



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.

DEPARTAMENTO DE RETINA

**PUNTOS HIPERREFLÉCTICOS EN LA TOMOGRAFÍA DE  
COHERENCIA ÓPTICA Y SU COMPORTAMIENTO EN EL EDEMA  
MACULAR DIABÉTICO POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE ANTI-  
VEGF**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

**DR. FERNANDO ALBERTO RUFINO ALVARADO**

ASESOR DE TESIS:

DRA CARLA ROCIO PEREZ MONTAÑO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

RESUMEN-----	3
ANTECEDENTES-----	5
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA-----	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-----	7
JUSTIFICACIÓN-----	7
HIPÓTESIS-----	7
OBJETIVOS-----	8
METODOLOGÍA-----	8
VARIABLES-----	10
RECURSOS-----	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS-----	10
MEDICIONES-----	11
ANALISIS ESTADISTICO-----	11
RESULTADOS-----	12
DISCUSION-----	16
CONCLUSIÓN-----	17
BIBLIOGRAFIA-----	18

## RESUMEN

### Objetivo.

Se observó el comportamiento de los Puntos hiperreflécticos en edema macular diabético tratado con antiangiogénico y se cuantificaron.

### Métodos

Se seleccionaron pacientes con edema macular secundario a diabetes mellitus sin recibir previamente tratamiento alguno, a quienes se les indicó tratamiento con antiangiogénicos, se les solicitó SD-OCT de control y un segundo OCT al mes o a los dos meses de la aplicación del anti-VEGF. Se midió agudeza visual inicial y final, número de PHR, grosor macular central (GMC) y se correlacionaron entre sí.

### Resultados.

Se estudiaron 15 ojos. 3 mujeres (20%) y 12 hombres (80%), el edema se presentó en ojo derecho (53%), ojo izquierdo (47%), el promedio de edad fue de 61.93 años  $\pm$  12.49.

El grosor macular central antes del tratamiento fue de 348.6  $\mu$ m  $\pm$  81.2, post tratamiento de 316.4 ( $\pm$  75.9) ( $p < 0.62$ ), el número de PHR previos al tratamiento fue de 16.07 ( $\pm$ 10.1) y posterior a la aplicación de anti-VEGF de 9.2 ( $\pm$  5.7) ( $p < 0.014$ ). Y la agudeza visual inicial fue de 0.83 LogMAR (20/125) y posterior al tratamiento de 0.31 (20/40) ( $p < 0.01$ ) (figura 1). No se evidenció correlación estadística entre el grosor macular final y la agudeza final ( $r = 0.086$ ) ni con los PHR finales con la agudeza final ( $r = 0.155$ )

## Conclusión

Se observó una mejoría en el comportamiento (disminución) de los puntos hiperreflécticos en el edema macular diabético tratado con antiangiogénicos; así como mejoría en la agudeza visual en estos pacientes aunque no se correlacionó con el grosor macular central

**Palabras clave:** Edema macular diabético, Puntos hiperreflécticos, SD-OCT

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una entidad cuya prevalencia en la población de los países desarrollados está entre un 6 y un 8%. Y tanto la retinopatía diabética proliferativa como el edema macular diabético pueden provocar pérdida visual en los pacientes afectados por esta enfermedad.<sup>1-2</sup>

El abordaje de este proceso presenta varios retos para el oftalmólogo. En primer lugar y en lo que se refiere al diagnóstico, está claro que los métodos clásicos para la detección de esta enfermedad, como son el examen biomicroscópico, la fluorangiografía (FAG), se han visto superados por nuevos métodos como la tomografía de coherencia óptica (OCT).<sup>2</sup>

El panorama en el tratamiento para el Edema macular diabético (EMD) ha cambiado drásticamente en solo unos años con la introducción de agentes en contra del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF); dentro de las opciones de tratamiento. En vez de utilizar sólo el laser para estabilizar la visión en algunos pacientes con los anti-VEGF los médicos pueden de hecho mejorarla. Se han hecho en los últimos años varios estudios probando estos medicamentos en diversas patologías entre estas el EMD.<sup>3</sup>

En los resultados de los estudios más recientes, se ha demostrado que los medicamentos anti factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) (Ranibizumab), mejoraron la visión rápida y substancialmente, reduciendo el riesgo de pérdida visual tardía, y mejorando el edema en pacientes con EMD con bajas tasas de efectos secundarios oculares y extraoculares.<sup>3-5</sup>

La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha emergido como una modalidad importante en la evaluación y manejo de las enfermedades retinianas. Antes de OCT, el método estándar para medir el grosor macular en estudios clínicos o no clínicos era la biomicroscopía estereoscópica o fotografía a color estereoscópica del fondo. Cada método envuelve un proceso subjetivo dependiente de la habilidad del observador, la cooperación del paciente, el grado de dilatación pupilar, la claridad de los medios en el ojo y las características de la inflamación en la retina. El OCT

proporciona un método más objetivo y potencialmente más sensible de medición de grosor macular y proporciona datos que se pueden recolectar e interpretar de manera estandarizada, lo cual puede facilitar el resultado de las medidas en los estudios clínicos.<sup>6-7</sup>

Las medidas de grosor en ojos normales varían en cuanto a la edad del paciente, sexo, etnicidad y error refractivo. El grosor macular normal en un OCT de dominio espectral se estableció de 270 micras +/- 24, y se propuso que para pacientes con EMD el GMC es de 320 o mayor micras para pacientes masculinos y 305 o más en pacientes femeninos.<sup>8</sup>

Los puntos hiperreflécticos (PHR) han sido frecuentemente observados en las estructuras centrales de la retina neurosensorial en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) con el uso de OCT de dominio espectral (SD-OCT). El SD-OCT proporciona una imagen de la retina y del epitelio pigmentario (EPR), basado en las propiedades hiperreflécticas de varias capas celulares. El origen de los PHR en la DMRE se ha mantenido poco claro y fue inicialmente sugerido que se trataban de leucocitos o células del EPR acompañando al proceso inflamatorio retiniano. En diversos estudios se han establecido como probables exudados duros foveales. Otros autores han atribuido estos PHR al EMD, donde ocurren más frecuentemente que en la DMRE.<sup>9-11</sup>

Se ha visto que estos puntos han disminuido significativamente en cantidad después de la aplicación de antiangiogénicos intravítreos y esta reducción fue positivamente relacionada a la mejoría de la agudeza visual mejor corregida (AVMC). Más aun, un número inicial elevado de FHR reveló mejores resultados en cuanto a resolución del EMD y la AVMC. O sea que el número inicial de FHR ha sido sugerido como factor predictivo para el resultado de la terapia.<sup>12-14</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conociendo que los puntos hiperreflécticos están presentes en padecimientos inflamatorios de la retina y donde está presente algún edema macular secundario, se han planteado varias teorías desde su precedencia y composición hasta su relevancia en la gravedad y la actividad de la enfermedad. Es por eso que se debe alentar a su investigación y los cambios retinianos que se dan con estos.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los cambios tomográficos en el edema macular diabético, en cuanto al número de focos hiperreflécticos después de la aplicación de antiangiogénicos intravítreos?

### **JUSTIFICACION**

En países en vías de desarrollo la Diabetes Mellitus sigue siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, por lo que en oftalmología esto no es la excepción. La principal causa de baja visual en pacientes con Diabetes es el edema macular, el cual desde hace ya varios años ha sido estudiado y tratado de diversas formas, siendo este muchas veces refractario al tratamiento elegido, por lo que se han propuesto nuevas formas de entenderlo; la tomografía de coherencia óptica ha ofrecido un gran avance en su estudio y manejo y sobretodo aun más en los últimos años con la mejora de estos auxiliares de diagnóstico. Al estar relacionados los puntos hiperreflécticos con procesos inflamatorios y con mayor severidad de enfermedad, se ha decidido estudiar su comportamiento en pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénicos.

### **HIPÓTESIS**

Con la aplicación de antiangiogénico intravítreo en ojos con edema macular diabético disminuye el número de focos hiperreflécticos en el OCT espectral.



## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Observar el comportamiento de los PHR en edema macular diabético tratado con antiangiogénico.

### Objetivos específicos

- Cuantificar el número de PHR en previo y post tratamiento con antiangiogénico en EMD.
- Correlacionar el número de puntos hiperreflécticos con la agudeza visual.
- Correlacionar los hallazgos en el grosor del OCT con la medición de la agudeza visual.

## **METODOLOGIA**

Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, observacional

### Criterios de Inclusión

- Pacientes con edema macular diabético clínicamente significativo, sin tratamiento previo.

### Criterios de exclusión

- Pacientes quienes ya hayan sido tratados previamente con antiangiogénicos, laser o esteroides para el edema macular
- Pacientes quienes no tengan los recursos para tratarse en el hospital o no deseen ser intervenidos.
- Pacientes con patología ocular previa o cirugías oftalmológicas previas

#### Criterios de eliminación

- Pacientes que por diversas razones no acudieron o no se realizaron el OCT de control
- Diferencia de más de dos meses entre primer OCT y el segundo

#### Población.

Todos los pacientes que acudieron al servicio de retina y vítreo del hospital de nuestra señora de la luz de julio a septiembre 2014 con el diagnóstico de edema macular diabético que no hayan sido tratados previamente

#### Equipo

OCT de dominio espectral, (Spectralis) de "Heildeberg Engineering"

#### Aplicación de antiangiogénicos

En todos los casos se indicó y se aplicó Bevacizumab después del diagnóstico de Edema macular diabético.

#### Tomografía de coherencia óptica

Pacientes con diagnóstico clínico se solicitó un SD-OCT para confirmar el EMD, y posterior a la aplicación de antiangiogénico se pidió OCT de control al mes o máximo dos meses posteriores.

<b>SD-OCT</b>	<b>Aplicación anti-VEGF</b>	<b>SD-OCT control</b>
Primer OCT	Bevacizumab	Control al mes o 2 meses

## VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala
Edad	Cuantitativa, discreta	Años de edad
Sexo	Cualitativa	Femenino o masculino
Número de PHR inicial, final	Cuantitativa, discreta	Numero de focos
Grosor macular central inicial, final	Cuantitativa, continua	Micrómetros
Agudeza visual inicial, final	Cuantitativa	Snellen (logMAR)

## RECURSOS

Humanos.

Investigador, médico quien aplique antiangiogénico, técnico que tome SD-OCT, optometrista que cuantifique agudeza visual.

Físicos.

Se realizará en el espacio físico de la Fundación hospital nuestra señora de la Luz IAP.

Económicos.

El SD-OCT es un estudio básico que se solicita en pacientes con diagnóstico de EMD, será solventado por estos mismos, y a los pacientes que se les indique tratamiento antiangiogénico y deseen o puedan tratarse pagarán la aplicación.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación presentado anteriormente, cumple con las consideraciones en investigaciones en humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de

1975, cuya misión es la de proteger la salud de la población. Basándonos en su apartado número C: PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA. Según esta declaración “El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico.” ESTE PROTOCOLO FUE SOMETIDO AL COMITÉ DE ÉTICA DEL FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ.

Se utilizó el formato de consentimiento informado que se le entrega al paciente y a familiar para la aplicación de intravítreos

### **MEDICIONES**

Se seleccionarán pacientes diabéticos con edema macular secundario, a quienes se les aplicó antiangiogénico (Bevacizumab), se solicitará previo a inyección OCT de dominio espectral y un OCT de control al mes o dos meses de la dosis aplicada.

Se contarán el número de PHR manualmente en el SD-OCT antes del tratamiento y posterior a este. Así también se determinará el grosor central antes y después y la agudeza visual mejor corregida.

La agudeza visual mejor corregida se tomó en su primera visita al hospital, la cual se tomó como basal, y en su cita del primer OCT de control (al mes o dos meses)

### **Análisis estadístico**

Los datos tomados se colocaron en una lista base para posteriormente ser analizados dentro del programa SPSS versión 22.0 por IMB, un valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo

El análisis de medias con variables de muestras pareadas, se realizó con prueba t de Student.

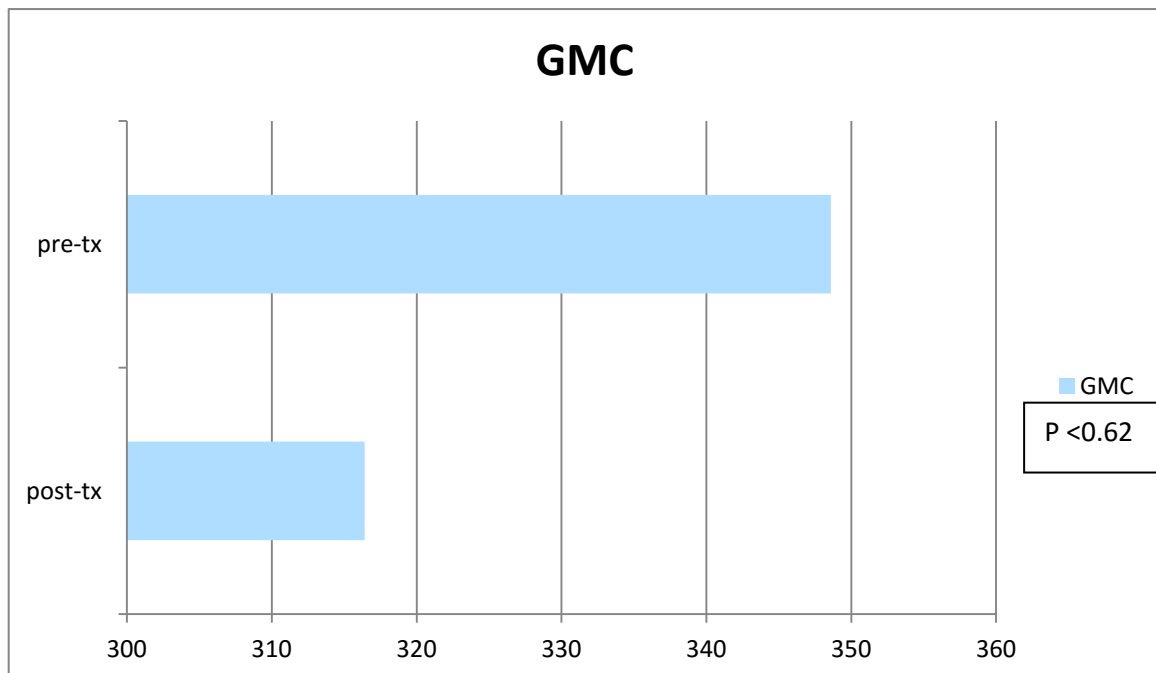
La correlación de variables no relacionadas (agudeza visual final con puntos hiperreflécticos y grosor macular central final con puntos hiperreflécticos) se realizó con prueba Rho de Spearman

## RESULTADOS

Se incluyeron en el corte final 15 ojos. De estos, 3 correspondieron a mujeres (20%) y 12 hombres (80%), el edema se presentó en ojo derecho (53%), ojo izquierdo (47%), el promedio de edad fue de 61.93 años  $\pm$  12.49.

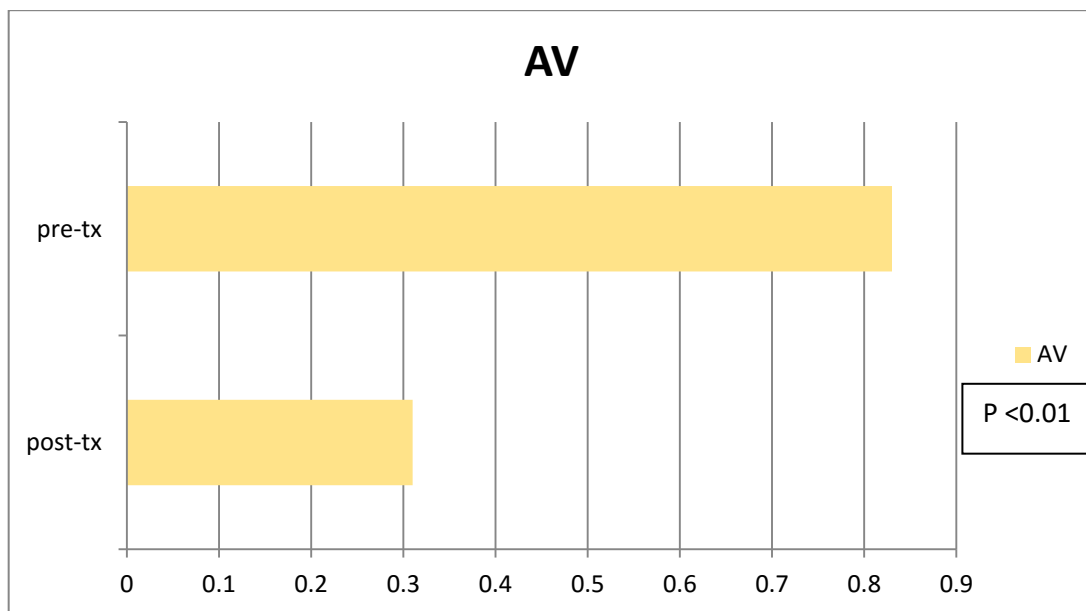
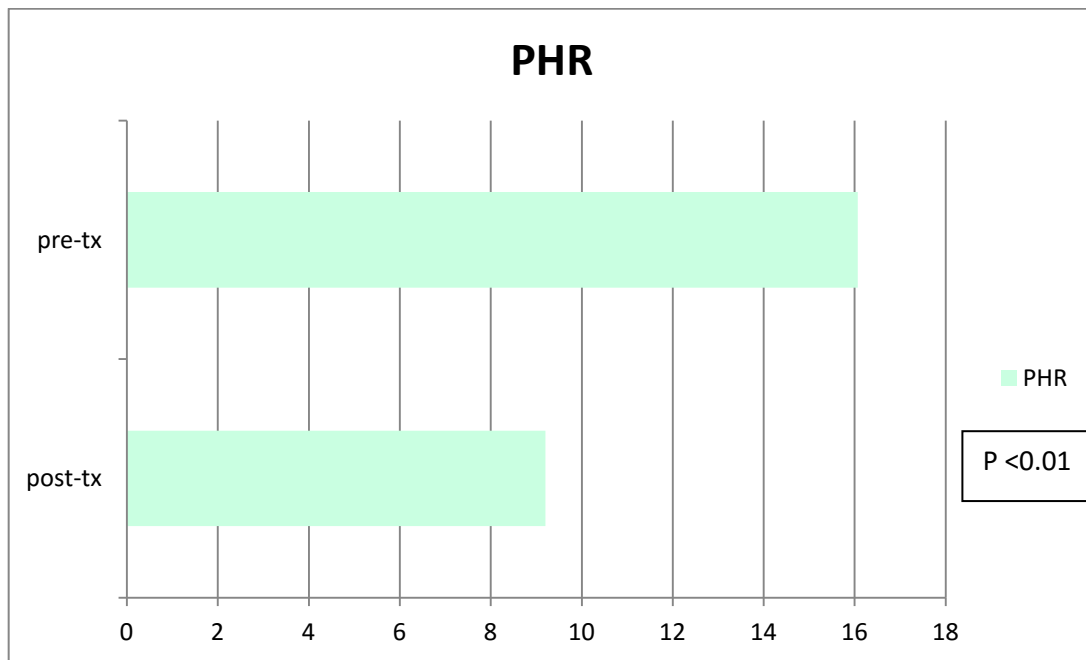
### Grosor macular

El grosor macular central antes del tratamiento fue de 348.6  $\mu\text{m}$   $\pm$  81.2, post tratamiento de 316.4 ( $\pm$  75.9) ( $p < 0.62$ ).



## Puntos hiperreflécticos

El número de PHR previos al tratamiento fue de 16.07 ( $\pm 10.1$ ) y posterior a la aplicación de anti-VEGF de 9.2 ( $\pm 5.7$ ) ( $p < 0.014$ ). Y la agudeza visual inicial fue de 0.83 LogMAR (20/125) y posterior al tratamiento de 0.31 (20/40) ( $p < 0.01$ ) (figura 1).



No hubo correlación estadísticamente significativa entre el grosor macular final y la agudeza final ( $r=0.086$ ); tampoco se encontró correlación significativa entre el número de PHR finales con la agudeza final ( $r=0.155$ ).

Se analizó también el GMC final con el número de puntos hiperreflécticos en el OCT de control sin encontrarse correlación ( $r=0.370$ )

	<b>GMC medio</b>	<b>PHR</b>	<b>AV</b>
<b>Pre anti-VEGF</b>	348.6 (SD 81.2)	16.07 (SD 10.1)	0.83 (SD 0.71)
<b>Post anti-VEGF</b>	316.4 (SD 75.9)	9.2 (SD 5.7)	0.31 (0.29)
<b>P</b>	< 0.62	< 0.014	< 0.01

Tabla 1

<b>Número</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Ojo</b>	<b>GMC</b>	<b>GMC2</b>	<b>PHR</b>	<b>PHR2</b>	<b>AV</b>	<b>AV2</b>
Caso 1	59	F	Derecho	455	229	46	8	1.30	.54
Caso 2	59	F	Izquierdo	466	481	11	3	.30	.10
Caso 3	63	M	Derecho	494	398	28	27	.10	.10
Caso 4	63	M	Izquierdo	330	303	17	12	.10	.10
Caso 5	42	M	Derecho	309	328	10	5	.70	.60
Caso 6	42	M	Izquierdo	288	266	14	12	2.00	1.00
Caso 7	55	M	Izquierdo	361	342	16	5	1.00	.10
Caso 8	78	M	Derecho	309	307	6	6	2.00	.48
Caso 9	78	M	Izquierdo	471	463	11	8	2.00	.70
Caso 10	54	M	Derecho	340	291	10	7	.18	.10
Caso 11	78	F	Derecho	289	242	23	8	.40	.10
Caso 12	78	F	Izquierdo	305	281	12	9	.48	.18
Caso 13	54	M	Derecho	277	259	14	11	1.30	.00
Caso 14	54	M	Izquierdo	281	298	6	4	.30	.00
Caso 15	72	M	Derecho	255	259	17	13	.40	.10

Tabla 2

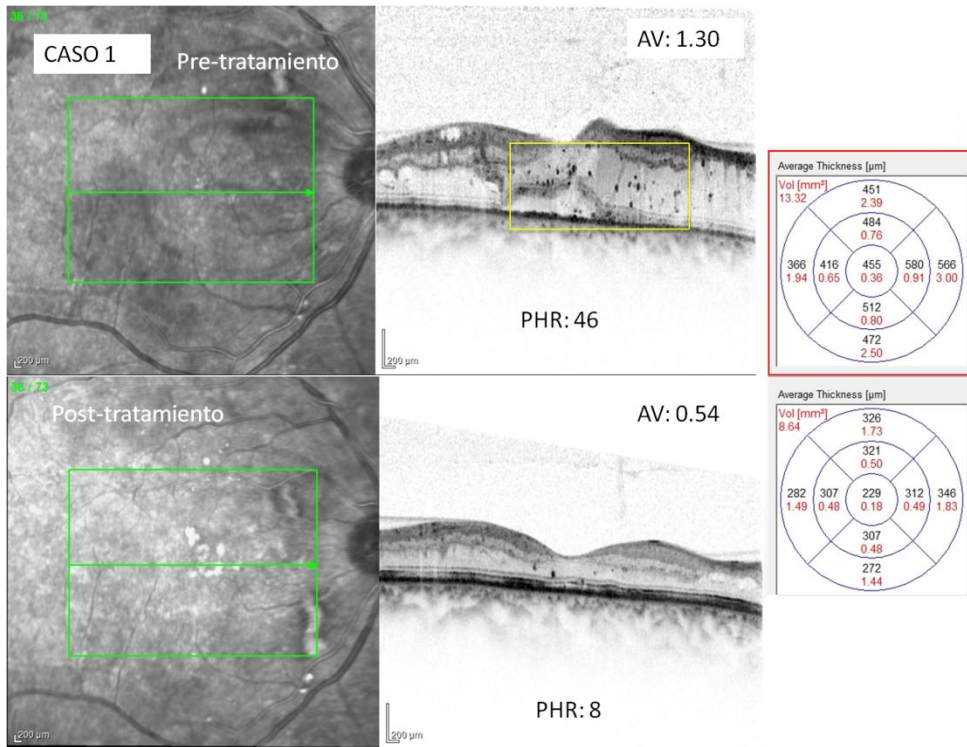


Imagen 1. Paciente de caso número 1

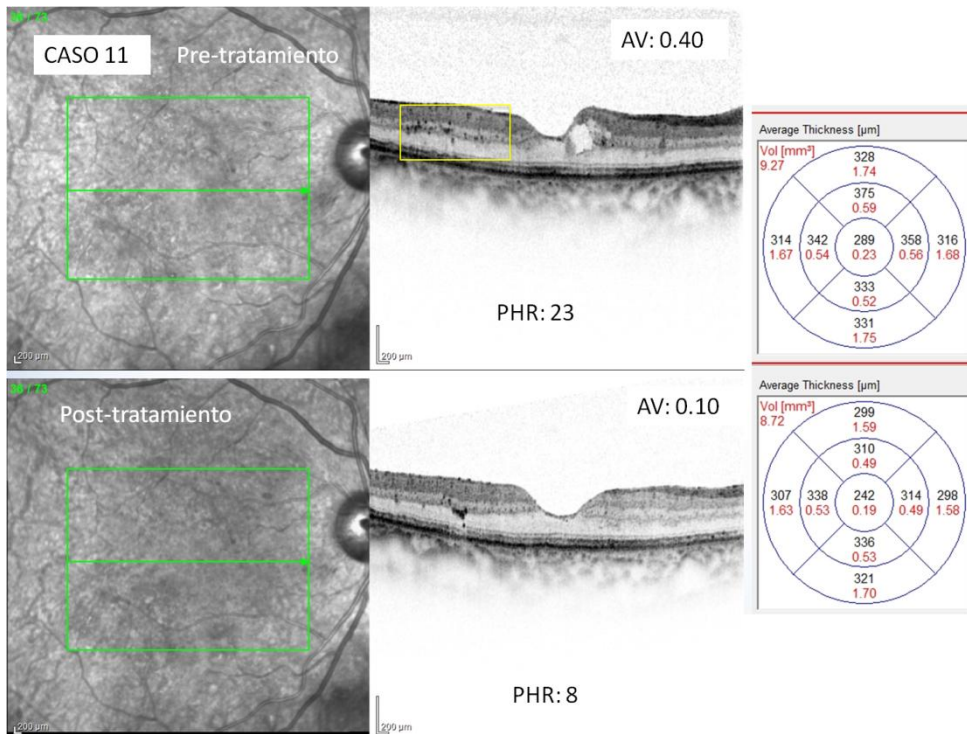


Imagen 2. Paciente de caso número 11



## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los puntos hiperreflécticos (PHR) son una forma novedosa y otra alternativa de analizar los OCT de dominio espectral en el edema macular por retinopatía diabética u otras de sus causas; también los SD-OCT es usado para valorar detalles en la retina y su estructura. Así también se ha relacionado el número de estos con actividad o gravedad de la enfermedad de base.<sup>14, 15</sup>

En nuestro estudio se observó una mejoría funcional relacionada a la disminución del número de puntos hiperreflécticos, individualmente se observó esta baja en 13 de los 15 ojos estudiados, pero en 9 de estos también estuvo acompañada de una disminución del grosor macular central, lo cual nos hace tomar con cautela estos resultados, ya que está bien descrito la mejoría de la agudeza visual y el grosor macular central con la aplicación de antiangiogénicos en edema macular.

Hasta ahora no se ha podido esclarecer el origen y la definición de estos focos o puntos, pero son observables en degeneración macular relacionada a la edad húmeda, retinosis pigmentaria y oclusiones venosas.<sup>16</sup>

Hay estudios en donde estas partículas se etiquetan como leucocitos que invaden espacios extracelulares en regiones con inflamación y como ya se había mencionado podrían ser la expresión in vivo de la patología. Por otro lado debido a su alta reflectividad podrían ser células de EPR, recordando que esta estructura provee la superficie más reflectiva del OCT. Estos hallazgos sugieren la proliferación transretiniana de las células del EPR participa en la formación de probables membranas intraretinianas en estos pacientes<sup>12</sup>

No se puede hacer a un lado que se demostró una reducción en el grosor macular, el cual es lo principal descrito y la variable clave en estudios multicéntricos en pacientes tratados de edema secundario a este tipo de procesos inflamatorios.

En nuestro grupo de pacientes se observó estos PHR en todos los casos, aunque en diferente número, este hallazgo no se observa en SD-OCT de retinas normales. Sin embargo estos puntos son encontrados en todo el espesor del corte y su localización es altamente variable. Es necesario también mejores técnicas y métodos para diferenciar y cuantificar estos puntos; con esto poder tener un pronóstico o grado del padecimiento y su respuesta al tratamiento.

Sería importante continuar y ampliar el estudio con un mayor seguimiento, mayor número de pacientes y valorar otros tipos de patologías y grupos con otro tratamiento, así como ampliar variables y análisis en el OCT en varios cortes ya diferentes niveles.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio concluimos que existe mejoría en el comportamiento (disminución) de los puntos hiperreflécticos en el edema macular diabético tratado con antiangiogénicos.

También esta disminución de los puntos hiperreflécticos se reflejó en la mejoría de la agudeza visual final del paciente, a pesar de que no se encontró correlación estadísticamente significativa; así tampoco se encontró correlación significativa de entre la agudeza visual final y el grosor macular pero debido a que diversos estudios multicéntricos actuales colocan a los anti-VEGF como principal tratamiento para mejoría y mantenimiento de la visión en edema macular no podemos descartar que no estén relacionados hasta ampliar el estudio y el análisis

Se propone continuar con este tipo de estudios para entender de mejor forma estos hallazgos y el comportamiento de los puntos hiperreflécticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Andonegui J, Jiménez L. Edema macular diabético. An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31: 35 – 34
2. Ramírez J, Levine A, Rojas S, Celis B, García R, Renteria H. Vitrectomía más Triamcinolona transoperatoria para el edema macular diabético con exudados duros. Rev Mex Oftalmol; Mayo - junio 2006; 80(3): 112-15
3. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, Boyer D, Patel S, Feiner L. et al. Ranibizumab for diabético macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012 apr; 119:789 – 801.
4. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial factor modalities for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12
5. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for DME. Ophthalmology 2011 Apr;118:4:615-25.
6. Wagner M, Dubis A, Nordgen R. et al. Race – and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 625 – 34
7. Kim B, mith S, Kaiser P. optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2006; 142: 405-12
8. Chalam K, Bressler S, Edwards A, Berger B, Bressler N, Glassman A. et al. Retinal Thickness i People with Diabetes and Minimal or No Diabetic Retinopathy: Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 8145 – 61.
9. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior os SD-OCT-Detected Hyperreflective Foci in the Retina of Anti-VEGF-Treated Patients with Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 5814 – 18
10. Bolz M, Schimdt-Erfurht U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K. Sholda C. diabetic Retinopathy Research Group Vinna. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective foci: a morphologic sign of extravasation in diabetic macular edema. Ophthalmology. 2009; 116: 914 – 20.

11. Ota M, Nishijima K, Sakamoto A. et al. Optical Coherence Tomographic Evaluation of foveal hard Exudates in Patients with Diabetic Maculopathy Accompanying Macular Detachment. *Ophthalmology*. 2010; 117:1996 – 2002.
12. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small Dense Particles in the Retina Observable by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Age Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51: 5965 – 69
13. Chavan R, Panneerselvam S, Narendran N, Yang Y. Significance of Small Dense Particles During Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, Mar 2012; 53: 6535.
14. Uji A, Murakami T, Nishijima K. et al. Association between Hyperreflective foci in the outer Retina, status of Photoreceptor layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153:710 – 717
15. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Medina E. Hyperreflective Intraretinal Spots in Diabetics without and with Nonproliferative Diabetic Retinopathy: An In Vivo Study Using Spectral Domain OCT. *Journal of Diabetics Research*. 2013 1-5.
16. Kuroda M, Hiramami Y, Hata M, Mandai M, Takahashi M, Kurimoto Y. Intraretinal Hyperreflective foci on Spectral-domain optical coherence tomographic Images of Patients with Retinitis Pigmentosa. *Clinical Ophthalmology*. 2014: 8 435-40