y 27G para cirugía de MER, Mitsui y colaboradores (273) encontraron que el tiempo quirúrgico fue significativamente mayor para la vitrectomía 27G, aunque no se hallaron diferencias en el tiempo de pelado MER-MLI. Los resultados fueron similares en cuanto MAVC y GFC posquirúrgicos en ambas técnicas, así como en el astigmatismo inducido y en el tiempo de cicatrización de las heridas. Además, en el primer día tras la intervención, no se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la presencia de hipotonía o el nivel de inflamación. De este trabajo se concluyó que ambos sistemas tienen un nivel comparable de utilidad y seguridad.

No obstante, estudios publicados posteriormente encontraron que la VPP 27G supera a la 25G en cuanto a la rapidez en la recuperación visual y estabilidad de presión intraocular tras la cirugía (235,274).

Con eficacia y seguridad ampliamente corroboradas para cualquiera de los 3 calibres de VPP sin suturas, la decisión de usar uno u otro dependerá fundamentalmente de su disponibilidad y de las preferencias del propio cirujano (267,268,272,275).

En caso de la patología macular, la realización de una vitrectomía completa con disección de la base del vítreo puede no ser necesaria, obteniéndose buenos resultados funcionales con buen perfil de seguridad llevando a cabo vitrectomía parcial y minimizando el riesgo de traumatizar el cristalino (276,277). En 2020, Forlini y colaboradores (278) publicaron los resultados de un estudio multicéntrico europeo en el que se revisaban retrospectivamente los resultados de 139 cirugías de MER y se comparaban la eficacia y seguridad de la vitrectomía parcial frente a la completa. A 65 ojos (47%) se les realizó una vitrectomía parcial, se inducía DVP hasta el ecuador, sin tocar el córtex periférico o la base del vítreo. En 74 ojos (53%) se llevó a cabo una vitrectomía completa, con extensión del DVP hasta su base y se realizó vitrectomía lo más extensa posible. La MAVC y GMC a los 6 meses mejoraron significativamente en ambos grupos, sin que ninguno de ellos alcanzara superioridad estadística. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a roturas retinianas iatrogénicas detectadas (5% en vitrectomía parcial versus 7% en vitrectomía completa). En cuanto al tiempo quirúrgico, el 91% de las vitrectomías parciales llevaron menos de una hora frente al 71% de las completas.

Durante la vitrectomía se deberá comprobar el estado de la hialoides posterior. En los casos en los que no exista un DVP previo deberá inducirse, para lo cual el uso de triamcinolona intravítrea puede ayudar a visualizar los restos de vítreo posterior y las adherencias vitreoretinianas, facilitando su limpieza. Esta maniobra se ha relacionado con una mayor incidencia de roturas retinianas iatrogénicas (279) por lo que tras ella se debe hacer una minuciosa comprobación de la retina periférica.

Existe controversia acerca de si es conveniente acompañar el pelado de la MER con el de la MLI. Se han presentado tasas de recurrencia de MER tras cirugía muy variables, 0-21% (280–

285). Se cree que la recurrencia puede estar en relación con la extracción incompleta de la membrana y la presencia de miofibroblastos residuales (251,286–288).

Al estudiar anatomopatológicamente las muestras de MLI extraídas tras el pelado de MER, se ha demostrado que la extracción aislada de la MER no elimina todo el tejido fibrocelular, quedando colágeno y células que expresan proteínas con capacidad contráctil tanto por encima de la MLI como entre la MLI y la retina. Estos restos únicamente podrían ser eliminados con la extracción de la MLI (288).

Por otro lado, al analizar con microscopía electrónica los especímenes obtenidos del pelado de MER en primeras intervenciones y en cirugías de recurrencias se ha observado que no eran completamente idénticos; las membranas de los casos reintervenciones mostraban una mayor cantidad de miofibroblastos frente a las “primarias” (287). Se ha observado además, que la MLI tiene una limitada capacidad de regeneración cuando se extrae durante la cirugía de MER (289). Con la eliminación de la MLI se eliminaría el andamiaje para la proliferación celular así como los miofibroblastos y otras células que podrían ocasionar recurrencias y perpetuar la contracción de la mácula (287–289).

En cambio, en otros trabajos no se demostraron beneficios en cuanto a tasa de recurrencias asociados al pelado de MLI (290,291).

Además, se ha propuesto que la extracción de la MLI podría causar daño mecánico sobre las células de Müller. Estas células actúan como conexión entre fotorreceptores en la foveola y constituyen el soporte estructural de la fovea (292), además de mantener los haces de fibras nerviosas unidos (293). La agresión a nivel histológico podría traducirse en microescotomas, con las subsecuentes molestias visuales (227).

Se ha sugerido que no solo el hecho de eliminar la MLI afectaría a la función retiniana, sino el hecho de hacerlo “activamente”, puesto que en aquellos ojos en los que al pelar la MER se arrastra espontáneamente la MLI el número y la profundidad de los microescotomas parece ser menor que en aquellos en los que se procede al pelado activo de la MLI. La localización de los microescotomas frecuentemente coincide con las áreas de inicio de pelado de la MER-MLI, lo que podría estar en relación con trauma mecánico inducido por las pinzas (228).

Se han descrito otros hallazgos en relación con el pelado de la MLI, como la presencia de estrías arcuatas hipoautofluorescentes en autofluorescencia de fondo de ojo o imagen de infrarrojo. Descritas por primera vez por Clark y colaboradores (294), estas estrías se encuentran hasta en el 31% de los ojos sometidos al pelado de la MLI. Su origen se cree asociado al daño subclínico ocasionado en los pies de las células de Müller, unidos a la MLI, aunque desaparecerían tras 3 meses y no afectarían a la MAVC.

Además, se ha detectado que, en más de la mitad de los ojos sometidos a la extracción de la MLI, se hacen visibles en la retinografía con filtro azul numerosas estrías en el polo posterior. Estas estrías siguen el trayecto de las fibras del nervio óptico y son más oscuras que la retina circundante. En las imágenes de OCT se corresponden con pequeñas protuberancias en las capas internas de la retina (295). A este fenómeno se ha denominado “disociación de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico” y se han propuesto dos posibles mecanismos etiopatogénicos: la separación de los haces de fibras del nervio óptico debido al daño sobre las células de Müller o la exposición de la superficie rugosa de las fibras del nervio óptico rodeadas de los procesos de las células de Müller tras la extracción de la MLI. La presencia de disociación de capa de fibras nerviosas no se ha relacionado con disminución de MAVC o cambios en la microperimetría (296).

Se han publicado varios metaanálisis que han intentado clarificar la cuestión de la conveniencia del pelado de la MLI (297–299). En estos tres trabajos la tasa de recurrencia fue

significativamente menor en aquellos ojos a los que se le extrajo la MLI, sin que el pelado combinado repercuta negativamente en los resultados visuales a largo plazo.

La literatura parece avalar la seguridad y buenos resultados del pelado conjunto de MER-MLI y esta técnica está ampliamente extendida en la práctica habitual (262,283,285,300–303).

En el caso de MER finas, el uso de colorantes vitales puede ayudar a concretar la superficie total de la misma, facilitando la maniobra de extracción (304,305). La MLI es muy fina y transparente, por lo que su pelado puede entrañar riesgos que se podrían minimizar mediante su tinción para su correcta visualización (285,306,307). Los colorantes vitales usados usualmente son el verde de indocianina, azul tripán y azul brillante.

El verde de indocianina es un colorante hidrofílico que tiene mayor afinidad por la MLI que por la MER. De esta manera, mediante la llamada tinción en negativo, delimita bien los bordes de la MER, que contrasta con el área de MLI teñida que le rodea (308,309). Su uso es controvertido puesto que se han observado posibles efectos tóxicos sobre la retina (310,311). Además, se han publicado peores resultados funcionales en el grupo en el que se asiste el pelado de MER con verde de indocianina frente al que no (312). Los efectos deletéreos del verde de indocianina podrían estar en relación con sus propiedades fotosensibilizantes, lo que incrementaría la fototoxicidad de la endoiluminación sobre la retina (313,314). La hipoosmolaridad del preparado de verde de indocianina para su uso intraocular también podría jugar un papel en la toxicidad observada en algunos estudios (315). Algunos trabajos han demostrado que los efectos tóxicos sobre el EPR y las células ganglionares de la retina aumentan con el tiempo de exposición (316,317). Sin embargo, hay publicaciones que validan su eficacia y seguridad en la cirugía de MER (318–320). En cualquier caso, si se usa durante la vitrectomía se recomienda hacerlo con soluciones isoosmolares, a concentraciones y tiempo de exposición lo más bajos posibles y disminuyendo la intensidad de la endoiluminación y dirigiendo el haz de luz alejado de la mácula mientras el colorante esté en contacto con la retina (260).

El azul tripán resalta la MER debido a su afinidad por las células gliales. De esta manera se puede reconocer fácilmente la extensión de esta. Se ha comprobado su seguridad para uso en segmento posterior (321,322). No obstante, se debe ser cauto durante su utilización puesto que se han observado casos de toxicidad del EPR que podrían estar en relación con el alcance del colorante al espacio subretiniano (246,247). Con todo, su uso para facilitar la identificación de la MER, y con ello su extracción completa, está ampliamente avalado con resultados funcionales comparables a las cirugías sin tinción y con buen perfil de seguridad (304,305,323,324).

El azul brillante tiñe selectivamente la MLI facilitando su identificación y pelado (307). Se ha demostrado su utilidad para localizar los remanentes de MLI durante la cirugía de MER y así poder extraerlos sin que se hayan detectado efectos nocivos sobre la retina en relación con su uso (285,325–327). Sin embargo, in vitro se ha observado toxicidad sobre las células ganglionares de la retina y el EPR en tiempos de exposición largos (317,328), por lo que, al igual que con el resto de colorantes, es recomendable retirarlo por completo y lo antes posible cuando se usa sobre la mácula.

Con los avances en rapidez y resolución en la OCT, se han desarrollado equipos que permiten incorporarlo al microscopio quirúrgico, visualizando la estructura retiniana en tiempo real durante la cirugía (329,330), lo cual permite la mejor evaluación de las maniobras realizadas (331–333). El estudio PIONEER (334) evaluó la utilidad de la OCT intraoperatoria en la cirugía de MER, demostrándose buenos resultados anatómicos y funcionales, así como una baja tasa de recurrencias a los 12 meses de la cirugía. La implantación generalizada de esta

tecnología en los quirófanos de retina podría sustituir a los colorantes vitales para facilitar la identificación de las estructuras durante la cirugía macular.

Una vez se consigue visualizar correctamente la MER, se procede a su pelado, ayudándose de pinzas de vitrectomía diseñadas para tal fin. En ocasiones, cuando el borde no es muy visible se debe levantar un pequeño flap con una pica o la punta ligeramente doblada de un esclerotomo o directamente con las pinzas. Una vez que se completa el pelado con una amplitud suficiente se debe realizar el intercambio líquido-aire o gas y comprobar la retina periférica para asegurarse de que no existen roturas (130).

1.10.2.2 Complicaciones

En diferentes momentos de acto quirúrgico pueden producirse complicaciones. Durante el proceso de pelado se pueden producir petequias y pequeñas hemorragias en el lecho capilar perifoveal hasta en el 19% de las cirugías pero generalmente son autolimitadas y no afectan al resultado visual final (282).

Las roturas iatrogénicas retinianas es una de las complicaciones a tener en cuenta durante la VPP (335). Con las técnicas actuales su incidencia se sitúa en torno al 1% (336,337), aunque dependiendo de las series puede variar entre 0-15,8% (267,268,338-342). Esta variabilidad puede estar en relación con los diferentes métodos de detección usados. Se ha observado que el calibre de la VPP podría influir en la tasa de roturas iatrogénicas en la cirugía macular (343). Las roturas retinianas suelen producirse en la proximidad de las esclerotomías y en relación con la tracción ejercida para provocar el desprendimiento de la hialoides posterior hacia la base del vítreo en aquellos ojos en los que no hay DVP o es incompleto (342). Se debe examinar la retina al término de la cirugía y de identificarse se deberán sellar con crioterapia o láser y realizar intercambio fluido-gas y posicionamiento posoperatorio (130,344).

Durante la intervención se podría contactar accidentalmente con el cristalino. La incidencia en caso de VPP por MER es de 0,9%, y en la mayoría de los casos no impediría la correcta visualización de la mácula para continuar con la cirugía (345).

En el posoperatorio también pueden producirse eventos no deseados, consecuencia de la vitrectomía. La formación de catarata es la complicación más frecuente en la cirugía de la MER. Se produce entre el 30-68% de los casos (280,281,346-349). Suelen ser cataratas nucleares que miopizan al paciente. Este tipo de catarata se produce por la acumulación gradual de proteínas insolubles y pigmento que ocasionan la pérdida de transparencia y cambio de coloración desde amarillo a marrón. Su desarrollo parece estar en relación con la alteración del metabolismo del cristalino inducido por la extracción del vítreo, puesto que opacidades similares se detectan en altos miopes y en otras situaciones en las que se observan grandes cavitaciones de licuefacción vítrea (348). Esta progresión de la opacidad cristaliniana parece ser más probable en pacientes mayores de 50 años (348,350). Además, en muchos casos los pacientes precisan cirugía de catarata antes de que se cumpla un año de la cirugía de retina (262,263,301). El calibre de los instrumentos empleados en la VPP no parecen influir en la incidencia de catarata posquirúrgica (351).

Intentando minimizar el riesgo de desarrollo de catarata en pacientes sometidos a VPP se han descrito técnicas de “cirugía de vítreo no vitrectomizante” para la retirada de MER (352-354). Se usan 2 puertos: uno para instrumental y otro para iluminación. Además, existen sistemas que acoplan una vía de infusión 25G de alto flujo, que generalmente permanece cerrada, a una fuente de iluminación de 27G (355). Si bien este tipo de técnicas parecen disminuir el riesgo de desarrollo o progresión de catarata tras la intervención, el índice de recurrencia de MER es más elevado (353).

Entre el 0,9% y el 8% de las cirugías de MER presentan DR durante el posoperatorio, generalmente asociados a roturas retinianas periféricas que no son detectadas durante la intervención (272,281,342,344,356). Los DR tardíos, varias semanas después de la cirugía, estarían más en relación con la contracción del vítreo encarcerado en las esclerotomías (357). No parecen existir diferencias significativas en incidencia de DR posoperatorio en función del calibre de VPP empleado (272,358,359).

La incidencia de endoftalmitis tras VPP es de 0%-0,07% (360-363). Aunque Scott (364) al comparar el índice de endoftalmitis con VPP 20G frente a 25G sin suturas encontrase diferencias significativas, con un 0.84% de endoftalmitis tras VPP 25G y 0,03% con 20G, trabajos más recientes no encuentran diferencias entre distintos calibres de instrumentos para VPP en cuanto a casos de endoftalmitis posquirúrgicas (235,272,274,365).

La exposición de la mácula a luz de alta intensidad durante la cirugía de polo posterior puede producir fototoxicidad retiniana (366,367). El daño se produce por medio de tres mecanismos: fotomecánico, cuando la radiación produce vaporización, fragmentación o disrupción del tejido retiniano; fototérmico, cuando la temperatura del tejido se incrementa 10°C por encima de su temperatura habitual, produciendo desnaturalización de proteínas, fluidificación de membranas y cambios en las estructuras moleculares; fotoquímico, cuando la energía lumínica produce la liberación de radicales libres y se incrementa el nivel de estrés oxidativo (368). La fototoxicidad está en relación con la intensidad de la fuente de luz así como de la duración y la proximidad de la exposición a la misma (369).

Casos de daño iatrogénico son excepcionales, pero podrían producir un daño visual permanente. Michels y colaboradores (370) describieron tres casos de daño retiniano atribuido a la fuente de endoiluminación usada durante vitrectomía. Dos de los tres casos se produjeron durante cirugía de MER. Las lesiones maculares se detectaron en la primera semana de posoperatorio. Consistían en blanqueamiento de la retina externa con una extensión de 2 a 5 diámetros papilares que en dos casos afectaban a la fóvea, ocasionando deterioro en la visión que en uno de los casos se hizo persistente.

Además, se ha observado que la luz podría interactuar con los colorantes usados para la tinción de membranas, lo que podría potenciar los niveles de estrés oxidativo, radicales libres y daño en el EPR (371). Por lo tanto, es fundamental considerar siempre la fototoxicidad como un factor relevante. Se ha destacado la importancia de emplear filtros acoplados a las fuentes de iluminación durante la cirugía (368).

Por otra parte, se han detectado defectos en el campo visual en pacientes sometidos a vitrectomía. Es el caso de los pacientes sometidos a cirugía de MER, estudiados por Bouwens y colaboradores (338). En este trabajo se observaron escotomas en 6 de los 107 ojos analizados. Los autores no observaron cambios a nivel del EPR, por lo que descartaron que se tratase de un caso de fototoxicidad. Además, no se habían usado colorantes vitales y no había sido necesario el intercambio fluido-aire, maniobra que se ha relacionado con este tipo de defectos (372). Piensan que podrían estar causados por el daño sobre los capilares superficiales o la capa de fibras nerviosas producidos durante el pelado de la MER. Estos escotomas pueden aparecer inmediatamente tras la cirugía o entre 3 y 6 meses después, y mantenerse a lo largo del tiempo (373).

El EM microquístico a nivel de la INL puede preceder a la cirugía, pero se ha observado con una mayor frecuencia tras el pelado de MER-MLI (374). Se ha observado una incidencia que varía en función de la serie, entre 1-61% (375-377). Se visualizaría en la OCT, pero no en AGF, lo que descartaría su relación con fuga vascular o inflamación. La INL aparece engrosada mientras que la CCG presenta adelgazamiento. Esta alteración se localiza más frecuentemente en el cuadrante nasal (377). En algunos casos, especialmente si se presenta en sectores centrales

y temporales, se ha asociado con peor resultado visual (377). Una de las hipótesis sobre su posible causa es que se trata de una maculopatía no vascular retrógrada inducida por el daño sobre las células ganglionares durante la cirugía que afectaría a la función de bombeo de líquido de las células de Müller (374).

Asimismo, cabe destacar la posibilidad de que aparezca EM quístico o síndrome de Irvine-Gass como resultado de la alteración de la barrera hemato-acuosa debido a la inflamación y liberación de citoquinas durante la cirugía. En este tipo de edema, se observa fuga de contraste en la AGF (378,379). En el caso de VPP por MER idiopática se ha informado de una prevalencia de 12,8% (380). En general, el EM quístico tiende a manifestarse más tardíamente después de la VPP en comparación con la cirugía de catarata, con un tiempo promedio de aparición de hasta 15 meses (381,382). Se ha sostenido que la resolución espontánea de este tipo de edema es menos probable después de una vitrectomía y que tiende a ser más resistente al tratamiento, presentando también mayor probabilidad de recurrencia (381).

Otras complicaciones poco frecuentes son la neovascularización coroidea, que se ha descrito de manera anecdótica en un caso de VPP no complicada de MER (383) o la aparición de agujero macular (349).

1.10.2.3 Resultados

- Agudeza visual: ya en la década de 1980, los primeros resultados de la VPP para retirada de MER, reflejaban que la mayoría de los pacientes mejoran significativamente su MAVC, pudiendo llegar hasta el 90% de los pacientes operados en algunas series (91,251,344,384). De media, la ganancia de MAVC tras la cirugía es de 2 líneas o más (91,102,280,338,385), aunque los resultados son variables. Entre el 44% y el 55% de los pacientes alcanzarán una MAVC posquirúrgica igual o superior a 20/50 (escala Snellen) (102,136,280,386).

Durante las primeras semanas tras la cirugía pueden no experimentar ninguna mejoría, pero en la mayoría de los casos se incrementará gradualmente, estabilizándose a los 6-12 meses después de la intervención (280). Hay autores que apuntan a que la MAVC sigue mejorando tras el primer año (387), pero la mayoría de los trabajos tienen periodos de seguimiento que no lo superan.

Una MAVC más baja antes de la cirugía se asocia con un mayor incremento tras la operación. Sin embargo, a mayor MAVC en situación basal, mayor MAVC después de la intervención (102). Aunque el porcentaje de mejoría puede ser menor, el análisis de regresión múltiple ha demostrado esta relación directa entre la MAVC pre y posoperatoria (146,152).

- Morfología macular: al liberar la tracción sobre la retina ejercida por la MER, se observan cambios en la mácula de la mayoría de los pacientes operados, que se hacen evidentes ya en las primeras semanas tras la cirugía. El GFC se reduce significativamente (136,150,185,193,194,388) y aunque esta disminución puede continuar durante meses, la mayor reducción se observa durante el primer mes de posoperatorio (150,165,185,389).

Además, se observa una recuperación gradual y continua de la fovea y una reducción de la distorsión de capas internas (162), aunque puede persistir cierto arrugamiento a los 6 meses de la intervención (150). Por tanto, se produce una respuesta en la estructura macular al aliviar la fuerza de tracción ejercida previamente por la MER.

Se ha constatado una mejoría en la distorsión de las capas retinianas mediante el análisis de parámetros destinados a su cuantificación. Varios estudios han observado una mejora en el DRIL después de la cirugía (178,179). También se ha observado esta mejoría en aquellos estudios donde parte de los pacientes en estadio 4 según la clasificación de Govetto (212), caracterizado, además de por la presencia de EIFL, por la distorsión de las capas retinianas,

mejoran su estadio tras la cirugía, recuperando la correcta definición de las capas en la mácula (185,390).

Aunque el grosor de EIFL tiende a disminuir tras la cirugía (165,185,186,390), en la mayor parte de los pacientes se mantiene su presencia (166,185,186,390). Esto parece indicar que la recuperación estructural completa puede no producirse y sugiere que durante la evolución de la enfermedad se producen cambios en la morfología macular no dependientes únicamente de la tracción ejercida por la MER, sino de mecanismos moleculares, difícilmente reversibles una vez establecidos.

- **Metamorfopsia:** el pelado de la MER resulta en un alivio significativo de los síntomas de metamorfopsia en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía. Tras la intervención, se observa una reducción considerable de entre el 60% y el 83% (101,338,391,392). Esta mejoría es particularmente evidente en los primeros 3 meses posteriores a la cirugía tanto en términos de metamorfopsia vertical como horizontal (393).

No obstante, se han identificado disparidades en la trayectoria posquirúrgica a largo plazo entre estas dos formas de metamorfopsia. Se ha demostrado que la metamorfopsia vertical alcanza un estado de meseta a partir del tercer mes después de la cirugía. Por contraste, en el caso de la metamorfopsia horizontal, existe una tendencia a la mejoría continua durante los primeros dos años, lo cual se refleja en diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de metamorfopsia horizontal entre los 12 y 24 meses (162).

Se sugiere que, a pesar de que la metamorfopsia horizontal presenta niveles más altos en la situación basal, tiende a experimentar una mejora más pronunciada que la metamorfopsia vertical después de la intervención (145).

Además, se ha establecido una correlación entre los cambios en la metamorfopsia y el desplazamiento macular calculado mediante la medición de las distancias entre las intersecciones vasculares en las regiones nasal, temporal, superior e inferior de la mácula, utilizando imágenes de autofluorescencia durante el período posoperatorio. Tanto las distancias verticales como horizontales pueden seguir aumentando en el primer año después de la cirugía, y estos cambios están asociados con mejoras en los niveles de metamorfopsia tanto vertical como horizontal. Esta relación muestra una mayor solidez en el caso de la metamorfopsia horizontal. Se postula que la presencia del nervio óptico podría limitar la expansión horizontal de la mácula después de la liberación de la MER, y esto a su vez podría coartar la mejora de la metamorfopsia vertical (393).

- **Microperimetría:** la sensibilidad retiniana también mejora tras la cirugía (394,395) y esta recuperación podría continuar incluso cuando la AV estuviese ya estabilizada (224). Es controvertido si el pelado de MLI podría influir en la recuperación de parámetros microperimétricos. Se ha observado que la sensibilidad macular mejora significativamente con respecto a la situación prequirúrgica al pelar MER-MLI (224,394,395). Sin embargo, el pelado de MLI se podría asociar a una recuperación más lenta de la sensibilidad retiniana y a un mayor número de microescotomas (227).

- **Estereopsis:** se han registrado mejorías significativas en la estereopsis medida con TNO y *Titmus Stereo Test* en los primeros 6 meses tras la cirugía, aunque no se alcanzan niveles normales (396,397).

- **Calidad de vida:** el *National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) es un cuestionario para evaluar la percepción de la función visual y la calidad de vida

del paciente. Tras la cirugía, se ha observado una mejoría significativa en la calidad de visión general, actividades de cerca, actividades de lejos, visión periférica, dificultades de rol, actividad social y salud mental, además de una correlación entre los parámetros de calidad de vida y la AV posquirúrgicas (392). En un trabajo posterior se halló también un incremento significativo en la puntuación del NEI VFQ-25 de los pacientes operados de MER y en este caso se observó una correlación entre las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida tanto con la AV como con el grado de metamorfopsia después de la cirugía. (105).

- **Recurrencia:** usando la técnica convencional, la tasa de recurrencia se sitúa alrededor del 10% (280–282). Sin embargo, no suele afectar de manera importante a la visión y solo se precisa reintervención en hasta un 5% de los casos (284,344,398). La recurrencia ocurre aproximadamente a los 20 meses tras la cirugía (3-96 meses) (284). Numerosas publicaciones asocian un menor índice de recurrencia al pelado de la MLI (267,283,312,399,400).

- **Factores pronósticos:** el género del paciente (167) no se han relacionado con el resultado visual tras la cirugía.

En cuanto a la edad, hay trabajos que relacionan la mayor edad preoperatoria con peores resultados visuales (221,401,402). Se postula que la razón detrás de una recuperación más lenta en individuos mayores podría estar vinculada a la vulnerabilidad de las neuronas retinianas. De manera fisiológica, tanto los fotorreceptores como las células ganglionares tienden a disminuir con el transcurso de los años (396,403). La tracción ejercida sobre la mácula por la propia membrana y durante la cirugía, podría generar un mayor riesgo de daño en las células retinianas de mayor edad, que cuentan con una capacidad de reparación más limitada.

No obstante, hay estudios que contradicen esta noción, ya que han demostrado que la edad del paciente no necesariamente influye en la AV final (146,151,167,404). En un estudio particular, cuya muestra tenía una edad promedio de 79,6 años, superior a la mayoría de los trabajos similares, el 65,5% de todos los pacientes y el 80% de aquellos con 80 años o más lograron mejorar su visión en al menos 2 líneas después de la cirugía, con un 48,3% de la muestra alcanzando una MAVC final de 20/40 o superior (escala Snellen) (404). En consecuencia, la edad no debería considerarse como un factor limitante al momento de recomendar la cirugía de MER.

En la época previa a la tecnología OCT, la duración de los síntomas destacaba como uno de los factores pronósticos de mayor relevancia (280,398). Estudios más recientes han respaldado una correlación negativa entre la duración de los síntomas y tanto la MAVC final como el incremento de MAVC después de la cirugía (232,396,402).

La MAVC inicial también destaca como uno de los factores pronósticos mejor conocidos, ya descrito por Rice en 1986 (398) y ampliamente corroborado por investigaciones posteriores: una mayor MAVC al inicio se relaciona positivamente con una MAVC más favorable después de la cirugía (144–146,148,152,167,388,396,402). Los pacientes que presentan una MAVC más baja antes de la operación alcanzan peores niveles de MAVC después de la cirugía pero tienden a experimentar un porcentaje de ganancia mayor (144,152,221,405).

La metamorfopsia ha demostrado su utilidad como un factor pronóstico relevante en el contexto de la cirugía de MER. Se ha observado asociación entre el grado de metamorfopsia antes de la intervención y su evolución en los meses posteriores a la operación (145,162,406). Asimismo, se ha identificado una relación inversa y significativa entre el grado de metamorfopsia vertical en situación basal y la MAVC a los 12 meses (145), lo cual sugiere la posibilidad de lograr resultados superiores en términos de calidad visual si se opta por la cirugía antes de que una metamorfopsia severa se establezca. Además, la disminución de la

metamorfopsia se ha relacionado con la reducción del GFC a los 6 meses posteriores a la cirugía (406).

La hipoautofluorescencia foveal también se ha propuesto como factor pronóstico para la cirugía de MER. La deformación en las capas externas provocada por la MER podría desencadenar la pérdida de fotorreceptores, generando así una reducción en la densidad de lipofucsina en el EPR, lo que contribuiría a un aumento de la hipoautofluorescencia foveal (407). Los ojos que presentan una mayor extensión de hipoautofluorescencia en las regiones foveal y parafoveal podrían alcanzar una peor AV tras la cirugía (148).

Asimismo, el grado de disfunción macular cuantificado por medio del registro electrorretinográfico tendría valor pronóstico para los resultados quirúrgicos de la MER. Las retinas que presentan un registro electrorretinográfico reducido y un mayor engrosamiento tienen una probabilidad más alta de estar afectadas por un daño irreversible en los fotorreceptores, lo cual podría comprometer la función visual después de la cirugía (232,235). Es más, se ha propuesto que los parámetros electrorretinográficos podrían ser más sensibles para predecir la recuperación visual tras la cirugía que los obtenidos mediante otras pruebas (151).

Desde la incorporación de la OCT en la práctica clínica diaria, se ha analizado el valor pronóstico de numerosos parámetros en la cirugía de MER en múltiples estudios.

Dado que la evolución de las MER resulta en un engrosamiento de la retina subyacente, se han investigado ampliamente las medidas de espesor macular como factores pronósticos en los ojos programados para cirugía, pero los resultados han generado controversia. Algunos trabajos han encontrado una relación estadísticamente significativa entre un mayor GFC previo a la cirugía y una peor MAVC posterior a ella (109,143–145,147,151). No obstante, otros estudios han arrojado resultados divergentes y no han podido corroborar esta asociación (142,146,149,152,408). La variabilidad en los resultados podría atribuirse a las diferencias en el diseño de los estudios, así como en el tipo de OCT utilizado, ya que algunos emplean TD-OCT mientras que otros usan SD-OCT. En última instancia, no es posible llegar a conclusiones definitivas acerca de la consistencia del grosor macular como factor pronóstico.

El análisis de la microestructura macular mediante SD-OCT ha permitido el estudio de cada capa retiniana por separado. Parece que los cambios que experimentan determinadas partes, como el complejo de células ganglionares o la INL tendrían mayor relevancia que el grosor macular en su conjunto en los resultados visuales posquirúrgicos (147,169,409).

Asimismo, se ha observado que el grosor INL puede ser un biomarcador para la evaluación de otros parámetros de función visual, puesto que su valor en situación basal se ha asociado significativamente con el grado de metamorfopsia (119) y de aniseiconia (114) después de la cirugía.

Además de analizar el grosor de las capas internas como factor pronóstico, también se ha investigado su integridad mediante variables tales como el DRIL, el índice de irregularidad de retina interna o la existencia de tejido ectópico (EIFL).

El índice de irregularidad de retina interna propuesto por Cho y colaboradores (171) ha demostrado una relación significativa con la MAVC y con el grado de metamorfopsia, tanto antes como durante los 6 primeros meses siguientes a la cirugía de MER, así como la asociación entre su valor en situación basal con los resultados visuales finales (171,408). Esto indica su potencial como biomarcador en las MER. No obstante, la dificultad para realizar las mediciones necesarias para su cálculo en la práctica clínica diaria ha limitado la expansión de su uso y su implementación en investigaciones posteriores.

En lo que respecta al DRIL, su importancia pronóstica para la cirugía de MER ha sido bien documentada. Diversos estudios han demostrado que la presencia de DRIL severo en la situación basal tiene un efecto negativo en los resultados visuales después de la VPP para el

tratamiento de MER (177,179,410). Estos hallazgos sugieren que la presencia de DRIL podría servir como un predictor de resultados visuales desfavorables después de la cirugía. Sin embargo, existe alguna publicación en la que no se ha logrado establecer esta asociación (178).

La descripción de EIFL ha dado lugar a una clasificación en la que uno de los parámetros principales es la presencia de este tejido ectópico foveal. Varios estudios han demostrado que los estadios menos graves, sin la presencia de EIFL, obtienen mejores resultados después del tratamiento quirúrgico (164,165,185,186,390). Además, se ha propuesto que el grosor de EIFL podría ser un factor pronóstico negativo para los resultados anatómicos y funcionales en la cirugía de MER (165,186).

Por otra lado, se ha observado que, aunque este tejido esté presente tanto en el estadio 3 como en el estadio 4, los resultados en el estadio 4 son significativamente peores que en estadio 3 (164,185,390). El estadio 4 se caracteriza, además de por la presencia de EIFL, por la disrupción de las capas retinianas que dificulta su segmentación adecuada (212). Esto sugiere que esta desorganización en la estructura retiniana podría ser un indicador pronóstico adicional en la evaluación de MER. Se ha observado que, en ausencia de esta disrupción, la presencia de EIFL podría no ser un factor limitante para la recuperación visual, aunque podría influir en una recuperación más lenta (187). En contraposición a los estudios mencionados anteriormente, hay resultados que cuestionan el valor pronóstico de esta estadificación (166).

Otro factor cuyo valor pronóstico ha sido ampliamente evaluado es la integridad de los fotorreceptores, que se ha investigado por medio de parámetros como la longitud de PROS. Se ha observado su correlación con la MAVC tanto antes como después de la cirugía, además de la influencia de su magnitud en situación basal sobre el resultado visual tras la intervención (146), constatándose que esta relación se mantiene a largo plazo, en periodos de seguimiento de hasta 24 meses (162). Tras la cirugía, se ha observado que la longitud de PROS puede experimentar un aumento significativo y que este aumento se asocia a una mejora en la AV (192). Se atribuyen estos cambios a la restauración de la disposición de los fotorreceptores (146,192) y se ha planteado la posibilidad de que la tracción tangencial pueda alterar la disposición vertical de los fotorreceptores sin llegar a destruirlos, lo que resultaría en una percepción de acortamiento en las imágenes de OCT. Posteriormente, tras la liberación de la tracción, los fotorreceptores irían recuperando su posición normal y longitud en la imagen de OCT (192).

En cuanto a las líneas hiperreflectivas de la retina externa, la relación entre la AV y la integridad de MLE ha sido documentada en otras afecciones maculares, como la degeneración macular asociada a la edad o el agujero macular (411,412). Sin embargo, en el caso de la MER, esta relación aún no se ha logrado demostrar (148,160,178). En algún estudio, incluso ha sido imposible evaluar el impacto que tendría su disrupción en los resultados visuales debido a que ninguno de los ojos presentaba dicha alteración (149). Esto sugiere que la tracción ejercida por las MER puede no ser suficiente para provocar daños en la MLE en muchos casos, por tanto, su estado tendría un valor pronóstico bajo en el contexto de esta patología.

En el caso de las zonas hiperreflectivas EZ e IZ, parece que su integridad es uno de los factores que ejerce una mayor influencia en los resultados funcionales posteriores a la cirugía de MER.

El estado de la banda hiperreflectiva EZ ha demostrado su papel como predictor de la función visual, ya que su disrupción identificada a través de la OCT previa a la cirugía se ha asociado con una MAVC posoperatoria más baja (142,151,152,167,413–416). Además, su integridad se ha relacionado con una mejoría mayor en la MAVC tras la intervención (152,413,414). Se ha observado que la banda EZ puede recuperarse después de la cirugía y que

esta restauración contribuye a la mejora visual (414,415). A largo plazo esta relación entre la MAVC y el estado de la banda EZ parece persistir (387).

También se ha observado la utilidad de la observación de la banda EZ como predictor de metamorfopsia después de la cirugía. La presencia de defectos extensos en esta línea, superiores a 200 μm , se ha asociado con un grado más severo de metamorfopsia a los 6 meses después de la cirugía (406).

De manera similar, la integridad de la banda IZ antes de la cirugía también ha sido relacionada con resultados visuales superiores después de la intervención, tal como se ha demostrado en diversos estudios (149,160,171,178,417). Sin embargo, hay publicaciones que difieren, ya que aunque observan una correlación entre el tamaño del defecto de IZ con la MAVC antes de la cirugía, no se demuestra esta asociación con la MAVC final (408).

Además, se ha observado una fuerte asociación entre la presencia de EM y la disrupción de banda EZ tanto antes como después de la intervención. Ambos fenómenos están vinculados a daños de mayor tiempo de evolución de la enfermedad, lo que podría afectar la funcionalidad de los fotorreceptores (413).

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

La MER es una patología relativamente frecuente, situándose su prevalencia en España en torno al 15% (15). Aunque la mayoría de los casos presentan un carácter estacionario o lentamente progresivo (90,246), en ocasiones se acompaña de deterioro de la MAVC y de otros síntomas que merman de manera importante la calidad de visión y, por consiguiente, la calidad de vida del paciente (105,392,418).

La VPP con pelado de la MER-MLI es el tratamiento estándar para las MER idiopáticas. A veces, aunque se logren resultados anatómicos satisfactorios, estos no se acompañan de una recuperación funcional aceptable (154,396,405). Asimismo, aun habiéndose demostrado ampliamente la seguridad de las técnicas quirúrgicas actualmente empleadas (270,272,360), como cualquier intervención no está exenta de riesgos que podrían conllevar el deterioro o incluso pérdida de visión de ese ojo (343,357,364). Por ello, la identificación de biomarcadores fiables es crucial para, en función de su valor pronóstico, mejorar los criterios de indicación quirúrgica y optimizar los resultados (151,386).

Los nuevos sistemas de OCT permiten la adquisición de imágenes de mayor resolución, siendo hoy en día la prueba de referencia para la evaluación pre y posoperatoria de las MER. En los últimos años se han intentado identificar mediante OCT los cambios microestructurales a nivel de la fovea que podrían identificar los casos de mejor y peor pronóstico visual, con resultados variables (109,146,151,160,168,170,171). Además, algunos de los métodos empleados para analizar parámetros anatómicos en las imágenes de OCT resultan complicados de aplicar en la práctica clínica diaria (146,168,171).

Recientemente se ha descrito la presencia de EIFL en el estudio mediante OCT como un factor pronóstico en las MER y se ha propuesto, en base a este hallazgo, un nuevo sistema de clasificación que podría tener implicaciones clínicas, influyendo en la indicación quirúrgica para obtener el mejor resultado funcional (212).

2.2 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La nueva clasificación basada en la presencia de EIFL es un método sencillo para estadificar las MER, aplicable en la práctica clínica diaria. Su uso aporta información anatómica que tiene correlación funcional y valor pronóstico, lo que mejora los criterios de indicación quirúrgica, contribuyendo a optimizar los resultados.

2.3 OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

Objetivo principal:

Describir los resultados anatómicos y funcionales de la VPP en ojos de pacientes con MER idiopática intervenidos quirúrgicamente en la Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto, perteneciente al Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela entre los años 2017-2021.

Objetivos secundarios:

- Reclasificar, según el nuevo esquema de clasificación de capas foveales internas ectópicas, a todos los pacientes incluidos en el estudio, basándose en las imágenes de OCT previamente adquiridas.
- Evaluar el valor pronóstico de la nueva clasificación de MER idiopática por OCT (212).
- Determinar la correlación entre la MAVC antes de la cirugía con los cambios en la microestructura macular inducidos por la MER identificados en la OCT.
- Determinar la correlación entre la MAVC después de la cirugía con los cambios anatómicos posoperatorios reconocidos en la OCT.
- Determinar la influencia que los distintos biomarcadores reconocidos mediante OCT antes de la cirugía tienen sobre el resultado anatómico.
- Determinar la influencia que los distintos biomarcadores reconocidos mediante OCT antes de la cirugía tienen sobre la MAVC final.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo de casos consecutivos de cohorte única de tipo descriptivo-analítico en los pacientes derivados a la Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, perteneciente al Servicio Gallego de Salud, con diagnóstico MER idiopática, tratados con VPP entre enero de 2017 y diciembre de 2021.

El diagnóstico de MER fue confirmado por los hallazgos típicos en la OCT: presencia de una línea hiperreflectiva independiente sobre la MLI, que puede acompañarse de pliegues en la cara interna de la retina, rectificación de la depresión foveal, incremento del grosor macular y de quistes intrarretinianos.

Se excluyeron del estudio:

- 1) Cirugías intraoculares previas salvo cirugía de catarata no complicada.
- 2) Historia de DR, enfermedades inflamatorias oculares, endoftalmitis, enfermedades vasculares oculares o cualquier otra patología relacionada con el desarrollo de MER.
- 3) Patologías maculares diferentes a MER que puedan comprometer su anatomía o funcionalidad.
- 4) Glaucoma avanzado o cualquier otra neuropatía óptica severa.
- 5) Catarata significativa, es decir, aquella que impida la recogida de imágenes con la calidad suficiente para su correcto análisis (se especifica el nivel de señal que deben tener las imágenes de OCT en el apartado 3.2.1.4 Tomografía de coherencia óptica).
- 6) Seguimiento posoperatorio <12 meses.
- 7) Cirugía realizada fuera de nuestro centro.

Previo aprobación de este estudio por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de Galicia con código de registro 2022/127 (Anexo 1), se realizó la selección de pacientes a través de la revisión de la base de datos asistencial de la Unidad de Retina Quirúrgica y Tumores Intraoculares del Adulto.

Aquellos pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los de exclusión conformaron nuestra muestra.

Se revisaron los datos clínicos de la muestra procedentes de las visitas correspondientes al periodo de seguimiento: valoración previa a la intervención quirúrgica y al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses posteriores a la cirugía.

3.2 MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.1 Exploración oftalmológica

3.2.1.1 Determinación de la MAVC

La MAVC se exploró monocularmente, con la corrección óptica correspondiente, en cada una de las visitas. Para ello se empleó el proyector de optotipos Nidek CP-1030 (NIDEK CO. LTD). El optotipo utilizado fue el Snellen con notación decimal.

3.2.1.2 Biomicroscopia del segmento anterior

Se usó la lámpara de hendidura modelo SL-D7 de la marca Topcon (Topcon Corporation, Tokio, Japón) para la valoración de transparencia de medios oculares.

3.2.1.3 Funduscopia indirecta

Tras dilatación pupilar con colirios midriáticos de Tropicamida (Colircusí tropicamida 1%. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España) y Fenilefrina (Colircusí fenilefrina 10%. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España) se procedió a la exploración del segmento posterior mediante oftalmoscopia de imagen invertida, mediante lámpara de hendidura del modelo citado anteriormente y lente de no contacto doble esférica de la marca Volk (Volk Optical, Ohio, USA), modelos Superfield y 78D.

3.2.1.4 OCT

Para el análisis de la microestructura macular se llevó a cabo SD-OCT en todas las visitas.

Se emplearon los dos aparatos disponibles en el Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela en el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2021:

- Cirrus™ HD-OCT model 4000 (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA):
Este modelo de aparato de OCT cuenta con una fuente óptica de 840 nm y una velocidad de escaneo de 27000 *A-scans* por segundo. Su resolución axial alcanza las 5 μm y la transversal las 15 μm .

Los protocolos de adquisición de imágenes fueron:

- *Macular Cube 512x128*, que escanea un área de 6x6 mm, adquiriendo una serie de 128 barridos lineales horizontales (*B-scans*) compuestos de 512 *A-scans* cada uno.
- *HD 5-Line Raster*, que escanea 5 líneas paralelas de igual longitud. Cada línea se compone de 4096 *A-scans* en la misma localización, lo que disminuye el ruido de fondo y aumenta la resolución. Aunque se puede ajustar manualmente, de forma predeterminada las líneas son horizontales, tienen 6 mm de largo y están separadas 250 μm entre ellas, cubriendo las 5 juntas un ancho de 1 mm.

El indicador de intensidad de señal oscila entre 0 y 10, siendo 10 la intensidad de señal máxima. Solo se aceptaron para análisis aquellas imágenes con una intensidad igual o superior a 6 (aceptable).

Los protocolos de análisis de imágenes usados fueron:

- *Macular Thickness*: cuenta con una imagen de oftalmoscopia de láser barrido para localización de las zonas analizadas mediante los ejes x e y, a la que se puede superponer un mapa de grosor EPR-MLI en escala de colores. Aporta un informe del grosor macular en un subcampo circular central dividido en 3 círculos concéntricos con diámetros de 1, 3 y 6 mm, segmentados a su vez en 4 sectores cada uno (superior, inferior, nasal y temporal) según definición del ETDRS. El *software* del sistema aporta automáticamente los valores de grosor medio en cada uno de los 9 sectores, así como el volumen del cubo y el grosor medio del cubo. Los grosores se representan en una escala de colores en referencia a la base normativa de sujetos sanos de la misma edad.
- *High Definition Images*: cuenta también con una imagen de fondo de ojo para localización de las 5 líneas. Se acompaña de las imágenes de los 5 cortes, siendo, por defecto, la imagen correspondiente al corte central la de mayor dimensión.

En ambas modalidades de análisis de imágenes se puede emplear la herramienta disponible *caliper* para mediciones dentro de la propia imagen.

- Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany):
Con una longitud de onda de 880 nm y una velocidad de barrido de 40000 *A-scans* por segundo, alcanza una resolución axial de 7 μm (4 μm tras el tratamiento digital de las

imágenes) y una resolución transversal de 14 μm . Combina la adquisición de imagen de fondo de ojo mediante un oftalmoscopio confocal de barrido láser con la de imágenes de sección transversal o barridos de volumen de la retina. Cuenta con el sistema *eye tracking* activo, que compensa los movimientos oculares y AutoRescan, para escanear de forma precisa las mismas áreas a lo largo de diferentes exploraciones.

Los protocolos de adquisición de imágenes empleados fueron:

- *Fast volume*: escanea un área de 20 x 20 grados, con 25 *B-scans* con una separación entre ellos de 240 μm .
- *Posterior pole volumen*: escanea un área de 30 x 25 grados, con 61 *B-scans* con una separación entre ellos de 120 μm .
- *Single line*: una única sección que cubre 30 grados, que para nuestro trabajo se orientó horizontalmente y centrada en la fovea.

El indicador de intensidad de señal varía de 0 a 40, considerando como aceptables aquellas con un valor superior a 15. Para análisis solo se utilizaron imágenes que cumplieron con ese mínimo.

El protocolo de análisis de las imágenes que se empleó fue el *Retinal thickness map*, que presenta los valores de espesor y volumen medios en los 9 subcampos definidos por el ETDRS. Además, se dan los valores de grosores máximo y mínimo en el subcampo central, así como el grosor en su punto central.

El *software* de análisis de imágenes también cuenta con una herramienta *caliper* que permite hacer mediciones manualmente sobre las imágenes.

En las imágenes de OCT se recogieron los siguientes datos:

- Estadio: según clasificación de Govetto y colaboradores (212):
 - Estadio 1: depresión foveal conservada y capas retinianas bien definidas (Figura 6).

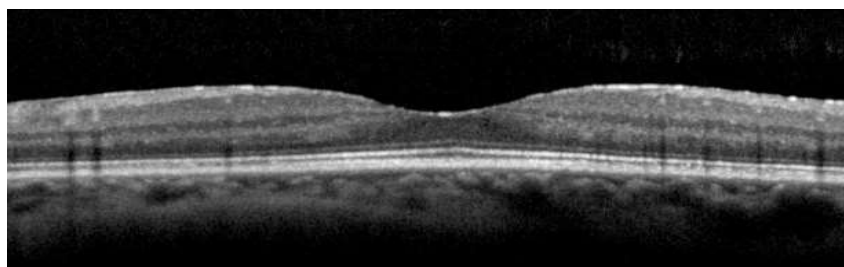


Figura 6. Ejemplo de MER estadio 1. Imagen propia.

- Estadio 2: ausencia de depresión foveal y capas retinianas bien definidas (Figura 7).

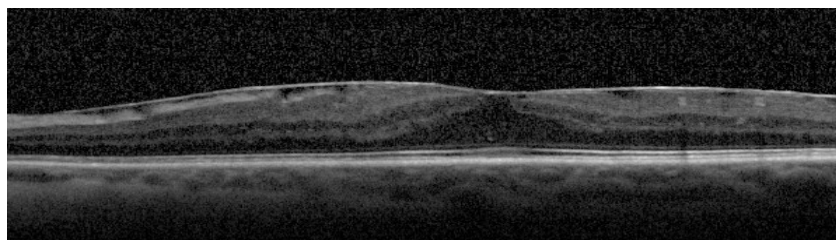


Figura 7. Ejemplo de MER estadio 2. Imagen propia.

- Estadio 3: ausencia de depresión foveal, capas retinianas bien definidas y presencia de EIFL (Figura 8).

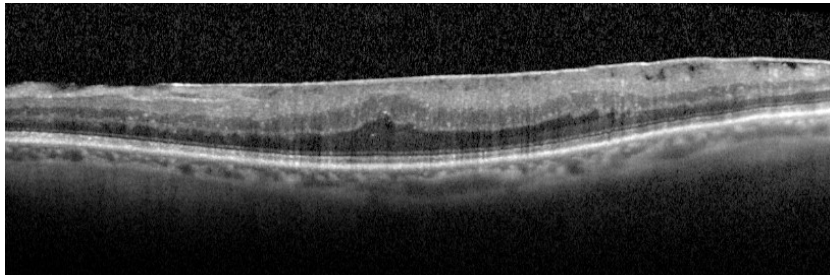


Figura 8. Ejemplo de MER estadio 3. Imagen propia.

- Estadio 4: ausencia de depresión foveal, disrupción de capas retinianas y presencia de EIFL (Figura 9).

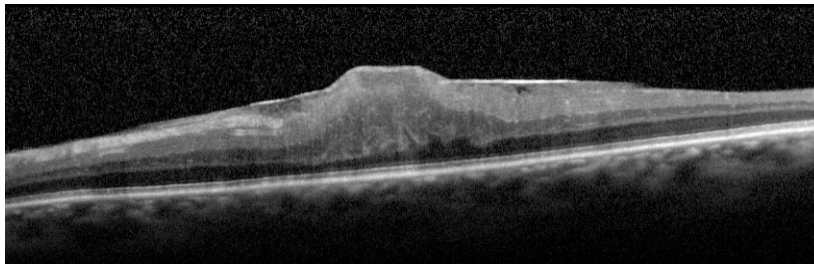


Figura 9. Ejemplo de MER estadio 4. Imagen propia.

- Grosor de EIFL: se midió sobre la fovea manualmente con la función *caliper*.
- Grosor de ONL: se midió sobre la fovea manualmente mediante la función *caliper*.
- DRIL: se midió según el sistema de Zur y colaboradores (177). Se examinan las interfases entre CCGIPL e INL y de esta con la OPL y se analiza si los límites son distinguibles y regulares. Se asigna 1 punto por cada interfase irregular o por cada interfase no identificable. La severidad de DRIL se clasificó en tres grados en función de la puntuación de 0 a 4: no DRIL si 0 puntos; DRIL leve de 1 a 3 puntos y DRIL severo si 4 puntos.
- GFC: es la distancia entre MLI y el EPR medido en el centro de la fovea. En las imágenes de Spectralis OCT, se obtuvo automáticamente en protocolo de análisis *retinal thickness map*. En las imágenes de Cirrus HD-OCT se midió manualmente con la herramienta *caliper*.
- Grosor de sectores ETDRS: el grosor medio en los 9 subcampos de la rejilla ETDRS. Es decir, un sector central, delimitado por un círculo de 1 mm de diámetro centrado en la fovea, y los correspondientes a las zonas superior, inferior, nasal y temporal de círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro. Se obtiene automáticamente en los protocolos de análisis de imágenes *Macular Thickness* del Cirrus™ HD-OCT y *Retinal thickness map* del Spectralis OCT.

- Presencia de EM: identificación de espacios quísticos hiporreflectivos intrarretinianos que, en presencia de MER como única patología, se considera de origen traccional, como lo definió Johnson (419) (Figura 10).

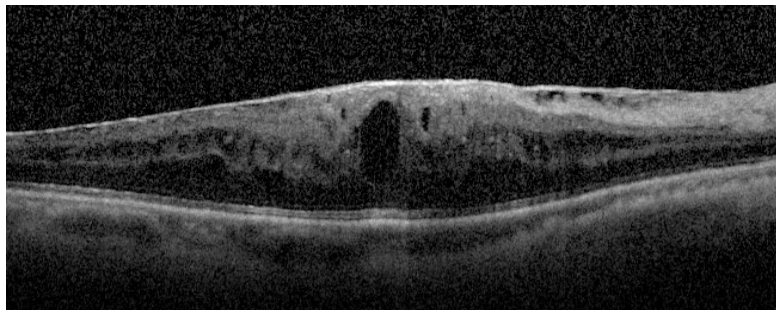


Figura 10. Ejemplo de EM asociado a MER. Imagen propia.

- Disrupción de MLE: se definió como su discontinuidad a nivel de la fovea.
- Disrupción de la EZ: se definió como su discontinuidad a nivel de la fovea.
- Disrupción de la IZ: se definió como su discontinuidad a nivel de la fovea.
- Presencia de signo de *cotton ball*: identificación de un área hiperreflectiva redondeada entre la EZ y la línea de los segmentos externos de los conos en el centro de la fovea, como fue descrito por Tsunoda y colaboradores (163) (Figura 11). No se considera una disrupción de la EZ.

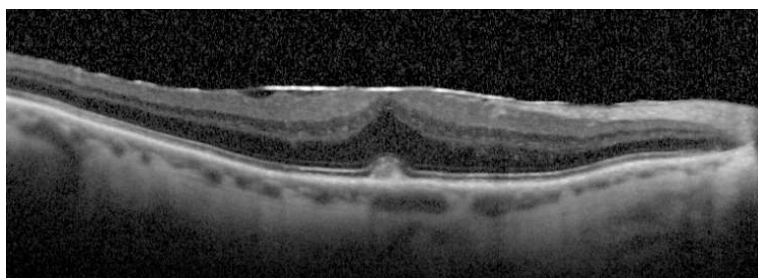


Figura 11. Ejemplo de presencia de signo de *cotton ball*. Imagen propia.

3.2.2 Técnica quirúrgica

Los pacientes fueron sometidos a VPP con pelado de MER-MLI de la siguiente manera:

El paciente, previamente dilatado con Tropicamida (Colircusí tropicamida 1%. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España) y Fenilefrina (Colircusí fenilefrina 10%. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España), accede al quirófano donde bajo sedación, se inyecta 5 ml de anestesia peribulbar con mezcla al 50% de Bupivacaína al 0,5% (Bupivacaína 5mg/ml B Braun Medical S.A. Barcelona, España) y Mepivacaína al 2% (Mepivacaína 20mg/ml B. Braun Medical S.A. Barcelona, España).

Se efectúa antisepsia del fondo de saco conjuntival con solución de povidona yodada al 5% y asepsia de piel periocular con povidona yodada al 10% y se procede a la colocación del paño quirúrgico estéril sobre el área ocular con aislamiento de pestañas.

Se realiza VPP con 3 puertos de calibres 23G o 25G, con el equipo de facovitrectomía Constellation® de la casa Alcon o Stellaris ELITE® de la casa Bausch&Lomb, según la

preferencia del cirujano. Se utiliza el microscopio Leica modelo F40 con el sistema de visualización por oftalmoscopia indirecta binocular integrada al microscopio Oculus Biom®. Se lleva a cabo vitrectomía central y periférica y se comprueba el estado de la hialoides posterior, procediendo a su levantamiento de ser preciso. Se ejecuta el pelado MER-MLI asistido con MembraneBlue® Dual de la casa DORC®, que se mantiene en la cavidad vítrea por un tiempo aproximado de 1 minuto. Una vez correctamente visualizadas, se procede a su extracción, con la ayuda de una pinza de membrana Revolution DSP® de Alcon o pinza endgripping SUI07-12 (23G) o SUI08-12 (25G) de Bausch&Lomb.

Se lleva a cabo intercambio líquido-aire y se revisa la totalidad de la retina para comprobar que no existen roturas que sellar.

Aquellos pacientes a los que se realiza cirugía combinada de facovitrectomía, la facoemulsificación e implante de lente intraocular se realizan antes de la vitrectomía mediante técnica habitual, utilizando el mismo equipo Constellation® o Stellaris ELITE®.

Al término de la cirugía se ocluye el ojo del paciente, que mantendrá tapado hasta su revisión del día siguiente, y se le indica reposo con la cabeza inclinada hacia abajo. A partir del día siguiente seguirá el protocolo de pauta de tratamiento con colirio de tropicamida (Colircusí tropicamida 1%. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España) 1 gota cada 12 horas durante 1 semana, colirio de ciprofloxacino (Oftacilox 3mg/ml. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España) 1 gota cada 4 horas durante 1 semana y colirio de dexametasona (Maxidex 1mg/ml. Alcon-Cusí S.A. El Masnou, Barcelona, España) cada 4 horas durante 1 semana y en pauta descendente durante 4 semanas.

3.2.3 Recogida de datos

Se han reunido retrospectivamente los datos de anamnesis, exploración oftalmológica, pruebas complementarias y de la intervención quirúrgica realizada. Se ha recogido y ordenado la información de la siguiente manera:

- Edad: recogida en valor numérico correspondiente a los años en el momento de la visita basal.
- Sexo: el sexo del paciente se expresó mediante el número 0 para la mujer y 1 para el varón.
- MAVC: se expresó en valor numérico con dos decimales.
- Estado de cristalino: se asignó el número 0 para ojos pseudofáquicos, 1 para ojos con cristalino transparente ($N < 2$, $C = 0$, $SCP = 0$ de la escala Barraquer (420)) y 2 para ojos con catarata.
- Estadio: se usaron los números del 1 al 4 de acuerdo a la clasificación de Govetto y colaboradores (212).
- Presencia de EIFL: se asignó el número 1 para aquellos casos en los que se identificaron y 0 en los que no.
- Grosor de EIFL: valor numérico correspondiente a μm .
- Grado de DRIL: se asignaron puntuaciones de 0 a 4 de acuerdo con el sistema descrito por Zur y colaboradores (177). La severidad de DRIL se clasificó en tres grados en función de la puntuación: no DRIL si 0 puntos; DRIL leve de 1 a 3 puntos y DRIL severo si 4 puntos.
- GFC: valor numérico correspondiente a μm .
- Grosor sectores: valor numérico correspondiente a μm .
- Grosor ONL: valor numérico correspondiente a las μm .
- Presencia de EM: se codificó con 1 si estaba presente y 0 si no lo estaba.

- Disrupción de MLE: se asignó 1 si existía disrupción y 0 si no.
- Disrupción de la EZ: se asignó 1 si existía disrupción y 0 si no.
- Disrupción de la IZ: se asignó 1 si existía disrupción y 0 si no.
- Presencia de signo de *cotton ball*: se codificó con 1 si estaba presente y 0 si no lo estaba.

3.2.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el software estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). En primer lugar, se efectuó un análisis descriptivo de las diferentes variables cualitativas y cuantitativas objeto del estudio.

Las variables cualitativas se dividieron en nominales u ordinales y se procedió a su análisis de frecuencia o porcentajes.

Las variables cuantitativas se dividieron en discretas o continuas y se determinaron media y desviación estándar, mediana y rango.

La comparación de grupos independientes, respecto a las variables cuantitativas, se realizó mediante la aplicación del test t de Student (comparación de dos grupos), o Anova (comparación de más de dos grupos) cuando la variable sigue una distribución normal. En aquellos casos en que la variable no siguió una distribución normal, se aplicó el test no paramétrico Wicoxon-Mann-Whitney (para la comparación de dos grupos) o el test no paramétrico Kruskal-Wallis (comparación de más de dos grupos).

Las comparaciones de las variables categóricas se analizaron utilizando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en función del tamaño de la muestra de subgrupos.

Para evaluar la asociación entre MAVC y las variables anatómicas se usó análisis de regresión logística uni o multivariante.

Las diferencias se expresaron con intervalos de confianza de 95%. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3.2.5 Consideraciones éticas

El estudio se realizó conforme con las normas de Buena Práctica Clínica y según los postulados éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki en su última actualización (Fortaleza 2013).

Los datos se trataron de forma pseudonimizada, de acuerdo con los términos exigidos en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Organica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

4.1.1 Sexo y edad

Durante el estudio se examinaron un total de 342 ojos con MER pertenecientes a 323 pacientes.

El grupo estaba compuesto por un 61,4% de hombres y un 38,6% de mujeres. La edad promedio de la muestra fue de 76 años con una desviación estándar de 7 años. El rango de edad de los participantes varió desde un mínimo de 38 años hasta un máximo de 90 años. La distribución de la muestra se organizó según las edades de la siguiente manera (Figura 12): el 1,8% de los participantes presentó una edad inferior a los 60 años; el intervalo de edades entre 60 y 69 años comprendió al 22,2% de los pacientes de nuestro estudio; en la franja de edad entre los 70 y los 79 años se situó el 48% de nuestros pacientes, constituyendo el grupo de mayor representación en la muestra; por último, el 28,1% de los individuos tenían una edad igual a superior a los 80 años.

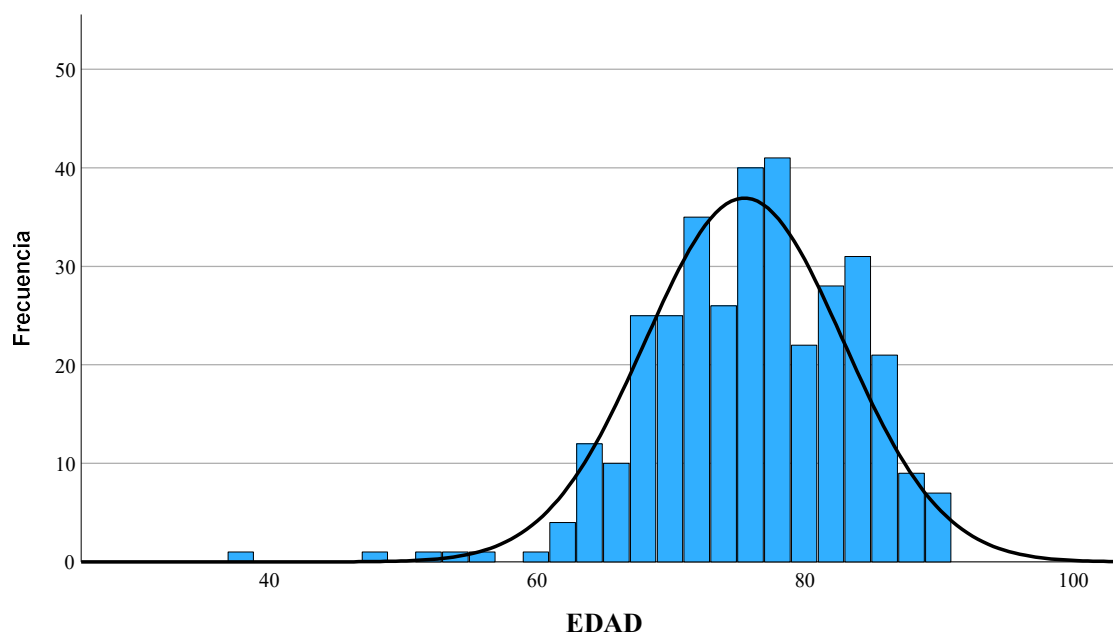


Figura 12. Representación mediante histograma de la distribución por edades de los pacientes de nuestra muestra.

Al analizar las categorías por edad, se encontró que, en el grupo de edad de menores de 70 años, tanto hombres como mujeres representan el 12,0% del total. Sin embargo, en el grupo de edad de entre 70 y 79 años, las mujeres constituyen el 16,4% del total, mientras que los hombres representan el 31,6%. En los pacientes con edad igual o superior a 80 años, las mujeres representan el 10,2% y los hombres el 17,8% del total. Se observa una diferencia significativa

entre hombres y mujeres tanto en el total de participantes como en las categorías de edad mayores de 70 años, con una mayor prevalencia en favor de los hombres. (Figura 13).

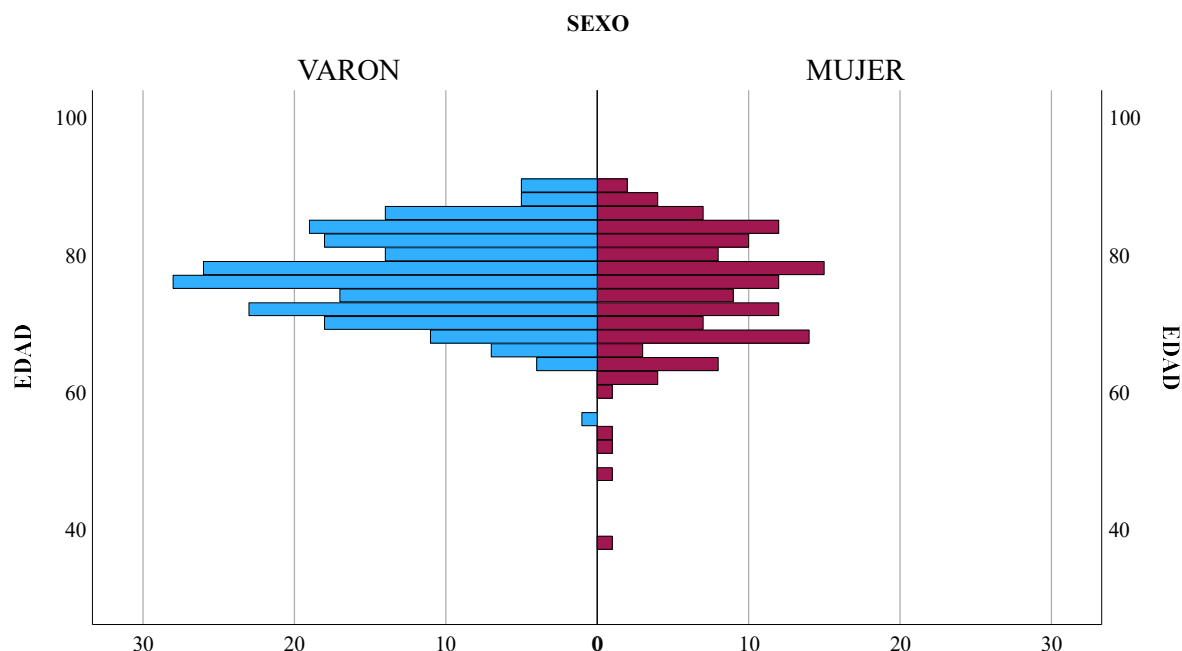


Figura 13. Representación mediante histograma de la distribución de nuestra muestra por edades y por sexo.

En relación con la distribución de los ojos, el 48,8% de los casos corresponden al ojo derecho, mientras que el 51,2% de los casos corresponden al ojo izquierdo. Además, en el 5,8% de los casos fueron incluidos ambos ojos.

Antes de la cirugía de MER, 50 ojos (14,6%) eran pseudofáquicos, 102 casos (29,8%) eran fáquicos pero no habían desarrollado en ese momento catarata significativa ($N < 2$, $C = 0$ y $SCP = 0$ de la escala Barraquer (420)) y 190 ojos (55,6%) ya mostraban catarata en la valoración inicial.

4.1.2 MAVC en situación inicial

Los resultados del análisis de la MAVC en la muestra de estudio revelaron los siguientes datos. En promedio, se obtuvo una MAVC de 0,30 en escala decimal. La variabilidad de los datos, medida mediante desviación estándar, fue de 0,11. El valor mínimo registrado fue de 0,05 y el valor máximo de 0,63.

4.1.3 Características anatómicas pretratamiento

Dentro del estadio según la clasificación de Govetto (212), ningún ojo de los estudiados presentó estadio 1. En el estadio 2 se registraron 129 casos (37,7%), al estadio 3 pertenecían 184 casos (53,8%) y en el estadio 4 se registraron 29 casos (8,5%). La presencia de EIFL se observa en 213 casos, lo que equivale al 62,3% de los ojos estudiados. (Figura 14).

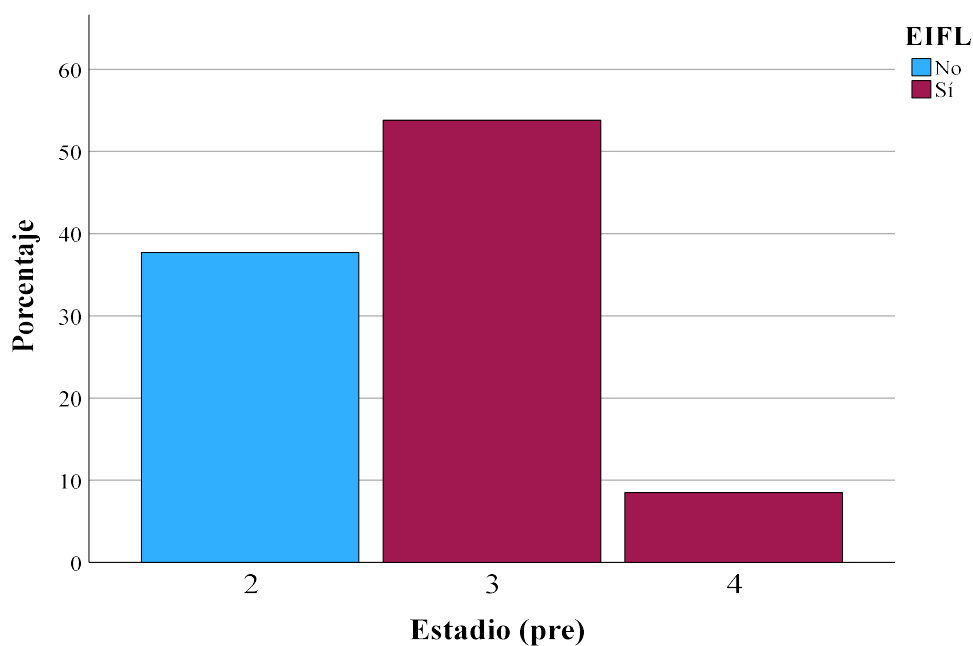


Figura 14. Representación mediante histograma de distribución de la muestra según los estadios de la clasificación de Govetto (212).

En cuanto al DRIL, al inicio del seguimiento se registraron 45 casos sin DRIL (13,2%), se encontraron 276 casos con DRIL leve (80,7%) y en la categoría de DRIL severo se encontraron 21 casos (6,1%). (Figura 15).

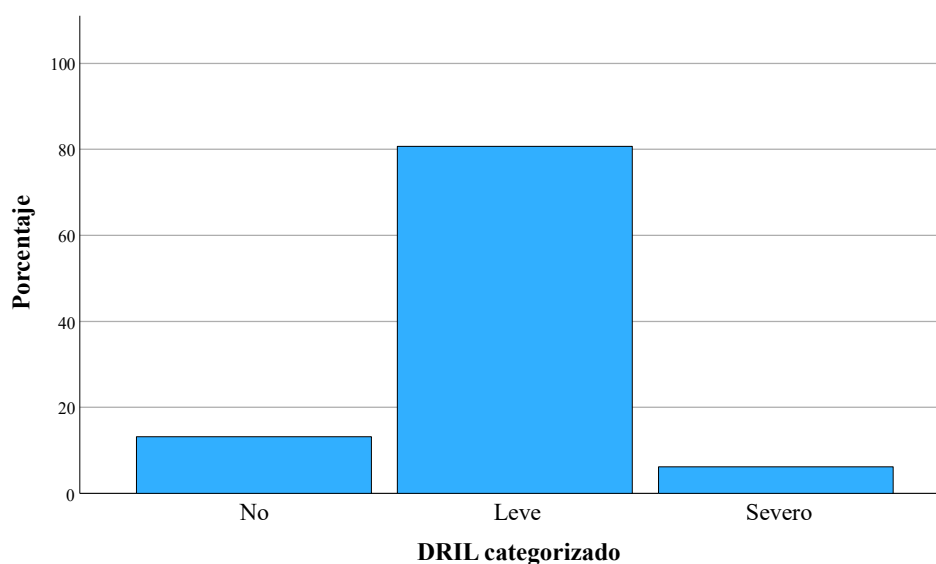


Figura 15. Representación mediante histograma de la distribución de la muestra según las categorías de DRIL.

Al analizar la presencia de otras variables anatómicas en las OCT realizadas antes de la intervención, se observó que el 12,6% de los ojos presentaban EM.

En cuanto al estado de las capas externas al inicio del seguimiento, una proporción reducida de la muestra presentaba alteración de estas: la disrupción de la MLE se observó en el 1,2% de los casos, la disrupción de la banda EZ estuvo presente en el 3,2% de los ojos y la línea IZ se mostró alterada en el 3,2% de la muestra.

Además, el signo de *cotton ball* estuvo presente en una minoría de los ojos estudiados, el 19,9% de los casos.

La Tabla 6 proporcionan información detallada sobre la presencia o ausencia de estas variables específicas en los ojos estudiados.

		Recuento	%
EM	No	299	87,4%
	SI	43	12,6%
Disrupción MLE	No	338	98,8%
	SI	4	1,2%
Disrupción EZ	No	331	96,8%
	SI	11	3,2%
Disrupción IZ	No	331	96,8%
	Si	11	3,2%
Signo de <i>cotton ball</i>	No	274	80,1%
	Si	68	19,9%

Tabla 6. Presencia de determinadas variables anatómicas en situación inicial.

En la Tabla 7 se presentan los resultados de las mediciones del espesor de EIFL y de ONL a nivel foveal, así como el GFC y el grosor medio en los sectores de la rejilla ETD RS: un sector central, delimitado por un círculo de 1 mm de diámetro centrado en la fovea, y los correspondientes a las zonas superior, inferior, nasal y temporal de círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro.

	Media (μ m)	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Grosor EIFL	116	90	11	439
Grosor ONL	201	64	72	485
GFC	455	98	239	856
GSFC	451	86	241	683
SUPERIOR3	444	93	339	754
NASAL3	429	67	299	712
INFERIOR3	428	62	337	590
TEMPORAL3	423	76	49	648
SUPERIOR6	344	55	280	489
NASAL6	351	56	284	534
INFERIOR6	327	64	253	519
TEMPORAL6	314	39	258	420

Tabla 7. Grosor EIFL: grosor capas internas ectópicas foveales; Grosor ONL: grosor capa nuclear externa a nivel foveal; GFC: grosor foveal central; El resto de las medidas se corresponden a los grosores medios de los 9 sectores de la rejilla ETDRS: GSFC: grosor medio en el sector delimitado por un círculo de 1 mm de diámetro centrado en la fovea. SUPERIOR 3: grosor medio en el sector superior delimitado por círculos concéntricos centrados en la fovea de 1 y 3 mm de diámetro. NASAL 3: grosor medio en el sector nasal delimitado por círculos concéntricos de 1 y 3 mm centrados en la fovea. INFERIOR3: grosor medio en el sector inferior delimitado por círculos concéntricos de 1 y 3 mm de diámetro centrados en la fovea. TEMPORAL3: grosor medio en el sector temporal delimitado por círculos concéntricos de 1 y 3 mm de diámetro centrados en la fovea. SUPERIOR 6: grosor medio en el sector superior delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea. NASAL6: grosor medio en el sector nasal delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea. INFERIOR6: grosor medio en el sector inferior delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea. TEMPORAL6: grosor medio en el sector temporal delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea.

4.1.4 Tipo de intervención realizada

Con relación al tratamiento utilizado en el estudio, la cirugía combinada fue el enfoque terapéutico más común, con una amplia mayoría de casos. El 85,4% de los casos fueron sometidos a facovitrectomía, con un recuento de 292 casos. Por otro lado, el 14,6% de los casos se sometieron exclusivamente a vitrectomía, con un recuento de 50 casos.

4.2 ESTUDIO ANALÍTICO

4.2.1 MAVC y características anatómicas en situación basal en función del estadio

4.2.1.1 MAVC basal

Durante el análisis de las características preoperatorias en relación con el estadio de la MER, se obtuvieron los siguientes resultados. En primer lugar, se observa una disminución del valor medio del MAVC en escala decimal a medida que la enfermedad avanza, siendo más bajo en los estadios 3 ($0,30 \pm 0,11$) y 4 ($0,19 \pm 0,11$) en comparación con el estadio 2 ($0,33 \pm 0,10$) (Figura 16). Esta disminución presenta una significancia estadística con un valor de $p < 0,001$.

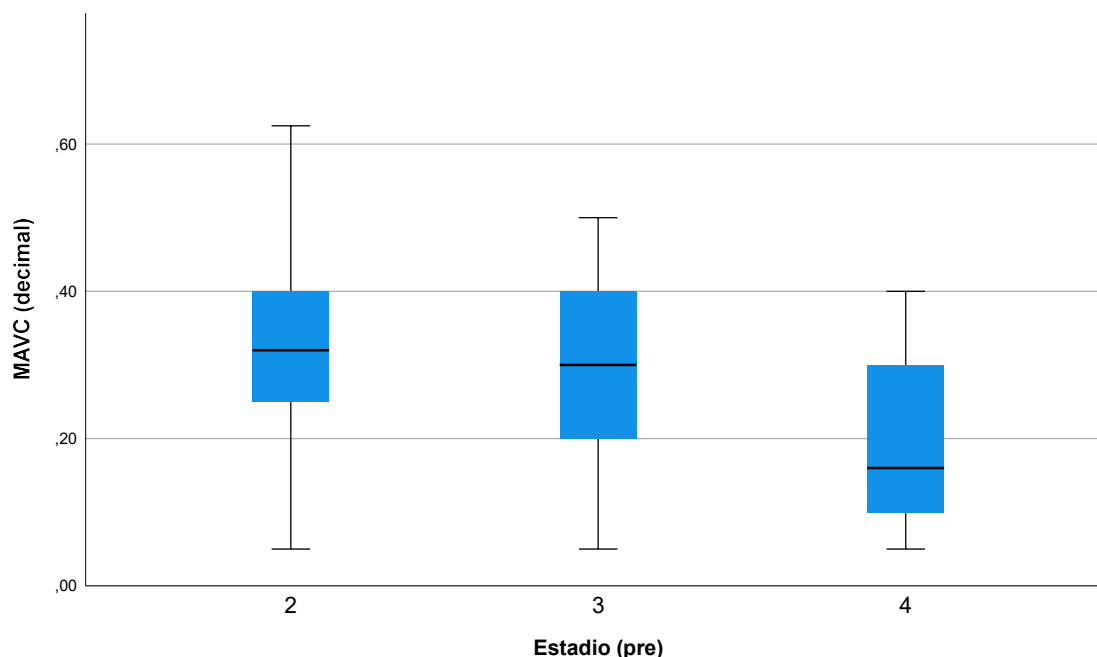


Figura 16. Representación mediante diagramas de cajas y bigotes de la MAVC media en cada estadio al inicio del estudio.

4.2.1.2 Grosos maculares basales

Al analizar los grosos maculares en las imágenes de la OCT se evidencia un aumento progresivo de GFC a medida que progresa la enfermedad, mostrando valores más elevados en los estadios 3 ($478 \pm 85 \mu\text{m}$) y 4 ($595 \pm 88 \mu\text{m}$) en comparación con el estadio 2 ($390 \pm 64 \mu\text{m}$) ($p < 0,001$). En el caso del grosor EIFL, también se observan diferencias significativas entre estadios antes de la cirugía ($p < 0,001$).

En cuanto a los grosos medios en los sectores ETDRS, tanto para el subcampo central, como para los subcampos SUPERIOR3, NASAL3 Y TEMPORAL3 se encontraron diferencias significativas para los distintos estadios de la enfermedad, mientras que para los sectores INFERIOR3, SUPERIOR6, NASAL6, TEMPORAL6 e INFERIOR6, las diferencias entre los grosos no fueron estadísticamente significativas.

Los datos pormenorizados de estas medidas se presentan en la Tabla 8:

	Estadio (pre)						p
	2		3		4		
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Grosor_EIFL	0		97	66	225	126	<0,001
GFC	390	64	478	85	595	88	<0,001
Grosor ONL	211	58	196	69	194	53	0,095
GSFC	399	61	472	75	572	96	<0,001
SUPERIOR3	386	41	448	71	526	145	0,024
NASAL3	400	49	438	62	523	87	<0,001
INFERIOR3	397	22	436	52	455	101	0,197
TEMPORAL3	383	48	437	73	529	82	<0,001
SUPERIOR6	319	28	340	46	392	81	0,056
NASAL6	345	13	340	69	385	62	0,321
INFERIOR6	318	24	323	70	349	99	0,683
TEMPORAL6	303	15	325	36	310	66	0,456

Tabla 8. Medias y desviaciones estándar de diferentes parámetros cuantitativos y sus diferencias por estadios en situación basal. Grosor EIFL: grosor capas internas ectópicas foveales; GFC: grosor foveal central; El resto de las medidas se corresponden a los grosores medios de los 9 sectores de la rejilla ETDRS: GSFC: grosor medio en el sector delimitado por un círculo de 1 mm de diámetro centrado en la fovea SUPERIOR 3 grosor medio en el sector superior delimitado por círculos concéntricos centrados en la fovea de 1 y 3 mm de diámetro. NASAL 3: grosor medio en el sector nasal delimitado por círculos concéntricos de 1 y 3 mm centrados en la fovea. INFERIOR3: grosor medio en el sector inferior delimitado por círculos concéntricos de 1 y 3 mm de diámetro centrados en la fovea. TEMPORAL3: grosor medio en el sector temporal delimitado por círculos concéntricos de 1 y 3 mm de diámetro centrados en la fovea. SUPERIOR 6: grosor medio en el sector superior delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea. NASAL6: grosor medio en el sector nasal delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea. INFERIOR6: grosor medio en el sector inferior delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea. TEMPORAL6: grosor medio en el sector temporal delimitado por círculos concéntricos de 3 y 6 mm de diámetro centrados en la fovea.

En la figura 17 se aprecian las diferencias entre las medias de varios grosores medidos en la mácula en función del estadio inicial.

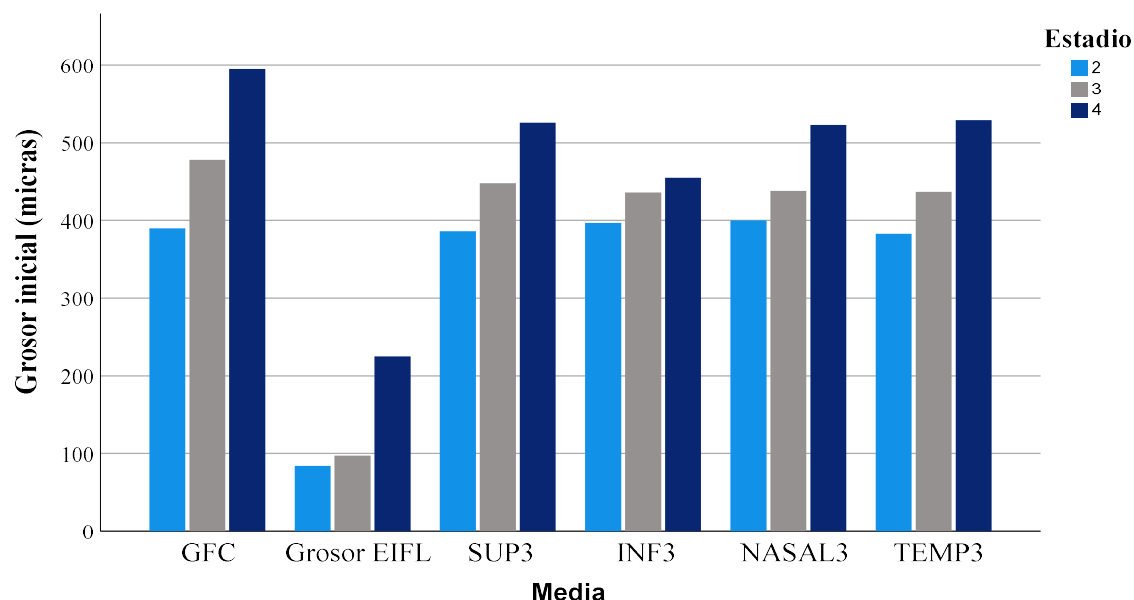


Figura 17. Representación mediante diagrama de barras de las medias de GFC, grosor EIFL y grosor medio de sectores delimitados por círculos concéntricos de 1 y 3 mm centrados en la fóvea (rejilla ETDRS) en los distintos estadios en situación inicial.

4.2.1.3 Presencia de signos anatómicos específicos antes de la cirugía

Al analizar las variables relacionadas con la presencia de disrupciones y signos específicos, se observan ciertos patrones (Tabla 9).

El porcentaje de disrupción de la MLE, la EZ y la IZ y la presencia de signo de *cotton ball* no muestran significancia estadística al comparar su presencia en los diferentes estadios ($p=0,084$, $p=0,495$, $p=0,495$ y $p=0,103$ respectivamente).

En el estadio 2, se identificó EM en un 9,3% de los casos. A medida que la enfermedad avanzaba al estadio 3, se observó un incremento en la prevalencia del EM, alcanzando el 12,5% de los casos. En el estadio 4, el EM presentó un aumento de su incidencia, comprendiendo un 27,6% de los ojos en dicho estadio. Estos resultados sugieren una posible relación entre la progresión de la enfermedad y una mayor incidencia de EM ($p=0,027$).

	Estadio			p
	2(n=129)	3(n=184)	4(n=29)	
EM (%)	12 (9,3%)	23(12,5%)	8 (27,6%)	0,027
Disrupción MLE (%)	3 (2,3%)	0 (0%)	1 (3,4%)	0,084
Disrupción EZ (%)	4 (3,1%)	5 (2,7%)	2 (6,9%)	0,495
Disrupción IZ (%)	4 (3,1%)	5 (2,7%)	2 (6,9%)	0,495
Signo de <i>cotton ball</i> (%)	31 (24%)	35 (19%)	2 (6,9%)	0,103

Tabla 9. Diferencias entre estadios para varios parámetros de OCT medidos en situación inicial.

4.2.2 Efecto de las características anatómicas en la MAVC en situación basal

4.2.2.1 Grosos medidos en la fovea

En el estudio realizado, se identificó una correlación lineal significativa entre el grosor EIFL prequirúrgico y la MAVC inicial. Los resultados revelaron una correlación negativa moderada, representada por un coeficiente de correlación de $-0,285$ ($p < 0,001$).

Además, también se encontró una correlación significativa entre la MAVC y el GFC antes de la cirugía. Esta correlación mostró una relación inversa de magnitud moderada, con un coeficiente de correlación de $-0,220$ ($p < 0,001$). Finalmente, no encontramos ninguna relación entre el grosor de la ONL y la MAVC basal.

La figura 18 muestra gráficamente la relación entre la MAVC con el GFC medio, grosor EIFL medio y grosor ONL medio en situación basal.

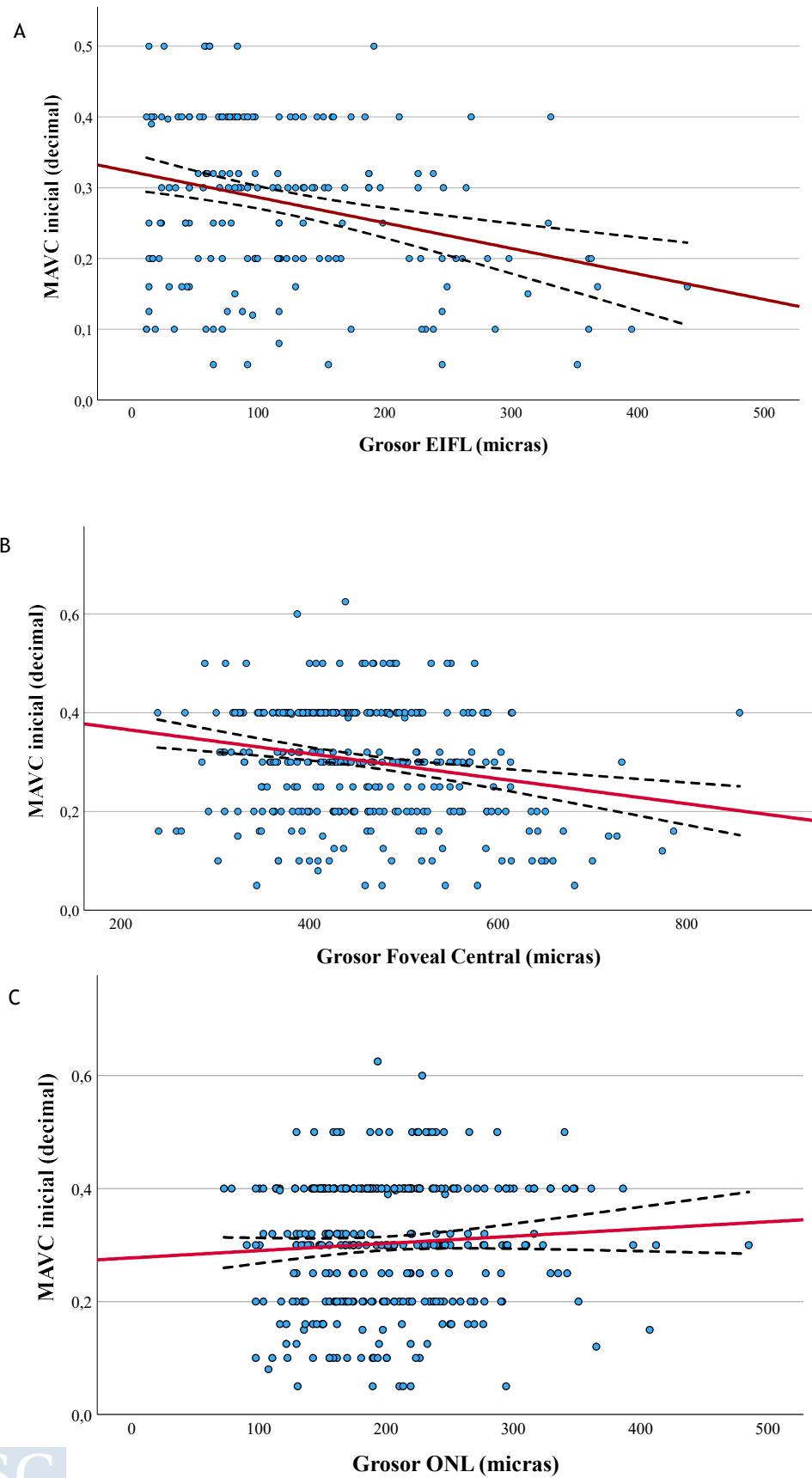


Figura 18. Representación mediante diagramas de dispersión para la relación entre MAVC y Grosor EIFL (A), MAVC y GFC (B) y MAVC y Grosor ONL (C) en situación basal.

4.2.2.2 Otras características anatómicas

En el análisis univariante se han observado otras características que se relacionan significativamente con la MAVC inicial. Estas características incluyen el grado de DRIL ($p=0,002$), la presencia de EM ($p=0,040$), la presencia de EIFL ($p<0,001$), el estadio inicial ($p<0,001$) y la presencia de catarata ($p=0,039$) (Tabla 10).

Características iniciales		MAVC inicial		
		Media	Desviación estándar	
DRIL	No	0,335	0,097	0,002
	Leve	0,303	0,112	
	Severo	0,230	0,134	
Presencia EIFL	No	0,330	0,105	0,001
	Si	0,287	0,115	
EM	No	0,308	0,111	0,040
	Si	0,270	0,120	
Disrupción MLE	No	0,303	0,113	0,956
	Si	0,300	0,141	
Disrupción EZ	No	0,303	0,113	0,758
	Si	0,293	0,133	
Disrupción IZ	No	0,303	0,113	0,863
	Si	0,297	0,132	
Signo de <i>cotton ball</i>	No	0,301	0,115	0,465
	Si	0,312	0,105	
Catarata	No	0,317	0,111	0,039
	Si	0,292	0,114	
Estadio	2	0,330	0,105	0,001
	3	0,301	0,110	
	4	0,198	0,106	

Tabla 10. Relación entre la MAVC y las características anatómicas en situación basal. Se considera que no hay catarata si cristalino $N<2$, $C=0$ y $SCP=0$ de la clasificación de Barraquer (420).

En el análisis multivariante se han identificado varias variables que se relacionan de manera significativa con la MAVC inicial, como podemos ver en la Tabla 11. Estas variables incluyen el estadio, el grosor de EIFL y la presencia de cataratas. Sin embargo, se encontró que el GFC y la presencia de EM ya no se consideran significativos en esta etapa del análisis.

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Err	Beta		
(Constante)	0,560	0,124		4,516	0,000
DRIL	0,026	0,023	0,098	1,148	0,253
GFC	0,000	0,000	-0,116	-1,383	0,168
Grosor{EIFL	0,000	0,000	-0,190	-2,244	0,026
Presencia EIFL	0,046	0,111	0,029	0,416	0,678
EM	-0,041	0,022	-0,130	-1,892	0,060
Estadio (pre)	-0,064	0,028	-0,207	-2,274	0,024
Catarata	-0,034	0,016	-0,151	-2,094	0,038

a. Variable dependiente: MAVC inicial

Tabla 11. Resultados del análisis multivariante para factores anatómicos y MAVC iniciales.

4.2.3 Evolución de la MAVC durante el seguimiento

4.2.3.1 Evolución de la MAVC media

La MAVC inicial media fue de $0,30 \pm 0,11$, en escala decimal. Después de 1 mes, se observó un aumento en la MAVC promedio a $0,45 \pm 0,19$, con una diferencia significativa con respecto a la situación inicial ($p < 0,001$). A los 3 meses, el incremento en la MAVC fue aún más notable, con una media de MAVC de $0,53 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Al llegar a los 6 meses, la MAVC promedio fue de $0,57 \pm 0,23$ ($p < 0,001$), demostrando una continua mejora en la visión. Finalmente, después de 12 meses, se observó una MAVC media de $0,61 \pm 0,22$ ($p < 0,001$), lo que indica un incremento significativo al final del seguimiento en comparación con la situación prequirúrgica. Estos datos se representan gráficamente en la Figura 19.

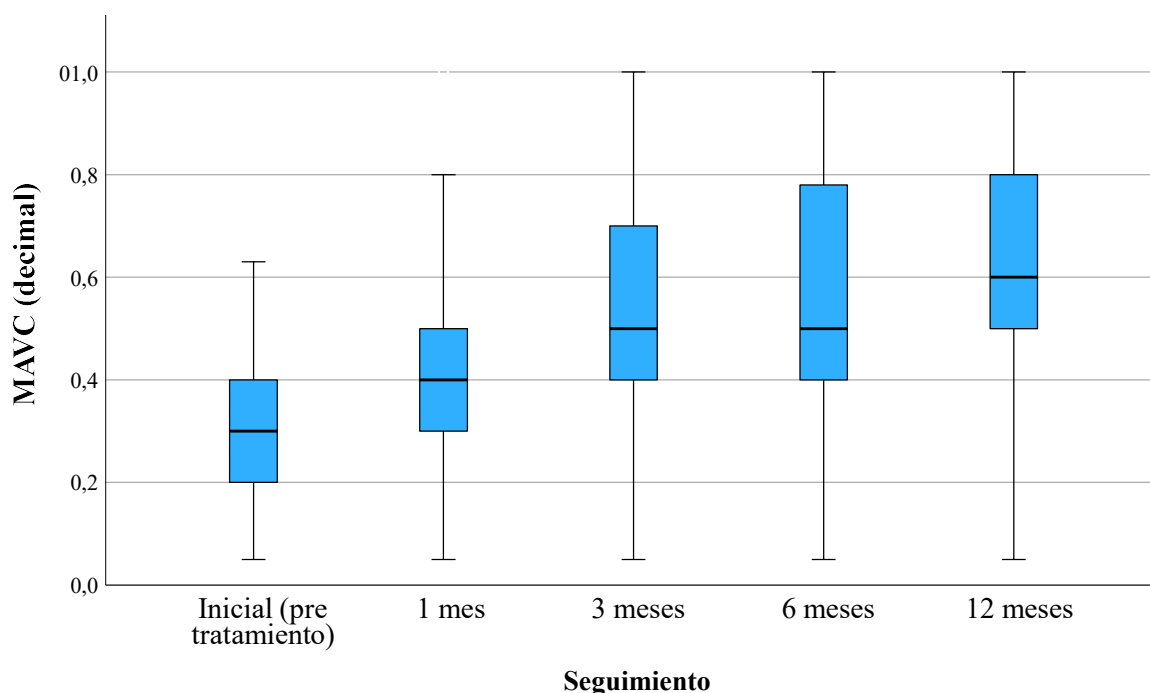


Figura 19. Representación mediante diagrama de cajas y bigotes de la MAVC media en situación inicial y al mes, los 3 meses, los 6 meses y los 12 meses tras la cirugía.

4.2.3.2 Evolución de la MAVC en función de su estadio

Se registraron los valores medios de MAVC inicial y a los 12 meses para cada uno de los estadios de MER (Figura 20).

En el estadio 2, los pacientes presentaron una MAVC inicial de $0,33 \pm 0,10$, la cual mostró una mejora significativa a los 12 meses, alcanzando un valor de $0,69 \pm 0,19$ ($p < 0,001$).

Por su parte, la MAVC inicial para los pacientes en el estadio 3 fue de $0,30 \pm 0,11$, la cual también experimentó mejoras a los 12 meses, llegando a un valor de $0,58 \pm 0,21$. Aunque el incremento no fue tan notable como en el estadio 2, se evidencia una respuesta positiva al tratamiento ($p < 0,001$).

Finalmente, los pacientes en el estadio 4 exhibieron una MAVC inicial de $0,20 \pm 0,11$. A los 12 meses, se observó un aumento en la MAVC, alcanzando un valor de $0,50 \pm 0,27$. Si bien la mejora no fue tan marcada como en los estadios anteriores, demuestra que los pacientes en estadios avanzados también pueden beneficiarse de la intervención ($p < 0,001$).

Durante todo el seguimiento se mantienen diferencias significativas en la MAVC media entre los diferentes estadios (Tabla 12).

Estadio	MAVC inicial (pretratamiento)	MAVC 1 mes	MAVC 3 meses	MAVC 6 meses	MAVC 12 meses
2	$0,33 \pm 0,10$	$0,49 \pm 0,20$	$0,58 \pm 0,18$	$0,60 \pm 0,21$	$0,69 \pm 0,19$
3	$0,30 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,18$	$0,53 \pm 0,21$	$0,57 \pm 0,23$	$0,58 \pm 0,21$
4	$0,20 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,16$	$0,36 \pm 0,19$	$0,43 \pm 0,24$	$0,50 \pm 0,27$
P	<0,001	<0,001	<0,001	0,015	0,001

Tabla 12. Diferencias en la MAVC entre los estadios a lo largo del seguimiento.

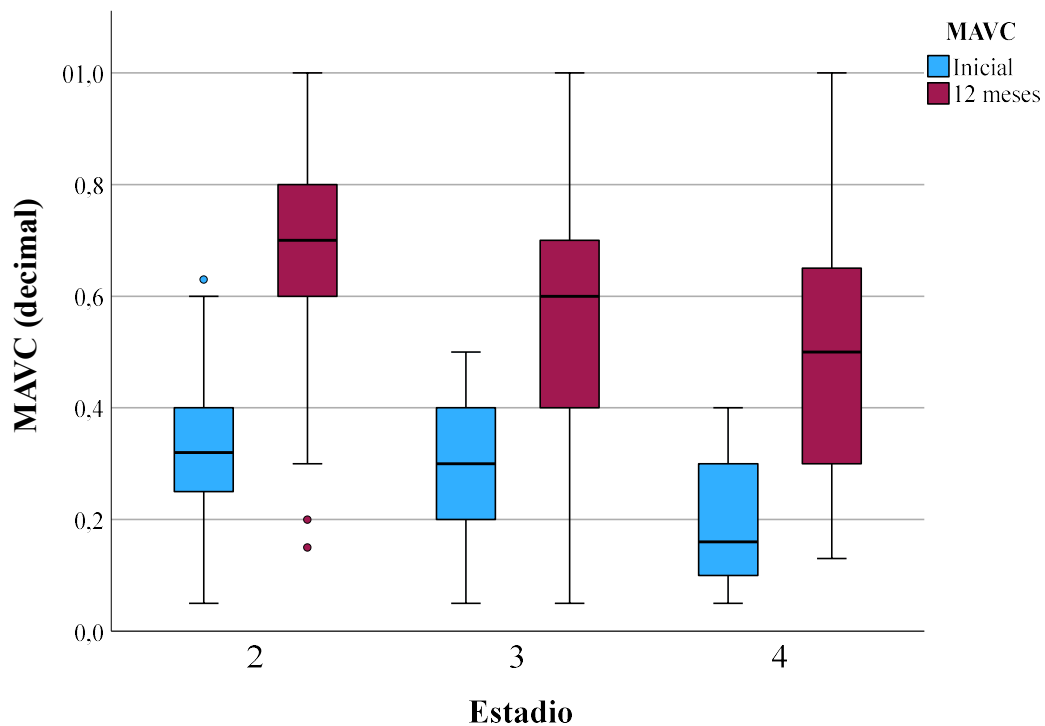


Figura 20. Representación mediante diagrama de cajas y bigotes de los cambios de MAVC media entre la situación basal y a los 12 meses de la cirugía para cada grupo de pacientes según su estadio inicial.

Los mayores cambios en la MAVC se observaron durante los primeros 6 meses del seguimiento, en todos los estadios. A partir de este punto, aunque se mantuvo una respuesta positiva, se evidenció una tendencia a la estabilización (Figura 21).

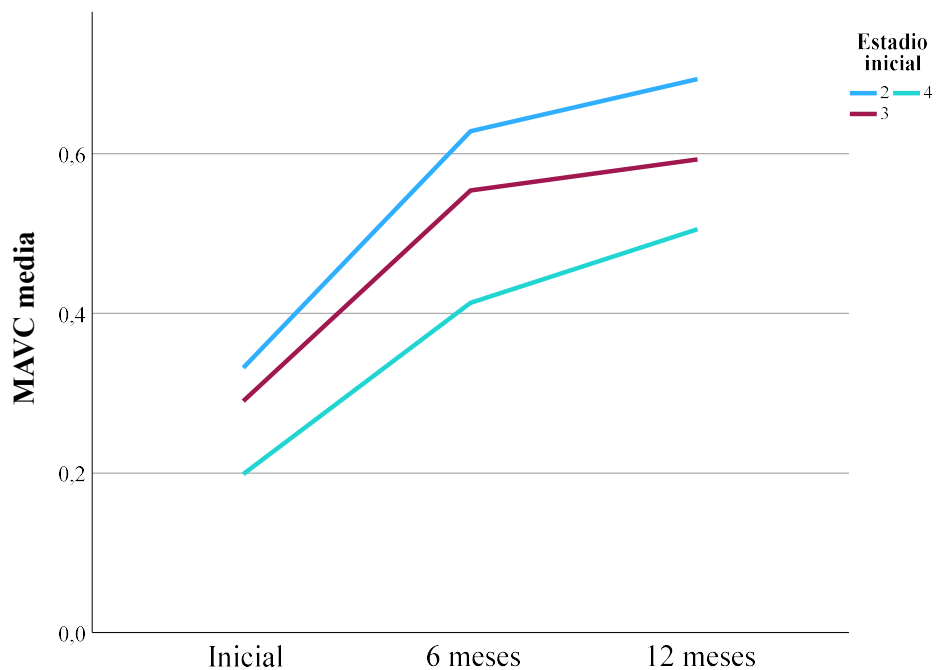


Figura 21. Representación de la evolución de la MAVC para los diferentes estadios mediante diagrama de líneas.

Para los pacientes que a los 12 meses permanecieron en el mismo estadio de enfermedad, se observó una media de cambio de MAVC de $0,29 \pm 0,20$. En el caso de los pacientes que experimentaron una mejora en su estadio de enfermedad al final del seguimiento, se encontró una media de cambio de MAVC de $0,35 \pm 0,21$. Por otro lado, para los pacientes que empeoraron su estadio de enfermedad, se registró una media de cambio de MAVC de $-0,06 \pm 0,39$. Los resultados estadísticos revelaron una significancia altamente relevante, con un valor de $p=0.003$. Estos hallazgos respaldan la conclusión de que a medida que mejora el estadio de la enfermedad, se observa una mayor recuperación de la MAVC (Figura 22).

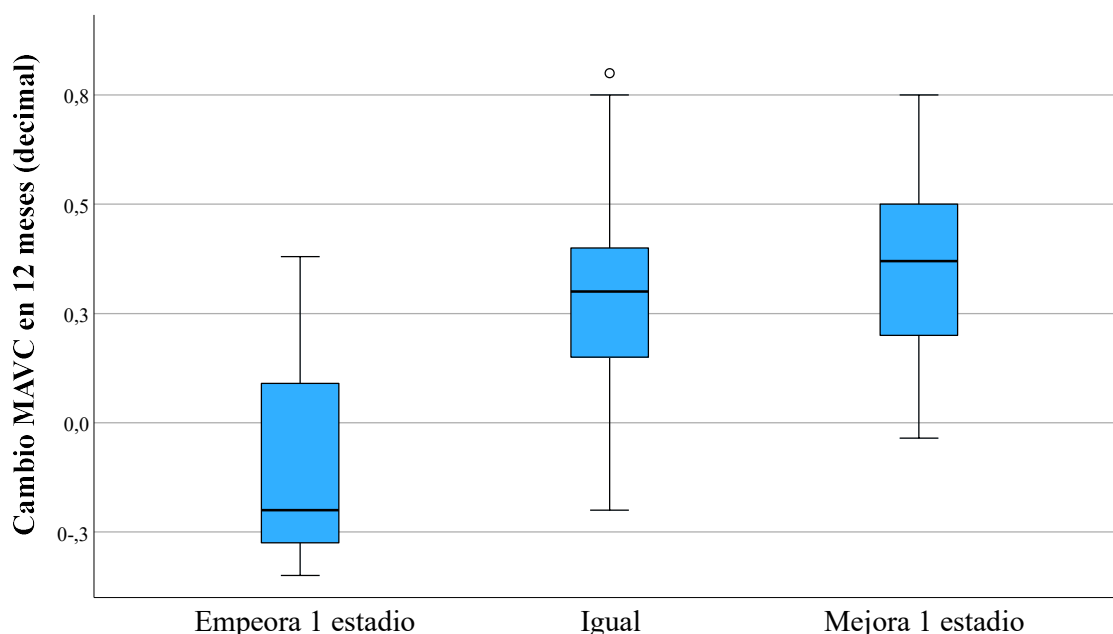


Figura 22. Representación mediante diagrama de cajas y bigotes de los cambios que experimenta la MAVC media durante el seguimiento junto los resultados relacionados con los cambios en el estadio de la enfermedad.

4.2.4 Evolución de los parámetros anatómicos durante el seguimiento

4.2.4.1 Estadio

En relación con la evolución del estadio de la enfermedad desde la situación inicial previa a la cirugía, se observaron cambios significativos en la distribución de los pacientes a lo largo de los 12 meses. Estos cambios reflejan tanto mejorías como progresiones en los diferentes estadios de la enfermedad (Tabla 13, Figura 23).

En el grupo de pacientes que se encontraban en el estadio inicial 2, se observó que el 16% de ellos mejoró a estadio 1. Por otro lado, el 79,8% de los pacientes se mantuvo en el estadio 2 y solo un pequeño porcentaje, el 3,9%, experimentó una progresión hacia el estadio 3.

En el grupo de pacientes que al inicio pertenecían al estadio 3, se encontró que el 0,5% logró una mejoría notable al regresar al estadio 1. Por otro lado, el 9,8% de los pacientes pasó al estadio 2 y la gran mayoría de los pacientes, el 89,7%, se mantuvo en el estadio 3 al finalizar el seguimiento.

Por último, en el grupo de pacientes que al principio pertenecían al estadio avanzado 4, se observó un cambio notable en su distribución. El 96,6% de estos pacientes experimentó una

mejora significativa al retroceder al estadio 3, lo cual indica una respuesta positiva al tratamiento. Solo un pequeño porcentaje, el 3,4%, se mantuvo en el estadio 4.

		Estadio 12 meses							
		1		2		3		4	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Estadio (pre)	2	21	16,3%	103	79,8%	5	3,9%	0	0,0%
	3	1	0,5%	18	9,8%	165	89,7%	0	0,0%
	4	0	0,0%	0	0,0%	28	96,6%	1	3,4%

Tabla 13. Evolución en el número y porcentaje de pacientes en cada estadio al final del seguimiento.

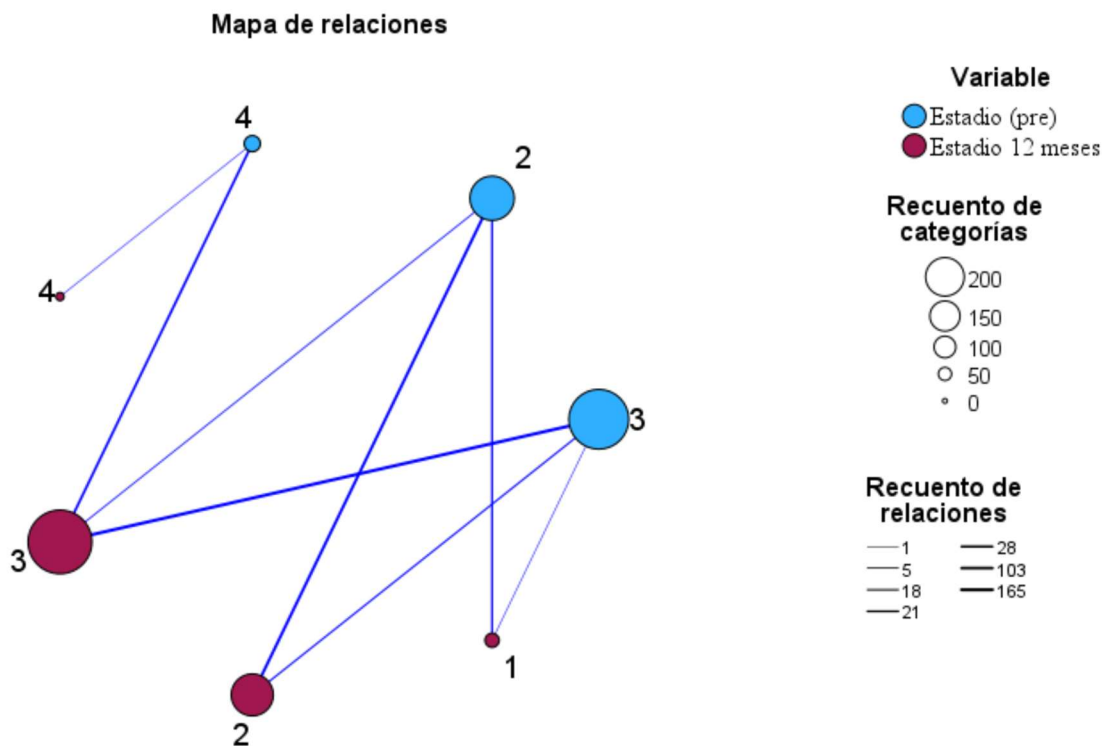


Figura 23. Representación mediante mapa de relaciones de los cambios de estadio que se produjeron durante el tiempo de seguimiento.

4.2.4.2 Grosos medios a nivel de la fovea

A lo largo del periodo de seguimiento, se observó una reducción progresiva del GFC, el grosor de EIFL y el grosor de ONL (Tabla 14, Figura 24).

En relación con el GFC promedio, se identifican cambios a lo largo del tiempo. Al inicio, el grosor medio era de $455 \pm 98 \mu\text{m}$. Después de 1 mes, se produce una disminución en el grosor, llegando a $411 \pm 80 \mu\text{m}$. A los 3 meses, se mantiene relativamente estable, con un grosor de

406±86 µm. A los 6 meses, se registra una nueva reducción, alcanzando un grosor de 390±89 µm. Después de 12 meses, el GFC disminuye aún más, llegando a 375±62 µm ($p<0,001$).

El grosor promedio de la EIFL varió a lo largo del seguimiento. Al inicio, se observa un grosor medio de 116±90 µm. Después de transcurrir 1 mes desde la cirugía, este grosor se reduce significativamente a 57±61 µm. A los 3 meses, se registra una ligera disminución adicional, alcanzando un grosor de 54±55 µm. Al llegar a los 6 meses, el grosor de EIFL se reduce aún más a 49±64 µm. Finalmente, a los 12 meses, se observa un grosor de 46±45 µm en esta capa ($p<0,001$).

En cuanto al grosor promedio de la capa ONL de la retina, también se observan cambios en diferentes períodos de tiempo. Al inicio, se identifica un grosor medio de 201±64 µm. Después de 1 mes, se registra una disminución en el grosor, alcanzando 192±59 µm. A los 3 meses, se observa una ligera reducción adicional, llegando a 189±61 µm. A los 6 meses, el grosor disminuye a 181±58 µm. Finalmente, a los 12 meses, se registra un grosor de 170±52 µm en esta capa ($p<0,001$).

	GROSOR EIFL		GFC		GROSOR ONL	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
Inicial	116	90	455	98	201	64
1 mes	57	61	411	80	192	59
3 meses	54	55	406	86	189	61
6 meses	49	64	390	89	181	58
12 meses	46	45	375	62	170	52
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Tabla 14. Evolución de la media del grosor de EIFL, GFC y grosor de ONL medidas en las imágenes de OCT a lo largo del seguimiento.

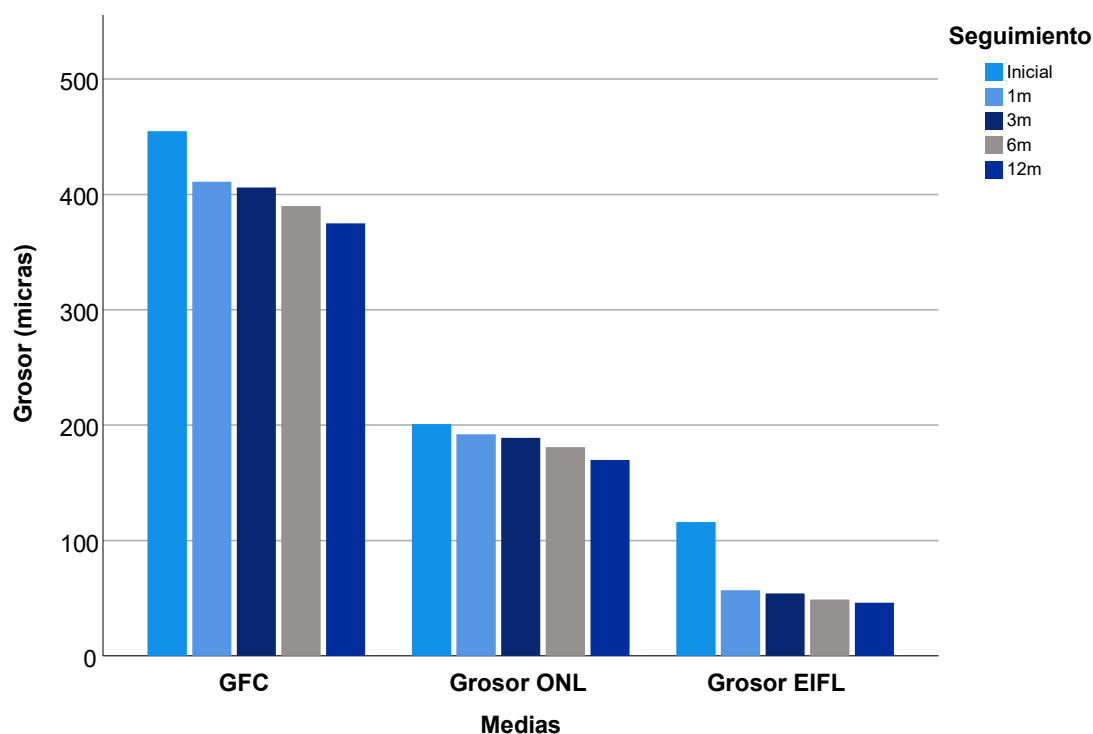


Figura 24. Representación mediante diagrama de barras de la evolución de las medias de GFC, grosor de ONL y grosor de EIFL medidas en las imágenes de OCT a lo largo del seguimiento.

4.2.4.3 Evolución del GFC en función del estadio

En respuesta a la cirugía, los valores de GFC para cada estadio variaron entre la situación prequirúrgica hasta el final del seguimiento de la siguiente manera (Figura 25).

Para el estadio 2, se registró un GFC inicial de $390 \pm 64 \mu\text{m}$, el cual experimentó una disminución significativa después del tratamiento, hasta alcanzar un valor de 343 ± 49 a los 12 meses de la cirugía ($p < 0,001$).

Los pacientes en estadio 3, que en situación basal presentaron un GFC de $478 \pm 85 \mu\text{m}$, también mejoraron tras la intervención, alcanzando un GFC a los 12 meses de $388 \pm 61 \mu\text{m}$ ($p = 0,002$).

Por otra parte, los pacientes en el estadio 4 mostraron un GFC inicial de $595 \pm 88 \mu\text{m}$. A los 12 meses, el GFC disminuyó, alcanzando $399 \pm 67 \mu\text{m}$. ($p < 0,001$).

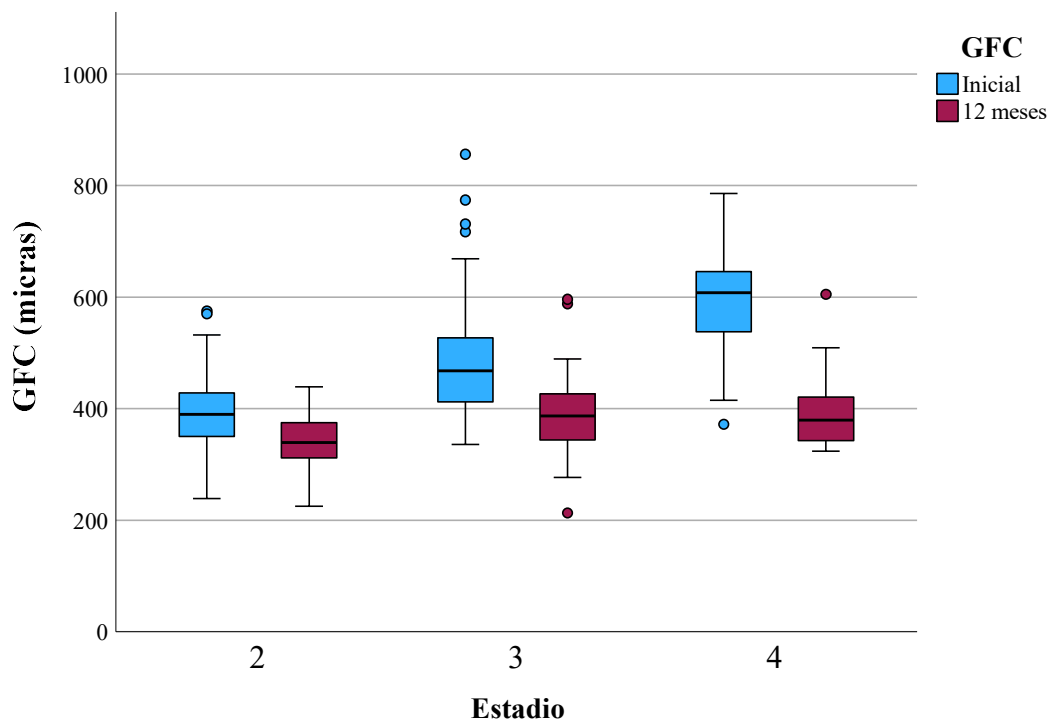


Figura 25. Representación mediante diagramas de cajas y bigotes de los cambios en la MAVC entre la situación inicial y el final del seguimiento por estadios.

La mayor disminución en el GFC se registró durante los 6 primeros meses después de la intervención, para todos los estadios. Alcanzado este punto, aunque continuó su reducción, los valores tiende a estabilizarse (Figura 26).

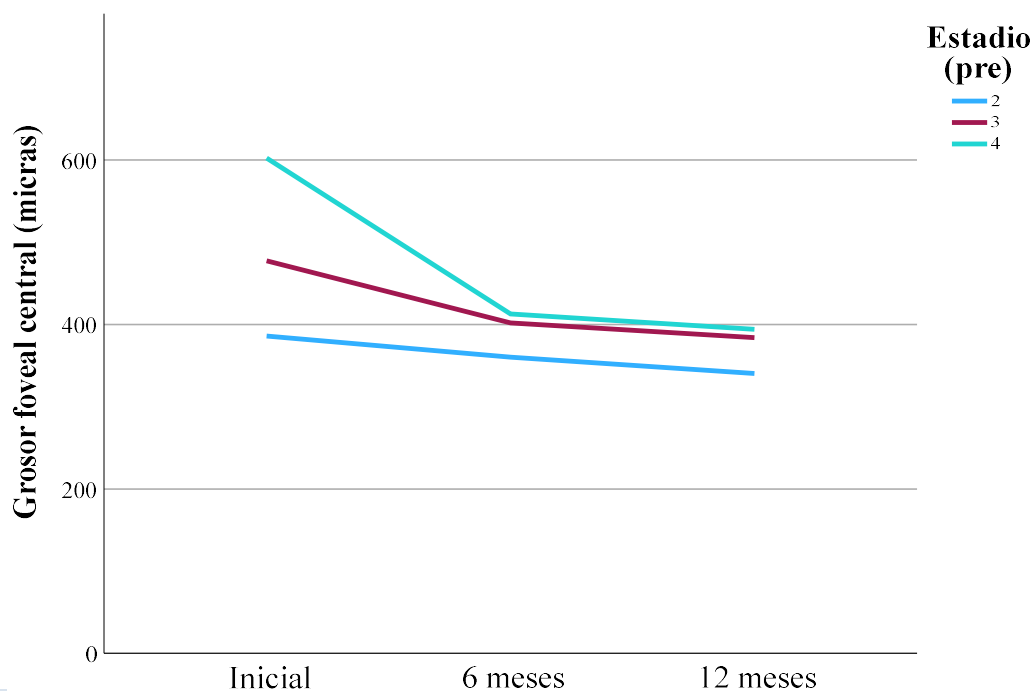


Figura 26. Representación de la evolución del GFC para los diferentes estadios mediante diagrama de líneas.

4.2.4.4 Otras variables anatómicas

Asimismo, se observaron diferentes patrones de cambio en varias características de la OCT (Tabla 15).

Mientras que el EM se mantuvo constante durante los primeros tres meses y luego comenzó a reducirse gradualmente ($p=0,032$), otras características como la disrupción de la MLE experimentaron un leve aumento, pasando de un 1,2% inicial a un 2,9% al final del año ($p=0,058$).

Por otro lado, tanto la disrupción de la EZ como la disrupción de la IZ mostraron incrementos significativos a partir del primer mes y continuaron aumentando a lo largo del seguimiento. La presencia de disrupción de la EZ aumentó desde aproximadamente un 3,2% hasta alcanzar alrededor del 10,2% al final del período de seguimiento. Del mismo modo, la disrupción de la IZ también experimentó un aumento significativo, alcanzando un 10,8% al final del año ($p<0,001$).

En contraste, los casos de signo de *cotton ball* disminuyeron considerablemente a lo largo de los 12 meses. Inicialmente, se observó una presencia de casi un 20%, pero al final del año, esta cifra disminuyó significativamente a aproximadamente un 2,6% ($p<0,001$). Asimismo, se observó una disminución significativa en los casos de presencia de EIFL a lo largo del año posterior a la cirugía ($p=0.001$).

	EM		EIFL		Disrupción MLE		Disrupción EZ		Disrupción IZ		Signo de <i>cotton ball</i>	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Inicial	299	43	129	213	338	4	331	11	331	11	274	68
	87,4%	12,6%	37,7%	62,3%	98,8%	1,2%	96,8%	3,2%	96,8%	3,2%	80,1%	19,9%
1 mes	300	42	131	211	332	10	313	29	312	30	319	23
	87,7%	12,3%	38,4%	61,6%	97,1%	2,9%	91,5%	8,5%	91,2%	8,8%	93,3%	6,7%
3 meses	297	45	140	202	330	12	308	34	307	35	321	21
	86,8%	13,2%	40,9%	59,1%	96,5%	3,5%	90,1%	9,9%	89,8%	10,2%	93,9%	6,1%
6 meses	311	31	142	200	332	10	306	36	305	37	333	9
	90,9%	9,1%	41,5%	58,5%	97,1%	2,9%	89,5%	10,5%	89,2%	10,8%	97,4%	2,6%
12 meses	314	28	146	196	332	10	307	35	305	37	333	9
	91,8%	8,2%	42,7%	57,3%	97,1%	2,9%	89,8%	10,2%	89,2%	10,8%	97,4%	2,6%
P	0,032		0,001		0,058		<0,001		<0,001		<0,001	

Tabla 15. Evolución de la presencia de varios signos anatómicos identificados en las imágenes de OCT a lo largo del seguimiento.

En lo que respecta al DRIL, se observa que la mayoría de los pacientes, un 56,3% mantuvieron su categoría sin cambios al concluir el seguimiento. Un 38,2% de los pacientes mostraron mejoras, mientras que un reducido porcentaje, el 5,5%, experimentó un deterioro para este parámetro.

4.2.5 Efecto de las características anatómicas en el estado inicial sobre las modificaciones observadas en la MAVC después de la cirugía

Se llevó a cabo un análisis para dilucidar qué factores presentes antes de la cirugía tenían un impacto significativo sobre el cambio que experimentó la MAVC después de la intervención. Se observaron cuatro variables categóricas, cuya presencia en situación basal supuso una limitación en la recuperación visual de los pacientes: la presencia de EM, la presencia de EIFL, la disrupción de la EZ y la disrupción de la IZ. Aquellos ojos que presentaban estas características anatómicas al inicio de nuestro estudio experimentaron una ganancia de MAVC al final del seguimiento significativamente menor con respecto a los que no las mostraban (Tabla 16).

Características Iniciales		Cambio MAVC 12 meses		
		Media	Desviación estándar	
DRIL	No	0,36	0,16	0,279
	Leve	0,31	0,22	
	Severo	0,26	0,22	
Presencia EIFL	No	0,36	0,20	0,020
	Si	0,28	0,22	
EM	No	0,33	0,21	0,002
	Si	0,20	0,23	
Disrupción MLE	No	0,31	0,21	0,084
	Si	0,13	0,29	
Disrupción EZ	No	0,32	0,21	0,002
	Si	0,09	0,16	
Disrupción IZ	No	0,32	0,21	0,041
	Si	0,17	0,25	
Signo de <i>cotton ball</i>	No	0,31	0,21	0,407
	Si	0,28	0,22	
Catarata	No	0,27	0,21	0,007
	Si	0,35	0,21	
Estadio	2	0,36	0,20	0,065
	3	0,28	0,22	
	4	0,29	0,23	

Tabla 16. Relación entre diferentes variables categóricas al inicio del estudio con el cambio de MAVC al final del seguimiento.

Se considera que no hay catarata si cristalino N<2, C=0 y SCP=0 de la clasificación de Barraquer (420).

Las variables continuas, como el GFC, el grosor EIFL o el grosor ONL medidas en el momento inicial, no mostraron una relación significativa con el cambio de MAVC al final del seguimiento ($p>0,05$).

Con el fin de abordar posibles sesgos y tener en cuenta otros factores relevantes, se llevó a cabo un análisis multivariante que también consideró la presencia de cataratas. Los resultados de este análisis revelaron que, entre todos los factores evaluados, la presencia de EM y la disrupción de la EZ fueron las únicas variables independientes que limitaron el incremento de la MAVC al final del seguimiento (Tabla 17).

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Err	Beta		
(Constante)	0,271	0,052		5,205	0,000
Presencia EIFL	-0,051	0,030	-0,111	-1,687	0,093
EM	-0,100	0,041	-0,161	-2,448	0,015
Disrupción EZ	-0,386	0,149	-0,360	-2,597	0,010
Disrupción IZ	0,202	0,149	0,188	1,352	0,178
Catarata	0,062	0,028	0,145	2,192	0,029

a Variable dependiente: cambio de MAVC desde el inicio al final del seguimiento.

Tabla 17. Resultados del análisis multivariante para la relación entre las variables anatómicas en situación inicial y los cambios que experimenta la MAVC. Se considera que no hay catarata si cristalino N<2, C=0 y SCP=0 de la clasificación de Barraquer (420).

4.2.6 Efecto de las características iniciales sobre la MAVC registrada 12 meses después de la cirugía

Al analizar los factores iniciales que tuvieron un impacto en la MAVC al final del seguimiento, se observó una relación significativa entre el GFC inicial y la MAVC final (Figura 27). Esta correlación mostró una relación inversa de magnitud moderada, con un coeficiente de correlación de $-0,224$ ($p<0,001$). Ni el grosor ONL ni el grosor EIFL iniciales mostraron una influencia significativa en el MAVC final ($p>0,05$).

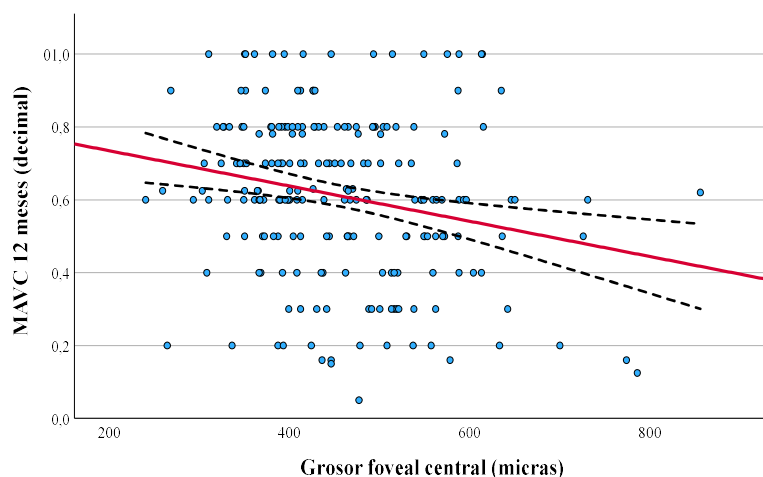


Figura 27. Representación mediante diagrama de dispersión para la relación entre el GFC en situación inicial y la MAVC 12 meses después de la cirugía.

Otros factores anatómicos registrados antes de la cirugía se relacionaron de manera significativa con la MAVC a los 12 meses después de la intervención. Estos factores fueron el grado inicial de DRIL, la presencia inicial de EIFL, presencia inicial de EM, la disrupción de la EZ previa a la cirugía y el estadio inicial (Tabla 18).

Características Iniciales		MAVC a los 12 meses		
		Media	Desviación estándar	
DRIL	No	0,601	0,213	0,007
	Leve	0,655	0,220	
	Severo	0,474	0,215	
Presencia EIFL	No	0,693	0,190	<0,001
	Si	0,569	0,225	
EM	No	0,635	0,205	<0,001
	Si	0,454	0,255	
Disrupción MLE	No	0,612	0,221	0,44
	Si	0,525	0,250	
Disrupción EZ	No	0,618	0,220	0,008
	Si	0,418	0,178	
Disrupción IZ	No	0,615	0,219	0,114
	Si	0,496	0,256	
Signo de <i>cotton ball</i>	No	0,617	0,218	0,348
	Si	0,581	0,235	
Catarata	No	0,580	0,226	0,046
	Si	0,640	0,214	
Estadio	2	0,693	0,190	<0,001
	3	0,582	0,215	
	4	0,504	0,265	

Tabla 18. Relación entre diferentes variables categóricas al inicio del estudio con la MAVC al final del seguimiento. Se considera que no hay catarata si cristalino N<2, C=0 y SCP=0 de la clasificación de Barraquer (420).

Se observó, además, una correlación lineal entre la MAVC inicial y la MAVC a los 12 meses, con un valor de la correlación de Pearson de 0,342, con intervalos de confianza del 95% de 0,218 hasta 0,455, lo que indica una correlación positiva. A medida que la MAVC inicial aumenta, la MAVC a los 12 meses tiende a aumentar también ($p < 0,001$) (Figura 28).

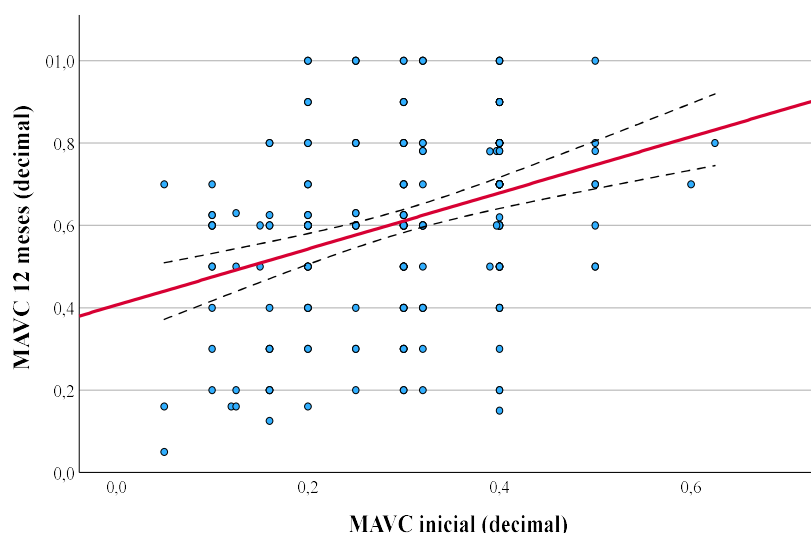


Figura 28. Representación mediante diagrama de dispersión para la relación entre la MAVC en situación inicial y la MAVC 12 meses después de la cirugía.

Se realizó un análisis multivariante en el que, de todas las variables anatómicas iniciales evaluadas, tres emergieron como factores independientes que ejercieron un impacto significativo en la MAVC final. La presencia de EM, la disrupción de la EZ y la MAVC previos a la cirugía demostraron tener un efecto significativo sobre la MAVC tras la cirugía (Tabla 19).

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Err	Beta		
(Constante)	0,391	0,136		2,886	0,004
GFC	<0,001	0,000	0,010	0,130	0,896
DRIL	-0,031	0,018	-0,149	-1,718	0,087
Presencia EIFL	-0,112	0,063	-0,240	-1,788	0,075
EM	-0,116	0,040	-0,182	-2,905	0,004
Disrupción EZ	-0,156	0,068	-0,141	-2,306	0,022
Catarata	0,049	0,055	0,140	0,885	0,377
Estadio	0,040	0,028	0,090	1,398	0,164
MAVC inicial	0,541	0,128	0,271	4,218	<0,001

a Variable dependiente: MAVC a los 12 meses

Tabla 19. Resultados del análisis multivariante de la influencia entre las variables anatómicas en situación basal sobre la MAVC al final del seguimiento.

Al adoptar este enfoque, se buscó garantizar que los resultados fueran lo más robustos y generalizables posible, proporcionando una visión más completa de la relación entre los factores anatómicos iniciales y la MAVC alcanzada al final del período de seguimiento de 12 meses.

4.2.7 Influencia de las variables anatómicas registradas a los 12 meses en la MAVC final

Al analizar las características de la OCT de los pacientes a los 12 meses y su relación significativa con la MAVC final, se observaron varias características destacadas. Cabe mencionar que todos los pacientes incluidos en el estudio eran pseudofáquicos a los 12 meses.

Estas características incluyeron el GFC ($p=0,003$), el grado de DRIL ($p<0,001$), la presencia de EIFL ($p<0,001$), la presencia de EM ($p<0,001$), la disrupción de la MLE ($p<0,001$), la disrupción de la EZ ($p<0,001$), la disrupción de la IZ ($p<0,001$), la presencia de signo de *cotton ball* ($p<0,032$) y el estadio de la enfermedad ($p<0,001$) (Tabla 20).

Características 12 meses		MAVC 12 meses		
		Media	Desviación estándar	
DRIL	No	0,705	0,179	0,001
	Leve	0,544	0,206	
	Severo	0,253	0,176	
Presencia EIFL	No	0,69	0,186	0,001
	Si	0,55	0,216	
EM	No	0,634	0,21	0,001
	Si	0,356	0,172	
Disrupción MLE	No	0,62	0,216	0,001
	Si	0,368	0,212	
Disrupción EZ	No	0,633	0,214	0,001
	Si	0,424	0,196	
Disrupción IZ	No	0,634	0,214	0,001
	Si	0,427	0,193	
Signo de <i>cotton ball</i>	No	0,615	0,221	0,032
	Si	0,4	0,1	
Estadio	1	0,720	0,193	0,001
	2	0,683	0,187	
	3	0,552	0,215	
	4	0,300		

Tabla 20. Relación entre diferentes variables categóricas con la MAVC al final del seguimiento.

Sin embargo, al realizar un análisis multivariante, de todas las variables consideradas, solo dos mostraron una significación estadística: la categoría de DRIL ($p < 0,001$) y la presencia de EM a los 12 meses ($p = 0,003$). Estas dos características muestran, al final del seguimiento, una relación independiente con la MAVC final (Tabla 21).

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Err	Beta		
(Constante)	0,948	0,122		7,772	0,000
GFC 12meses	0,000	0,000	-0,041	-0,629	0,530
DRIL12meses	-0,085	0,015	-0,394	-5,768	<0,001
Presencia EIFL 12meses	0,009	0,069	0,020	0,132	0,895
EM 12meses	-0,149	0,049	-0,201	-3,042	0,003
Disrupción MLE 12meses	0,008	0,077	0,008	0,098	0,922
Disrupción EZ 12meses	-0,266	0,195	-0,402	-1,362	0,175
Disrupción IZ12meses	0,114	0,189	0,175	0,602	0,548
Signo de <i>cotton ball</i> 12meses	-0,131	0,087	-0,100	-1,513	0,132
Estadio 12meses	-0,070	0,055	-0,196	-1,267	0,207

a Variable dependiente: MAVC a los 12 meses

Tabla 21. Resultados del análisis multivariante de la relación entre las variables anatómicas y la MAVC al final del seguimiento.

5. DISCUSIÓN

Las MER es una patología frecuentemente diagnosticada en las consultas de oftalmología de nuestros hospitales. En España, se ha observado su presencia en el 15,6% de los pacientes referidos para cirugía de cataratas (15). Su prevalencia se incrementa con la edad (11,16,17,21) y, dado el envejecimiento de la población en las últimas décadas (421), es razonable anticipar que se convertirá en un motivo de consulta cada vez más común en nuestros servicios.

Aunque al diagnóstico el 85% de los ojos con MER alcanzan una MAVC de 20/70 (escala Snellen) (90) y la mayoría presentan un carácter estacionario o lentamente progresivo (90,246), en ocasiones se acompañan de otros síntomas que pueden afectar a la calidad visual y de vida de los pacientes (105,392,418).

Los avances en las técnicas quirúrgicas han ampliado las indicaciones tradicionales para la cirugía de la MER que solían limitarse principalmente a ojos con MAVC igual o inferior a 0,3 en escala decimal (260). Actualmente, se han obtenido buenos resultados con un perfil de seguridad satisfactorio en ojos con una mayor MAVC inicial (261–263).

Los progresos en la resolución y velocidad de adquisición de la OCT han posicionado esta técnica como una herramienta fundamental en la evaluación de la patología macular. Esto ha permitido un incremento en los estudios que se enfocan en identificar biomarcadores de fácil evaluación en la práctica clínica diaria. Estos biomarcadores tienen como objetivo ayudar al cirujano a evaluar el equilibrio entre riesgo y beneficio de la intervención, con el fin de lograr los mejores resultados funcionales.

Muchos de los estudios previos se han centrado en los cambios que ocurren a nivel de la retina externa, como la disrupción de MLE, IZ o EZ, así como la longitud de PROS, con el objetivo de establecer una correlación con los resultados funcionales (146,148,152,160,387,415). Sin embargo, dado que el mecanismo patogénico principal involucra la tracción en las capas internas de la retina, es razonable considerar que el análisis de la retina externa resulta insuficiente para establecer un pronóstico fiable.

Recientemente, se ha descrito la presencia de una banda continua hiper o hiporreflectiva que se extiende desde la INL y la IPL a través de la fovea, visible en todos los cortes centrados en esta, en algunas OCT de ojos con MER. Esta banda ha sido denominada Capas Internas Ectópicas a nivel de la Fovea (EIFL por sus siglas en inglés). Se ha señalado su relevancia como un posible factor de progresión de la enfermedad, lo que ha llevado a proponer un esquema de clasificación por estadios basado en su presencia (212).

Aunque se ha observado una relación entre las EIFL y una peor MAVC en ojos con MER, son pocos los estudios que han intentado dilucidar su valor como factor pronóstico para la evolución funcional tras la cirugía, y hasta ahora, los resultados no han sido consistentes de manera uniforme (165,166,185,187,390).

En esta tesis doctoral se ha evaluado el esquema de clasificación basado en la presencia de EIFL y se ha analizado la relación entre las características anatómicas en cada uno de los estadios con los resultados anatómicos y funcionales en ojos sometidos a cirugía de MER. Se han examinado, además, otros biomarcadores que han demostrado un peso variable en la literatura para intentar establecer su importancia y relación con la recuperación visual.

En nuestra muestra de 342 ojos perteneciente a 323 pacientes que se sometieron a vitrectomía con pelado MER-MLI, se observó que el 62,3% presentaba EIFL al inicio del estudio. Se evidenció una disminución de la MAVC a medida que avanzaba la enfermedad, con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos estadios ($p<0,001$). Además, se observó un aumento progresivo del GFC, siendo significativamente mayor en estadios 3 y 4 en comparación con el estadio 2 ($p<0,001$).

Se demostró una correlación lineal negativa significativa entre el grosor EIFL y el GFC con la MAVC en la situación basal. Además, mediante el análisis univariante, se encontró asociación entre otros parámetros iniciales y la MAVC antes de la cirugía, como el estadio al que pertenecían las MER ($p<0,001$), el grado de DRIL ($p=0,002$), presencia de EIFL ($p<0,001$), presencia de EM ($p=0,40$).

Tras tener en cuenta todas las variables simultáneamente en el análisis multivariante, solo el estadio y el grosor de EIFL se mantienen como factores significativamente relacionados con la agudeza visual al inicio del estudio.

Después de la cirugía, todos los estadios experimentaron una mejora significativa en su MAVC, lo que indicó capacidad de recuperación. A pesar de que esta mejora se mantuvo durante el periodo de seguimiento, a partir del sexto mes tras la intervención, se observó una tendencia hacia la estabilización.

Durante el seguimiento, tanto el GFC como el grosor EIFL experimentan una disminución progresiva, alcanzando valores mínimos a los 12 meses con diferencias significativas con respecto a la situación inicial ($p<0,001$). Si bien el caso del GFC y del grosor EIFL, el mayor cambio se detecta al mes de la cirugía. Esto parece indicar que los efectos anatómicos de la liberación de la tracción sobre la retina ejercida por la MER se podrían empezar a apreciar en un periodo corto de tiempo tras la intervención y prolongarse, aunque más lentos, durante el primer año.

Al final del seguimiento, el 16% de los ojos que estaban en estadio 2 regresaron a estadio 1, recuperando la depresión foveal. En el grupo de pacientes que iniciaron el estudio en estadio 3, solo el 0,5% alcanzaron el estadio 1 y el 9,8% pasó a estadio 2. De los pacientes de estadio inicial 4, el 96,6% regresaron a estadio 3 mientras que el resto permaneció en el estadio 4. Esto demuestra la dificultad de regresión de la EIFL una vez establecida.

Aquellos pacientes cuyos ojos mostraron una mejora en su estadio al final del seguimiento, experimentaron una mayor recuperación de la MAVC, en comparación con aquellos cuyo estadio se mantuvo igual o empeoró ($p=0,003$). Estos datos sugieren que el grupo de pacientes diagnosticados en el estadio 4, de los cuales más del 90% termina el seguimiento en estadio 3, podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico, con un potencial de mejora considerable.

A los 12 meses, cuando todos los ojos de la muestra se encontraban en estado pseudofáquico, se identificaron dos características que mostraron una correlación significativa con la MAVC en el análisis multivariante: el DRIL y la existencia de EM. En otras palabras, aquellos pacientes que, después de 12 meses de la intervención, presentaran un grado más severo de DRIL o EM, tenían una menor probabilidad de alcanzar una mejor visión en comparación con aquellos pacientes en los que no se observaron estas características.

Al analizar la influencia de los factores iniciales sobre la recuperación visual mediante análisis multivariante, tanto en el caso de la MAVC final como en la diferencia de MAVC durante el seguimiento, se identifica asociación significativa con dos factores: la presencia de EM y la disrupción de la EZ. Estas dos variables al estar presentes al inicio disminuirían la probabilidad de experimentar una mejoría significativa tras la cirugía, en comparación con aquellos ojos que no muestran estas características. Además, la MAVC inicial influye

significativamente sobre la MAVC final, es decir, los ojos con mayores MAVC antes de la cirugía son los que alcanzaron los mejores valores de visión al final del seguimiento.

5.1 ASPECTOS DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA

Nuestra muestra estuvo compuesta por un 61,4% de hombres y un 38,6% de mujeres, hallándose una diferencia significativa entre ambos.

Aunque los estudios poblacionales publicados no muestran una clara diferencia en la prevalencia de MER en cuanto al sexo (4,12,18,20), algunos trabajos sugieren una ligera predominancia del sexo femenino (6,11,32). Por ejemplo, en el Blue Mountain Eye Study, la prevalencia general de MER fue de 7,7% en mujeres y 6% en hombres, mostrando un discreto aumento del riesgo de presentar MER en el sexo femenino tras ajustar por edad (*Odds ratio* 1,4, IC 1-1,8). Asimismo, el metaanálisis realizado por Xiao y colaboradores también detectó un leve aumento del riesgo en mujeres (*Odds ratio* 1,34, IC 1,17-1,53). Es importante señalar que nuestro estudio no tuvo como objetivo analizar la prevalencia ni los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, y su diseño no fue adecuado para ello. Se incluyeron únicamente aquellos pacientes referidos para cirugía, por lo que no podemos afirmar que el predominio masculino sea general en nuestra población.

La edad promedio de nuestros pacientes fue de 76 años, con un pico de frecuencia entre los 70 y los 80 años y solo un 1,8 % de menores de 60 años. Esto está en consonancia con el hecho de que la edad constituye el factor de riesgo para el desarrollo de MER más consistentemente probado (11,16,17,21). La literatura científica muestra un aumento en la prevalencia de la MER relacionado con el envejecimiento, según los grandes estudios poblacionales.

Por ejemplo, en el Beaver Dam Study, al excluir los ojos con condiciones relacionadas con la formación de MER secundaria, se observó que la MER era casi 5 veces más frecuente en pacientes de 75 años o más en comparación con aquellos entre 43 y 54 años (5).

De manera similar, en el Blue Mountain Study, la prevalencia de MER idiopática aumenta con la edad, alcanzando un pico en la década entre los 70 y los 79 años. La tasa de MER idiopática en la población de este estudio a partir de los 60 años es de 24,4% mientras que en los menores de esa edad es de 1,5% (6).

Estos hallazgos también fueron corroborados por el Handan Eye Study que utilizó tanto retinografías como OCT para el diagnóstico de MER. La tasa de MER idiopática aumentó progresivamente en cada década, desde 0,6% en pacientes entre 30-39 años hasta un 18,8% en pacientes a partir de los 80 años, mostrando diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p < 0,001$) (4).

Asimismo, en el Melbourne Collaborative Cohort Study, que incluyó pacientes con una edad media de 65,2 años y un rango de 47 a 85, se observó una *Odds ratio* de 1,07 (IC 1,06-1,08) por cada año para la aparición de MER (10).

El desarrollo de MER se ha asociado con el DVP, presente en hasta el 95% de los pacientes cuando son diagnosticados de esta patología (24–29). Se cree que el proceso de DVP puede desempeñar un papel desencadenante en la patogénesis de la MER, ya que podría producir microrroturas en la MLI, permitiendo el acceso de células gliales a la superficie retiniana donde podrían proliferar (1). Dado que el DVP también se vincula con el envejecimiento (422), es lógico pensar que la tasa de MER aumente con la edad debido a esta asociación.

Se han descrito otros factores asociados a la edad que han relacionado con la formación de MER. En un trabajo que estudió la incidencia de MER idiopática durante 5 años en una población con edad superior a los 49 años, se detectó tras un análisis de regresión multivariante, que tanto la edad como la hiperlipidemia eran factores de riesgo para el desarrollo de MER (19). La hiperlipidemia, a su vez, también está asociada a la edad (423). Se ha sugerido que los lípidos a nivel sanguíneo y de las células del endotelio actuarían como factores quimiotácticos

que podrían inducir la migración y proliferación de células gliales que conducirían a la fibrogénesis y aceleración de la formación de la MER (47,424). Sin embargo, otros estudios de prevalencia no han podido demostrar la asociación entre dislipemia y MER (8,13,17), por lo que esta relación no está del todo clara.

Por otra parte, con el envejecimiento aumentan los problemas osteoarticulares y alteraciones metabólicas que requieren tratamiento con calcio (425,426). Se ha observado que un aumento en la ingesta de calcio puede favorecer la migración y proliferación de componentes celulares implicados en la formación de MER (427). Además, en un estudio de prevalencia realizado en Corea, se encontró que el incremento en la toma de calcio era un factor de riesgo independiente para desarrollo de MER, siendo esta asociación más fuerte en mujeres que en hombres (21). No obstante, se requieren más estudios para establecer de manera definitiva esta relación.

En nuestro estudio, el 5,8% de los pacientes fueron intervenidos de ambos ojos. Se ha observado en estudios previos una tasa de bilateralidad de MER mayor, que oscila entre 19% y 31% (4–6,10,12). Estas diferencias pueden atribuirse al tipo de pacientes que conforman nuestra muestra, ya que la mayor parte de las MER son asintomáticas o paucisintomáticas, no precisando intervención quirúrgica. De hecho, aproximadamente dos tercios de los pacientes con MER idiopáticas presentan una MAVC $\geq 20/30$ y el 85% conservan una MAVC $\geq 20/70$ (escala Snellen) (29,428). También se ha observado que aquellos pacientes con MER que tienen buenas agudezas visuales en el momento del diagnóstico tienden a mantenerlas durante largos periodos de seguimiento (247–249).

Por ejemplo, un estudio realizado por Al-Khersan y colaboradores (249) encontró que de los 413 pacientes con MER idiopática y una media de MAVC de 20/35 (escala Snellen), solo un 10,7% progresó y requirió cirugía, con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta la intervención de 18,1 meses (rango 7-50 meses). Esto sugiere que un alto porcentaje de las MER no precisarán cirugía.

En nuestro trabajo, analizamos únicamente los ojos sometidos a intervención quirúrgica, lo que podría justificar las diferencias en la tasa de bilateralidad en comparación con estudios poblacionales de prevalencia.

Otros estudios que también consideran ojos sometidos a VPP por MER, con diseños similares al nuestro, reportan tasas de bilateralidad más próximas a la observada por nosotros, como el estudio de Govetto y colaboradores (185) con un 3,6%, y el estudio de Ortolí y colaboradores (166) con un 6,4%.

Al inicio del seguimiento, solo el 14,6% de los ojos de nuestra muestra eran pseudofáquicos. Esto coincide con los datos de otros estudios que evalúan resultados de VPP con pelado de MER. Por ejemplo, el trabajo de Kim y colaboradores, reportó un 16,7% (429), el de Yang y colaboradores un 14,03% (430) y el de Coppola y colaboradores un 9% (187). Sin embargo, contrasta con el hecho bien establecido de que la cirugía de catarata se considera un factor de riesgo para el desarrollo de MER (6,7,12,16,21,33,431). Por tanto, cabría esperar que un mayor porcentaje de ojos ya hubieran sido sometidos a cirugía de catarata al momento del diagnóstico.

Se ha hipotetizado que el factor relacionado con la patogénesis de la MER tras la cirugía de catarata podría ser el DVP favorecido por la cirugía. Jahn y colaboradores (432) estudiaron 332 ojos que iban a ser operados de catarata mediante técnica extracapsular. Al inicio del estudio el 5,7% de los pacientes presentaban MER. A los 6 meses de la cirugía, se observó un aumento significativo de los casos de MER, alcanzando el 25,3%, sin diferencias entre los distintos grupos de edad. Los autores atribuyen la mayor incidencia de MER a la tracción mecánica y los cambios subsiguientes en la interfase vítreoretiniana, secundarios al DVP que

induce la propia cirugía. No obstante, es importante destacar que en este trabajo el diagnóstico de MER se realizó exclusivamente a través del examen de fondo de ojo. Además, en 18 ojos, la mácula no pudo ser evaluada correctamente antes de la cirugía debido a la opacidad de medios, por lo que se clasificaron dentro del grupo de no MER.

En relación con tipo de examen empleado para su detección, se ha examinado la fiabilidad del diagnóstico de MER mediante funduscopy en comparación con OCT en ojos que iban a someterse a cirugía de catarata. Milani y colaboradores estudiaron las diferencias en los casos de MER detectados mediante biomicroscopia y OCT en 146 ojos referidos para facoemulsificación. Observaron que la biomicroscopia no detectó el 9,6% de los casos de MER. Se calculó un porcentaje de falsos negativos del 36,8% (IC 21,5-52,2%) y de falsos positivos del 1,9% (IC 0-4%) (433). Por tanto, podríamos concluir que los estudios que dependen exclusivamente de la funduscopy para el diagnóstico de MER podrían estar omitiendo casos que se vuelven evidentes tras la extracción de la catarata, lo que podría explicar, en parte, el aumento de la incidencia de MER una vez resuelta la opacidad de medios.

La tecnología SD-OCT ha permitido evaluar detalladamente el papel que podrían tener los cambios del vítreo después de la cirugía de catarata en el desarrollo o progresión de la MER. En el estudio de Kwon y colaboradores se halló un riesgo 3 veces mayor de desarrollo o progresión de MER en aquellos pacientes con DVP parcial. Creen que el movimiento anteroposterior del vítreo durante la intervención en ojos con una adherencia focal fuerte podría inducir la formación o aumento de MER (434).

De todos modos, es importante destacar que nuestro estudio no tenía como objetivo evaluar la cirugía de catarata como factor de riesgo para la formación de MER; por tanto, no examinamos el estado del vítreo antes y después de la cirugía. Para obtener conclusiones al respecto y comparar nuestra población con la de otras publicaciones, se requieren investigaciones adicionales con un diseño apropiado para tal fin.

La distribución de nuestra muestra, según la presencia de EIFL y estadio (212), fue la siguiente: ninguno de los pacientes presentó estadio 1, lo cual es razonable, ya que en este estadio se conserva la morfología foveal y estos ojos generalmente no tienen muchos síntomas relacionados con la presencia de MER y por tanto no suelen necesitar tratamiento (90,212). El porcentaje de ojos aumentó en estadio 2, representando un 37,7% de la muestra, y en estadio 3, con un 53,8% del total. Es lógico que, con la progresión de la enfermedad, aumenten los síntomas y, con ello, los pacientes sean referidos para valoración. Sin embargo, el estadio más grave, el 4, solo se encontró en el 8,5% de los pacientes. Este estadio se caracteriza por una desestructuración de las capas maculares, lo que asocia limitaciones funcionales significativas (90,212). Parece acertado suponer que la mayoría de los pacientes en nuestro medio buscarán asistencia oftalmológica y serán tratados antes de llegar a este punto, por lo que nos encontraremos un porcentaje más pequeño de pacientes en este estadio de la enfermedad, lo cual está en consonancia con la distribución de nuestra muestra.

5.2 RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO Y LA PRESENCIA DE EIFL CON LA MAVC INICIAL

Se observó una disminución de la MAVC media conforme avanza el estadio de la MER, con diferencias significativas entre ellos. Además, se estableció una relación inversa y significativa entre el estadio de la MER y la presencia de EIFL con la MAVC inicial. También se identificó una correlación lineal negativa moderada entre el grosor EIFL y la MAVC inicial ($p < 0,001$). El análisis multivariante corroboró que tanto el estadio inicial de la MER como el espesor de EIFL mantenían una relación significativa con la MAVC inicial, sugiriendo que ambos podrían considerarse factores de riesgo independientes para una menor MAVC en ojos con MER.

Nuestros hallazgos concuerdan con las conclusiones de Govetto y colaboradores en el estudio que sentó las bases de esta nueva clasificación (212). En dicho trabajo, analizaron las características anatómicas y funcionales de 194 ojos con MER. Observaron que la MAVC se correlacionaba significativamente con el estadio de la enfermedad. Asimismo, la presencia de EIFL se asociaba con una reducción de la MAVC tanto en el análisis univariante como en el modelo multivariante de regresión lineal. Esto indica que la mera existencia de EIFL podría ejercer un impacto negativo en la MAVC de los pacientes con MER ($p < 0,001$).

En un trabajo posterior en el que se incluyeron 111 ojos sometidos a VPP con pelado de MER, se observó una relación similar entre la presencia de EIFL y la MAVC antes de la cirugía (185). En el análisis de regresión múltiple, el grosor de EIFL se asoció con una peor visión en la situación basal ($p < 0,001$). Además, en el análisis de mediación para esclarecer el efecto directo que tendría el grosor de capas internas ectópicas sobre la MAVC, se descubrió que un aumento de 100 μm en el espesor de estas capas se traducía en un detrimento en la MAVC previa a la intervención de 0,086 unidades logMAR ($p < 0,001$).

Otros estudios han respaldado la asociación entre EIFL y MAVC en pacientes con MER (164–166,184,186). Doguizi y colaboradores evaluaron las OCT de 242 ojos con la enfermedad, clasificándolos de acuerdo con la estadificación basada en la presencia de EIFL (184). Observaron que la MAVC fue significativamente mayor en ojos en estadio 1 o 2, sin EIFL, respecto a aquellos en estadio 3 y 4, con EIFL ($p < 0,001$). Igualmente, en el análisis de regresión lineal multivariante, la presencia de EIFL fue un factor predictivo independiente de una menor MAVC en ojos con MER ($p < 0,001$).

Del mismo modo, Ortolí y colaboradores al estudiar las características preoperatorias de 125 ojos con MER, identificaron una relación inversa significativa entre la MAVC y el estadio de la enfermedad según la clasificación EIFL (166). Esta asociación también fue evidente en el estudio de Yildiz y colaboradores (164), en el cual los ojos en estadios sin EIFL, es decir, estadios 1 y 2 presentaban una MAVC significativamente mayor en comparación con los ojos en estadios 3 y 4. Aunque tanto el grosor de EIFL como el GFC se correlacionaron con la MAVC previa a la cirugía, esta relación solo persistió después del análisis multivariante para el grosor de EIFL. Esto sugiere que el grosor de determinadas capas podría ejercer una influencia más fuerte en la función visual que el GFC en su conjunto.

Además, en el estudio realizado por Park y colaboradores, que evaluó los factores pronósticos en ojos en estadio 3 sometidos a cirugía, el grosor de EIFL fue el único factor que el análisis de regresión lineal múltiple asoció significativamente a una MAVC más baja antes de la intervención (165).

La observación de los pacientes con MER ha constatado que, con el tiempo, pueden pasar de un estadio a otro de la enfermedad, y es posible que desarrollen estas capas de tejido ectópico sobre la fovea (212). Se ha sugerido que la tracción anteroposterior y centrípeta ejercida por la MER durante un periodo de tiempo prolongado podría dar lugar a una remodelación de las capas retinianas internas. Además, como se ha demostrado en estudios en animales, la agresión sobre la retina que supone la MER podría activar las células de Müller e impulsar distintas vías de señalización que podrían culminar tanto en proliferación y migración celular como en gliosis reactiva (183). Uno de estos mecanismos, o una combinación de ambos, podría explicar la aparición de este tejido.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio, la existencia de este tejido ectópico tiene repercusiones en la MAVC en los ojos afectados por la MER, y esto no se debe únicamente a su contribución al engrosamiento total de la mácula, sino que actúa como factor independiente. A nivel celular, el mecanismo que interfiere en la adecuada transmisión del estímulo luminoso todavía no está completamente esclarecido. Se plantea la posibilidad de que la presencia de

EIFL en la fovea desempeñe un papel como barrera física, obstaculizando la llegada de la luz a los conos. No obstante, es importante señalar que la presencia de tejido sobre las capas internas de la fovea no afecta la MAVC en todos los casos. Por ejemplo, los pacientes con fovea plana, una alteración congénita caracterizada por la presencia de capas internas sobre la fovea central, suelen mantener buena MAVC (435).

Resulta plausible considerar que las mismas fuerzas de tracción que provocan la formación de nuevo tejido también ocasionen cambios a nivel celular, perturbando la transmisión neural normal y dando lugar a otros síntomas, como metamorfopsia. Esta suposición encuentra respaldo en los resultados presentados por Alkabes y colaboradores, quienes no solo identificaron una correlación significativa entre el grosor de EIFL y la MAVC, sino también con el grado de metamorfopsia vertical y horizontal medido con M-CHARTS (436). Asimismo, Kim y colaboradores encontraron una relación significativa entre el grosor de EIFL y el grado de metamorfopsia y de aniseiconia en pacientes con MER, y también entre el estadio de clasificación EIFL con la magnitud de la metamorfopsia (429). Igualmente, Yildiz y colaboradores identificaron una relación inversa entre la sensibilidad retiniana medida mediante microperimetría en pacientes con MER en estado basal y el grosor de EIFL (164). Por tanto, la presencia de capas de tejido ectópico podría proporcionar un indicio de los cambios celulares que ocurren en la retina interna, y que afectarían negativamente la función normal de la unión sináptica. Estos cambios, a su vez, influirían en la sensibilidad de los fotorreceptores y se han vinculado con la aparición de síntomas de MER (108,109).

5.3 RELACIÓN ENTRE LOS GROSORES REGISTRADOS A NIVEL MACULAR CON LA MAVC INICIAL

A medida que la enfermedad progresa, hemos constatado un incremento en el GFC en la mácula de nuestros pacientes, con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos estadios. También se observaron diferencias significativas en las regiones parafoveales inferior, temporal y nasal entre los estadios, indicando un aumento de volumen macular. Además, el GFC mostró una correlación con la MAVC en situación basal, evidenciando una relación inversa de magnitud moderada; es decir, a medida que aumenta el GFC, la MAVC tiende a disminuir. Sin embargo, el análisis multivariante no reveló una relación directa entre el GFC y la MAVC al inicio del estudio. Esto indicaría que la influencia del GFC en la función visual al inicio podría estar condicionada por otras variables.

Otros estudios también han destacado una correlación significativa entre el GFC y el estadio de la MER (164,166,185–187,390,429,436). Es lógico suponer que conforme aumenta la tracción ejercida sobre la mácula, se produce un incremento del grosor macular, resultando en un aumento del GFC en estadios más avanzados de la enfermedad. Sin embargo, el impacto de este aumento de espesor en la función visual no está unánimemente demostrado.

Desde la incorporación de la OCT en la práctica clínica habitual, se han publicado numerosos estudios que han intentado esclarecer la influencia que tendría el espesor macular en la MAVC de los pacientes con MER. Un ejemplo de ello es el trabajo de Mitamura y colaboradores (142), en el que se identificó una correlación significativa entre la MAVC de 70 ojos que iban a ser sometidos a cirugía de MER y el GFC antes de la intervención. Asimismo, Suh y colaboradores (143) llevaron a cabo un análisis prospectivo de una serie de 101 ojos con MER idiopática, y estudiaron la relación entre la MAVC y diversos parámetros de la OCT, como el GFC y el GMC. Su análisis de regresión lineal reveló una correlación negativa y significativa entre los parámetros de grosor macular y la MAVC de los pacientes con MER idiopática.

La influencia del grosor macular no solo se limita a la MAVC, sino que también se ha comprobado su vínculo con otros síntomas indicativos de la función visual en pacientes con

MER, como la metamorfopsia. Por ejemplo, Kinoshita y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que demostraron una asociación significativa entre la MAVC y el grado de metamorfopsia horizontal tanto con el GFC como con el VMC antes de la cirugía. (145).

No obstante, otros autores de estudios con diseños similares a los mencionados no han encontrado una correlación significativa entre los parámetros de grosor macular y MAVC de pacientes con MER (146,149,150).

Al igual que en nuestro trabajo, hay publicaciones que en un análisis inicial demuestran una asociación significativa entre la MAVC y el espesor macular, pero esta relación no se mantiene en el análisis multivariante (164,165,185,187). Esto, sumado a la variabilidad en los resultados de los trabajos anteriormente citados, parece indicar que el aumento del GFC no sería un parámetro que por sí solo pudiese justificar los cambios que experimentan en la visión los pacientes con MER.

Los primeros estudios que investigaron la relación entre los parámetros de OCT y la MAVC en ojos afectados por MER se llevaron a cabo utilizando aparatos con tecnología de dominio temporal, cuya resolución limitaba la capacidad de examinar todas las capas retinianas de manera individual (142,143). Con las OCT más modernas, de dominio espectral, se ha logrado analizar todas las capas maculares y se ha constatado que el engrosamiento foveal conlleva un engrosamiento de todas las capas de la retina (437). Los cambios de cada capa no tendrían la misma repercusión sobre la función visual, lo que podría explicar que el GFC por sí solo no fuese un factor determinante para las alteraciones en la función visual de los pacientes con MER.

Con el propósito de investigar las transformaciones experimentadas por las diferentes capas maculares y su relación con la MAVC en estos pacientes, Koo y colaboradores (168) llevaron a cabo un estudio prospectivo y comparativo que involucró a 22 pacientes con MER unilateral, utilizando como grupo control los ojos contralaterales sanos. Se excluyeron aquellos ojos que mostraban disrupción de la EZ o alteraciones a nivel de los fotorreceptores que podrían actuar como factores de confusión. Se tomaron imágenes de la mácula de ambos ojos con SD-OCT y se realizaron segmentaciones manuales de las interfases entre las distintas capas de la retina en el eje x del escáner. El grosor de cada capa lo daba la medida entre las diferentes líneas. Se analizó la mácula en 5 puntos: en la fovea y a 1 mm y 3 mm a cada lado de esta. Así se obtuvieron medidas de grosor de la retina interna (que incluye MLI, capa de fibras nerviosas y CCG), INL, OPL y ONL. Se analizaron el espesor y la proporción de cada capa y su relación con la MAVC. El grosor de todas las capas fue significativamente mayor en ojos con MER que en ojos normales. En la fovea, el grado de diferencia de grosor de la retina interna e INL en ojos con MER con respecto a ojos sanos fue 240,38% y 266,26% respectivamente, mientras que el del espesor total de la retina fue 126,7% ($p<0,05$). Al convertir el grosor de cada capa en un porcentaje respecto al grosor total de la retina, las proporciones correspondientes al grosor de retina interna e INL fueron significativamente mayores en el área foveal de ojos con MER mientras que la de ONL fue menor ($p<0,05$). En el área parafoveal, el porcentaje de grosor de retina interna con respecto al total fue mayor en tanto que el porcentaje de grosor de ONL fue menor que en ojos sanos ($p<0,05$). La MAVC no se correlacionó con el grosor retiniano ni en los ojos con MER ni en los ojos sanos. Sin embargo, sí se identificaron correlaciones significativas entre las diferencias en la MAVC del grupo de casos con respecto al grupo de controles y entre las diferencias de grosor macular total y de la retina interna en ambos grupos. Los autores resaltan que la retina interna sería la que contribuiría en mayor medida al cambio total en el espesor, y esta diferencia se relaciona con las variaciones en la MAVC, subrayando su relevancia en los ojos con MER que mantienen intactos los fotorreceptores.

Secundando la importancia que tendría el engrosamiento de determinadas capas en los pacientes con MER, están los resultados del estudio llevado a cabo por Kim y su equipo, en el que se identificó una correlación significativa entre el GFC y el grosor de EIFL en pacientes con MER antes de la cirugía. Asimismo, se observó una relación significativa entre el grosor de EIFL y varios parámetros visuales, entre ellos la MAVC, el grado de metamorfopsia evaluado mediante el uso de M-CHARTS y la aniseiconia cuantificada con el *New Anisekonion Test* (429). Estos descubrimientos sugieren que los cambios en el grosor de la región macular podrían reflejar alteraciones estructurales en capas específicas que desempeñan un papel más influyente en la función visual de estos ojos.

A partir de lo expuesto, parece que el GFC se presenta como un marcador con un valor limitado para la evaluación exhaustiva de los pacientes con MER en el contexto actual, dadas las capacidades tecnológicas que nos permiten estudiar detalladamente la estructura macular y la relevancia que tendrían los cambios en algunas de las capas sobre la capacidad visual de estos pacientes.

5.4 PRESENCIA DE DETERMINADAS VARIABLES ANATÓMICAS COMO MARCADORES DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ANTES DE LA CIRUGÍA

A medida que la MER progresa, no solo se observa un aumento en el espesor macular y sus capas, sino que también se producen cambios estructurales detectables y cuantificables en las imágenes de OCT, los cuales pueden influir de manera variable en el deterioro funcional.

Uno de estos cambios implica la desorganización de las capas internas retinianas, que intentamos cuantificar en nuestros pacientes mediante la evaluación del DRIL. En la mayoría de los casos de nuestra muestra no se detectó la presencia de DRIL o se manifestaba en un grado leve. Solo se observó DRIL severo en un 6,1% del total de casos. Este resultado era predecible, ya que el DRIL, como mencionamos anteriormente, es un indicador de desorganización, una característica distintiva de las MER en el estadio 4, que representaron únicamente el 8,5% de los ojos en nuestro estudio. Los pacientes con DRIL severo exhibieron una peor MAVC al inicio en comparación con aquellos que no tenían DRIL o lo tenían en grado leve ($p=0,002$), resultados coherentes con investigaciones previas (177,179).

Se postula que el DRIL podría señalar desorganización en los axones y cuerpos celulares de las células ubicadas en esta región, es decir, amacrinas, bipolares y horizontales. Esta alteración podría influir en la transmisión de información entre los fotorreceptores y las células ganglionares (173,180). En esta alteración podrían estar involucrados tanto una disfunción vascular como un daño en la microcirculación retiniana. Esto se evidencia en los hallazgos de Cennamo y colaboradores, quienes analizaron los ojos de pacientes con retinopatía diabética utilizando OCT-A, y observaron una reducción significativa en la DV del PCS, además de una ZAF más extensa en los ojos con DRIL en comparación con aquellos que no lo presentaban (438).

Basándose en estas hipótesis, Li y su equipo llevaron a cabo una investigación con OCT-A en la mácula de pacientes con MER idiopática y registraron una disminución significativa en la DV en el PCP en todas las regiones parafoveales. Además, observaron una reducción en la DV en toda la retina en un área de 300 μm alrededor de la fovea en los pacientes que presentaban DRIL, en comparación con aquellos que no lo tenían (190).

Sin embargo, es importante destacar que se requieren estudios histológicos para un análisis más completo de los cambios en la microestructura macular que se corresponden con el DRIL en las imágenes obtenidas mediante OCT.

Parece, por tanto, que el DRIL podría ser un indicador útil para evaluar la severidad de las repercusiones funcionales en pacientes con MER. Si bien, al controlar en nuestro estudio otras

posibles causas de reducción de MAVC en un análisis multivariante, no se mantiene su influencia significativa en la MAVC antes de la cirugía, por lo que debemos incluir en la valoración de estos ojos otros parámetros.

Otra de las variables anatómicas examinadas fue la aparición de EM. La presencia de EM al inicio del seguimiento se detectó en un pequeño porcentaje de nuestra muestra, el 12,6%. Al observar las proporciones para cada estadio observamos que su prevalencia aumenta al avanzar la enfermedad, pasando de un 9,3% de los ojos en estadio 2, a un 12,5% de los ojos clasificados en estadio 3 y un 27,6% de los ojos que pertenecen al estadio 4 ($p=0,027$).

En otras investigaciones, también se han observado diferencias en la proporción de ojos con EM según el estadio de MER que presentan (185,212). Este hallazgo podría explicarse considerando la premisa que atribuye la degeneración de las células de Müller como un factor contribuyente en la formación de EM en las MER (380,439). Por tanto, es plausible que exista una mayor presencia de EM en estadios más avanzados de la enfermedad. Sin embargo, en contraste, numerosas publicaciones no han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de ojos que exhiben EM al clasificarlos según la presencia de EIFL (164,184,186,187,390). Esta disparidad podría deberse a la variabilidad en la clasificación de los pacientes en categorías según la presencia de EIFL, ya que algunos estudios los dividen únicamente en función de la presencia o ausencia de EIFL, y otros excluyen ciertos estadios de la clasificación de Govetto (212) en sus investigaciones. Parece evidente que se requieren más estudios con criterios de clasificación más uniformes para poder llegar a una conclusión general sobre este tema.

Al analizar la posible influencia del EM en la MAVC inicial, se observó una relación entre este signo y la MAVC antes de la cirugía ($p=0,04$). No obstante, al llevar a cabo un análisis multivariante, esta asociación no se mantuvo de manera estadísticamente significativa ($p=0,06$). Esto sugiere que el efecto del EM sobre la MAVC antes de la cirugía podría estar sujeto a la influencia de otras variables.

Es importante destacar que otros estudios previos tampoco han establecido una correlación definitiva entre la MAVC y la presencia de EM en ojos con MER en situación basal (154,184,185,187). Sin embargo, también es relevante señalar que, tanto en nuestro trabajo como en los estudios previamente mencionados, se registra la presencia de edema en las imágenes de OCT cuando se observan cambios cistoides hiporreflectivos, independientemente de su tamaño o su ubicación dentro de la mácula. Estos factores pueden influir en el impacto que el EM tiene en la visión del paciente y podría llevar a que esta variable pierda peso en comparación con otras al evaluar la repercusión funcional de los cambios anatómicos en esta patología.

En relación con los marcadores de la retina externa, se identificó una disrupción en las bandas hiperreflectivas EZ e IZ, en un pequeño porcentaje de la muestra, representando ambos casos un 3,2%. La MLE mostró una alteración aún menos frecuente, detectándose únicamente en un 1,2% de los ojos en nuestra muestra.

En el estadio 4, que corresponde al grado más avanzado de la enfermedad, se observó un aumento en el porcentaje de ojos que presentaron disrupción en estas tres líneas en comparación con los estadios 2 y 3. Sin embargo, en contraste con resultados previos (164,184–186), nuestros análisis no revelaron diferencias estadísticamente significativas. Nuestros hallazgos están en línea con el estudio de González-Saldívar y colaboradores (390), quienes, utilizando el mismo sistema de clasificación que en nuestro trabajo y evaluando de manera similar la disrupción de la banda EZ, tampoco encontraron diferencias en este signo según el estadio de la enfermedad. Este hallazgo resalta la idea de que, pese a que en etapas más avanzadas de la enfermedad existe una mayor distorsión anatómica, no necesariamente se refleja a nivel de capas externas. La

clasificación utilizada se basa principalmente en cambios detectables a nivel de la retina interna y podría ser insuficiente para explicar de manera global las alteraciones estructurales maculares.

Es interesante recordar en este punto que la banda EZ es la segunda línea hiperreflectiva, que se identifica a continuación de la MLE. Tradicionalmente se ha atribuido a la interfase entre los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (IS/OS) (440) y con ese nombre aparece referida en parte de la literatura revisada. Sin embargo, estudios histológicos y análisis de imágenes han concluido que se trata de la porción elipsoide de los segmentos externos de los fotorreceptores, que contiene una alta concentración de mitocondrias, responsables de su alto grado de reflectividad (441–444). Por ello se ha adoptado el nombre de zona elipsoide (EZ por sus siglas en inglés) para denominarla (135) y así es como nos referimos a ella.

Se han observado alteraciones a nivel de la banda EZ en numerosas retinopatías. Entre ellas están las maculopatías degenerativas, como distrofia de conos o degeneración macular asociada a la edad (445,446), inflamatorias (447,448), DR (449), telangiectasias maculares (450), coroidopatía serosa central (451) u oclusión venosa retiniana (452). También se ha observado en ojos con MER (94,145,147,149,154,453).

La disrupción o ausencia de la banda EZ se ha asociado a desorganización y anormal funcionamiento de los fotorreceptores (142,154,445,446,451,452). Se ha investigado la repercusión que su alteración podría tener en la MAVC de los ojos con MER con resultados variables.

Por ejemplo, Michalewski y colaboradores evaluaron ojos con MER idiopática y observaron que aquellos ojos en los que no se demostraron disrupciones o irregularidades en la EZ tenían una MAVC significativamente mayor (154).

En otro estudio, Mitamura y colaboradores analizaron los cambios en la EZ de 70 ojos con MER idiopática que iban a ser sometidos a VPP (142). La apariencia de la EZ en la fovea se puntuaba de 0 a 2 de la siguiente manera: 0 si no era visible; 1 si se lograba identificar, pero era anormal/discontinua; 2 si era identificable, regular y continua. Se demostró una diferencia significativa en la MAVC basal entre los 3 grupos ($p < 0,0001$). La MAVC fue superior en el grupo con apariencia de la EZ grado 2 respecto a aquellos con grados 0 o 1 durante todo el seguimiento ($p < 0,0001$).

Sin embargo, en nuestra muestra, no se observó una relación significativa entre la alteración de la banda EZ con la MAVC al inicio del seguimiento.

Nuestros hallazgos concuerdan con los de investigaciones previas realizadas por Kinoshita y colaboradores en un estudio que incluyó 49 ojos con MER que iban a ser intervenidos quirúrgicamente (145). En este estudio, se evaluó la influencia de diversas variables en la MAVC y el grado de metamorfopsia de los pacientes. Entre las variables examinadas se encontraba el estado de la banda EZ, dividiendo los ojos en dos grupos: aquellos que mostraban continuidad de la EZ y aquellos que presentaban ausencia o disrupción de esta a nivel foveal. El 29,6% de los ojos mostraron alteración de la EZ al inicio del seguimiento. Sin embargo, esta alteración no demostró relación significativa con la MAVC ni con el grado de metamorfopsia en situación basal.

De manera similar, Hosada y colaboradores no encontraron ninguna relación entre el estado de la EZ y la MAVC en situación basal en ojos con MER, tanto en el análisis univariante como en el análisis de regresión múltiple (94).

Estas observaciones nos hacen pensar que el estado de la banda EZ puede no ser un indicador determinante de la MAVC en el contexto de la MER, lo que subraya la complejidad de las relaciones entre los cambios estructurales maculares y la función visual en esta patología.

El valor de la EZ como marcador para evaluar funcionalmente a estos pacientes podría aumentar al considerarlo en conjunto con otras variables, como sugieren los resultados de un

estudio realizado por Oster y colaboradores (453). En este estudio, se midió la disrupción de la banda EZ en los 500 μm centrales de la mácula en pacientes con MER. Los ojos se analizaban de la siguiente manera: aquellos con la banda intacta (puntuados como 0), los que mostraban disrupción focal, es decir, $\leq 200 \mu\text{m}$ (puntuados como 1) y los que presentaban una disrupción $> 200 \mu\text{m}$ (puntuados como 2). Se evaluó la mácula en los ejes vertical y horizontal, generando puntuaciones que variaban de 0 a 4. Además, se calculó el porcentaje de pacientes que mostraban algún grado de disrupción en los 500 μm centrales, abarcando el 28% de los ojos en la muestra. La media del grado de disrupción para la muestra fue de 1,7. Utilizando la MAVC logMAR como variable de resultado, se llevó a cabo una regresión paramétrica de pasos sucesivos para identificar qué variables podrían predecir la MAVC en pacientes con MER. Se encontró que el grosor macular era el predictor individual más influyente ($r^2 = 0,16$, $P = 0,0024$), pero el modelo más eficiente fue la combinación del grosor macular con la presencia o ausencia de disrupción de la banda EZ ($R^2 = 0,24$, $P = 0,0008$). A pesar de que la introducción del grado de disrupción de la EZ no contribuyó significativamente al modelo, los resultados indicaron que el grosor macular explicaría el 16% de la variación de la MAVC entre los pacientes con MER, mientras que el estado de la banda EZ aportaría un 8% adicional.

Por tanto, aun siendo un parámetro que reflejaría la correcta alineación de los fotorreceptores, fundamental para una correcta función visual, no hay evidencia unánime de la relación que tendría con la MAVC en los ojos con MER, aunque podría, en conjunto con otros factores, aportar información sobre el estado funcional de estos pacientes.

Las discrepancias en los resultados entre los estudios, incluyendo el nuestro, podrían atribuirse a las diferencias en el diseño o las variaciones en la forma de definir el estado de la banda EZ. Por ejemplo, en el trabajo de Hosoda y colaboradores (94), el borde de la disrupción de la EZ se define como el punto donde la línea en la imagen de escala de grises tiene una reflectividad 2 desviaciones estándar menor con respecto a la de la mácula periférica intacta. En otros estudios, como el de Kinoshita y colaboradores (145) o en el nuestro, se dividen a los pacientes entre EZ con y sin disrupción, simplificando la clasificación. Por otro lado, en el estudio de Michalewski y colaboradores (154), se registran como defectos en la banda EZ la desorganización, el engrosamiento o el adelgazamiento, lo que en este último caso podría corresponderse con un signo de *cotton ball*, definido posteriormente (163) y que en publicaciones más recientes se toma como una variable aparte. Serían necesarios estudios con un sistema de análisis de la banda EZ uniforme para una mejor comparación de resultados.

La tercera banda hiperreflectiva, a continuación de la EZ, ha recibido varios nombres en función de la estructura anatómica a la que fue atribuida en cada momento. Se ha pensado que podía tratarse de las uniones estrechas entre las células de EPR, es decir, la membrana de Verhoeff, pero su localización es anterior, por lo que se ha desechado esta idea. También se ha pensado que podía corresponderse con los extremos de los segmentos externos de los conos (COST por sus siglas en inglés) y así aparece referida en parte de la literatura. Sin embargo, su grosor es mayor del que cabría esperar si se tratase de esa estructura. La propuesta de nomenclatura consensuada para identificar las capas retinianas visible en la SD-OCT en el ojo normal (135), sugirió el nombre de zona de interdigitación (IZ), puesto que es en esta zona donde suele producirse la interdigitación entre los procesos apicales del EPR y los segmentos externos de los conos. Así es como nos referimos a ella en nuestro trabajo. No obstante, estudios histológicos más recientes ponen en duda que se trate de esta estructura y piensan, según resultados inmunohistoquímicos, que se corresponderían con fagosomas de los conos situados en el extremo apical del EPR (444).

El defecto en la línea IZ ha sido identificado en varias enfermedades maculares y podría considerarse un indicador temprano de daño en los fotorreceptores (155–159).

En nuestro estudio, observamos que la disrupción de la IZ se detecta en la misma proporción de la muestra que EZ. Además, al igual que con la EZ, no encontramos una relación significativa entre el estado de la IZ y la MAVC en situación basal. Resultados similares han sido obtenidos en otros estudios que investigaron la posible influencia de la integridad de la IZ sobre la MAVC de los ojos con MER, sin encontrar asociación entre estas variables antes de la cirugía (94,149,171).

En contraposición, existe un estudio realizado por Itoh y colaboradores en el cual se estudió la integridad de la IZ en 47 ojos con MER idiopática y se analizó su correlación con la MAVC de los pacientes (160). En este caso, se encontró que un mayor defecto en la IZ se correlacionó significativamente con una peor MAVC en situación basal. Esto apuntaría a que el estado de la IZ podría ser un marcador de la función foveal.

Es importante tener en cuenta que la visibilidad de la banda IZ depende de la intensidad y la dirección de la luz láser de la OCT que alcanza la capa de fotorreceptores. Aunque se podría argumentar que su evaluación previa a la cirugía podría verse influenciada por el alto porcentaje de pacientes con cataratas en estos estudios en situación basal, se debe destacar que, al igual que en nuestro trabajo, se excluyen del análisis aquellos ojos con cataratas avanzadas, lo que presupone una calidad suficiente para su identificación adecuada. Además, en el trabajo de Itoh y colaboradores (160) un 87% de los pacientes son sometidos a facovitrectomía y se logra demostrar una relación entre la MAVC y el status de la IZ anterior a la cirugía, por lo que la presencia de un grado moderado de catarata no parece ser suficiente para explicar las discordancias.

Es posible, como en el caso de la EZ, que las discrepancias en los resultados entre los estudios se deban, en parte, a diferencias en la forma de definir los defectos en esta línea, ya que en algunos trabajos se hace como tasa de ojos con algún tipo de disrupción o irregularidad mientras que en otros se registra el diámetro del defecto en la línea hiperreflectiva a nivel foveal.

En última instancia, parece que antes de la cirugía, hay otros factores que pueden tener una mayor relevancia en la MAVC, aunque no podemos hacer un juicio definitivo al respecto dado que aún no se ha dilucidado completamente la correspondencia histológica de la estructura que identificamos en las imágenes de OCT. Como en el caso de la EZ, no podemos concluir que la disrupción de la IZ sea un parámetro directamente relacionado con la MAVC cuando evaluamos a los pacientes con MER antes de la cirugía.

En cuanto a la MLE, desde una perspectiva histológica, esta estructura se compone de uniones adherentes entre los procesos apicales de las células de Müller, tanto entre sí como con la zona mioide de los segmentos internos de los conos (444,454).

Solo un 1,2% de los ojos en nuestra muestra presentaba inicialmente disrupción de la MLE, y el estado de esta línea no tuvo un impacto significativo en la MAVC en situación basal. Estos resultados están en consonancia con los hallazgos de Shimozo y colaboradores, quienes no observaron disrupción de la MLE ni de la EZ en ninguno de los ojos de su muestra, mientras un 48% mostraba alteración de la IZ (149). Esto sugiere que existe una mayor vulnerabilidad a las fuerzas de tracción de la MER en la interfase de la región apical EPR-segmentos externos de los conos. Es posible que la distorsión que podría alterar la banda IZ no sea suficiente para provocar daño estructural en las regiones más internas de los fotorreceptores y sus uniones con las células de Müller.

En resumen, dado que la tracción ejercida por las MER generalmente no es lo suficientemente fuerte como para causar daño en la MLE en la mayoría de los casos, su valor como indicador para estimar la repercusión funcional que tendría su estado parece ser limitado en este contexto.

Los cambios sobre las capas externas no solo se manifiestan como disrupción o irregularidad. Es interesante diferenciar, entre las alteraciones de las capas externas, el signo de *cotton ball* descrito por Tsunoda (163). Se trata de un área redondeada o difusa entre las bandas EZ e IZ en el centro de la fovea y que se asocia a tracción anteroposterior prolongada sobre la mácula (163).

En nuestro estudio, observamos este signo en un 19,8% de la muestra. Su distribución varió según los estadios de la enfermedad, siendo más frecuente en los ojos en estadio 2 (24%) en comparación con los estadios 3 (19%) y 4 (6,9%), aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son consistentes con los obtenidos por González-Saldívar y colaboradores, quienes también detectaron una tendencia similar sin demostrar discrepancias significativas (390).

Por otro lado, existen estudios en los que se han encontrado diferencias significativas en la presencia del signo *cotton ball* entre los distintos estadios de la enfermedad (164,184,185,212). Algunos investigadores, como Govetto y colaboradores, han sugerido que la aparición del tejido ectópico sobre la fovea, el EIFL, podría tener un efecto relajante en el desplazamiento y la tracción ejercida por la MER sobre las capas foveales externas, lo que a su vez podría disminuir la prevalencia del signo de *cotton ball* (455). Esta idea se apoya en observaciones que indican que el grosor de ONL es menor en ojos con EIFL (187), lo que podría reflejar un desplazamiento centripeto progresivo de la retina interna al tiempo que se produce un desplazamiento centrífugo de las capas externas hacia el área perifoveal (456). Esta hipótesis podría explicar la disminución en el porcentaje de ojos en los que se identifica el signo de *cotton ball* a medida que la enfermedad progresa en estadios más avanzados.

La presencia de signo de *cotton ball* no se relacionó con la MAVC de nuestros pacientes antes de la cirugía, al igual que en otros estudios (166,184). Esto parece indicar que se trata únicamente de un marcador de los cambios anatómicos sin una repercusión funcional relevante.

5.5 EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANATÓMICOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Después de la cirugía, se observa un adelgazamiento progresivo y significativo en varios parámetros, incluyendo el GFC, el grosor ONL y el grosor de EIFL.

En el caso del GFC y grosor EIFL, el cambio más notable se observa al mes de la cirugía, aunque se mantiene una progresión descendente en sus valores hasta el final del periodo de seguimiento. Esta observación está en línea con los resultados de otros autores que también han notado una rápida reducción en parámetros de grosor macular después de la liberación de la tracción mediante la cirugía. En el caso del GFC, Donati y colaboradores detectaron una mejoría durante los primeros 6 meses después de la intervención, con el mayor cambio observado en la visita de seguimiento correspondiente al primer mes (150). En estudios con periodos de seguimiento más prolongados, como el trabajo de Kauffmann y colaboradores (389), se observa que la mayor reducción con respecto a la situación basal se produce al mes después de la cirugía. A partir de ese punto, la curva de adelgazamiento continúa disminuyendo durante el primer año, aunque no se observan diferencias significativas entre los valores a los 6 meses y los 12 meses. Y, además, no varía prácticamente a los 2 años. Estos hallazgos sugieren que un periodo de seguimiento de 12 meses sería suficiente para detectar los cambios posquirúrgicos relevantes en el grosor macular en pacientes con MER.

Cabe destacar que 12 meses después de la cirugía, se registró un GFC significativamente menor con respecto a la situación prequirúrgica para todos los estadios. Estos hallazgos son consistentes con los de estudios previos (185,186,390,429) y respaldan la posibilidad de una mejora anatómica independientemente de su estadio inicial.

El grosor de EIFL experimenta una evolución similar, con una reducción más pronunciada durante el primer mes después de la cirugía, aunque se mantiene una tendencia descendente durante los 12 meses de seguimiento. Estos resultados coinciden con los hallazgos publicados por otros autores (165,185,429). Pese a una reducción en su grosor, las EIFL se mantuvieron presentes al final del estudio en el 92% de los ojos que las mostraron al inicialmente. Esta persistencia del EIFL tras la cirugía es un hallazgo comúnmente observado en estudios clínicos (166,185,390).

En un estudio realizado por Govetto y colaboradores se mantuvo en un porcentaje similar al nuestro, con un 91% de los casos en los que el EIFL no se resolvió completamente después de la cirugía (185). Asimismo, Ortoli y colaboradores, después de un período de seguimiento promedio de 17 meses, observaron que el EIFL se mantenía en un 70,15% de los ojos en estadio 3 y en un 82,61% de los ojos en estadio 4. Estos resultados respaldan la idea de que en la formación del EIFL podría estar implicada la activación de células de Müller y la restructuración de las capas internas de la retina, de modo que una vez desarrollado, se mantendría aunque se liberase la tracción (185,212).

Sin embargo, después de la eliminación de la membrana, se observó una notable mejoría en la condición de los ojos que originalmente se encontraban en el estadio 4, con un 96,6% de ellos mejorando al estadio 3. Esto indicaría que la supresión de la fuerza ejercida por la MER sobre las capas maculares podría tener un efecto beneficioso en su disposición, permitiendo su correcta identificación después de un período de tiempo. Es importante destacar que, a pesar de esta mejoría, el cambio a estadio 3 implica que se mantiene la presencia de EIFL. Esto apoyaría la observación de que, aun disminuyendo su grosor, una vez el tejido ectópico se ha formado, es poco probable que experimente una regresión completa. Parece que lo que tendría una probabilidad mayor de mejorar sería la disrupción de las capas retinianas.

La evolución de los ojos que pertenecían al estadio 3, que representan una etapa más temprana y que, por definición muestra una correcta definición de las capas retinianas, respaldan esta idea, ya que un 89,7% permaneció en el mismo estadio al final del período de seguimiento.

Respecto al EM, se observa una disminución en su presencia a partir del tercer mes después de la intervención, alcanzando una reducción significativa al final del seguimiento. Sin embargo, solo el 34,88% de los casos de EM se resolvieron, un porcentaje que parece bajo si consideramos que el edema se produce exclusivamente debido a la tracción. Esto podría estar relacionado con los diferentes tipos de espacios quísticos que se observan en las imágenes de OCT de los ojos con MER. En nuestro trabajo, al igual que en otros previos (184,185,187,390), definimos EM como la presencia de espacios quísticos hiporreflectivos intrarretinianos, sin tener en cuenta su localización u otras características. En cambio, estudios recientes han revelado que en las MER pueden existir diversos tipos de cambios quísticos, que serían secundarios a diferentes mecanismos etiopatogénicos.

En un estudio realizado por Shiode y colaboradores (457), se analizaron las imágenes de OCT de ojos con MER idiopática que mostraban cambios quísticos para examinar su comportamiento después de la cirugía. Se formaron tres grupos en función del tipo de quistes. El primer grupo presentaba espacios quísticos en la retina interna, especialmente a nivel de la INL. El segundo grupo tenía quistes en retina externa, especialmente en la capa de Henle u OPL. El tercer grupo mostraba cambios quísticos tanto en la retina interna como en la externa. Se observó que, a los 6 meses después de la cirugía se habían resuelto los quistes en el 11,1% de los casos del grupo de retina interna, en el 83,3% de los casos del grupo de retina externa y en el 33,3% de los casos del grupo mixto, con diferencias significativas entre los grupos retina interna y retina externa. Además, de los 6 ojos del grupo mixto que mantuvieron cambios

quísticos al final del seguimiento, en todos ellos los quistes permanecieron a nivel de retina interna mientras los quistes en retina externa se resolvieron en 3 ojos. Estas diferencias sugieren que, además de su ubicación, los mecanismos involucrados en la formación de los espacios quísticos son distintos. Los autores piensan, que pese a no poder confirmarlo mediante AGF, la ubicación de los quistes en las capas de Henle y plexiforme externa, que tienen una disposición más laxa de los haces de fibras nerviosas, podría permitir el acúmulo de fluido que se fuga de los capilares foveales debido a las fuerzas de tracción que ejerce sobre ellos la MER y, por lo tanto, serían más propensos a resolverse con la cirugía. En cambio, los espacios quísticos en la retina interna podrían corresponderse con los espacios observados en la INL en varias enfermedades oculares, incluida la MER (458,459) y que se producirían secundariamente a la disfunción de las células de Müller situadas a este nivel, asociada al daño en las células ganglionares. La resolución de estos cambios sería, en consecuencia, menos probable a pesar de liberar la tracción con la cirugía.

Esta idea de que existe un tipo de edema no vascular que podrían mostrar los ojos con MER recibió sostén en el estudio de Lee y colaboradores (439). En su investigación dividieron los casos de EM en ojos con MER en función de su patrón angiográfico y su apariencia en las imágenes de OCT y analizaron sus cambios tras la cirugía. De los ojos con quistes intrarretinianos antes de la cirugía, el 33,3% mostraba fuga en la AGF, el 50% presentaban cambios microquísticos sin fuga de contraste y el 16,7% exhibía un patrón mixto. Aunque el porcentaje general de edema disminuyó significativamente después de la cirugía, no todos los grupos experimentan la misma reducción. La disminución del porcentaje de quistes intrarretinianos se produjo predominantemente debido a la resolución de casos de edema asociado a fuga angiográfica ($p < 0,001$). El número de ojos con edema microquístico sin fuga de contraste no varió después de la cirugía. Los autores concluyeron que existen dos tipos de edema. El edema microquístico sin fuga angiográfica, aunque no es completamente irreversible, reflejaría disfunción celular que no sería tan susceptible de mejorar tras la cirugía.

En nuestro estudio, no diferenciamos los tipos de edema, por lo que no conocemos el porcentaje que representa cada tipo. Esto podría explicar por qué, a pesar de experimentar una mejoría tras la liberación de la tracción, la mayoría de los casos de edema persisten a los 12 meses después de la cirugía.

A lo largo del seguimiento, no se observaron cambios significativos en cuanto a la tasa de ojos que presentaron disrupción de MLE. Sin embargo, se identificó un incremento en los casos de disrupción en las capas EZ e IZ al cumplirse los 12 meses. Estos hallazgos sugieren que, una vez que el daño en estas capas está establecido, la intervención quirúrgica podría no lograr su total restitución. Además, es plausible que surjan nuevos casos de disrupción en las capas durante el período posoperatorio.

Estos resultados coinciden con los del trabajo publicado por Inoue y colaboradores, en el que dividieron los ojos con MER en dos grupos: el primero con EZ intacta antes de la cirugía y el segundo con la zona elipsoide irregular o interrumpida de alguna manera en el área foveal. La mitad de los ojos del primer grupo mostraron alteración en la EZ al tercer mes tras la cirugía, aunque esta disrupción fue transitoria y se resolvió completamente a los 12 meses. Sin embargo, ninguno de los ojos del segundo grupo tuvo una línea EZ normal en ningún momento del seguimiento de 12 meses. Los autores piensan que las alteraciones temporales en el primer grupo podrían deberse a cambios reversibles en la alineación de los fotorreceptores inducidos por el daño en la barrera hematorretiniana causado por la inflamación posquirúrgica. Mientras que la disrupción de la banda EZ del segundo grupo respondería a daño mecánico sobre estas células provocado por las fuerzas de tracción ejercidas por la MER (460).

En contraposición a esta idea, existen estudios en los que se ha detectado una mejoría significativa en el estado de la EZ o la IZ después de la VPP con pelado de MER, como el de Kim y colaboradores, en el que, a los 6 meses de la cirugía, observaron una disminución significativa en la longitud del defecto de la EZ (415). En una publicación más reciente se reporta una reducción significativa del tamaño de la IZ a los 6 meses de la cirugía (408). Estos datos secundan la suposición de que la reparación de estas capas es posible. No obstante, existe cierta variabilidad en los resultados entre diferentes publicaciones y hay estudios en los que después de la intervención quirúrgica no se aprecia mejoría en la EZ (406) o en la IZ (178,389).

Estas diferencias entre publicaciones y también con nuestros propios resultados podrían deberse, como ya hemos comentado, a la variabilidad en la medición y registro de las alteraciones en las capas externas. En algunos trabajos dividen en grados según la apariencia y el tamaño del defecto (148,389,406), mientras que en otros realizan el análisis estadístico sobre la media del defecto medido en μm de la capa en cuestión (160,408,415,461).

En algunas publicaciones más recientes que analizan los cambios anatómicos y funciones en ojos sometidos a cirugía de MER, registran los defectos en estas estructuras como en nuestro estudio, en porcentaje de ojos que presentan cualquier interrupción en la línea hiperreflectiva visualizada en la OCT (185–187,390). Sin embargo, no se comenta la evolución del estado de estas capas después de la cirugía, solo buscan si existe relación de estos parámetros anatómicos con la función visual de los pacientes, por lo que, en lo que respecta a estas capas, no podemos comparar nuestros resultados anatómicos posquirúrgicos con ellos.

En cuanto al significado que tendrían estos cambios en las líneas hiperreflectivas de retina externa detectados por OCT en la microestructura anatómica de la mácula de pacientes con MER, es interesante la aportación del trabajo de Brito y colaboradores (148). En él se estudian los ojos con MER antes y después de la cirugía mediante OCT y autofluorescencia. Hallan que los ojos con línea EZ intacta en la OCT también muestran una imagen de autofluorescencia foveal intacta. En cambio, los ojos con disrupciones en la EZ antes de la cirugía pueden bien mostrar un aumento de la hipoautofluorescencia foveal o un patrón de autofluorescencia foveal preservado. El patrón preservado de autofluorescencia precedería o acompañaría la mejora posquirúrgica de los ojos con la EZ alterada. No observan la correspondencia de un patrón alterado de autofluorescencia con una línea EZ conservada en la OCT. Por tanto, concluyen que la correcta interpretación y correlación funcional de las imágenes de OCT puede no ser tan sencilla y precisar de otras pruebas en las que apoyarse. Además, piensan que la variabilidad en la relación del estado de estas estructuras y su repercusión funcional puede deberse a que no está completamente claro a qué estructura histológica de la retina corresponden.

Tras la intervención, se produce una disminución significativa en los casos que muestran signo de *cotton ball*, con la mayor reducción al primer mes de la cirugía y que mantiene una progresión descendente hasta el sexto mes, momento en el que se estabiliza. Esta respuesta es esperable ya que el desarrollo de este signo se relaciona con cambios en la alineación de los fotorreceptores asociados a tracción (163,455) y es compartida por otros estudios donde también se detecta una disminución en su presencia (165,166,185). Incluso se ha reportado la resolución del signo de *cotton ball* en algún caso de liberación espontánea de la MER (455). Sin embargo, en algunos casos permanece después de la cirugía. Govetto y colaboradores han propuesto que este signo podría ser la etapa más temprana de los cambios que se producen entre la EZ y la IZ en casos de tracción sobre la fovea y que podría evolucionar a formas más graves como el depósito viteliforme, con el acúmulo de restos de fotorreceptores dañados por el estrés crónico (455). Se podría pensar que en aquellos ojos donde tras la solución del estrés mecánico no se resuelve este signo, se esté produciendo la transición a un estado más grave que implicaría un daño estructural con cambios irreversibles, como el mencionado sobre los fotorreceptores.

5.6 EVOLUCIÓN DE LA MAVC DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

En nuestra muestra, se observa una mejora constante de la MAVC a lo largo del periodo de seguimiento. El cambio más importante se produce durante los 3 primeros meses posteriores a la cirugía, pero se continúa evidenciando mejoría, aunque menos pronunciada, durante los 12 meses.

La información recabada en estudios con períodos de seguimiento más extensos sugiere que, en términos generales, después de los 12 meses posteriores a la cirugía, no se producen cambios sustanciales en la MAVC. Un ejemplo de ello es el estudio de Kauffmann y su equipo (389), donde se registra una mejora significativa en la MAVC media en pacientes que han sido sometidos a facovitrectomía con pelado de MER. A los 6 meses, se observa un punto de estabilidad en el cual la mejora se estanca. En los meses subsiguientes, a lo largo del seguimiento de 2 años posterior a la intervención, no se evidencian mejoras importantes en la MAVC. Otro estudio detecta una mejoría significativa tras la cirugía combinada de catarata y MER tanto al año como a los 4 años con respecto a la situación inicial, documentando la mayor MAVC en el posoperatorio a los 4 años. Sin embargo, no se detectan diferencias significativas en la MAVC entre la visita al año y a los 4 años, lo que indica una estabilidad una vez alcanzados los 12 meses posteriores a la cirugía (224).

En contraposición a esta idea, un estudio con un seguimiento medio de $8,6 \pm 2,6$ años observó que la mejoría puede continuar produciéndose de manera significativa durante los primeros 3 años después de la cirugía (387). Esta investigación incluyó tanto ojos pseudofáquicos como pacientes fáquicos a los que se les hace cirugía sola de MER o combinada con la del cristalino, lo que podría suponer una limitación. Sin embargo, al analizar los ojos pseudofáquicos se reportaron los siguientes resultados: partiendo de una MAVC media de $0,55 \pm 0,26$ logMAR al inicio, mejoran a $0,34 \pm 0,30$ logMAR al año ($p=0,016$). A los 2 años, la MAVC media fue de $0,31 \pm 0,29$ logMAR, sin detectar diferencias significativas con respecto a la de la visita previa ($p=0,217$). En el tercer año, la MAVC mejoró a $0,27 \pm 0,30$ logMAR, volviéndose a producir cambios relevantes ($p=0,007$). Basándonos en estos resultados, podríamos afirmar que es posible seguir detectando incrementos funcionales durante los primeros 3 años posteriores a la cirugía, aunque el progreso más evidente se produce durante el primer año de posoperatorio.

5.7 INFLUENCIA DE FACTORES FUNCIONALES Y ANATÓMICOS EN LA MAVC FINAL

Al examinar las variaciones en función del estadio en el que se encontraban los casos al inicio del estudio, se observa que el grupo de pacientes en estadio 2 alcanza la MAVC más alta a los 12 meses, seguido del grupo en estadio 3 y finalmente el grupo en estadio 4. Es importante destacar que en todos se observa una mejoría significativa en la MAVC a los 12 meses con respecto a la situación previa a la cirugía, lo que evidencia el potencial de mejora incluso en estadios avanzados de la enfermedad. Estos resultados coinciden con hallazgos de otros estudios (164,185,186,390), lo que sugiere que el tratamiento puede ser beneficioso en cualquier punto evolutivo de la patología. Sin embargo, los resultados más favorables se obtienen en las fases más tempranas, manteniéndose diferencias significativas entre estadios durante todo el seguimiento. Esto parece razonable, puesto que antes de la cirugía, los ojos con MAVC más altas son aquellos que exhiben un estadio anatómico más leve y, a su vez, la MAVC inicial influye de manera significativa en la MAVC final, es más, en nuestro análisis multivariante es uno de los factores independientes que muestran relación con la MAVC final ($p<0,001$). Múltiples estudios han identificado la MAVC inicial como factor pronóstico en la

cirugía de MER (144–146,152,167,185,187,396), siendo nuestros resultados consistentes con ellos.

La noción de que los estadios iniciales logran mejores resultados funcionales también está respaldada por el estudio de Yildiz y colaboradores, que además evaluó la sensibilidad macular mediante microperimetría. A los 12 meses después de la cirugía, pese a que la mejoría de la MAVC fue significativa para todos los estadios de la enfermedad, el incremento fue menor a medida que el estadio de la enfermedad avanzaba ($p<0,05$). Además, la sensibilidad retiniana solo mostró mejoría significativa en los ojos que inicialmente se encontraban en el estadio 1 o 2 (164). Por tanto, el progreso de la enfermedad podría constituir una limitación para la recuperación funcional después de la cirugía.

La característica central de esta clasificación es la presencia de EIFL. Se ha planteado que su presencia o su grosor pueden ser factores pronósticos para la cirugía de MER.

En el estudio realizado por Govetto y colaboradores, que analizó los resultados quirúrgicos de 111 ojos a los 12 meses, se encontró una relación significativa entre la presencia de EIFL al inicio y la MAVC posoperatoria ($p<0,001$). Además, a los 12 meses, se observó una correlación significativa entre el grosor de las capas ectópicas y la MAVC. Un modelo de mediación estadística calculó que un aumento de 100 μm en el grosor de las EIFL se traduciría en una disminución de 0,124 unidades logMAR en la MAVC al final del seguimiento. Sin embargo, no se demostró un efecto directo del adelgazamiento de las capas ectópicas en los cambios de la MAVC, aunque sí se observó esta relación entre la disminución del GFC y la mejora de la MAVC. Los autores piensan que la presencia de estas capas ectópicas podría reflejar alteraciones en la microestructura macular que podrían no ser reversibles completamente después de la cirugía. Por lo tanto, una vez que este tejido se establece, sus cambios pueden no tener un efecto directo en los resultados visuales (185).

Resultados similares se encontraron en el estudio de Karasu y colaboradores después de analizar los resultados de cirugía en 138 pacientes con MER (186): el grosor de las EIFL en situación basal se correlacionó con la MAVC a los 12 meses de la cirugía. Sin embargo, la reducción observada en el grosor del tejido ectópico después de la cirugía no tuvo un impacto directo en los cambios de la MAVC.

Los resultados de Park y colaboradores (165) muestran matices diferentes. Aunque tanto el GFC como grosor de EIFL son propuestos como factores pronósticos para la cirugía de MER, dado que su valor al inicio del estudio mostró correlación significativa con la MAVC al final del seguimiento, la relación entre los cambios en el GFC y la MAVC tras la cirugía no resultó significativa mientras que sí se halló relación entre el incremento de MAVC y la reducción en el grosor de las EIFL después de la cirugía ($p=0,007$). Es importante destacar que, en este estudio, a diferencia de los dos anteriormente citados en relación con este punto, solo se incluyen ojos en estadio 3. Esta circunstancia permite medir el efecto de EIFL de manera aislada y deja de incluir ojos con cambios estructurales que acompañan al crecimiento de las EIFL en la progresión de la enfermedad y que, una vez establecidos, podrían tener un efecto independiente de la mera presencia de tejido ectópico sobre la visión del paciente.

Sin embargo, a pesar de que en nuestro trabajo existe una relación significativa entre la presencia de EIFL y la MAVC después de la intervención, el análisis multivariante no respalda esta asociación. Al final del seguimiento sí se observa una influencia significativa del DRIL sobre la MAVC, un parámetro que mide la desorganización de las capas internas de la retina. Por lo tanto, se podría argumentar que otros estudios que demuestran la relación de EIFL con la recuperación visual en pacientes con MER y que no incluyen la medición de DRIL en su análisis (164,165,185,186), podrían pasar por alto el efecto que la desorganización estructural tendría en los resultados visuales. Además, los parámetros de la OCT en relación con EIFL

podrían tener más peso en la función visual debido a que reflejan cambios subyacentes en la estructura macular de los ojos que muestran tejido ectópico más que por el impacto directo que su presencia o grosor tendrían en la vía de transmisión del estímulo visual.

En relación con este punto, los resultados del trabajo de Coppola y colaboradores (187) son interesantes. Estudiaron retrospectivamente ojos con MER, excluyendo aquellos en estadio 4 y agrupando los estadios 1 y 2 como estadios sin EIFL para su comparación con estadio 3, con EIFL. De esta manera, buscaron analizar los efectos del tejido ectópico sin la desorganización tisular típica del estadio 4. Observaron mejoría en la MAVC en ambos grupos ($p < 0,001$), y aunque los ojos con EIFL mostraron una peor visión en el tercer mes de posoperatorio, esta diferencia se diluyó en los meses 6 y 12. El análisis de regresión lineal multivariante no reveló influencia de la presencia de EIFL en la MAVC final ni en la mejora de MAVC después de la cirugía ($p = 0,2$ para ambos resultados). Los autores concluyen que, en ausencia de desorganización de capas retinianas internas, la presencia de EIFL puede no ser un factor limitante para la recuperación visual, si bien podría ser más lenta.

Por tanto, parece evidente que la distorsión tisular que acompaña la progresión de las MER desempeña un papel importante en la enfermedad.

El estudio multicéntrico retrospectivo DREAM reveló que la desorganización severa de las capas internas, medida mediante la puntuación DRIL, se asoció a una peor recuperación visual y un mayor GFC a los 12 meses tras la cirugía comparado con pacientes sin DRIL o que presentan DRIL leve (177). Estos hallazgos fueron corroborados en la investigación de Dimopoulos y colaboradores (179), donde se encontró una correlación entre la presencia de DRIL severo y una peor MAVC a los 6 meses después de la cirugía. En consecuencia, se concluye que el DRIL puede servir como un predictor de los resultados visuales a largo plazo para la cirugía de MER.

Estos resultados contrastan con el estudio de Fernandes y colaboradores (178). En él, el DRIL no mostró influencia sobre la MAVC. En este trabajo, el porcentaje de pacientes con DRIL ausente mejora del 30,9% antes de la cirugía al 66,1% a los 12 meses de la intervención. Esto sugiere el potencial de reorganización tisular en respuesta a la liberación de la tracción ejercida por la MER.

La discrepancia en los resultados podría deberse a la metodología empleada para medir el DRIL. En nuestro estudio, adoptamos la misma clasificación utilizada en el estudio DREAM (177) o en el estudio de Dimopoulos y colaboradores (179), mientras que el trabajo de Fernandes define DRIL en términos de extensión en μm para las que cualquier límite entre el complejo célula ganglionar-IPL con INL y entre INL con OPL no está definido (178).

En nuestro estudio, la presencia de EM al término del periodo de seguimiento se correlaciona de manera significativa con la MAVC final. Además, el análisis multivariante lo identificó como uno de los elementos cuya presencia al inicio limita de manera significativa la recuperación funcional después de someterse a la cirugía. La detección de edema microquístico, como ya hemos señalado previamente, podría sugerir la presencia de daño celular. Por consiguiente, no resultaría sorprendente que la presencia de este edema actúe como un factor restrictivo en la mejora funcional posterior a la intervención quirúrgica. Estos hallazgos se alinean con otras investigaciones que, al igual que la nuestra, también identifican la presencia de EM como un marcador negativo en el pronóstico de la cirugía de MER (377,439).

En consecuencia, la presencia de EM no solo se revela como un marcador de deterioro visual, sino que también sugiere la posibilidad de que esté asociada con daño celular que, a su vez, podría influir en la recuperación funcional posterior a la cirugía. Estos resultados, respaldados por investigaciones previas (377,439), subrayan la importancia de evaluar y

considerar el EM en la planificación y el pronóstico de las intervenciones quirúrgicas para abordar las MER.

En nuestro estudio, hemos identificado que la disrupción de EZ antes de la cirugía representa igualmente un factor limitante para la recuperación visual. Este hallazgo concuerda con la abundante evidencia en la literatura científica que establece una relación sólida entre la disrupción de la banda EZ y una MAVC más baja después de la cirugía de MER (142,143,151,152,162,167,171,178,413,415,417). En algunos, aunque se observa una tendencia, no se alcanzan resultados estadísticamente significativos (185,390).

Además, se han llevado a cabo investigaciones que avalan la importancia de la banda EZ para la recuperación funcional después de la cirugía, apoyándose en una variedad de pruebas. Es el caso del trabajo de Mayer y colaboradores, donde se evaluó el impacto de las alteraciones de la EZ en la MAVC y en la sensibilidad retiniana medida con microperimetría. Se descubrió que la MAVC y la recuperación de defectos microperimétricos en el área parafoveal fueron notablemente mejores en el grupo de pacientes que, antes de la intervención, no presentaba alteraciones en la banda EZ ($p<0,01$ y $p<0,05$ respectivamente). Los autores destacan la contribución que la regeneración de la EZ en la región parafoveal tendría sobre la mejoría funcional en los pacientes operados de MER. Asimismo, enfatizan la importancia de no limitar la observación de la banda EZ exclusivamente a la fóvea (414).

Adicionalmente, la utilidad de la observación de la banda EZ como predictor de metamorfopsia tras la cirugía ha sido demostrada en estudios como en el de Bae y colaboradores (406), en el que se encontró que la presencia de defectos en la EZ superiores a 200 μm en el estado basal se asociaba con un grado más severo de metamorfopsia a los 6 meses después de la cirugía ($p=0,001$). Además, tres cuartas partes de los ojos que lograron una resolución completa de la metamorfopsia al final del estudio mostraron una banda EZ intacta en todas las visitas de seguimiento. En consecuencia, se podría esperar una mejoría significativa de la metamorfopsia o incluso su resolución completa en aquellos pacientes que no presenten disrupción en la banda EZ o que, si la presentan, sea de tamaño reducido.

En resumen, la presencia de alteraciones en la banda EZ antes de la cirugía se correlaciona con una peor MAVC posoperatoria. Además, esta disrupción puede tener un impacto significativo en la metamorfopsia experimentada por los pacientes después de la cirugía. El estado de la banda EZ conforma uno de los elementos a evaluar antes de la cirugía de MER con el fin de poder plantear un pronóstico funcional lo más acertado posible.

A pesar de los avances en nuestra comprensión de las MER y sus tratamientos, la identificación de factores pronósticos para su cirugía sigue siendo un desafío. Sin embargo, investigaciones como la nuestra contribuyen a la identificación de aquellas variables que podrían determinar qué ojos pueden obtener un mayor beneficio de la intervención.

En la Tabla 22 se recogen los datos más relevantes de los principales estudios comentados en la discusión.

Estudio	Número ojos	Diseño	Grupos	Duración seguimiento tras intervención	Variables OCT analizadas	Resultados	Factores pronósticos identificados
Govetto (185)	111	Retrospectivo	Estadio 2/3/4	12 meses	Estadio EIFL, grosor EIFL GFC, EM (%), disrupción EZ (%), CBS (%)	Mejoría significativa de la MAVC en todos los grupos, pero diferencias entre estadios se mantienen	Presencia de EIFL
González-Saldivar (390)	88	Retrospectivo	Estadio 2/3/4	12 meses	Estadio EIFL, grosor EIFL, GMC, grosor ONL, EMC (%), disrupción EZ (%), CBS (%)	Mejoría de la MAVC en todos los grupos, pero diferencias entre estadios se mantienen	Estadio EIFL
Park (165)	69	Retrospectivo	Todos los ojos pertenecen al estadio 3	12 meses	GFC, grosor EIFL, grosor ONL, Longitud defecto EZ, CBS (%)	Mejoría significativa de la MAVC	Grosor EIFL y GFC. Incremento de la MAVC solo asociada a disminución grosor EIFL
Coppola (187)	58	Retrospectivo	Presencia de EIFL (Si/No) Se excluyen estadio 4	12 meses	GMC, presencia EIFL, grosor EIFL, grosor ONL, EM (%), CBS (%), disrupción EZ (%)	Mejoría significativa de la MAVC en los dos grupos, sin diferencias entre ellos a los 6 y 12 meses	Ninguna variable de las estudiadas
Karasu (186)	138	Retrospectivo	Estadio 1/2/3/4	12 meses	Estadio EIFL, grosor EIFL, GMC, EM (%), disrupción EZ (%), PAM (%)	La MAVC se incrementa de manera significativa en todos los estadios	Grosor EIFL Estadio y grosor EIFL también se correlacionan positivamente con riesgo de recurrencia
Yildiz (164)	112	Retrospectivo	Estadios 1/2/3/4	12 meses	Estadio EIFL, grosor EIFL, GFC, grosor ONL, EM (%), tamaño disrupción EZ, CBS (%)	La MAVC se incrementa significativamente en todos los grupos, pero se mantienen diferencias entre estadios ($p<0,05$)	Presencia y grosor EIFL Presencia signo de <i>cotton ball</i> es factor protector
Nuestro	342	Retrospectivo	Estadio 2/3/4	12 meses	Estadio EIFL, grosor EIFL, GFC, grosor ONL, EMC (%), disrupción EZ/IZ/MLE, CBS (%), DRIL (grado)	La MAVC mejora en todos los grupos. Se mantienen diferencias significativas entre estadios	Disrupción EZ, presencia de EM, MAVC inicial

Tabla 22. Resumen de los resultados de los principales estudios comentados en la discusión.
CBS: *Cotton ball sign*. PAM: pseudoagujero macular. Elaboración propia.

5.8 LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un trabajo retrospectivo. Sin embargo, contamos con una muestra de un tamaño significativo y un protocolo de seguimiento uniforme, que incluye la recogida de datos relevantes para nuestra investigación.

Además, es importante mencionar que parte de la muestra fue sometida a cirugía combinada de catarata y MER, lo que podría influir en nuestros resultados. No obstante, hemos utilizado análisis multivariante para minimizar los posibles efectos de la falta de uniformidad en la técnica quirúrgica sobre nuestro análisis.

Por otro lado, debemos subrayar que, aunque nos hemos centrado en la MAVC en nuestra evaluación funcional, sabemos que existen otros síntomas, como la metamorfopsia o la aniseiconia, que pueden estar presentes y cuya gravedad no se correlaciona directamente con la disminución de MAVC (88). Por ejemplo, la metamorfopsia puede manifestarse en pacientes con buena MAVC y progresar a pesar de la estabilidad en la MAVC medida (103). Esto puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente con MER (105). Aunque sí recojamos en la anamnesis la sintomatología referida por el paciente, la cuantificación necesaria para su análisis, salvo de la MAVC, no es algo que realicemos de manera rutinaria en nuestras consultas. Dado el diseño retrospectivo de nuestro estudio, no ha sido posible incluirlo en el presente trabajo. Por lo tanto, pensamos que sería positivo añadir la medición de otros síntomas relacionados para una evaluación funcional más completa en futuras investigaciones.

Nuestros resultados han identificado la presencia de EM como un factor limitante para la recuperación visual en nuestros pacientes. Pero la MER puede acompañarse de diferentes tipos de edema, con comportamientos angiográficos diferentes y que pueden tener distinto significado a nivel estructural y funcional (439). En este sentido podría haber sido interesante distinguir los tipos de edema en nuestros pacientes mediante la realización de AGF. Sin embargo, dado que se trata de una prueba invasiva que no es necesaria en la mayoría de los casos para el diagnóstico y seguimiento de los EM asociados a MER, no se realiza de manera generalizada en nuestras consultas. En futuras investigaciones, se debería valorar el riesgo y el beneficio que podría aportar la realización de AGF para obtener una compresión más completa de los diferentes tipos de edema en pacientes con MER.

Por último, aunque la mayoría de la evidencia sugiere que un periodo de seguimiento de 12 meses es suficiente para que se alcance estabilidad después de la cirugía, hay algunos estudios en los que se observan algunos cambios hasta varios años tras la cirugía y que estos pueden, en algún caso, ser significativos (387). Una mayor duración del seguimiento habría permitido confirmar la estabilidad anatómica y funcional alcanzada por nuestros pacientes a largo plazo. Este aspecto debería considerarse en futuras investigaciones para comprender mejor la evolución de la MER después de la cirugía.

5.9 APLICACIONES PRÁCTICAS

Sabemos que hay hallazgos en la OCT que podrían reflejar que se han producido daños estructurales que limitarían la recuperación funcional de nuestros pacientes, como es el caso del deterioro significativo en la banda EZ o la presencia de EM. Ambos factores van a correlacionarse tanto con peor MAVC posquirúrgica como con una probabilidad menor de incrementar la MAVC después de la intervención. Por tanto, sería aconsejable intentar abordar el tratamiento de la MER antes de llegar a este punto en la evolución de la enfermedad.

Por otra parte, nuestro estudio, como otros en la literatura, nos está alejando del criterio tradicional de indicación quirúrgica basado únicamente en una merma sustancial en la MAVC. Ahora sabemos que incluso ojos con una buena MAVC pueden obtener resultados quirúrgicos satisfactorios con un buen perfil de seguridad (262,263,347). Además, ojos en fases tempranas

de la enfermedad pueden obtener un beneficio particularmente importante de la intervención (164,185,390). La clasificación basada en la presencia de EIFL nos proporciona una herramienta sencilla para discernir en qué fase de la enfermedad se encuentra el paciente. Esto nos permite facilitar expectativas realistas al plantear la cirugía. Es importante destacar que, pese a no constituir un factor pronóstico en base a nuestros resultados, cada estadio tiene unas diferencias anatómicas que se manifiestan en discrepancias a nivel funcional y que parecen ir paralelas a los cambios microestructurales en la vía de señalización nerviosa. Estos cambios culminan en una disrupción de las capas retinianas que se vuelven imposibles de delimitar, característica del estadio más avanzado. Una manera de cuantificar esa desorganización es mediante el DRIL. El grado de desorganización que presente el ojo tras la cirugía parece correlacionarse con la MAVC. Tanto el DRIL, como la presencia de EIFL son biomarcadores cualitativos que proporcionan información estructural valiosa sin requerir cálculos complejos, lo que los convierte en herramientas aplicables en la práctica clínica diaria.

Es importante recordar que la toma de decisiones se debe individualizar, y uno de los factores cruciales para ello es la sintomatología percibida por el paciente. No debemos perder de vista que el objetivo principal del tratamiento es minimizar el impacto que pueda tener la MER sobre su calidad visual y, en última instancia, en su calidad de vida. Por lo tanto, la evaluación de los pacientes debe integrar la información obtenida de la exploración clínica con la que extraigamos de una anamnesis exhaustiva. El éxito radica en la mejora de la calidad de vida que experimente el paciente.

6. CONCLUSIONES

1. La clasificación de las MER en base a la presencia de EIFL supone una herramienta útil para la evaluación de la gravedad de la enfermedad antes de la cirugía, mostrando correlación con la limitación funcional de los pacientes.
2. Se observó una mejora en la MAVC después de la cirugía en todos los estadios de MER basados en EIFL, mostrando un potencial de recuperación significativo aun en fases avanzadas de la enfermedad.
3. Todos los estadios de MER mejoraron significativamente su GFC después de la cirugía, lo que evidencia una buena respuesta anatómica al tratamiento en cualquier fase de la enfermedad.
4. Los cambios de mayor magnitud, tanto para MAVC como para GFC, se produjeron durante los primeros 6 meses después de la cirugía, momento a partir del cual ambos parámetros tienden a la estabilización.
5. Los ojos con estadios más tempranos obtienen los mejores resultados funcionales después de la cirugía.
6. Una quinta parte de los pacientes mejoraron su estadio tras la cirugía, asociándose a mejores resultados visuales.
7. Más del 90% de los pacientes que inicialmente pertenecían a los estadios 3 y 4 mantuvieron la presencia de EIFL a los 12 meses de la cirugía, lo que sugiere la irreversibilidad de ciertos cambios estructurales una vez establecidos.
8. La MAVC inicial supone un factor pronóstico independiente para los resultados de la cirugía de MER.
9. La presencia de EM y la disrupción de la banda EZ antes de la cirugía suponen una limitación en la recuperación visual de estos pacientes.
10. Al final del seguimiento, la presencia de EM o el grado de DRIL, parámetros que implican desorganización estructural, influyen de manera significativa en la MAVC.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Foos RY. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977 May;16(5):416–22.
2. Iwanoff A. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges. *Albrecht Von Graefes Arch Für Ophthalmol*. 1865 Feb;11(1):135–70.
3. Delyfer M, Legout P, Le Goff M, Blaizeau M, Rougier M, Schweitzer C, et al. Prevalence of epiretinal membranes in the ageing population using retinal colour images and SD-OCT: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Mar 22];98(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14422>
4. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wei WB, Wang JJ, et al. Prevalence and Associations of Epiretinal Membranes in a Rural Chinese Adult Population: The Handan Eye Study. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2009 May 1;50(5):2018.
5. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:403–25; discussion 425–430.
6. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*. 1997 Jun;104(6):1033–40.
7. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2015 Apr;122(4):787–95.
8. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, Islam AFM, Kawasaki R, Meuer SM, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):694–9.
9. You Q, Xu L, Jonas JB. Prevalence and associations of epiretinal membranes in adult Chinese: the Beijing eye study. *Eye Lond Engl*. 2008 Jul;22(7):874–9.
10. Aung KZ, Makeyeva G, Adams MK, Chong EWT, Busija L, Giles GG, et al. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina Phila Pa*. 2013 May;33(5):1026–34.
11. Kawasaki R, Wang JJ, Mitchell P, Aung T, Saw SM, Wong TY, et al. Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians. *Br J Ophthalmol*. 2008 Oct 1;92(10):1320–4.

12. Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Klein R, Varma R. Prevalence and Associations of Epiretinal Membranes in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004 Jun 1;45(6):1732.
13. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Iida M, Ishibashi T, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a Japanese population: the Hisayama study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Aug;241(8):642–6.
14. Kawasaki R, Wang JJ, Sato H, Mitchell P, Kato T, Kawata S, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in an adult Japanese population: the Funagata study. *Eye*. 2009 May;23(5):1045–51.
15. Contreras I, Noval S, Tejedor J. [Use of optical coherence tomography to measure prevalence of epiretinal membranes in patients referred for cataract surgery]. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2008 Feb;83(2):89–94.
16. Cheung N, Tan SP, Lee SY, Cheung GCM, Tan G, Kumar N, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore Epidemiology of Eye Disease study. *Br J Ophthalmol*. 2017 Mar;101(3):371–6.
17. Xiao W, Chen X, Yan W, Zhu Z, He M. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open*. 2017 Sep 25;7(9):e014644.
18. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):34–40.
19. Bae JH, Song SJ, Lee MY. FIVE-YEAR INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES. *Retina Phila Pa*. 2019 Apr;39(4):753–60.
20. Yang Y, Yan YN, Wang YX, Xu J, Ren J, Xu L, et al. Ten-year cumulative incidence of epiretinal membranes assessed on fundus photographs. The Beijing Eye Study 2001/2011. Vavvas DG, editor. *PLOS ONE*. 2018 Apr 26;13(4):e0195768.
21. Kim JM, Lee H, Shin JP, Ahn J, Yoo JM, Song SJ, et al. Epiretinal Membrane: Prevalence and Risk Factors from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2012. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(6):514.
22. Banach MJ, Hassan TS, Cox MS, Margherio RR, Williams GA, Garretson BR, et al. Clinical course and surgical treatment of macular epiretinal membranes in young subjects. *Ophthalmology*. 2001 Jan;108(1):23–6.
23. Meyer CH, Rodrigues EB, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Spontaneous separation of epiretinal membrane in young subjects: personal observations and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2004 Dec;242(12):977–85.
24. Appiah AP, Hirose T, Kado M. A review of 324 cases of idiopathic premacular gliosis. *Am J Ophthalmol*. 1988 Nov 15;106(5):533–5.

25. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):371-382.e1.
26. Gupta P, Sadun AA, Sebag J. Multifocal retinal contraction in macular pucker analyzed by combined optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Retina Phila Pa.* 2008 Mar;28(3):447–52.
27. Sidd RJ, Fine SL, Owens SL, Patz A. Idiopathic preretinal gliosis. *Am J Ophthalmol.* 1982 Jul;94(1):44–8.
28. Kishi S, Shimizu K. Oval defect in detached posterior hyaloid membrane in idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol.* 1994 Oct 15;118(4):451–6.
29. Hirokawa H, Jalkh AE, Takahashi M, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL. Role of the Vitreous in Idiopathic Preretinal Macular Fibrosis. *Am J Ophthalmol.* 1986 Feb;101(2):166–9.
30. McCarty DJ, Mukesh BN, Chikani V, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, et al. Prevalence and Associations of Epiretinal Membranes in the Visual Impairment Project. *Am J Ophthalmol.* 2005 Aug;140(2):288.e1-288.e8.
31. Fong CS un, Mitchell P, Rochtchina E, Hong T, de Loryn T, Wang JJ. Incidence and Progression of Epiretinal Membranes in Eyes After Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2013 Aug;156(2):312-318.e1.
32. Ye H, Zhang Q, Liu X, Cai X, Yu W, Yu S, et al. Prevalence and associations of epiretinal membrane in an elderly urban Chinese population in China: the Jiangning Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2015 Dec;99(12):1594–7.
33. Koh V, Cheung CY, Wong WL, Cheung CM, Wang JJ, Mitchell P, et al. Prevalence and Risk Factors of Epiretinal Membrane in Asian Indians. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2012 Feb 27;53(2):1018.
34. Morita H, Funata M, Tokoro T. A CLINICAL STUDY OF THE DEVELOPMENT OF POSTERIOR VITREOUS DETACHMENT IN HIGH MYOPIA: *Retina.* 1995;15(2):117–24.
35. Chuo JY, Lee TYY, Hollands H, Morris AH, Reyes RC, Rossiter JD, et al. Risk Factors For Posterior Vitreous Detachment: A Case-Control Study. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):931-937.e1.
36. Mori K, Gehlbach PL, Sano A, Deguchi T, Yoneya S. COMPARISON OF EPIRETINAL MEMBRANES OF DIFFERING PATHOGENESIS USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: *RETINA.* 2004 Feb;24(1):57–62.
37. Khaja HA. Incidence and Clinical Characteristics of Epiretinal Membranes in Children. *Arch Ophthalmol.* 2008 May 1;126(5):632.

38. Yazici AT, Alagöz N, Celik HU, Bozkurt E, Alagöz C, Cakir M, et al. Idiopathic and secondary epiretinal membranes: do they differ in terms of morphology? An optical coherence tomography-based study. *Retina Phila Pa*. 2011 Apr;31(4):779–84.
39. Foos RY. Vitreoretinal juncture--simple epiretinal membranes. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1974 Jan 28;189(4):231–50.
40. Jerdan JA, Pepose JS, Michels RG, Hayashi H, de Bustros S, Sebag M, et al. Proliferative vitreoretinopathy membranes. An immunohistochemical study. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96(6):801–10.
41. Kritzenberger M, Junglas B, Framme C, Helbig H, Gabel VP, Fuchshofer R, et al. Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes. *Histopathology*. 2011 May;58(6):953–65.
42. Guenther SR, Schumann RG, Hagenau F, Wolf A, Priglinger SG, Vogt D. Comparison of Surgically Excised Premacular Membranes in Eyes with Macular Pucker and Proliferative Vitreoretinopathy. *Curr Eye Res*. 2019 Mar;44(3):341–9.
43. Vogt D, Vielmuth F, Wertheimer C, Hagenau F, Guenther SR, Wolf A, et al. Premacular membranes in tissue culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2018 Sep;256(9):1589–97.
44. Okada M, Ogino N, Matsumura M, Honda Y, Nagai Y. Histological and immunohistochemical study of idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmic Res*. 1995;27(2):118–28.
45. Clarkson JG, Green WR, Massof D. A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 1977 Jul;84(1):1–17.
46. Kampik A, Green WR, Michels RG, Nase PK. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol*. 1980 Dec;90(6):797–809.
47. Smiddy WE, Maguire AM, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z, Enger C, et al. Idiopathic epiretinal membranes. Ultrastructural characteristics and clinicopathologic correlation. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96(6):811–20; discussion 821.
48. Viores SA, Campochiaro PA, Conway BP. Ultrastructural and electron-immunocytochemical characterization of cells in epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Jan;31(1):14–28.
49. Guérin CJ, Wolfshagen RW, Eifrig DE, Anderson DH. Immunocytochemical identification of Müller's glia as a component of human epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Aug;31(8):1483–91.
50. Morino I, Hiscott P, McKechnie N, Grierson I. Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue. *Br J Ophthalmol*. 1990 Jul;74(7):393–9.

51. Bu SC, Kuijer R, van der Worp RJ, Postma G, Renardel de Lavalette VW, Li XR, et al. Immunohistochemical Evaluation of Idiopathic Epiretinal Membranes and In Vitro Studies on the Effect of TGF- β on Müller Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct;56(11):6506–14.
52. Hinz B. It has to be the α v: myofibroblast integrins activate latent TGF- β 1. *Nat Med*. 2013 Dec;19(12):1567–8.
53. Ponsioen TL, van Luyn MJA, van der Worp RJ, Pas HH, Hooymans JMM, Los LI. Human retinal Müller cells synthesize collagens of the vitreous and vitreoretinal interface in vitro. *Mol Vis*. 2008 Mar 26;14:652–60.
54. Hiscott PS, Grierson I, Trombetta CJ, Rahi AH, Marshall J, McLeod D. Retinal and epiretinal glia--an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol*. 1984 Oct;68(10):698–707.
55. Guidry C, Bradley KM, King JL. Tractional Force Generation by Human Müller Cells: Growth Factor Responsiveness and Integrin Receptor Involvement. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Mar 1;44(3):1355.
56. Guidry C. The role of Müller cells in fibrocontractive retinal disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Jan;24(1):75–86.
57. Moreels M, Vandenabeele F, Dumont D, Robben J, Lambrechts I. Alpha-smooth muscle actin (α -SMA) and nestin expression in reactive astrocytes in multiple sclerosis lesions: potential regulatory role of transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1). *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008 Oct;34(5):532–46.
58. Lecain E, Alliot F, Laine MC, Calas B, Pessac B. ? Isoform of smooth muscle actin is expressed in astrocytes in vitro and in vivo. *J Neurosci Res*. 1991 Apr;28(4):601–6.
59. Hara A. Myoastrocytes in vitreous membrane in nontraumatic giant retinal tear. *Jpn J Ophthalmol*. 1985;29(2):177–86.
60. Smiddy WE, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z. Ultrastructural Studies of Vitreomacular Traction Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1989 Feb;107(2):177–85.
61. Hamburg A. Some Investigations on the Cells of the Vitreous Body. *Ophthalmologica*. 1959;138(2):81–107.
62. Sebag J. [The vitreoretinal interface and its role in the pathogenesis of vitreomaculopathies]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2015 Jan;112(1):10–9.
63. Kohno R i, Hata Y, Kawahara S, Kita T, Arita R, Mochizuki Y, et al. Possible contribution of hyalocytes to idiopathic epiretinal membrane formation and its contraction. *Br J Ophthalmol*. 2009 Aug 1;93(8):1020–6.
64. Hirayama K, Hata Y, Noda Y, Miura M, Yamanaka I, Shimokawa H, et al. The Involvement of the Rho-Kinase Pathway and Its Regulation in Cytokine-Induced Collagen Gel Contraction by Hyalocytes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2004 Nov 1;45(11):3896.

65. Wertheimer C, Eibl-Lindner KH, Compera D, Kueres A, Wolf A, Docheva D, et al. A cell culture technique for human epiretinal membranes to describe cell behavior and membrane contraction in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2017 Nov;255(11):2147–55.
66. Zhao F, Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, Schaumberger MM, Kampik A, et al. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina Phila Pa*. 2013 Jan;33(1):77–88.
67. Machemer R, van Horn D, Aaberg TM. Pigment epithelial proliferation in human retinal detachment with massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol*. 1978 Feb;85(2):181–91.
68. Kampik A, Kenyon KR, Michels RG, Green WR, de la Cruz ZC. Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1981 Aug;99(8):1445–54.
69. Oberstein SYL, Byun J, Herrera D, Chapin EA, Fisher SK, Lewis GP. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. *Mol Vis*. 2011;17:1794–805.
70. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1992;36(5):373–84.
71. Guidry C. Isolation and characterization of porcine Müller cells. Myofibroblastic dedifferentiation in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Apr;37(5):740–52.
72. Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol*. 1994 Feb 15;124(4):401–4.
73. Minchiotti S, Stampachiachiere B, Micera A, Lambiase A, Ripandelli G, Billi B, et al. Human Idiopathic Epiretinal Membranes Express NGF and NGF Receptors. *Retina*. 2008 Apr;28(4):628–37.
74. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol*. 2003 Jul;200(4):500–3.
75. Parapuram SK, Chang B, Li L, Hartung RA, Chalam KV, Nair-Menon JU, et al. Differential effects of TGFbeta and vitreous on the transformation of retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Dec;50(12):5965–74.
76. Snead DRJ, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye Lond Engl*. 2008 Oct;22(10):1310–7.
77. McLeod D, Hiscott PS, Grierson I. Age-related cellular proliferation at the vitreoretinal juncture. *Eye Lond Engl*. 1987;1 (Pt 2):263–81.

78. Gandorfer A, Schumann R, Scheler R, Haritoglou C, Kampik A. Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens. *Retina Phila Pa.* 2011 May;31(5):977–81.
79. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2004 Aug;242(8):690–8.
80. Kampik A. Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. *Retina Phila Pa.* 2012 Sep;32 Suppl 2:S194-198; discussion S198-199.
81. Messmer EM, Heidenkummer HP, Kampik A. Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1998 Apr;236(4):248–54.
82. Heilskov TW, Massicotte SJ, Folk JC. Epiretinal macular membranes in eyes with attached posterior cortical vitreous. *Retina Phila Pa.* 1996;16(4):279–84.
83. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol.* 1986 Dec;9(4):253–60.
84. Gupta P, Yee KMP, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol.* 2011 Mar;95(3):376–80.
85. Chen TY, Yang CM, Liu KR. Intravitreal triamcinolone staining observation of residual undetached cortical vitreous after posterior vitreous detachment. *Eye Lond Engl.* 2006 Apr;20(4):423–7.
86. Agarwal A. Macular dysfunction caused by epiretinal membrane contraction. In: Gass' atlas of macular diseases. 5th ed. Edinburgh: Elsevier, Saunders; 2012. p. 672.
87. Jackson TL. Surgical retina. In: Moorfields manual of ophthalmology. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2008. p. 519–57.
88. Tanikawa A, Shimada Y, Horiguchi M. Comparison of visual acuity, metamorphopsia, and aniseikonia in patients with an idiopathic epiretinal membrane. *Jpn J Ophthalmol.* 2018 May;62(3):280–5.
89. Hatt SR, Leske DA, Iezzi R, Holmes JM. Binocular Interference vs Diplopia in Patients With Epiretinal Membrane. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Nov 1;138(11):1121.
90. Wiznia RA. Natural history of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Ann Ophthalmol.* 1982 Sep;14(9):876–8.
91. Michels RG. Vitrectomy for macular pucker. *Ophthalmology.* 1984 Nov;91(11):1384–8.
92. Michels RG. A clinical and histopathologic study of epiretinal membranes affecting the macula and removed by vitreous surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1982;80:580–656.

93. Tanikawa A, Horiguchi M, Kondo M, Suzuki S, Terasaki H, Miyake Y. Abnormal focal macular electroretinograms in eyes with idiopathic epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*. 1999 May;127(5):559–64.
94. Hosoda Y, Ooto S, Hangai M, Oishi A, Yoshimura N. Foveal Photoreceptor Deformation as a Significant Predictor of Postoperative Visual Outcome in Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct;56(11):6387–93.
95. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, Duker JS, Reichel E, Coker JG, et al. Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996 Dec;103(12):2142–51.
96. Stiles W, Crawford B. The effect of a glaring light source on extrafoveal vision. *Proc R Soc Lond Ser B-Biol Sci*. 1937;122(827):255–80.
97. Moschos M, Apostolopoulos M, Ladas J, Theodossiadis P, Malias J, Moschos M, et al. Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after epimacular membrane surgery. *Retina Phila Pa*. 2001;21(6):590–5.
98. Kadonosono K, Itoh N, Nomura E, Ohno S. Perifoveal microcirculation in eyes with epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol*. 1999 Dec;83(12):1329–31.
99. Kim YJ, Kim S, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Macular capillary plexuses after epiretinal membrane surgery: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2018 Aug;102(8):1086–91.
100. Coppe AM, Lapucci G, Gilardi M, Petruzzella F, Ripandelli G. ALTERATIONS OF MACULAR BLOOD FLOW IN SUPERFICIAL AND DEEP CAPILLARY PLEXUSES IN THE FELLOW AND AFFECTED EYES OF PATIENTS WITH UNILATERAL IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE. *Retina Phila Pa*. 2020 Aug;40(8):1540–8.
101. Bouwens MD, Van Meurs JC. Sine Amsler Charts: a new method for the follow-up of metamorphopsia in patients undergoing macular pucker surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2003 Feb;241(2):89–93.
102. Wong JG, Sachdev N, Beaumont PE, Chang AA. Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005 Aug;33(4):373–8.
103. Arimura E, Matsumoto C, Okuyama S, Takada S, Hashimoto S, Shimomura Y. Retinal Contraction and Metamorphopsia Scores in Eyes with Idiopathic Epiretinal Membrane. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005 Aug 1;46(8):2961.
104. Amsler M. Earliest symptoms of diseases of the macula. *Br J Ophthalmol*. 1953 Sep;37(9):521–37.
105. Okamoto F, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Effect of vitrectomy for epiretinal membrane on visual function and vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2009 May;147(5):869–74, 874.e1.

106. Matsumoto C, Tsuboi S, Okuyama S, Uyama K, Otori T. Quantitation of metamorphopsia. Method of evaluation. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1990;44:271–4.
107. Matsumoto C, Arimura E, Okuyama S, Takada S, Hashimoto S, Shimomura Y. Quantification of Metamorphopsia in Patients with Epiretinal Membranes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2003 Sep 1;44(9):4012.
108. Watanabe A, Arimoto S, Nishi O. Correlation between metamorphopsia and epiretinal membrane optical coherence tomography findings. *Ophthalmology*. 2009 Sep;116(9):1788–93.
109. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. INNER NUCLEAR LAYER THICKNESS AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR METAMORPHOPSIA AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina Phila Pa*. 2015 Oct;35(10):2107–14.
110. Enoch JM, Schwartz A, Chang D, Hirose H. Aniseikonia, metamorphopsia and perceived entoptic pattern: some effects of a macular epiretinal membrane, and the subsequent spontaneous separation of the membrane. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 1995 Jul;15(4):339–43.
111. Benegas NM, Egbert J, Engel WK, Kushner BJ. Diplopia secondary to aniseikonia associated with macular disease. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1999 Jul;117(7):896–9.
112. Ugarte M, Williamson TH. Aniseikonia associated with epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol*. 2005 Dec;89(12):1576–80.
113. Rutstein RP. Retinally induced aniseikonia: a case series. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2012 Nov;89(11):e50-55.
114. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Time course of changes in aniseikonia and foveal microstructure after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2255–60.
115. Chung H, Son G, Hwang DJ, Lee K, Park Y, Sohn J. Relationship Between Vertical and Horizontal Aniseikonia Scores and Vertical and Horizontal OCT Images in Idiopathic Epiretinal Membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct;56(11):6542–8.
116. Takabatake M, Higashide T, Udagawa S, Sugiyama K. POSTOPERATIVE CHANGES AND PROGNOSTIC FACTORS OF VISUAL ACUITY, METAMORPHOPSIA, AND ANISEIKONIA AFTER VITRECTOMY FOR EPIRETINAL MEMBRANE. *Retina Phila Pa*. 2018 Nov;38(11):2118–27.
117. Han J, Han SH, Kim JH, Koh HJ. RESTORATION OF RETINALLY INDUCED ANISEIKONIA IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANE AFTER EARLY VITRECTOMY. *Retina Phila Pa*. 2016 Feb;36(2):311–20.
118. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Aniseikonia in various retinal disorders. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2017 Jun;255(6):1063–71.

119. Ichikawa Y, Imamura Y, Ishida M. Associations of aniseikonia with metamorphopsia and retinal displacements after epiretinal membrane surgery. *Eye Lond Engl*. 2018 Feb;32(2):400–5.
120. Rutstein RP, Daum K. *Anomalies of Binocular Vision: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby; 1998.
121. de Wit GC, Muraki CS. Field-dependent aniseikonia associated with an epiretinal membrane a case study. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):58–62.
122. de Wit GC. Retinally-induced aniseikonia. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2007;22(2):96–101.
123. Ugarte M, Williamson TH. Horizontal and vertical micropsia following macula-off rhegmatogenous retinal-detachment surgical repair. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov;244(11):1545–8.
124. Awaya S, Sugawara M, Horibe F, Torii F. The “new aniseikonia tests” and its clinical applications [in Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1982;86:217–22.
125. Crone RA. Diplopia. In *Amsterdam: Excerpta Medica*; 1973. p. 410–1.
126. De Pool ME, Campbell JP, Broome SO, Guyton DL. The dragged-fovea diplopia syndrome: clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Ophthalmology*. 2005 Aug;112(8):1455–62.
127. Shippman S, Cohen KR, Heiser L. Macular Diplopia. *Am Orthopt J*. 2015;65:26–30.
128. Veverka KK, Hatt SR, Leske DA, Brown WL, Iezzi R, Holmes JM. Causes of Diplopia in Patients With Epiretinal Membranes. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul;179:39–45.
129. Veverka KK, Hatt SR, Leske DA, Brown WL, Barkmeier AJ, Iezzi R, et al. Prevalence and Associations of Central-Peripheral Rivalry-Type Diplopia in Patients With Epiretinal Membrane. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Dec 1;135(12):1303.
130. Wickham L, Konstantinidis L, Ting DSW, Wolfensberger TJ. Epiretinal Membranes, Vitreoretinal Traction, Cystoid Macular Edema, and Submacular Hemorrhage. In: *Ryan’s Retina*. Seventh. Elsevier; 2023. p. 2341–60.
131. Do DV, Cho M, Nguyen QD, Shah SM, Handa JT, Campochiaro PA, et al. The impact of optical coherence tomography on surgical decision making in epiretinal membrane and vitreomacular traction. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:161–6.
132. Waheed NK, Jeng-Miller K, Duker JS. Optical Coherence Tomography. In: *RYAN’S RETINA*. Seventh. Elsevier; 2023. p. 77–114.
133. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical Coherence Tomography: History, Current Status, and Laboratory Work. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011 Apr 14;52(5):2425.

134. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 2010 Sep 13;18(19):20029.
135. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1572–8.
136. Massin P, Allouch C, Haouchine B, Metge F, Paques M, Tangui L, et al. Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *Am J Ophthalmol*. 2000 Dec;130(6):732–9.
137. Mirza RG, Johnson MW, Jampol LM. Optical Coherence Tomography Use in Evaluation of the Vitreoretinal Interface: A Review. *Surv Ophthalmol*. 2007 Jul;52(4):397–421.
138. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:537–67.
139. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, Freund KB, Klancnik JM, Yannuzzi LA. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Mar;145(3):509–17.
140. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1985 Dec;103(12):1796–806.
141. Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Alonistiotis DA, Moschos MM, Georgiadou E, Kyriaki TE, et al. Indocyanine green-assisted epiretinal membrane peeling evaluated by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2007 Dec;1(4):535–44.
142. Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol*. 2009 Feb;93(2):171–5.
143. Suh MH, Seo JM, Park KH, Yu HG. Associations Between Macular Findings by Optical Coherence Tomography and Visual Outcomes After Epiretinal Membrane Removal. *Am J Ophthalmol*. 2009 Mar;147(3):473-480.e3.
144. Kunikata H, Abe T, Jiro Kinukawa, Nishida K. Preoperative factors predictive of postoperative decimal visual acuity $\geq$ 1.0 following surgical treatment for idiopathic epiretinal membrane. *Clin Ophthalmol*. 2011 Feb;147.
145. Kinoshita T, Imaizumi H, Okushiba U, Miyamoto H, Ogino T, Mitamura Y. Time Course of Changes in Metamorphopsia, Visual Acuity, and OCT Parameters after Successful Epiretinal Membrane Surgery. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012 Jun 14;53(7):3592.

146. Shiono A, Kogo J, Klose G, Takeda H, Ueno H, Tokuda N, et al. Photoreceptor Outer Segment Length: A Prognostic Factor for Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):788–94.
147. Kim JH, Kang SW, Kong MG, Ha HS. Assessment of retinal layers and visual rehabilitation after epiretinal membrane removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Apr;251(4):1055–64.
148. Brito PN, Gomes NL, Vieira MP, Faria PA, Fernandes AV, Rocha-Sousa A, et al. POSSIBLE ROLE FOR FUNDUS AUTOFLUORESCENCE AS A PREDICTIVE FACTOR FOR VISUAL ACUITY RECOVERY AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2014 Feb;34(2):273–80.
149. Shimoazono M, Oishi A, Hata M, Matsuki T, Ito S, Ishida K, et al. The Significance of Cone Outer Segment Tips as a Prognostic Factor in Epiretinal Membrane Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2012 Apr;153(4):698-704.e1.
150. Donati S, Caprani SM, Semeraro F, Vinciguerra R, Virgili G, Testa F, et al. Morphological and Functional Retinal Assessment in Epiretinal Membrane Surgery. *Semin Ophthalmol*. 2017 Nov 2;32(6):751–8.
151. Kim JH, Kim YM, Chung EJ, Lee SY, Koh HJ. Structural and functional predictors of visual outcome of epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):103-110.e1.
152. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, et al. PREOPERATIVE INNER SEGMENT/OUTER SEGMENT JUNCTION IN SPECTRAL-DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AS A PROGNOSTIC FACTOR IN EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2011 Jul;31(7):1366–72.
153. Pinilla I, Ruiz-Moreno JM, Cuenca N. Correlación de la tomografía de coherencia óptica con la histología retiniana. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012 Sep;87(9):275–7.
154. Michalewski J, Michalewska Z, Cisiecki S, Nawrocki J. Morphologically functional correlations of macular pathology connected with epiretinal membrane formation in spectral optical coherence tomography (SOCT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Sep 24;245(11):1623–31.
155. Cheung CMG. Photoreceptor Changes in Acute and Resolved Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy Documented by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2010 May 1;128(5):644.
156. Lai WW, Leung GYO, Chan CWS, Yeung IYL, Wong D. Simultaneous spectral domain OCT and fundus autofluorescence imaging of the macula and microperimetric correspondence after successful repair of rhegmatogenous retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. 2010 Mar 1;94(3):311–8.
157. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ojima Y, et al. High-Resolution Imaging of Resolved Central Serous Chorioretinopathy Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1800-1809.e2.

158. Puche N, Querques G, Benhamou N, Tick S, Mimoun G, Martinelli D, et al. High-resolution spectral domain optical coherence tomography features in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Br J Ophthalmol*. 2010 Sep 1;94(9):1190–6.
159. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H. Morphologic Photoreceptor Abnormality in Occult Macular Dystrophy on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010 Jul 1;51(7):3673.
160. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A. Correlation Between Foveal Cone Outer Segment Tips Line and Visual Recovery After Epiretinal Membrane Surgery. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Nov 5;54(12):7302.
161. Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, Bilonick RA, Gorczynska I, Chen R, et al. Characterization of Outer Retinal Morphology with High-Speed, Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2008 Apr 1;49(4):1571.
162. Kinoshita T, Imaizumi H, Miyamoto H, Katome T, Semba K, Mitamura Y. Two-year results of metamorphopsia, visual acuity, and optical coherence tomographic parameters after epiretinal membrane surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Jun;254(6):1041–9.
163. Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T. Highly Reflective Foveal Region in Optical Coherence Tomography in Eyes with Vitreomacular Traction or Epiretinal Membrane. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):581–7.
164. Mavi Yildiz A, Avci R, Yilmaz S. The predictive value of ectopic inner retinal layer staging scheme for idiopathic epiretinal membrane: surgical results at 12 months. *Eye*. 2021 Aug;35(8):2164–72.
165. Park YG, Hong SY, Roh YJ. Novel Optical Coherence Tomography Parameters as Prognostic Factors for Stage 3 Epiretinal Membranes. *J Ophthalmol*. 2020;2020:9861086.
166. Ortolí M, Blanco-Garavito R, Blautain B, Mastorakos N, Souied EH, Glacet-Bernard A. Prognostic factors of idiopathic epiretinal membrane surgery and evolution of alterations of the central cone bouquet. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;259(8):2139–47.
167. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Hagen S, Benesch T, Binder S. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Monitoring Epiretinal Membrane Surgery. *Ophthalmology*. 2010 Apr;117(4):798–805.
168. Koo HC, Rhim WI, Lee EK. Morphologic and functional association of retinal layers beneath the epiretinal membrane with spectral-domain optical coherence tomography in eyes without photoreceptor abnormality. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Apr;250(4):491–8.
169. Zou J, Tan W, Huang W, Liu K, Li F, Xu H. Association between individual retinal layer thickness and visual acuity in patients with epiretinal membrane: a pilot study. *PeerJ*. 2020 Jul 10;8:e9481.

170. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Associations between Metamorphopsia and Foveal Microstructure in Patients with Epiretinal Membrane. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012 Oct 3;53(11):6770.
171. Cho KH, Park SJ, Cho JH, Woo SJ, Park KH. Inner-Retinal Irregularity Index Predicts Postoperative Visual Prognosis in Idiopathic Epiretinal Membrane. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:139–49.
172. Lee JH, Park SP, Kim YK. Correlation between Uncorrected Visual Acuity and Macular Distortion in Idiopathic Epiretinal Membrane Patients. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(6):508.
173. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov 1;132(11):1309.
174. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*. 2015 Jul 1;64(7):2560–70.
175. Mimouni M, Segev O, Dori D, Geffen N, Flores V, Segal O. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2017 Oct;182:160–7.
176. Chan EW, Eldeeb M, Sun V, Thomas D, Omar A, Kapusta MA, et al. Disorganization of Retinal Inner Layers and Ellipsoid Zone Disruption Predict Visual Outcomes in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina*. 2019 Jan;3(1):83–92.
177. Zur D, Iglicki M, Feldinger L, Schwartz S, Goldstein M, Loewenstein A, et al. Disorganization of Retinal Inner Layers as a Biomarker for Idiopathic Epiretinal Membrane After Macular Surgery—The DREAM Study. *Am J Ophthalmol*. 2018 Dec;196:129–35.
178. Fernandes TF, Sousa K, Azevedo I, Gouveia P, Calvão-Santos G, Gomes N, et al. Baseline visual acuity and interdigitation zone as predictors in idiopathic epiretinal membranes: A retrospective cohort study. *Eur J Ophthalmol*. 2021 May;31(3):1291–8.
179. Dimopoulos IS, Dollin M. Inner Retinal Morphology and Visual Outcomes in Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery: A Retrospective Optical Coherence Tomography Study. *J Vitreoretin Dis*. 2021 Nov;5(6):488–94.
180. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical Coherence Tomography May Be Used to Predict Visual Acuity in Patients with Macular Edema. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011 Apr 25;52(5):2741.
181. Joe SG, Lee KS, Lee JY, Hwang JU, Kim JG, Yoon YH. Inner retinal layer thickness is the major determinant of visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013 May;91(3):e242–243.

182. Govetto A, Lalane RA, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017 Mar;175:99–113.
183. Dyer MA, Cepko CL. Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nat Neurosci*. 2000 Sep;3(9):873–80.
184. Doguizi S, Sekeroglu MA, Ozkoyuncu D, Omay AE, Yilmazbas P. Clinical significance of ectopic inner foveal layers in patients with idiopathic epiretinal membranes. *Eye*. 2018 Oct;32(10):1652–60.
185. Govetto A, Virgili G, Rodriguez FJ, Figueroa MS, Sarraf D, Hubschman JP. FUNCTIONAL AND ANATOMICAL SIGNIFICANCE OF THE ECTOPIC INNER FOVEAL LAYERS IN EYES WITH IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES: Surgical Results at 12 Months. *Retina Phila Pa*. 2019 Feb;39(2):347–57.
186. Karasu B, Celebi ARC. Predictive value of ectopic inner foveal layer without internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane surgery. *Int Ophthalmol*. 2022 Jun;42(6):1885–96.
187. Coppola M, Brambati M, Cicinelli MV, Marchese A, Zanzottera EC, Peroglio Deiro A, et al. The visual outcomes of idiopathic epiretinal membrane removal in eyes with ectopic inner foveal layers and preserved macular segmentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;259(8):2193–201.
188. Kim JS, Chhablani J, Chan CK, Cheng L, Kozak I, Hartmann K, et al. Retinal Adherence and Fibrillary Surface Changes Correlate With Surgical Difficulty of Epiretinal Membrane Removal. *Am J Ophthalmol*. 2012 Apr;153(4):692-697.e2.
189. Mylonas G, Schranz M, Georgopoulos M, Sacu S, Deak G, Reumueller A, et al. Are There Funduscopy and Optical Coherence Tomography Preoperative Characteristics to Predict Surgical Difficulty of Epiretinal Membrane Removal? *Curr Eye Res*. 2020 Aug 2;45(8):1012–6.
190. Li H, Zhang C, Li H, Yang S, Liu Y, Wang F. Effects of disorganization of retinal inner layers for Idiopathic epiretinal membrane surgery: the surgical status and prognosis. *BMC Ophthalmol*. 2023 Mar 17;23(1):108.
191. Li HH, Liao X, Xie CL, Gao XR, Wang H, Wang F. [Intraoperative risk factors associated with visual acuity outcomes of pars plana vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol*. 2017 May 11;53(5):344–51.
192. Hashimoto Y, Saito W, Saito M, Hirooka K, Fujiya A, Yoshizawa C, et al. Retinal outer layer thickness increases after vitrectomy for epiretinal membrane, and visual improvement positively correlates with photoreceptor outer segment length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Feb;252(2):219–26.
193. Azzolini C, Patelli F, Codenotti M, Pierro L, Brancato R. Optical Coherence Tomography in Idiopathic Epiretinal Macular Membrane Surgery. *Eur J Ophthalmol*. 1999 Jul;9(3):206–11.

194. Niwa T, Terasaki H, Kondo M, Piao CH, Suzuki T, Miyake Y. Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1652–6.
195. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961 Jul;24:82–6.
196. Gass JD, Sever RJ, Sparks D, Goren J. A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1967 Oct;78(4):455–61.
197. Haining WM, Lancaster RC. Advanced techniques for fluorescein angiography. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1968 Jan;79(1):10–5.
198. Patz A, Finkelstein D, Fine SL, Murphy RP. The Role of Fluorescein Angiography in National Collaborative Studies. *Ophthalmology*. 1986 Nov;93(11):1466–70.
199. Chen JJ, Peng M, Haug S, Fu AD, Johnson RN, Agarwal A, et al. Fluorescein Angiography: Basic Principles and Interpretation. In: RYAN'S RETINA. seventh. Elsevier;
200. Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schoenberg Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1975 Mar;79(3):349–347.
201. Kwon HJ, Park SW, Lee JE, Byon I. MICROVASCULAR LEAKAGE IS A POOR PROGNOSTIC FACTOR FOR IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE: A Fluorescein Angiography Study. *Retina*. 2021 Dec;41(12):2515–22.
202. Maguire AM, Margherio RR, Dmuchowski C. PREOPERATIVE FLUORESCEIN ANGIOGRAPHIC FEATURES OF SURGICALLY REMOVED IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES: *Retina*. 1994;14(5):411–6.
203. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:30–6.
204. Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, et al. CORRELATION OF FOVEAL AVASCULAR ZONE SIZE WITH FOVEAL MORPHOLOGY IN NORMAL EYES USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina Phila Pa*. 2015 Nov;35(11):2188–95.
205. Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, Jung C, Goudot M, Miere A, et al. Normative Data for Vascular Density in Superficial and Deep Capillary Plexuses of Healthy Adults Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul 1;57(9):OCT211–223.
206. Falavarjani KG, Shenazandi H, Naseri D, Anvari P, Kazemi P, Aghamohammadi F, et al. Foveal Avascular Zone and Vessel Density in Healthy Subjects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(3):260–5.

207. Iafe NA, Phasukkijwatana N, Chen X, Sarraf D. Retinal Capillary Density and Foveal Avascular Zone Area Are Age-Dependent: Quantitative Analysis Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct 1;57(13):5780–7.
208. Sodhi PK, Shaw E, Gautam A, Yadav A, R AT, Rao KC, et al. Evaluating the Quantitative Foveal Avascular Zone and Retino-Choroidal Vessel Density Using Optical Coherence Tomography Angiography in a Healthy Indian Population. *Cureus*. 2022 Aug;14(8):e27669.
209. Wang Q, Chan S, Yang JY, You B, Wang YX, Jonas JB, et al. Vascular Density in Retina and Choriocapillaris as Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:95–109.
210. Fernández-Vigo JI, Kudsieh B, Shi H, Arriola-Villalobos P, Donate-López J, García-Feijóo J, et al. Normative database and determinants of macular vessel density measured by optical coherence tomography angiography. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2020 Jan;48(1):44–52.
211. Cheung CY, Li J, Yuan N, Lau GYL, Chan AYT, Lam A, et al. Quantitative retinal microvasculature in children using swept-source optical coherence tomography: the Hong Kong Children Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jun 28;bjophthalmol-2018-312413.
212. Govetto A, Lalane RA, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017 Mar;175:99–113.
213. Okawa Y, Maruko I, Kawai M, Hasegawa T, Arakawa H, Iida T. Foveal structure and vasculature in eyes with idiopathic epiretinal membrane. Rishi P, editor. *PLOS ONE*. 2019 Apr 2;14(4):e0214881.
214. Hirata A, Nakada H, Mine K, Masumoto M, Sato T, Hayashi K. Relationship between the morphology of the foveal avascular zone and the degree of aniseikonia before and after vitrectomy in patients with unilateral epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Mar;257(3):507–15.
215. Muftuoglu IK, Amador M, Meshi A, Nudleman E, Lin T, Freeman WR. Foveal Avascular Zone Distortion in Epiretinal Membrane by Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019 May;50(5):295–301.
216. Shiihara H, Terasaki H, Sonoda S, Kakiuchi N, Yamaji H, Yamaoka S, et al. Association of foveal avascular zone with the metamorphopsia in epiretinal membrane. *Sci Rep*. 2020 Oct 13;10(1):17092.
217. Ulfik-Dembska K, Teper S, Dembski M, Nowińska A, Wylęgała E. Idiopathic Epiretinal Membrane: Microvasculature Analysis with Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography. *Tomography*. 2022 Jan 12;8(1):189–99.
218. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Mar;36(3):718–29.

219. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Autofluorescence Imaging. In: Ryan's Retina. Seventh. 2023. p. 145–69.
220. Shiragami C, Shiraga F, Yamaji H, Fukuda K, Takagishi M, Morita M, et al. Unintentional displacement of the retina after standard vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):86-92.e1.
221. Nitta E, Shiraga F, Shiragami C, Fukuda K, Yamashita A, Fujiwara A. Displacement of the retina and its recovery after vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jun;155(6):1014-1020.e1.
222. dell'Omo R, Cifariello F, dell'Omo E, De Lena A, Di Iorio R, Filippelli M, et al. Influence of Retinal Vessel Printings on Metamorphopsia and Retinal Architectural Abnormalities in Eyes With Idiopathic Macular Epiretinal Membrane. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013 Nov 21;54(12):7803.
223. Richter-Mueksch S, Vécsei-Marlovits PV, Sacu SG, Kiss CG, Weingessel B, Schmidt-Erfurth U. Functional macular mapping in patients with vitreomacular pathologic features before and after surgery. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jul;144(1):23–31.
224. Dal Vecchio M, Lavia C, Nassisi M, Grignolo FM, Fea AM. Microperimetric Assessment after Epiretinal Membrane Surgery: 4-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2016;2016:1–5.
225. Cacciamani A, Cosimi P, Di Nicola M, Di Martino G, Ripandelli G, Scarinci F. CORRELATION BETWEEN OUTER RETINAL THICKENING AND RETINAL FUNCTION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES. *Retina*. 2019 Feb;39(2):331–8.
226. Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, Gaudric A, Massin P. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2012 Dec;96(12):1513–6.
227. Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, Guidi G, Pileri M, Cupo G, et al. Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response. *Retina Phila Pa*. 2015 Mar;35(3):498–507.
228. Deltour JB, Grimbret P, Masse H, Lebreton O, Weber M. DETRIMENTAL EFFECTS OF ACTIVE INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING DURING EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY: Microperimetric Analysis. *Retina Phila Pa*. 2017 Mar;37(3):544–52.
229. Ducloyer JB, Ivan J, Poinas A, Lebreton O, Bonissent A, Fossum P, et al. Does internal limiting membrane peeling during epiretinal membrane surgery induce microscotomas on microperimetry? Study protocol for PEELING, a randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2020 Jun 8;21(1):500.
230. Tsang SH, Sharma T. Electroretinography. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:17–20.



231. Tsang SH, Holder GE. Clinical Electrophysiology. In: Ryan's Retina. Seventh. Elsevier; 2023. p. 260–90.
232. Shimada Y, Sakurai S, Naito K, Sugino T, Kojima Y, Hori K, et al. Multifocal electroretinogram and optical coherent tomography: prediction of visual outcome after epiretinal membrane removal. *Clin Exp Optom*. 2011 May;94(3):296–301.
233. Gao M, Wang Y, Liu W, Liu L, Yan W, Liu J, et al. Assessment of macular function in patients with idiopathic Epiretinal membrane by multifocal Electroretinography: correlation with visual acuity and optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2017 Nov 28;17(1):221.
234. Shin MK, Kim SI, Park SW, Byon IS, Kim HW, Lee JE. Evaluation of Macular Function Using Pattern Electroretinogram in Idiopathic Epiretinal Membrane: Asia-Pac J Ophthalmol. 2015;4(5):267–72.
235. Lubiński W, Gośławski W, Krzystolik K, Mularczyk M, Kuprjanowicz L, Post M. Assessment of macular function, structure and predictive value of pattern electroretinogram parameters for postoperative visual acuity in patients with idiopathic epimacular membrane. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2016 Aug;133(1):21–30.
236. Reese AB, Jones IS, Cooper WC. Macular changes secondary to vitreous traction. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1966;64:123–34.
237. Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1967;71(4):642–52.
238. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2002 Aug;86(8):902–9.
239. Odrobina D, Michalewska Z, Michalewski J, Dzięgielewski K, Nawrocki J. Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. 2011 Feb;31(2):324–31.
240. Gass JDM, Anderson DR, Davis EB. A Clinical, Fluorescein Angiographic, and Electron Microscopic Correlation of Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 1985 Jul;100(1):82–6.
241. Gass JDM. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Disease*. St. Louis: Mosby; 1987. p. 693–5.
242. Kinoshita T, Kovacs KD, Wagley S, Arroyo JG. Morphologic differences in epiretinal membranes on ocular coherence tomography as a predictive factor for surgical outcome. *Retina Phila Pa*. 2011 Sep;31(8):1692–8.
243. Uji A, Murakami T, Unoki N, Ogino K, Nishijima K, Yoshitake S, et al. Parallelism as a novel marker for structural integrity of retinal layers in optical coherence tomographic images in eyes with epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):227-236.e4.

244. Takashi T, Keisuke M, Tamiya S, Nobusuke E, Shin Y. Classification of epiretinal membrane based on findings by optical coherence tomography. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 2002;56:1005–9.
245. Hwang JU, Sohn J, Moon BG, Joe SG, Lee JY, Kim JG, et al. Assessment of macular function for idiopathic epiretinal membranes classified by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 14;53(7):3562–9.
246. Charlap RS, Yagoda AD, Debbi S, Bodine SR, Walsh JB, Henkind P. Idiopathic preretinal macular gliosis: a retrospective study of 200 patients. *Ann Ophthalmol*. 1992 Oct;24(10):381–5.
247. Byon IS, Pak GY, Kwon HJ, Kim KH, Park SW, Lee JE. Natural History of Idiopathic Epiretinal Membrane in Eyes with Good Vision Assessed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica*. 2015;234(2):91–100.
248. Luu KY, Koenigsaecker T, Yazdanyar A, Mukkamala L, Durbin-Johnson BP, Morse LS, et al. Long-term natural history of idiopathic epiretinal membranes with good visual acuity. *Eye Lond Engl*. 2019 May;33(5):714–23.
249. Al-Khersan H, Shaheen AR, Flynn HW, Smiddy WE. Natural History and Surgical Timing for Idiopathic Epiretinal Membrane. *Ophthalmol Retina*. 2022 Nov;6(11):978–84.
250. Allen AW, Gass JD. Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole. *Am J Ophthalmol*. 1976 Nov;82(5):684–91.
251. Margherio RR, Cox MS, Trese MT, Murphy PL, Johnson J, Minor LA. Removal of epimacular membranes. *Ophthalmology*. 1985 Aug;92(8):1075–83.
252. Klein BR, Hiner CJ, Glaser BM, Murphy RP, Sjaarda RN, Thompson JT. Fundus Photographic and Fluorescein Angiographic Characteristics of Pseudoholes of the Macula in Eyes with Epiretinal Membranes. *Ophthalmology*. 1995 May;102(5):768–74.
253. Gass JD. Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1975;73:231–50.
254. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004 Nov;138(5):732–9.
255. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Bauman CR, Rogers AH, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2006 Mar;113(3):388–97.
256. Gaudric A, Aloulou Y, Tadayoni R, Massin P. Macular pseudoholes with lamellar cleavage of their edge remain pseudoholes. *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr;155(4):733–42, 742.e1–4.

257. Govetto A, Dacquay Y, Farajzadeh M, Platner E, Hirabayashi K, Hosseini H, et al. Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities? *Am J Ophthalmol*. 2016 Apr;164:99–109.
258. Hubschman JP, Govetto A, Spaide RF, Schumann R, Steel D, Figueroa MS, et al. Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol*. 2020 Dec;104(12):1741–7.
259. Yang HS, Hong JW, Kim YJ, Kim JG, Joe SG. Characteristics of spontaneous idiopathic epiretinal membrane separation in spectral domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. 2014 Oct;34(10):2079–87.
260. Castro Navarro J, González Castaño C. Manejo de las membranas epirretinianas maculares. Santiago de Compostela: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2013.
261. Thompson JT. Epiretinal membrane removal in eyes with good visual acuities. *Retina Phila Pa*. 2005;25(7):875–82.
262. Lehpamer BP, Carvounis PE. PARS PLANA VITRECTOMY FOR SYMPTOMATIC EPIRETINAL MEMBRANES IN EYES WITH 20/50 OR BETTER PREOPERATIVE VISUAL ACUITY. *Retina Phila Pa*. 2015 Sep;35(9):1822–7.
263. Reilly G, Melamud A, Lipscomb P, Toussaint B. SURGICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH MACULAR PUCKER AND GOOD PREOPERATIVE VISUAL ACUITY AFTER VITRECTOMY WITH MEMBRANE PEELING. *Retina Phila Pa*. 2015 Sep;35(9):1817–21.
264. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):P152–81.
265. Machemer R. [The surgical removal of epiretinal macular membranes (macular puckers) (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1978 Jul;173(1):36–42.
266. Oshima Y, Wakabayashi T, Sato T, Ohji M, Tano Y. A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):93–102.e2.
267. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Murri S, Belting C, Vento A, Cresti F, et al. 25-gauge, sutureless vitrectomy and standard 20-gauge pars plana vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane surgery: a comparative pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2006 Apr;244(4):472–9.
268. Hikichi T, Matsumoto N, Ohtsuka H, Higuchi M, Matsushita T, Ariga H, et al. Comparison of one-year outcomes between 23- and 20-gauge vitrectomy for preretinal membrane. *Am J Ophthalmol*. 2009 Apr;147(4):639–643.e1.
269. Misra A, Ho-Yen G, Burton RL. 23-gauge sutureless vitrectomy and 20-gauge vitrectomy: a case series comparison. *Eye Lond Engl*. 2009 May;23(5):1187–91.

270. Haas A, Seidel G, Steinbrugger I, Maier R, Gasser-Steiner V, Wedrich A, et al. Twenty-three-gauge and 20-gauge vitrectomy in epiretinal membrane surgery. *Retina Phila Pa*. 2010 Jan;30(1):112–6.
271. Narayanan R, Sinha A, Reddy RK, Krishnaiah S, Kuppermann BD. Faster visual recovery after 23-gauge vitrectomy compared with 20-gauge vitrectomy. *Retina Phila Pa*. 2010 Oct;30(9):1511–4.
272. Sandali O, El Sanharawi M, Lecuen N, Barale PO, Bonnel S, Basli E, et al. 25-, 23-, and 20-gauge vitrectomy in epiretinal membrane surgery: a comparative study of 553 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Dec;249(12):1811–9.
273. Mitsui K, Kogo J, Takeda H, Shiono A, Sasaki H, Munemasa Y, et al. Comparative study of 27-gauge vs 25-gauge vitrectomy for epiretinal membrane. *Eye*. 2016 Apr;30(4):538–44.
274. Naruse S, Shimada H, Mori R. 27-gauge and 25-gauge vitrectomy day surgery for idiopathic epiretinal membrane. *BMC Ophthalmol*. 2017 Dec;17(1):188.
275. Liao X, Keyal K, Li H, Wang F. One-year outcomes of 27G core-pars plana vitrectomy of idiopathic epiretinal membrane. *Exp Ther Med [Internet]*. 2020 Jul 13 [cited 2023 May 20]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2020.8995>
276. Boscia F, Milano A, Sborgia G, Sborgia L, Furino C, Cardascia N. Minimal Vitrectomy for Epiretinal Membranes and Vitreomacular Traction Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Apr 28;50(13):4208–4208.
277. Ozkaya A, Erdogan G, Tulu B, Tarakcioglu HN. The outcomes of subtotal vitrectomy in macular surgeries: a single surgeon case series. *Int Ophthalmol*. 2019 Mar;39(3):589–95.
278. Forlini M, Date P, D’Eliseo D, Rossini P, Bratu A, Volinia A, et al. Limited Vitrectomy versus Complete Vitrectomy for Epiretinal Membranes: A Comparative Multicenter Trial. Iacono P, editor. *J Ophthalmol*. 2020 Oct 20;2020:1–7.
279. Chung SE, Kim KH, Kang SW. Retinal Breaks Associated with the Induction of Posterior Vitreous Detachment. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):1012–6.
280. Pesin SR, Olk RJ, Grand MG, Boniuk I, Arribas NP, Thomas MA, et al. Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. *Ophthalmology*. 1991 Jul;98(7):1109–14.
281. Grewing R, Mester U. Results of surgery for epiretinal membranes and their recurrences. *Br J Ophthalmol*. 1996 Apr;80(4):323–6.
282. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. Complications of surgery for epiretinal membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1998 Oct;236(10):739–46.

283. Park DW, Dugel PU, Garda J, Sipperley JO, Thach A, Sneed SR, et al. Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology*. 2003 Jan;110(1):62–4.
284. Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, Bonnel S, Lecuen N, Barale PO, et al. EPIRETINAL MEMBRANE RECURRENCE: Incidence, Characteristics, Evolution, and Preventive and Risk Factors. *Retina*. 2013 Nov;33(10):2032–8.
285. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double Staining with Brilliant Blue G and Double Peeling for Epiretinal Membranes. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1370–6.
286. Wilkinson CP. Recurrent macular pucker. *Am J Ophthalmol*. 1979 Dec;88(6):1029–31.
287. Maguire AM, Smiddy WE, Nanda SK, Michels RG, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic correlation of recurrent epiretinal membranes after previous surgical removal. *Retina Phila Pa*. 1990;10(3):213–22.
288. Gandorfer A, Haritoglou C, Scheler R, Schumann R, Zhao F, Kampik A. RESIDUAL CELLULAR PROLIFERATION ON THE INTERNAL LIMITING MEMBRANE IN MACULAR PUCKER SURGERY. *Retina*. 2012 Mar;32(3):477–85.
289. Mittleman D, Green RW, Michels RG, De La Cruz Z. CLINICOPATHOLOGIC CORRELATION OF AN EYE AFTER SURGICAL REMOVAL OF AN EPIRETINAL MEMBRANE: *Retina*. 1989;9(2):143–7.
290. Kim TW, Song SJ, Chung H, Yu HG. Internal Limiting Membrane Peeling In Surgical Treatment of Macular Epiretinal Membrane. *J Korean Ophthalmol Soc*. 46(6):989–94.
291. Lee JW, Kim IT. Outcomes of idiopathic macular epiretinal membrane removal with and without internal limiting membrane peeling: A comparative study. *Jpn J Ophthalmol*. 2010 Mar;54(2):129–34.
292. Gass JDM. Müller Cell Cone, an Overlooked Part of the Anatomy of the Fovea Centralis: Hypotheses Concerning Its Role in the Pathogenesis of Macular Hole and Foveomacular Retinoschisis. *Arch Ophthalmol*. 1999 Jun 1;117(6):821.
293. Holländer H, Makarov F, Dreher Z, Van Driel D, Chan-Ling T, Stone J. Structure of the macroglia of the retina: Sharing and division of labour between astrocytes and Müller cells: MÜLLER CELLS AND ASTROCYTES IN CAT RETINA. *J Comp Neurol*. 1991 Nov 22;313(4):587–603.
294. Clark A, Balducci N, Pichi F, Veronese C, Morara M, Torrazza C, et al. SWELLING OF THE ARCUATE NERVE FIBER LAYER AFTER INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING. *Retina*. 2012 Sep;32(8):1608–13.
295. Tadayoni R. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*. 2001 Dec;108(12):2279–83.

296. Spaide RF. “DISSOCIATED OPTIC NERVE FIBER LAYER APPEARANCE” AFTER INTERNAL LIMITING MEMBRANE REMOVAL IS INNER RETINAL DIMPLING. *Retina*. 2012 Oct;32(9):1719–26.
297. Chang WC, Lin C, Lee CH, Sung TL, Tung TH, Liu JH. Vitrectomy with or without internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane: A meta-analysis. Mori K, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jun 16;12(6):e0179105.
298. Azuma K, Ueta T, Eguchi S, Aihara M. EFFECTS OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING COMBINED WITH REMOVAL OF IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Retina*. 2017 Oct;37(10):1813–9.
299. Huang Q, Li J. With or without internal limiting membrane peeling during idiopathic epiretinal membrane surgery: A meta-analysis. Vavvas DG, editor. *PLOS ONE*. 2021 Jan 19;16(1):e0245459.
300. Fang X, Chen Z, Weng Y, Shu Z, Ni H, Jiang J, et al. Surgical outcome after removal of idiopathic macular epiretinal membrane in young patients. *Eye*. 2008 Nov;22(11):1430–5.
301. Dugas B, Ouled-Moussa R, Lafontaine PO, Guillaubey A, Berrod JP, Hubert I, et al. Idiopathic epiretinal macular membrane and cataract extraction: combined versus consecutive surgery. *Am J Ophthalmol*. 2010 Feb;149(2):302–6.
302. Hamoudi H, Correll Christensen U, La Cour M. Epiretinal membrane surgery: an analysis of 2-step sequential- or combined phacovitrectomy surgery on refraction and macular anatomy in a prospective trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018 May;96(3):243–50.
303. Silva N, Ferreira A, Marques JH, Ferreira N, Correia N, Pessoa B, et al. Epiretinal membrane vitrectomy: outcomes with or without cataract surgery and a novel prognostic factor for cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jul;259(7):1731–40.
304. Haritoglou C, Eibl K, Schaumberger M, Mueller AJ, Priglinger S, Alge C, et al. Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jul;138(1):1–5.
305. Kwok AKH, Lai TYY, Li WWY, Yew DTW, Wong VWY. Trypan blue- and indocyanine green-assisted epiretinal membrane surgery: clinical and histopathological studies. *Eye*. 2004 Sep;18(9):882–8.
306. Kwok AKH, Lai TYY, Li WWY, Woo DCF, Chan NR. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: A clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol*. 2004 Aug;138(2):194–9.
307. Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, et al. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina Phila Pa*. 2006;26(6):631–6.

308. Foster RE, Petersen MR, Da Mata AP, Burk SE, Rosa RH, Riemann CD. Negative indocyanine green staining of epiretinal membranes. *Retina Phila Pa.* 2002 Feb;22(1):106–8.
309. Sakamoto H, Yamanaka I, Kubota T, Ishibashi T. Indocyanine green-assisted peeling of the epiretinal membrane in proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2003 Mar;241(3):204–7.
310. Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, Moriarty SE, Jiang S, Aaberg TM, et al. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2001 Sep;132(3):433–5.
311. Enaida H, Sakamoto T, Hisatomi T, Goto Y, Ishibashi T. Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in rat eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002 Mar;240(3):209–13.
312. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *Am J Ophthalmol.* 2003 Mar;135(3):328–37.
313. Yam HF, Kwok AKH, Chan KP, Lai TYY, Chu KY, Lam DSC, et al. Effect of indocyanine green and illumination on gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jan;44(1):370–7.
314. Kwok AKH, Lai TYY, Yeung CK, Yeung YS, Li WWY, Chiang SW. The effects of indocyanine green and endoillumination on rabbit retina: an electroretinographic and histological study. *Br J Ophthalmol.* 2005 Jul;89(7):897–900.
315. Stalmans P, Van Aken EH, Veckenheer M, Feron EJ, Stalmans I. Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol.* 2002 Aug;134(2):282–5.
316. Haritoglou C, Yu A, Freyer W, Priglinger SG, Alge C, Eibl K, et al. An evaluation of novel vital dyes for intraocular surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Sep;46(9):3315–22.
317. Balaiya S, Brar VS, Murthy RK, Chalam KV. Comparative in vitro safety analysis of dyes for chromovitrectomy: indocyanine green, brilliant blue green, bromophenol blue, and indocyanine green. *Retina Phila Pa.* 2011 Jun;31(6):1128–36.
318. Hillenkamp J, Saikia P, Gora F, Sachs HG, Lohmann CP, Roeder J, et al. Macular function and morphology after peeling of idiopathic epiretinal membrane with and without the assistance of indocyanine green. *Br J Ophthalmol.* 2005 Apr;89(4):437–43.
319. Hillenkamp J, Saikia P, Herrmann WA, Framme C, Gabel VP, Sachs HG. Surgical removal of idiopathic epiretinal membrane with or without the assistance of indocyanine green: a randomised controlled clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2007 Jul;245(7):973–9.

320. Koestinger A, Bovey EH. Visual acuity after vitrectomy and epiretinal membrane peeling with or without premacular indocyanine green injection. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(6):795–9.
321. Figueroa MS, Rebolleda G, Noval S, Contreras I. [Evaluation of trypan-blue toxicity in macular hole surgery with electroretinography]. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2008 Nov;83(11):659–64.
322. Abdelkader EA, McBain VA, Anand M, Scott NW, Rehman Siddiqui MA, Lois N. In vivo safety of trypan blue use in vitreoretinal surgery. *Retina Phila Pa.* 2011 Jun;31(6):1122–7.
323. Li K, Wong D, Hiscott P, Stanga P, Groenewald C, McGalliard J. Trypan blue staining of internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy: visual results and histopathological findings. *Br J Ophthalmol.* 2003 Feb;87(2):216–9.
324. Perrier M, Sébag M. Epiretinal membrane surgery assisted by trypan blue. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun;135(6):909–11.
325. Schumann RG, Gandorfer A, Eibl KH, Henrich PB, Kampik A, Haritoglou C. Sequential epiretinal membrane removal with internal limiting membrane peeling in brilliant blue G-assisted macular surgery. *Br J Ophthalmol.* 2010 Oct;94(10):1369–72.
326. Henrich PB, Haritoglou C, Meyer P, Ferreira PR, Schötzau A, Katamay R, et al. Anatomical and functional outcome in brilliant blue G assisted chromovitrectomy. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2010 Aug;88(5):588–93.
327. Höing A, Remy M, Dirisamer M, Priglinger S, Schönfeld CL, Kampik A, et al. [An in-vivo evaluation of Brilliant Blue G in macular surgery]. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2011 Aug;228(8):724–8.
328. Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of Brilliant Blue G on the retinal ganglion cells of rats. *Retina Phila Pa.* 2012 Mar;32(3):613–6.
329. Ehlers JP, Tao YK, Farsiu S, Maldonado R, Izatt JA, Toth CA. Integration of a spectral domain optical coherence tomography system into a surgical microscope for intraoperative imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 May 16;52(6):3153–9.
330. Ehlers JP, Tao YK, Farsiu S, Maldonado R, Izatt JA, Toth CA. Visualization of real-time intraoperative maneuvers with a microscope-mounted spectral domain optical coherence tomography system. *Retina Phila Pa.* 2013 Jan;33(1):232–6.
331. Ray R, Barañano DE, Fortun JA, Schwent BJ, Cribbs BE, Bergstrom CS, et al. Intraoperative microscope-mounted spectral domain optical coherence tomography for evaluation of retinal anatomy during macular surgery. *Ophthalmology.* 2011 Nov;118(11):2212–7.
332. Dayani PN, Maldonado R, Farsiu S, Toth CA. Intraoperative use of handheld spectral domain optical coherence tomography imaging in macular surgery. *Retina Phila Pa.* 2009;29(10):1457–68.

333. Ehlers JP, Xu D, Kaiser PK, Singh RP, Srivastava SK. Intrasturgical dynamics of macular hole surgery: an assessment of surgery-induced ultrastructural alterations with intraoperative optical coherence tomography. *Retina Phila Pa.* 2014 Feb;34(2):213–21.
334. Ehlers JP, Khan M, Petkovsek D, Stiegel L, Kaiser PK, Singh RP, et al. Outcomes of Intraoperative OCT-Assisted Epiretinal Membrane Surgery from the PIONEER Study. *Ophthalmol Retina.* 2018 Apr;2(4):263–7.
335. Carter JB, Michels RG, Glaser BM, De Bustros S. Iatrogenic Retinal Breaks Complicating Pars Plana Vitrectomy. *Ophthalmology.* 1990 Jul;97(7):848–54.
336. Tarantola RM, Tsui JY, Graff JM, Russell SR, Boldt HC, Folk JC, et al. INTRAOPERATIVE SCLEROTOMY-RELATED RETINAL BREAKS DURING 23-GAUGE PARS PLANA VITRECTOMY. *Retina.* 2013 Jan;33(1):136–42.
337. Grosso A, Panico C. Incidence of retinal detachment following 23-gauge vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2011 Feb;89(1):e98–e98.
338. Bouwens MD, De Jong F, Mulder P, Van Meurs JC. Results of macular pucker surgery: 1- and 5-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Dec;246(12):1693–7.
339. Scartozzi R, Bessa AS, Gupta OP, Regillo CD. Intraoperative sclerotomy-related retinal breaks for macular surgery, 20- vs 25-gauge vitrectomy systems. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):155–6.
340. Fine HF, Iranmanesh R, Iturralde D, Spaide RF. Outcomes of 77 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival vitrectomy surgery for posterior segment disease. *Ophthalmology.* 2007 Jun;114(6):1197–200.
341. Patelli F, Radice P, Zumbo G, Frisone G, Fasolino G. 25-gauge macular surgery: results and complications. *Retina Phila Pa.* 2007;27(6):750–4.
342. Tan HS, Mura M, De Smet MD. Iatrogenic Retinal Breaks in 25-gauge Macular Surgery. *Am J Ophthalmol.* 2009 Sep;148(3):427–430.e1.
343. Nakano T, Uemura A, Sakamoto T. Incidence of iatrogenic peripheral retinal breaks in 23-gauge vitrectomy for macular diseases. *Retina Phila Pa.* 2011 Nov;31(10):1997–2001.
344. De Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Rice TA, Glaser BM. Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Br J Ophthalmol.* 1988 Sep 1;72(9):692–5.
345. Jackson TL, Donachie PHJ, Williamson TH, Sparrow JM, Johnston RL. THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS' NATIONAL OPHTHALMOLOGY DATABASE STUDY OF VITREORETINAL SURGERY: Report 4, Epiretinal Membrane. *Retina Phila Pa.* 2015 Aug;35(8):1615–21.

346. De Bustros S, Thompson JT, Michels RG, Enger C, Rice TA, Glaser BM. Nuclear Sclerosis After Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membranes. *Am J Ophthalmol*. 1988 Feb;105(2):160–4.
347. Thompson JT. Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:97–103; discussion 103-105.
348. Cherfan GM, Michels RG, De Bustros S, Enger C, Glaser BM. Nuclear Sclerotic Cataract After Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membranes Causing Macular Pucker. *Am J Ophthalmol*. 1991 Apr;111(4):434–8.
349. Pournaras CJ, Donati G, Brazitikos PD, Kapetanios AD, Derekliis DL, Stangos NTr. Macular Epiretinal Membranes. *Semin Ophthalmol*. 2000 Jan;15(2):100–7.
350. Melberg NS, Thomas MA. Nuclear Sclerotic Cataract after Vitrectomy in Patients Younger than 50 Years of Age. *Ophthalmology*. 1995 Oct;102(10):1466–71.
351. Pielen A, Guerra NIP, Böhringer D, Junker B, Bühler AD, Stahl A, et al. Intra- and Postoperative Risks and Complications of Small-Gauge (23-G) versus Conventional (20-G) Vitrectomy for Macular Surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Sep;24(5):778–85.
352. Saito Y, Lewis JM, Park I, Ikuno Y, Hayashi A, Ohji M, et al. Nonvitrectomizing vitreous surgery. *Ophthalmology*. 1999 Aug;106(8):1541–5.
353. Sawa M, Ohji M, Kusaka S, Sakaguchi H, Gomi F, Saito Y, et al. Nonvitrectomizing vitreous surgery for epiretinal membrane long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2005 Aug;112(8):1402–8.
354. Reibaldi M, Longo A, Avitabile T, Bonfiglio V, Toro MD, Russo A, et al. TRANSCONJUNCTIVAL NONVITRECTOMIZING VITREOUS SURGERY VERSUS 25-GAUGE VITRECTOMY IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANE: A Prospective Randomized Study. *Retina*. 2015 May;35(5):873–9.
355. Mariotti C, Viti F, Neri P. Non-vitrectomizing surgery for idiopathic macular pucker using a 25-gauge synergetics high-flow infusion with a 27-gauge light (Photon™ II, Synergetics USA, Inc.). *Int Ophthalmol*. 2010 Jun;30(3):323–7.
356. Michels RG. Vitreous Surgery for Macular Pucker. *Am J Ophthalmol*. 1981 Nov;92(5):628–39.
357. Kreiger AE. WOUND COMPLICATIONS IN PARS PLANA VITRECTOMY: RETINA. 1993;13(4):335–44.
358. Zhang ZH, Liu HY, Wimpissinger B, Avitabile T, Xu X, Liu K. Transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for vitreoretinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):681–8.
359. Rizzo S, Belting C, Genovesi-Ebert F, di Bartolo E. Incidence of retinal detachment after small-incision, sutureless pars plana vitrectomy compared with conventional 20-gauge

- vitrectomy in macular hole and epiretinal membrane surgery. *Retina Phila Pa*. 2010;30(7):1065–71.
360. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Incidence of Endophthalmitis after 20- and 25-Gauge Vitrectomy. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2215–20.
 361. Hu AYH, Bourges JL, Shah SP, Gupta A, Gonzales CR, Oliver SCN, et al. Endophthalmitis after Pars Plana Vitrectomy. *Ophthalmology*. 2009 Jul;116(7):1360–5.
 362. Cohen SM, Flynn HW, Murray TG, Smiddy WE, Avins LR, Blodi CF, et al. Endophthalmitis after Pars Plana Vitrectomy. *Ophthalmology*. 1995 May;102(5):705–12.
 363. Shi X yu, Zhao H shu, Wei W bin. Analysis of post-operative endophthalmitis after pars plana vitrectomy: a 10-year experience at a single center. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(15):2890–3.
 364. Scott IU, Flynn HW, Dev S, Shaikh S, Mittra RA, Arevalo JF, et al. ENDOPTHALMITIS AFTER 25-GAUGE AND 20-GAUGE PARS PLANA VITRECTOMY: Incidence and Outcomes. *Retina*. 2008 Jan;28(1):138–42.
 365. Goncu T, Gurelik G, Hasanreisoglu B. Comparison of Efficacy and Safety between Transconjunctival 23-Gauge and Conventional 20-Gauge Vitrectomy Systems in Macular Surgery. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26(5):339.
 366. Glickman RD. Phototoxicity to the Retina: Mechanisms of Damage. *Int J Toxicol*. 2002 Nov;21(6):473–90.
 367. Azzolini C, Brancato R, Venturi G, Bandello F, Pece A, Santoro P. Updating on intraoperative light-induced retinal injury. *Int Ophthalmol*. 1995;18(5):269–76.
 368. Coppola M, Cicinelli MV, Rabiolo A, Querques G, Bandello F. Importance of Light Filters in Modern Vitreoretinal Surgery: An Update of the Literature. *Ophthalmic Res*. 2017;58(4):189–93.
 369. Charles S. Illumination and Phototoxicity Issues in Vitreoretinal Surgery. *Retina*. 2008 Jan;28(1):1–4.
 370. Michels M, Lewis H, Abrams GW, Han DP, Mieler WF, Neitz J. Macular Phototoxicity Caused by Fiberoptic Endoillumination During Pars Plana Vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 1992 Sep;114(3):287–96.
 371. Haritoglou C, Priglinger S, Gandorfer A, Welge-Lussen U, Kampik A. Histology of the Vitreoretinal Interface after Indocyanine Green Staining of the ILM, with Illumination Using a Halogen and Xenon Light Source. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005 Apr 1;46(4):1468.
 372. Welch JC. Dehydration Injury as a Possible Cause of Visual Field Defect After Pars Plana Vitrectomy for Macular Hole. *Am J Ophthalmol*. 1997 Nov;124(5):698–9.

373. Von Jagow B, Höing A, Gandorfer A, Rudolph G, Kohnen T, Kampik A, et al. FUNCTIONAL OUTCOME OF INDOCYANINE GREEN-ASSISTED MACULAR SURGERY: 7-Year Follow-Up. *Retina*. 2009 Oct;29(9):1249–56.
374. Dysli M, Ebnetter A, Menke MN, Zinkernagel M, Wolf S, Grabe H, et al. PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANES DISPLAY RETROGRADE MACULOPATHY AFTER SURGICAL PEELING OF THE INTERNAL LIMITING MEMBRANE. *Retina*. 2019 Nov;39(11):2132–40.
375. Chen SJ, Tsai FY, Liu HC, Chung YC, Lin TC. POSTOPERATIVE INNER NUCLEAR LAYER MICROCYSTS AFFECTING LONG-TERM VISUAL OUTCOMES AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2016 Dec;36(12):2377–83.
376. Sigler EJ, Randolph JC, Charles S. Delayed onset inner nuclear layer cystic changes following internal limiting membrane removal for epimacular membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jul;251(7):1679–85.
377. Hsieh MH, Chou YB, Huang YM, Hwang DK, Tsai FY, Chen SJ. Inner Nuclear Layer Microcyst Configuration, Distribution, and Visual Prognosis in Patients With Epiretinal Membrane After Vitrectomy and Membrane Peeling. *Sci Rep*. 2019 Aug 9;9(1):11570.
378. Bonnet M. [The Irvine-Gass syndrome. I. Clinical semiology. II. Differential diagnosis. 3. Pathological anatomy]. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol*. 1972 Nov;32(11):705–20.
379. Bonnet M. [Irvine-Gass syndrome. IV. Etiology. V. Pathogenesis. VI. Treatment]. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol*. 1972 Dec;32(12):801–14.
380. Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, Monfardini A, Baldi A, Cesana BM, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan;253(1):47–56.
381. Alam MR, Arcinue CA, Mendoza NB, Freeman WR. RECALCITRANT CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER PARS PLANA VITRECTOMY. *Retina*. 2016 Jul;36(7):1244–51.
382. Erdogan G, Gumus G, Gunay B, Ozkaya A. Posterior sub-Tenon triamcinolone injection in the treatment of postoperative cystoid macular edema secondary to pars plana vitrectomy. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(1):174.
383. Micelli Ferrari T, Dammacco R, Quaranta GM, Cardascia N, Boscia F, Sborgia C. Choroidal Neovascularization Secondary to Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membrane: Report of an Unusual Case. *Eur J Ophthalmol*. 2003 Mar;13(2):218–20.
384. Poliner LS, Olk RJ, Grand MG, Escoffery RF, Okun E, Boniuk I. Surgical Management of Premacular Fibroplasia. *Arch Ophthalmol*. 1988 Jun 1;106(6):761–4.
385. Lee EK, Lee SY, Yu HG. EPIRETINAL MEMBRANE IN NONEXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: Anatomical Features, Visual Outcomes and Prognostic Factors. *Retina*. 2016 Aug;36(8):1557–65.

386. Scheerlinck LME, van der Valk R, van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: a systematic review. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015 May;93(3):203–12.
387. Elhusseiny AM, Flynn Jr HW, Smiddy WE. Long-Term Outcomes After Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Clin Ophthalmol*. 2020 Mar;Volume 14:995–1002.
388. García-Fernández M, Castro Navarro J, González Castaño C, García Alonso A, Fonollá Gil M. Epiretinal membrane surgery: anatomic and functional outcomes. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2013 Apr;88(4):139–44.
389. Kauffmann Y, Ramel JC, Isaico R, De Lazzer A, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Long-Term Anatomical and Functional Outcomes after Combined Cataract and Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Ophthalmic Res*. 2017;57(2):125–34.
390. González-Saldivar G, Berger A, Wong D, Juncal V, Chow DR. ECTOPIC INNER FOVEAL LAYER CLASSIFICATION SCHEME PREDICTS VISUAL OUTCOMES AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2020 Apr;40(4):710–7.
391. Arndt C, Rebollo O, Séguinet S, Debruyne P, Caputo G. Quantification of metamorphopsia in patients with epiretinal membranes before and after surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Aug;245(8):1123–9.
392. Ghazi-Nouri SMS. Visual function and quality of life following vitrectomy and epiretinal membrane peel surgery. *Br J Ophthalmol*. 2006 May 1;90(5):559–62.
393. Watanabe A, Ishida M, Shibata M, Fujimoto T, Mizushima A, Takeyama A, et al. ONE-YEAR OUTCOMES OF METAMORPHOPSIA AND RETINAL DISPLACEMENT AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2022 Sep;42(9):1756–61.
394. Feng J, Yang X, Xu M, Wang Y, Shi X, Zhang Y, et al. Association of Microvasculature and Macular Sensitivity in Idiopathic Macular Epiretinal Membrane: Using OCT Angiography and Microperimetry. *Front Med*. 2021 Nov 16;8:655013.
395. Blautain B, Glacet-Bernard A, Blanco-Garavito R, Toutée A, Jung C, Ortolí M, et al. Long-term follow-up of retinal sensitivity assessed by microperimetry in patients with internal limiting membrane peeling. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan;32(1):539–45.
396. Asaria R, Garnham L, Gregor ZJ, Sloper JJ. A Prospective Study of Binocular Visual Function before and after Successful Surgery to Remove a Unilateral Epiretinal Membrane. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):1930–7.
397. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. STEREOPSIS AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2015 Jul;35(7):1415–21.
398. Rice TA, De Bustros S, Michels RG, Thompson JT, Debanne SM, Rowland DY. Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula. *Ophthalmology*. 1986 May;93(5):602–10.

399. Bovey EH, Uffer S, Achache F. SURGERY FOR EPIMACULAR MEMBRANE: Impact of Retinal Internal Limiting Membrane Removal on Functional Outcome. *Retina*. 2004 Oct;24(5):728–35.
400. Kwok AK, Lai TY, Yuen KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005 Aug;33(4):379–85.
401. Minami S, Shinoda H, Shigeno Y, Nagai N, Kurihara T, Watanabe K, et al. Effect of axial length and age on the visual outcome of patients with idiopathic epiretinal membrane after pars plana vitrectomy. *Sci Rep*. 2019 Dec 13;9(1):19056.
402. Kauffmann Y, Ramel JC, Lefebvre A, Isaico R, De Lazzer A, Bonnabel A, et al. Preoperative Prognostic Factors and Predictive Score in Patients Operated On for Combined Cataract and Idiopathic Epiretinal Membrane. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):185-192.e5.
403. Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Nov;34(12):3278–96.
404. Moisseiev E, Davidovitch Z, Kinori M, Loewenstein A, Moisseiev J, Barak A. Vitrectomy for Idiopathic Epiretinal Membrane in Elderly Patients: Surgical Outcomes and Visual Prognosis. *Curr Eye Res*. 2012 Jan;37(1):50–4.
405. Dawson SR, Shunmugam M, Williamson TH. Visual acuity outcomes following surgery for idiopathic epiretinal membrane: an analysis of data from 2001 to 2011. *Eye*. 2014 Feb;28(2):219–24.
406. Bae SH, Kim D, Park TK, Han JR, Kim H, Nam W. Preferential Hyperacuity Perimeter and Prognostic Factors for Metamorphopsia After Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013 Jan;155(1):109-117.e3.
407. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. FUNDUS AUTOFLUORESCENCE IMAGING: Review and Perspectives. *Retina*. 2008 Mar;28(3):385–409.
408. Kim JY, Kim DY, Kim KT, Song J, Chae JB, Kim JG. Visual Prognostic Factors of Epiretinal Membrane Surgery in Patients with Pseudophakia. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):43–50.
409. Pierro L, Iuliano L, Gagliardi M, Codenotti M, Ambrosi A, Bandello F. Role of ganglion cell complex in visual recovery following surgical internal limiting membrane peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan;253(1):37–45.
410. Garnavou-Xirou C, Xirou T, Gkizis I, Kabanarou SA, Dimitriou E, Theodossiadis P, et al. The Role of Disorganization of Retinal Inner Layers as Predictive Factor of Postoperative Outcome in Patients with Epiretinal Membrane. *Ophthalmic Res*. 2020;63(1):13–7.

411. Oishi A, Hata M, Shimoazono M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The Significance of External Limiting Membrane Status for Visual Acuity in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul;150(1):27-32.e1.
412. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y. Foveal Microstructure and Visual Acuity in Surgically Closed Macular Holes: Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Analysis. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1815–24.
413. Cobos E, Arias L, Ruiz-Moreno, Rubio, Garcia-Bru P, Caminal, et al. Preoperative study of the inner segment/outer segment junction of photoreceptors by spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in patients with epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol*. 2013 Jul;1467.
414. Mayer WJ, Vogel M, Neubauer A, Kernt M, Kampik A, Wolf A, et al. Pars Plana Vitrectomy and Internal Limiting Membrane Peeling in Epimacular Membranes: Correlation of Function and Morphology across the Macula. *Ophthalmologica*. 2013;230(1):9–17.
415. Kim HJ, Kang JW, Chung H, Kim HC. Correlation of Foveal Photoreceptor Integrity with Visual Outcome in Idiopathic Epiretinal Membrane. *Curr Eye Res*. 2014 Jun;39(6):626–33.
416. Ngoo QZ, Thamotaran T, Yaakub A, Noordin Z, Mei Li JF. Evaluation of Anatomical and Functional Outcome of Epiretinal Membrane Surgery in Idiopathic Epiretinal Membrane Patients. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 2 [cited 2023 Jun 7]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/128729-evaluation-of-anatomical-and-functional-outcome-of-epiretinal-membrane-surgery-in-idiopathic-epiretinal-membrane-patients>
417. Jeon S, Jung B, Lee WK. LONG-TERM PROGNOSTIC FACTORS FOR VISUAL IMPROVEMENT AFTER EPIRETINAL MEMBRANE REMOVAL. *Retina*. 2019 Sep;39(9):1786–93.
418. Khanna RK, Pichard T, Pasco J, Dorvault M, Cook AR, Pisella PJ, et al. Monocular and binocular visual parameters associated to vision-related quality of life in patients with epiretinal membrane: a prospective cohort. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jul;259(7):1723–30.
419. Johnson MW. Tractional Cystoid Macular Edema: A Subtle Variant of the Vitreomacular Traction Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):184.e1-184.e10.
420. Barraquer RI, Pinilla Cortés L, Allende MJ, Montenegro GA, Ivankovic B, D'Antin JC, et al. Validation of the Nuclear Cataract Grading System BCN 10. *Ophthalmic Res*. 2017;57(4):247–51.
421. Instituto Nacional de Estadística. Eurostat - Demografía de Europa - Una población envejecida [Internet]. sf. Available from: <https://www.ine.es/prodyser/demografia UE/bloc-1c.html>
422. Sebag J. Ageing of the vitreous. *Eye*. 1987 Mar;1(2):254–62.

423. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Oct;61(10):1030–40.
424. Zauberman H, Livni N. Experimental vascular occlusion in hypercholesterolemic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981 Aug;21(2):248–55.
425. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010 Jul 1;39(4):412–23.
426. the PROVIDE Consortium, Hill TR, Verlaan S, Biesheuvel E, Eastell R, Bauer JM, et al. A Vitamin D, Calcium and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement Improves Measures of Bone Health in Sarcopenic Non-Malnourished Older Adults: The PROVIDE Study. *Calcif Tissue Int*. 2019 Oct;105(4):383–91.
427. Smith-Thomas L, Haycock JW, Metcalfe R, Boulton M, Ellis S, Rennie IG, et al. Involvement of calcium in retinal pigment epithelial cell proliferation and pigmentation. *Curr Eye Res*. 1998 Aug;17(8):813–22.
428. Wise GN. Preretinal macular fibrosis. (An analysis of 90 cases). *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1972;92:131–40.
429. Kim BH, Kim DI, Bae KW, Park UC. Influence of postoperative ectopic inner foveal layer on visual function after removal of idiopathic epiretinal membrane. Tsai DC, editor. *PLOS ONE*. 2021 Nov 4;16(11):e0259388.
430. Yang HS, Kim JT, Joe SG, Lee JY, Yoon YH. POSTOPERATIVE RESTORATION OF FOVEAL INNER RETINAL CONFIGURATION IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANE AND ABNORMALLY THICK INNER RETINA. *Retina*. 2015 Jan;35(1):111–9.
431. Kim JS, Kim M, Kim SW. Prevalence and risk factors of epiretinal membrane: Data from the KOREA NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY VII (2017–2018). *Clin Experiment Ophthalmol*. 2022 Dec;50(9):1047–56.
432. Jahn CE, Minich V, Moldaschel S, Stahl B, Jedelhauser P, Kremer G, et al. Epiretinal membranes after extracapsular cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001 May;27(5):753–60.
433. Milani P, Raimondi G, Morale D, Scialdone A. BIOMICROSCOPY VERSUS OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY SCREENING OF EPIRETINAL MEMBRANES IN PATIENTS UNDERGOING CATARACT SURGERY. *Retina*. 2012 May;32(5):897–904.
434. Kwon S, Kim B, Jeon S. Risk factors for onset or progression of epiretinal membrane after cataract surgery. *Sci Rep*. 2021 Jul 20;11(1):14808.

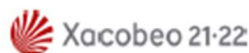
435. Marmor MF. Visual Insignificance of the Foveal Pit: Reassessment of Foveal Hypoplasia as Fovea Plana. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jul 14;126(7):907.
436. Alkabes M, Fogagnolo P, Vujosevic S, Rossetti L, Casini G, De Cillà S. Correlation between new OCT parameters and metamorphopsia in advanced stages of epiretinal membranes. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2020 Dec;98(8):780–6.
437. Zhmurin R, Grajewski L, Krause L. Influence of Preoperative Foveal Layers' Thickness on Visual Function and Macular Morphology by Phacovitrectomy for Epiretinal Membrane. Oishi A, editor. *J Ophthalmol*. 2022 Aug 25;2022:1–8.
438. Cennamo G, Montorio D, Fossataro F, Fossataro C, Tranfa F. Evaluation of vessel density in disorganization of retinal inner layers after resolved diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. Kurup SK, editor. *PLOS ONE*. 2021 Jan 12;16(1):e0244789.
439. Lee DH, Park SE, Lee CS. MICROCYSTIC MACULAR EDEMA AND CYSTOID MACULAR EDEMA BEFORE AND AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina*. 2021 Aug;41(8):1652–9.
440. Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q, Lee S. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye*. 2011 Mar;25(3):321–30.
441. Hoang QV, Linsenmeier RA, Chung CK, Curcio CA. Photoreceptor inner segments in monkey and human retina: Mitochondrial density, optics, and regional variation. *Vis Neurosci*. 2002 Jul;19(4):395–407.
442. Spaide RF, Curcio CA. ANATOMICAL CORRELATES TO THE BANDS SEEN IN THE OUTER RETINA BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: Literature Review and Model. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1609–19.
443. Fernández EJ, Hermann B, Považay B, Unterhuber A, Sattmann H, Hofer B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography and pancorrection for cellular imaging of the living human retina. *Opt Express*. 2008 Jul 21;16(15):11083.
444. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular Characterization of OCT and Outer Retinal Bands Using Specific Immunohistochemistry Markers and Clinical Implications. *Ophthalmology*. 2018 Mar;125(3):407–22.
445. Hood DC, Zhang X, Ramachandran R, Talamini CL, Raza A, Greenberg JP, et al. The Inner Segment/Outer Segment Border Seen on Optical Coherence Tomography Is Less Intense in Patients with Diminished Cone Function. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2011 Dec 24;52(13):9703.
446. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ota M, Otani A, Yoshimura N. Association between Foveal Photoreceptor Integrity and Visual Outcome in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):83–89.e1.
447. Nguyen MHT, Witkin AJ, Reichel E, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, et al. MICROSTRUCTURAL ABNORMALITIES IN MEWDS DEMONSTRATED BY

- ULTRAHIGH RESOLUTION OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*. 2007 Apr;27(4):414–8.
448. Lee GE, Lee BW, Rao NA, Fawzi AA. Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Autofluorescence in a Case of Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy Mimicking Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Case Report and Review of Literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Feb;19(1):42–7.
449. Sheth S, Dabir S, Natarajan S, Mhatre A, Labauri N. SPECTRAL DOMAIN-OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY STUDY OF RETINAS WITH A NORMAL FOVEAL CONTOUR AND THICKNESS AFTER RETINAL DETACHMENT SURGERY. *Retina*. 2010 May;30(5):724–32.
450. Paunescu LA, Ko TH, Duker JS, Chan A, Drexler W, Schuman JS, et al. Idiopathic Juxtafoveal Retinal Telangiectasis. *Ophthalmology*. 2006 Jan;113(1):48–57.
451. Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Outer Nuclear Layer Thickness at the Fovea Determines Visual Outcomes in Resolved Central Serous Chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):105–110.e1.
452. Murakami T, Tsujikawa A, Ohta M, Miyamoto K, Kita M, Watanabe D, et al. Photoreceptor Status After Resolved Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion Treated With Tissue Plasminogen Activator. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jan;143(1):171–3.
453. Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson RMS, Cheng L, Freeman WR. DISRUPTION OF THE PHOTORECEPTOR INNER SEGMENT/OUTER SEGMENT LAYER ON SPECTRAL DOMAIN-OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IS A PREDICTOR OF POOR VISUAL ACUITY IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANES. *Retina*. 2010 May;30(5):713–8.
454. Behar-Cohen F. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clin Ophthalmol*. 2010 Mar;183.
455. Govetto A, Bhavsar KV, Virgili G, Gerber MJ, Freund KB, Curcio CA, et al. Tractional Abnormalities of the Central Foveal Bouquet in Epiretinal Membranes: Clinical Spectrum and Pathophysiological Perspectives. *Am J Ophthalmol*. 2017 Dec;184:167–80.
456. Kofod M, La Cour M. Quantification of Retinal Tangential Movement in Epiretinal Membranes. *Ophthalmology*. 2012 Sep;119(9):1886–91.
457. Shiode Y, Morizane Y, Toshima S, Kimura S, Kumase F, Hosokawa M, et al. Surgical Outcome of Idiopathic Epiretinal Membranes with Intraretinal Cystic Spaces. Vavvas DG, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec 19;11(12):e0168555.
458. Burggraaff MC, Trieu J, De Vries-Knoppert WAEJ, Balk L, Petzold A. The Clinical Spectrum of Microcystic Macular Edema. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2014 Feb 18;55(2):952.
459. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain*. 2012 Jun 1;135(6):1786–93.

460. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, et al. Inner Segment/Outer Segment Junction Assessed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients with Idiopathic Epiretinal Membrane. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):834–9.
461. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, Park KH. PHOTORECEPTOR CHANGE AND VISUAL OUTCOME AFTER IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE REMOVAL WITH OR WITHOUT ADDITIONAL INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING. *Retina*. 2014 Jan;34(1):172–81.

ANEXOS

ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23 de marzo de 2022 el estudio:

Título: Análise do valor prognóstico anátomo-funcional da presenza de capas foveais internas ectópicas na cirurxía de membranas epirretinianas idiopáticas

Versión: Versión: 1 con data 1/3/2022

Promotor/a: María José Blanco Teijeiro

Investigador/a: María José Blanco Teijeiro

Código de Registro: 2022/127

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

Documento firmado digitalmente por:
Ana Estany Gestal (05/04/2022 11:52)
<https://sede.xunta.gal/cve?cve=SAC-MAG4-BOMH-OF4G-TH0P-D85B-CEBY-0164-9152-3408-91>



Comité Territorial de Santiago y Lugo
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complejo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 346425
ceic@sergas.gal
<https://sds.sergas.es/cartafo/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>





Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales

M² Cristina Arijón Barazal. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Raúl Franco Gutiérrez. Médico especialista en Cardiología.

Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.

Ana M² Hermida Cao. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

Yago Leira Feijoo. Licenciado en Odontología.

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento firmado digitalmente por:
Ana Estany Gestal (05/04/2022 11:52)
<https://pede.xunta.gal/cve?cve=SAOC-M4C4-BQAH-0F4D-TH0F-C6SB-QCBY-0164-9152-3408-91>



Comité Territorial de Santiago y Lugo
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complexo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 346423
ceic@sergas.gal
<https://sds.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigación>

ANEXO 2: CONFLICTO DE INTERÉS

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la Tesis de Doctorado.

Santiago de Compostela, a 2 de Noviembre de 2023

Raquel Mansilla Cuñarro

ANEXO 3: AUTORIZACIONES PARA USO DE IMÁGENES

Figura 1:

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jan 27, 2024

This Agreement between SERGAS -- Raquel Mansilla Cuñarro ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5620710068752
License date	Sep 02, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Clinical & Experimental Ophthalmology
Licensed Content Title	Epiretinal membrane: A review
Licensed Content Author	Adrian T. Fung, Justin Galvin, Tuan Tran
Licensed Content Date	Mar 24, 2021
Licensed Content Volume	49
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	20
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title	Análisis del valor pronóstico anátomo-funcional de la presencia de capas foveales internas ectópicas en la cirugía de membranas epirretinianas idiopáticas
Institution name	University of Santiago de Compostela
Expected presentation date	Nov 2023
Portions	I would like to use Figure 1 and translate its explanations to spanish for my PHD work.
Specific Languages	Spanish
Requestor Location	SERGAS Camino Meixoeiro s/n Vigo, Pontevedra 36214 Spain Attn: SERGAS
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the STM Permissions Guidelines only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest in any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto.
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVIDING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such

waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.

- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) license](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410885.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? E-mail us at customer-care@copyright.com.

Figura 2:



This is a License Agreement between Raquel Mansilla Cuñarro ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	21-Oct-2023	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1408985-1	Publisher	ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY
ISSN	1552-5783	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Investigative ophthalmology & visual science	Country	United States of America
Author/Editor	Association for Research in Vision and Ophthalmology.	Rightsholder	Association for Research in Vision & Ophthalmology (ARVO)
Date	01/01/1977	Publication Type	e-journal
Language	English	URL	http://www.iovs.org/

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Other territories and/or countries
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Enter Territories/Countries	Spain
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Translation	Original language of publication
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Copies for the Disabled?	No
Duration of Use	Life of current edition	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	EUR

NEW WORK DETAILS

Title	Análisis del valor pronóstico anatómico-funcional de la presencia de capas foveales internas ectópicas en la cirugía de membranas epirretinianas idiopáticas	Institution Name	University of Santiago de Compostela
Instructor Name	Raquel Mansilla Cuñarro	Expected Presentation Date	2023-11-09

ADDITIONAL DETAILS

Order Reference Number	N/A
------------------------	-----



The Requesting Person/Organization to Appear on the License Raquel Mansilla Cuñarro

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	doi:https://doi.org/10.1167/jovs.0117	Title of the Article/Chapter the Portion Is From	Quantification of Metamorphopsia in Patients with Epiretinal Membranes
Editor of Portion(s)	N/A	Author of Portion(s)	Association for Research in Vision and Ophthalmology.
Volume / Edition	44	Issue, if Republishing an Article From a Serial	9
Page or Page Range of Portion	4012-4016	Publication Date of Portion	2003-09-01

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

The ARVO journals—Investigative Ophthalmology & Visual Science, Journal of Vision, and Translational Vision Science and Technology—became open access starting with articles published in 2016. To reuse content published in 2016 or later, please check the Creative Commons license on the article to see if your reuse falls within the license's terms. If it doesn't, please contact the authors (who hold the copyright) directly for permission. Neither CCC nor ARVO has the authority to grant permission to reuse content published 2016-present.

SPECIAL RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

A reprint of this material must include a full article citation and acknowledge ARVO as the copyright holder.

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that

Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) Representations; Acceptance. By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) Scope of License; Limitations and Obligations. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

6) General Payment Terms. User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) General Limits on Use. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is unlawful, including without limitation if such use would violate applicable sanctions laws or regulations, would be defamatory, violate the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. Any unlawful use will render any licenses hereunder null and void. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) Third Party Materials. In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) Copyright Notice. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) Additional Terms for Specific Products and Services. If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) *Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).* For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall

bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) *Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).* For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on an academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) *Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).* The License expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) *Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).* For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

- i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.
- ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary,

be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

Last updated October 2022

La membrana epirretiniana idiopática es una enfermedad relativamente frecuente, cuyo tratamiento es quirúrgico. La identificación de biomarcadores fiables es crucial para mejorar las indicaciones y los resultados terapéuticos. Ha sido propuesto un nuevo sistema de clasificación basado en la presencia de capas internas ectópicas foveales. Hemos analizado el valor pronóstico de esta nueva clasificación, así como la relación entre diferentes parámetros anatómicos con la agudeza visual en pacientes con esta patología antes y después de la cirugía. Hemos observado que la nueva clasificación es un método eficaz para valorar la gravedad de la enfermedad y que el edema macular o la disrupción de la zona elipsoide en la tomografía de coherencia óptica de estos ojos supone una limitación para su recuperación funcional.