



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de Posgrado

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P.

**Hallazgos en tomografía de coherencia óptica de alta resolución como biomarcadores de coriorretinopatía serosa central.**

**T e s i s**

Para obtener el título de:

**Cirujano Oftalmólogo**

**Presenta:**

Dr. Javier Andrade Durán

**Asesora de tesis:**

Dra. Ángeles Yahel Hernández  
Vázquez



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.

---

**Dr. Alejandro Babayán Sosa**  
Profesor Titular ante la UNAM

---

**Dr. Óscar Baca Lozada**  
Profesor Adjunto

---

**Dra. Adriana Saucedo Castillo**  
Profesora adjunta / Jefa de Enseñanza e Investigación

---

**Dr. Jaime Lozano Alcázar**  
Director Médico

---

**Dra. Ángeles Yahel Hernández Vázquez**  
Asesora de tesis

## **Agradecimientos.**

A mis padres, que me dieron todo el amor, todos los recursos y más para llegar aquí.

Señorona Patricia, me enseñaste a siempre dar lo mejor de mí, a luchar y a jamás rendirme a pesar de la adversidad. Gracias por tantos viajes fungiendo como llavero perpetuo. Hay tantas enseñanzas que aprendí en automático con tu ejemplo que siempre van a vivir en mí. Gracias por heredarme tu fortaleza.

Señorón Javier, gracias por aportarme esa dosis de relajación siempre necesaria, gracias por esa semilla polifacética que sembraste en mí para que floreciera en forma de arte, ciencia y deporte. Siempre has sido mi héroe y te presumo por ello.

Per, chachul, mi guía espiritual, mi orientación, mano dura, pero justa. Te agradezco el rigor de tu papel de hermana mayor, siempre pendiente de sus hermanos, invariablemente siendo el ángel del hombro derecho susurrando: haz lo correcto. Espero retribuirte todo lo que me has dado.

Menis, la de en medio, la moderadora, la que resuelve problemas, la voz que siempre relaja e incita a pasarla bien. Mi confidente. ¿Hay algo que no sepas de mí? Siempre he admirado tu forma simple de ver la vida, sin complicarse, fluyendo, siendo feliz.

Sofi, un sol que iluminó el camino con ojos color selva que me ampliaron el panorama, llegaste a poner mi inspiración a tope en los años más laberínticos de esta carrera. Me quedo embelesado al oírte hablar de los temas que te apasionan, no hay mejor ponente de anatomía ni de baile que tú. Gracias por llenar de alegría y buena vibra la cotidianeidad.

Nathalie, siempre incondicional. La mejor hermana que uno puede elegir. Pasa el tiempo y nada cambia. Siempre escuchas, siempre tienes tiempo.

Regina, Lío y Paolo, espero siempre poder ser el amigo con el que puedan ir a las montañas para charlar con la luna.

A mis amigos de la Universidad: Martha, Mono, Juampi, Toño, David, Carmen, Pizano, Wicho y otros tantos que me faltan. Los considero unos genios a su manera, siempre aprendí de ustedes, me marcaron la cabeza.

Ivonne y Eli. Creo que no hay amistad más pura. Que vengan más días lluviosos para seguir regando carcajadas.

Volcano Vic, no he conocido a una persona tan íntegra como tú. Gracias por mostrarme cómo volar. Te veo en la cima.

A toda mi familia, por llenarme siempre de amor y buenos recuerdos.

A las Anas, por brindarme un hogar y hacerme sentir siempre en casa, haciendo de la catarsis un ritual cómodo y frecuente.

A mis amigos de la residencia, Lalo y Orneli, siempre se puede confiar en ustedes.

A todos los maestros de mi vida, el logro es mío pero el mérito también es suyo.

## Índice

Agradecimientos.....	3
Presentación.....	6
Resumen.....	7-8
Marco teórico.....	9
Generalidades.....	9
Incidencia.....	9
Factores de riesgo.....	9
Fisiopatología.....	10
Hallazgos clínicos.....	11
Diagnóstico por imagen.....	12
Biomarcadores.....	14
Protocolo de investigación.....	14
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Pregunta de investigación.....	15
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	16
Metodología.....	16
Descripción del estudio.....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	17
Procedimientos.....	17

VARIABLES ESTUDIADAS EN OCT-SD.....	17
VARIABLES ESTUDIADAS EN EDI-OCT.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	19
RESULTADOS.....	19-24
DISCUSIÓN.....	25-27
CONCLUSIONES.....	27
APÉNDICE.....	28
Aspectos éticos.....	28
Aspectos de bioseguridad.....	28
RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD.....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30-32

## **Presentación.**

Hallazgos en tomografía de coherencia óptica de alta resolución como biomarcadores de coriorretinopatía serosa central.

## **Identificación de investigadores**

### **Investigador responsable:**

Dr. Javier Andrade Durán

Residente de tercer año en Oftalmología

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

### **Asesor:**

Dra. Ángeles Yahel Hernández Vázquez

Cirujano Oftalmólogo.

Médico adscrito al Departamento de Alta Especialidad de Retina y Vítreo.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

## **Fecha de inicio y finalización de Investigación.**

Inicio: Marzo 2020 Finalización: Febrero 2022

## **Correspondencia.**

Departamento de Retina y Vítreo.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

## Resumen

### Introducción:

La coriorretinopatía serosa central (CSC) es una patología que involucra a la coroides y a la retina a nivel de polo posterior, caracterizada por desprendimientos serosos de la retina neurosensorial por acúmulo de líquido en el espacio subretiniano. La CSC es una enfermedad relativamente común en nuestro medio y a pesar que en la mayoría de los casos presenta una resolución espontánea con una capacidad visual adecuada dentro de los primeros 4-6 meses de evolución en ocasiones puede dejar secuelas importantes. De ser posible predecir el curso de esta enfermedad mediante biomarcadores tomográficos, podríamos establecer acciones terapéuticas que disminuyan sus complicaciones.

**Objetivo:** Describir los biomarcadores en tomografía de coherencia óptica de alta resolución para predecir el comportamiento de la coriorretinopatía serosa central.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio transversal, analítico, ambispectivo, donde se seleccionaron sujetos con diagnóstico de coriorretinopatía serosa central, se les realizó una exploración oftalmológica completa y se sometieron a estudio con tomografía de coherencia óptica de alta resolución.

**Resultados:** Se analizaron 50 ojos, con una muestra de 25 hombres y 25 mujeres con promedio de edad de 48 años. Durante el seguimiento de 6 meses, 24% de pacientes persistieron con líquido subretiniano, mientras que el 76% de pacientes presentaron resolución del líquido subretiniano, con un promedio de resolución 16.2 semanas. 66% de pacientes presentaron CV final de 20/20 a 20/30 (LogMar 0-0.18), 28% de pacientes tuvieron una CV final de 20/40 a 20/60 (LogMar 0.3-0.48) y 6% resultaron con CV final 20/70 a 20/120 (LogMar 0.54-0.8).

Se midió el grosor macular central mediante tomografía de coherencia óptica, resultó un promedio de 375.26 micras. En el EDI-OCT, el grosor coroideo subfoveal central dio un promedio de 439.82 micras, el grosor coroideo yuxtafoveal nasal resultó con un promedio de 392.1 micras, mientras que el grosor yuxtafoveal temporal midió en promedio 385.6 micras.

Se analizó la asociación entre 2 variables cualitativas que eran la presencia o ausencia de un biomarcador comparado con la resolución, no resolución y recidiva del líquido subretiniano en OCT-SD. Los resultados fueron estadísticamente significativos. Los puntos hiperreflécticos en capas externas predicen tanto resolución como recidiva de líquido subretiniano, los puntos hiperreflécticos migrantes en capas internas predicen resolución, mientras que la disrupción de la zona elipsoide y la acumulación hiperrefléctica subretiniana predicen no resolución es decir persistencia de líquido subretiniano.

**Discusión:** La presencia de puntos hiperreflécticos es útil para predecir el curso de la enfermedad. Pero ¿por qué los puntos hiperreflécticos en capas externas predicen resolución y recidiva del líquido subretiniano mientras que si estos puntos migran hacia capas internas predicen solo resolución? El origen de estos puntos hiperreflécticos no está claro, pero podrían ser el desprendimiento de segmentos externos de fotorreceptores, microglia, macrófagos fibrina o lípidos. La aparición de puntos hiperreflécticos ha sido relacionada con remodelación coriorretiniana y el hecho que estos puntos puedan migrar de capas externas a capas internas, nos hace inferir que existe un cambio remodelativo más importante donde estos puntos se alejan del sitio de afectación principal o de donde aparecieron.

**Conclusiones:** La presencia de puntos hiperreflécticos es el biomarcador más útil para predecir resolución del líquido subretiniano y si estos puntos se localizan en capas externas también predicen recidiva del mismo. La acumulación hiperrefléctica subretiniana y la disrupción de la zona elipsoide son biomarcadores negativos en la evolución de la enfermedad pues predicen no resolución es decir persistencia de líquido subretiniano.

**Definiciones y abreviaturas :** CSC: Coriorretinopatía serosa central , OCT-SD: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral , EDI-OCT: Enhanced depth imaging.

## **Marco Teórico.**

### **Generalidades**

La coriorretinopatía serosa central es una patología que involucra a la coroides y a la retina del polo posterior, caracterizada por desprendimientos serosos de la retina neurosensorial, asociados con desprendimientos focales del epitelio pigmentario (EPR) por acúmulo de líquido en el espacio subretiniano. La presentación sintomática se da cuando hay afectación del área macular, pero también existen formas asintomáticas en las cuales hay desprendimientos serosos fuera de la mácula que se evidencian como hallazgos al estudiar el ojo contralateral de los pacientes con CSC sintomática. La CSC es una entidad enigmática en la cual hay mucho por comprender debido a sus múltiples asociaciones sistémicas, complejidad patogénica y etiología multifactorial. Actualmente, se desconoce con exactitud el origen del líquido subretiniano, las investigaciones más recientes apuntan que la coroides es el sitio de afectación principal. <sup>1</sup>

### **Incidencia**

La CSC tiene una incidencia anual de 5.8 casos por cada 100 000 habitantes. Los hombres se ven más frecuentemente afectados que las mujeres, en una proporción de 8:1. <sup>2</sup> Tiene un pico de presentación entre los 40 y 45 años con una minoría de incidencia en pacientes jóvenes y mayores de 60 años. La afectación bilateral puede alcanzar hasta el 40%, aunque en el momento del diagnóstico se estima una bilateralidad del 4%. Cuando afecta a pacientes mayores de 50 años, es más frecuente la afectación bilateral y aumenta la probabilidad que se presenten formas crónicas de epiteliopatía difusa y neovascularización secundaria. <sup>3</sup>

### **Factores de riesgo**

El uso de glucocorticoides en cualquier modalidad de administración y dosis se ha identificado como el factor de riesgo más importante tanto en el inicio como en la exacerbación y extensión del curso de esta patología, es por ello que, en la medida de lo posible, cualquier glucocorticoides debe de suspenderse en pacientes que cursan con CSC. Por otro lado, los glucocorticoides producidos de forma endógena también tienen efectos que pueden precipitar esta enfermedad, una prueba de ello es que aproximadamente el 5% de los pacientes con enfermedad de Cushing cursan alguna vez con CSC. <sup>4-5</sup>

El estrés es otro factor de riesgo fuertemente asociado. La enfermedad se presenta frecuentemente en pacientes con personalidad “tipo A” o que cursan con problemas psicosociales, así como también se ha relacionado la mejoría de la sintomatología y de la agudeza visual cuando el estrés disminuye. Se mantiene la teoría que los altos niveles de catecolaminas y corticoides circulantes en pacientes sometidos a un estrés importante, influyen como mecanismo patogénico de CSC<sup>6</sup>

El embarazo, también se ha descrito como un factor de riesgo, sobre todo en el tercer trimestre, donde los valores plasmáticos de cortisol son más altos.<sup>7</sup>

Entre otras enfermedades que se han asociado al desarrollo de CSC, se encuentran: enfermedad de Crohn, lupus eritematoso y artritis reumatoide<sup>8</sup>, así como en pacientes con antecedente de trasplante de órganos<sup>9</sup>, pero no se ha establecido una relación causal clara, ya que dichos pacientes también tenían como antecedente de importancia el uso de glucocorticoides. De igual manera, se ha encontrado una incidencia elevada de CSC en enfermedades oftalmológicas como: neuritis óptica, retinopatía solar, escleritis, uveítis anterior y coriorretinitis; sin encontrar asociación causal directa debido a que estas enfermedades precisan analógicamente glucocorticoides como tratamiento. También se ha demostrado que el curso de la CSC mejora al interrumpir la terapia corticoidea.<sup>10</sup> El reflujo gastroesofágico, la hipertensión arterial sistémica y uso de simpaticomiméticos también se han relacionado como factores de riesgo para desarrollar CSC, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos no están del todo esclarecidos. Los problemas gastrointestinales y la CSC comparten la respuesta al estrés como factor de riesgo.<sup>11</sup> Existe también una asociación potencial de desarrollar enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral y también disfunción eréctil en pacientes con CSC asociada a hipertensión arterial sistémica.<sup>12</sup>

### **Fisiopatología.**

Anomalías en la regulación del flujo vascular de la coroides produce permeabilidad anormalmente alta y por ende fuga de líquido al espacio subretiniano. Se ha observado una dilatación de los grandes vasos de la coroides que comprimen la coriocapilar subyacente. La CSC se ha asociado a un aumento permanente del grosor de la coroides (superior a 395micras), por ende, la corioretinopatía serosa central se ha asociado al espectro paquicoroideo.<sup>13</sup>

Es posible que una coroides de mayor grosor sea la condición hereditaria que puede asociarse a la enfermedad.<sup>14</sup>

La congestión y la hiperpermeabilidad coroidea que se manifiestan como parte del espectro paquicoroideo, intervienen en el desarrollo de desprendimientos serosos y la existencia de líquido subretiniano en zonas de fallo de la función del epitelio pigmentario. La epiteliopatía pigmentaria paquicoroidea presenta hallazgos similares a los que se encuentran en el ojo contralateral de los pacientes con CSC y podría representar una forma frustrada de la enfermedad. La teoría más aceptada actualmente es que, en la fase aguda, la presencia de líquido subretiniano se debe a un defecto focal en el EPR, frecuentemente situado debajo de un DEP y esta disfunción viene producida por una hiperpermeabilidad coroidea que permite que el líquido de la coriocapilar pase al espacio subretiniano.<sup>14</sup> El uso de corticoides se asocia a formas atípicas y bilaterales. Se sugiere que las formas inducidas por esteroides se relacionan con una idiosincrasia individual que incrementa la susceptibilidad a presentar CSC, ya que el efecto no es dosis dependiente. El exceso de cortisol puede causar un aumento de la fragilidad capilar e hiperpermeabilidad, que puede llevar a una descompensación de la circulación coroidea. En teoría los glucocorticoides pueden afectar la coroides, membrana de Bruch y EPR.<sup>15</sup>

### **Hallazgos clínicos**

Se han definido dos formas de presentación, aguda y crónica. Se establece un criterio de 6 meses sin resolución para pasar de la forma aguda a la crónica. La forma más frecuente es la forma aguda, que es autolimitada y con resolución espontánea en menos de 6 meses. Las manifestaciones son: visión borrosa, escotoma central relativo, metamorfopsias, discromatopsias, hipermetropización, micropsia y pérdida de la sensibilidad al contraste. En el fondo de ojo se detectan áreas focales o multifocales de desprendimientos serosos. El líquido subretiniano se reabsorbe espontáneamente en 4-6 meses. Sin embargo, en un 40-50% de pacientes se produce recurrencia o cronicidad. En la forma crónica hay una afectación bilateral y multifocal con desprendimientos serosos de retina y diferentes grados de difusión en la angiografía. Los síntomas permanecen con una pérdida moderada o incluso severa de agudeza visual, relacionada con el grado de daño que se produce sobre las capas externas.

En el fondo de ojo aparecen zonas de atrofia con hipopigmentación del EPR.<sup>16</sup> La afectación bilateral se presenta hasta en un 40% de casos. De manera tardía se puede encontrar pérdida del EPR, atrofia geográfica, cambios quísticos crónicos, fibrosis subretiniana, acumulación de fibrina y neovascularización coroidea.<sup>17</sup>

#### **Clasificación clínica de Daruich et al.<sup>16</sup>**

1. Forma aguda: con resolución espontánea dentro de los primeros 4 meses.
2. Forma persistente: su duración es mayor de 4 meses, con frecuencia se asocia a elongación de los segmentos externos de los fotorreceptores en la OCT.
3. Recurrente: episodio agudo que se produce después de un episodio previo con completa resolución.
4. Crónica: Sin resolución en los primeros 4 meses. Con zonas de descompensación del EPR amplias con o sin desprendimiento seroso, asociadas o no a puntos de fuga en la angiografía.
5. Inactiva: pacientes con una historia de CSC aguda, pero que en el momento de la valoración no tienen desprendimientos serosos.

#### **Diagnóstico por imagen**

##### **Tomografía de coherencia óptica**

Los hallazgos clásicos en el OCT macular son: desprendimiento neurosensorial de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario, protrusión del EPR, engrosamiento y adelgazamiento de la superficie posterior de la retina, granulaciones en la cara posterior de la retina desprendida, puntos hiperreflécticos, defectos focales del EPR, proliferación focal del EPR y exudados fibrosos subretinianos. El engrosamiento en la superficie posterior de la retina desprendida es un hallazgo característico de las formas de reciente inicio, es producido por la elongación de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores. La granulación en las capas posteriores de la retina desprendida se puede observar en cualquier fase de la CSC y se relaciona con la pérdida de los segmentos externos que previamente se habían engrosado. La presencia de puntos hiperreflécticos subretinianos en el área del desprendimiento son macrófagos y restos de los segmentos externos de los fotorreceptores.

Hacen falta más estudios para determinar la importancia de estos hallazgos en el pronóstico de la enfermedad.<sup>18</sup>

La proliferación focal del EPR se observa junto a defectos que pueden estar situados en los DEP. Las zonas de hipertrofia del epitelio pigmentario se han correlacionado también con agudezas visuales bajas en casos de CSC. La hipertrofia puede considerarse como una evidencia indirecta del daño precoz del epitelio pigmentario. Su asociación con una baja de la agudeza visual puede atribuirse al posible daño acompañante de fotorreceptores. El adelgazamiento de la superficie posterior de la retina desprendida se observa más comúnmente en formas crónicas; tal vez es consecuencia del continuo daño sobre los fotorreceptores y una atrofia en EPR.<sup>19</sup> En las formas crónicas el desprendimiento se aplana al igual que los DEP. En casos crónicos se puede encontrar una degeneración quística de la retina. La pérdida de la integridad de la línea foveal del segmento interno/ segmento externo (IS/OS), así como de la membrana limitante externa (MLE), se han relacionado con un peor pronóstico visual en pacientes con coroidopatía serosa central. La pérdida de la MLE tiene una asociación significativa con la agudeza visual y supone un parámetro de valor predictivo de la agudeza visual final.

### **Nuevas tecnologías de Imagen para la evaluación de la coroides en CSC**

Utilizando el OCT de dominio espectral es difícil medir la coroides, porque el epitelio pigmentario no permite la penetración de la señal. Con el sistema EDI-OCT, es posible medir la coroides de forma más precisa.<sup>20-21</sup>

La coroides tiene funciones vitales en la fisiopatología de muchas enfermedades como la coriorretinopatía serosa central. La angiografía con verde de indocianina permite la visualización de las venas coroideas bajo el epitelio pigmentario de la retina y el flujo sanguíneo coroideo. Han sido posibles nuevos conocimientos sobre un análisis estructural y funcional preciso de la coroides, gracias a los avances recientes en las imágenes de la retina basadas en las tecnologías de imágenes de profundidad mejorada (EDI) y tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT). La SS-OCT de longitud de onda larga permite obtener imágenes de la interfase coroidea y coroidea-esclerótica a mayor profundidad y cuantificar los perfiles de espesor coroideo a lo largo de una exploración de volumen, exponiendo así la morfología de los vasos coroideos intermedios y grandes. Así mismo, la angiografía OCT permite la evaluación del flujo sanguíneo en la coriocapilar y en la coroides

sin colorantes. Estas nuevas técnicas de imagen ayudan a mejorar el análisis morfológico y, por lo tanto, a entender mejor la fisiopatología y manejo de coriorretinopatía serosa central, así como a la detección de neovascularización coroidea oculta en tales casos. Si se revisan diferentes hallazgos de imagen de enfermedades coroideas se pueden utilizar como biomarcadores para predecir la enfermedad. <sup>22</sup>

## **Biomarcadores**

Un biomarcador se define como una característica que se mide objetivamente y se evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Los biomarcadores de enfermedades coroideas pueden identificarse en diversas modalidades de imagen que visualizan la coroides. Los biomarcadores son cada vez más importantes en la medicina, especialmente en el ámbito de la "medicina personalizada". Son valiosos para predecir el pronóstico y la selección del tratamiento. Además, pueden ser útiles para detectar respuestas terapéuticas. Así, los biomarcadores son herramientas fundamentales para la selección de pacientes adecuados para el tratamiento con determinados fármacos y para posibilitar una medicina personalizada, es decir, "brindar el tratamiento adecuado al paciente adecuado, en la dosis adecuada en el momento adecuado". <sup>22</sup>

## **Justificación.**

El pronóstico de la coriorretinopatía serosa central es enigmático y los estudios disponibles acerca de los biomarcadores tomográficos en esta entidad aún no esclarecen un panorama lógico o predecible en el curso de esta enfermedad que predomina en personas activas laboralmente, generando un impacto importante en la sociedad, es por ello que se decidió realizar éste protocolo de investigación.

## **Planteamiento del Problema.**

La coriorretinopatía serosa central es una enfermedad relativamente común en nuestro medio y a pesar que en la mayoría de los casos presenta una resolución espontánea con una agudeza visual adecuada dentro de los primeros 4 meses de evolución, en otras ocasiones puede dejar secuelas importantes. De ser posible predecir el curso de esta enfermedad mediante biomarcadores tomográficos, podríamos establecer actitudes preventivas que disminuyan las complicaciones que impactan directamente en la calidad de vida y economía de nuestra población.

## **Pregunta de Investigación.**

¿Cuáles son los biomarcadores en tomografía de coherencia óptica de alta resolución para predecir el curso de la coriorretinopatía serosa central?

## **Objetivos.**

### **General**

Describir los biomarcadores más útiles visibles por tomografía de coherencia óptica de alta resolución para predecir el comportamiento de la corioretinopatía serosa central.

### **Específicos**

1. Identificar los biomarcadores relacionados con la resolución de la corioretinopatía serosa central.
2. Identificar los biomarcadores relacionados con la recidiva de la corioretinopatía serosa central.
3. Identificar los biomarcadores relacionados con la no resolución de la corioretinopatía serosa central.
4. Medir los grosores coroideos presentados en pacientes con CSC.
5. Determinar el tiempo de resolución promedio de la CSC.

## **Hipótesis.**

Se encontrará una cantidad significativa de alteraciones anatómicas observables mediante tomografía de coherencia óptica de alta resolución que nos ayudaran a identificar biomarcadores que predicen el comportamiento positivo o negativo en la evolución de la CSC.

## **Material y métodos.**

### **Descripción del estudio**

Se trata de un estudio transversal, analítico, ambispectivo, donde se seleccionaron sujetos con diagnóstico de coriorretinopatía serosa central, se les realizó exploración oftalmológica completa con un seguimiento de 6 meses y se sometieron a estudio inicial y de control con tomografía de coherencia óptica de alta resolución. Se utilizó el equipo spectralis de Heidelberg activando el modo “EDI” ( Enhanced depth imaging ) que por sus siglas en inglés significa Imágenes de profundidad mejorada.

### **Criterios de Inclusión**

- Sujetos de cualquier sexo y edad con diagnóstico de coriorretinopatía serosa central por primera vez.
- Medios transparentes que permitan obtener una tomografía de coherencia óptica de alta resolución de adecuada calidad.
- Ausencia de otra comorbilidad oftalmológica.
- Contar con OCT inicial y de control.

### **Criterios de Exclusión**

- Pérdida de seguimiento.
- Comorbilidad oftalmológica diagnosticada durante el seguimiento.

## **Criterios de eliminación**

- Tomografía de coherencia óptica de baja calidad, que no cubra alguno de los campos o esté incompleta o tenga artefactos que no permitan identificar las alteraciones de interés.

## **Procedimientos**

Los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión y sean captados de forma ambispectiva, fueron informados para proceder a realizarles OCT y EDI- OCT como parte de su abordaje diagnóstico y terapéutico. En la primera consulta se realizó un interrogatorio dirigido para explorar sobre los antecedentes personales patológicos y oftalmológicos de importancia. Con especial énfasis en antecedentes oftalmológicos quirúrgicos, uso de esteroides, colirios, antecedente de vitrectomía o cirugía de catarata y antecedente de trauma ocular. Se realizó una exploración oftalmológica completa, que incluyó agudeza visual mejor corregida (AVMC), biomicroscopía con lámpara de hendidura, medición de PIO con tonómetro de Goldmann, gonioscopía y examinación de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica. Se realizó una tomografía de coherencia óptica de alta resolución (OCT-SD ) del ojo con diagnóstico de corioretinopatía serosa central activando el EDI-OCT.

## **Variables a estudiar en OCT - SD**

Como valor numérico expresado en micras, se registró el grosor macular central . En cada ojo evaluado mediante OCT-SD se identificaron los siguientes biomarcadores: puntos hiperreflécticos en capas externas, fotorreceptores elongados (Shaggy photoreceptors), puntos hiperreflécticos migrantes hacia capas internas, desprendimiento del EPR, disrupción de línea elipsoide, acumulación hiperrefléctica subretiniana y presencia de quistes foveales. Todas estas variables se consideran dicotómicas y fueron calificadas como presentes o ausentes.

### **Variables a estudiar en EDI-OCT**

Como valor numérico expresado en micras, se registró el grosor coroideo subfoveal, grosor coroideo yuxtafoveal nasal y grosor coroideo yuxtafoveal temporal.

Los datos obtenidos se registraron en una base de datos en el programa Microsoft Excel.

### **Análisis estadístico**

Se realizó el test de Kolmogorov–Smirnov para determinar la distribución normal de las variables de la muestra. El análisis de varianzas se realizó con comparación múltiple: prueba de la U de Mann-Whitney y prueba de prueba de rangos con signo de Wilcoxon . Se consideran resultados estadísticamente significativos cuando hay una  $p < 0.05$ . Se calculó la frecuencia e intervalos de confianza del 95% de cada alteración en la muestra. Se realizó un análisis de sensibilidad para identificar el punto de corte a partir del que se asocia más la presencia de los biomarcadores en la población. A las proporciones de las alteraciones anatómicas se compararon mediante Chi-cuadrado entre los grupos de: resolución, no resolución y recidiva. Se considera significativo a un valor de  $p$  menor a 0.05 . Cuando el valor de Chi-cuadrado tiene valor de  $p < 0.05$ , se hizo un análisis posterior con prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó en el software GraphPad Prism versión 5.01 (GraphPad Software Inc.).

## Cálculo de la muestra.

Se seleccionaron de manera ambispectiva a pacientes con CSC que cumplan con los criterios de inclusión en un periodo comprendido entre marzo del 2020 y agosto del 2021.

El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula:

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

En donde:

n = El tamaño de la muestra.

N = Tamaño de la población.

σ = Desviación estándar de la población que, generalmente, es un valor constante de 0.5.

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza al 95% que equivale a 1,96.

e = Límite aceptable de error muestral (0,05)

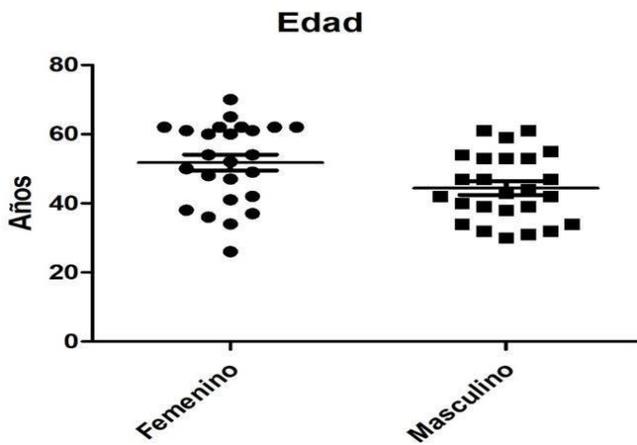
## Resultados

Se analizaron 50 ojos (25 ojos derechos y 25 ojos izquierdos) de 50 pacientes diferentes, de los cuales 25 son del sexo masculino y 25 del sexo femenino. La edad promedio de los pacientes con diagnóstico coriorretinopatía serosa central fue de 48 años.

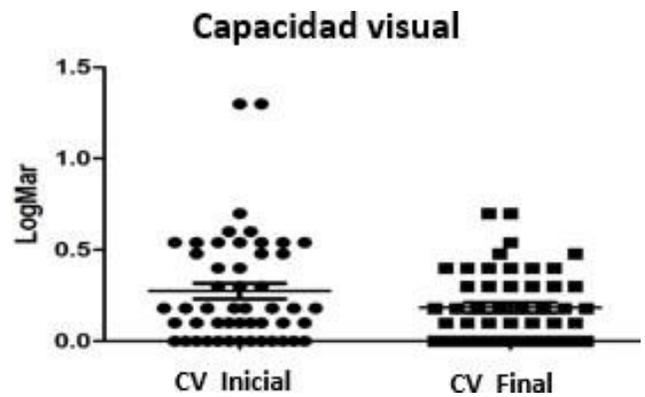
Durante el seguimiento de 6 meses, 24% de pacientes persistieron con líquido subretiniano, mientras que el 76% de pacientes presentaron resolución del líquido subretiniano con un promedio de evolución 16.2 semanas. 66% de pacientes presentaron CV final de 20/20 a 20/30 (logMar 0-0.18) , 28% de pacientes tuvieron una CV final de 20/40 a 20/60 (logMar 0.3-0.48) y 6% resultaron con CV final 20/70 a 20/120 (logMar 0.54-0.8). Ningún paciente presentó capacidad visual logMar de 0.88 (20/150) o peor. Se midió el grosor macular central mediante tomografía de coherencia óptica, resultando un promedio de 375.26 micras. Se midieron los grosores coroideos mediante EDI-OCT; el grosor coroideo subfoveal central dio un promedio de 439.82 micras, el grosor coroideo yuxtafoveal nasal resultó con un promedio de 392.1 micras, mientras que el grosor yuxtafoveal temporal midió en promedio 385.6 micras.

Categoría	Valor
Distribución de pacientes por sexo	50%F 50% M
Edad promedio	48
Resolvieron	76%
No resolvieron	24%
CV final 20/20 a 20/30 (LogMar 0-0.18)	66%
CV final 20/40 a 20/60 (LogMar 0.3-0.48)	28%
CV final 20/70 a 20/120 (LogMar 0.54-0.8)	6%
Promedio de grosor coroideo subfoveal central en micras.	439.82
Promedio de grosor coroideo vuxtafoveal nasal en micras.	392.1
Promedio de grosor coroideo vuxtafoveal temporal en micras.	385.6
Promedio de grosor macular central en micras	375.26

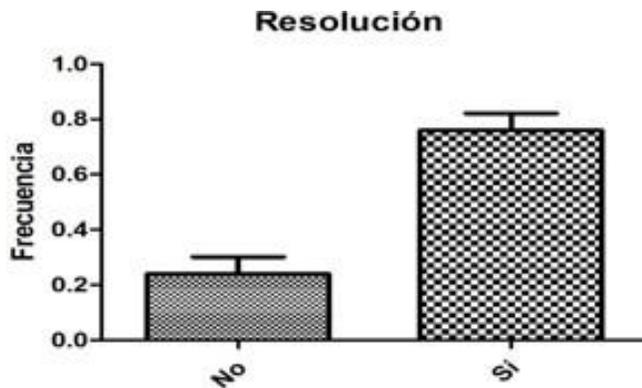
Tabla 1. Resumen de resultados



Gráfica 1. Distribución de la edad.



Gráfica 2. Capacidad visual inicial y final.



Gráfica 3. Porcentajes de resolución.



Gráfica 2. Tiempo de resolución por grupos.

A continuación, se presentan los biomarcadores observados mediante tomografía de coherencia óptica de alta resolución ordenados de forma descendente y ejemplificados con una imagen. En el interior de la imagen se adjunta el porcentaje de pacientes que presentaron dicho biomarcador.

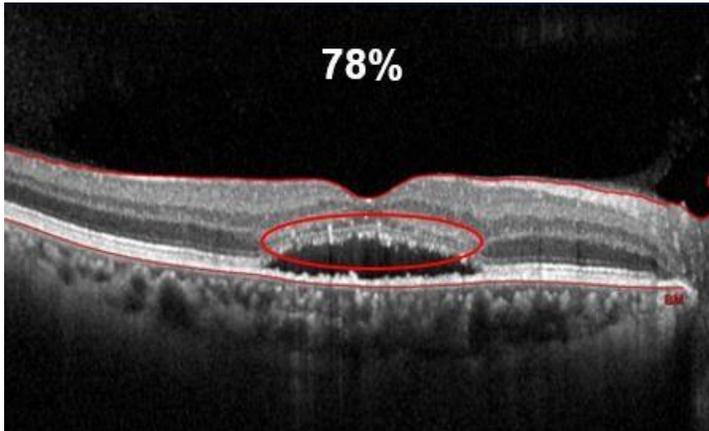


Imagen 1. Puntos hiperreflécticos en capas externas.

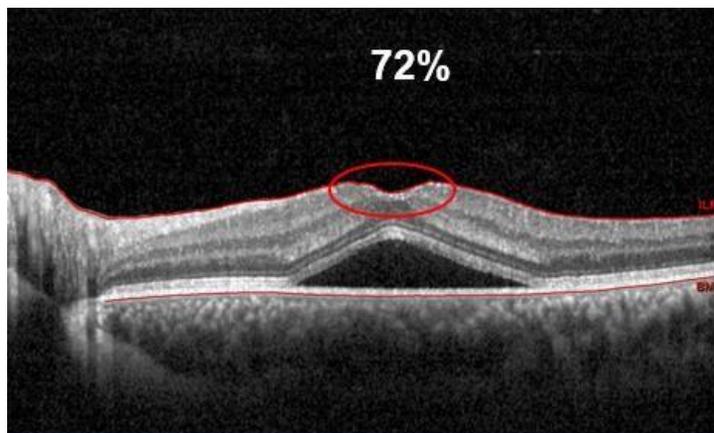


Imagen 2. Puntos hiperreflécticos migrantes en capas internas.

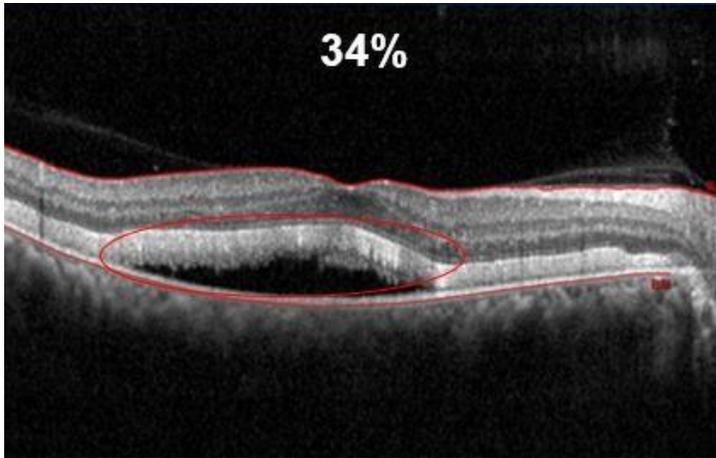


Imagen 3. Fotorreceptores elongados.

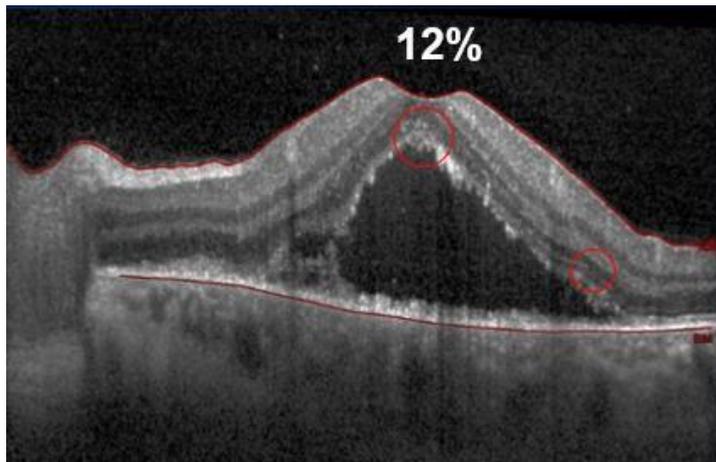


Imagen 4. Disrupción de línea elipsoide.

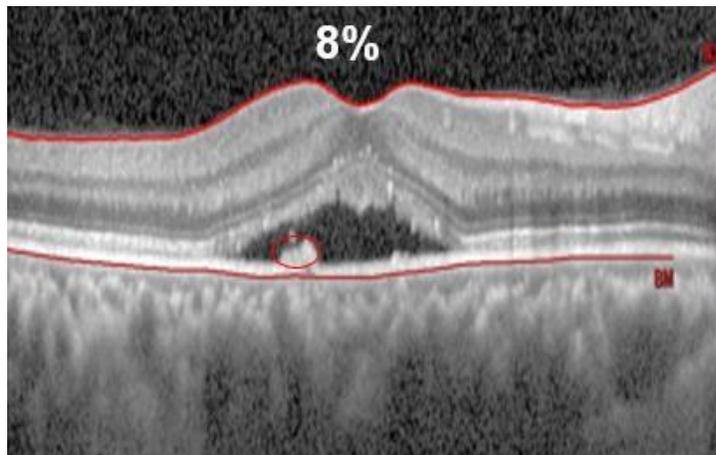


Imagen 5. Acumulación hiperrefléctica subretiniana.

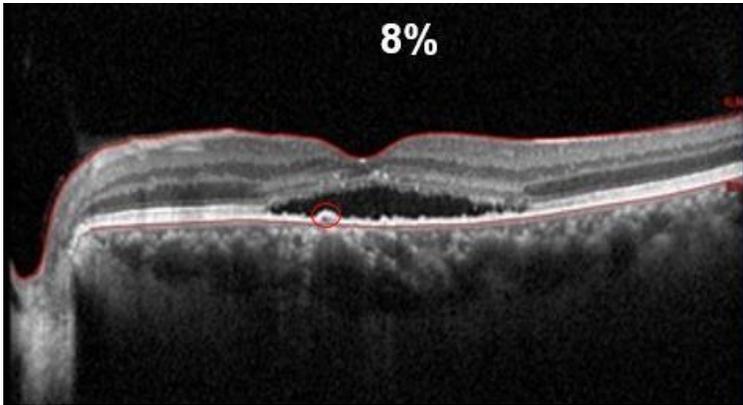


Imagen 6. Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina.

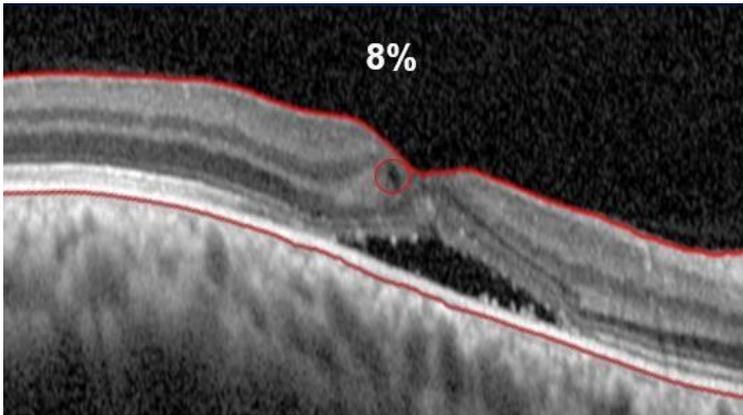


Imagen 7. Quiste subfoveal.

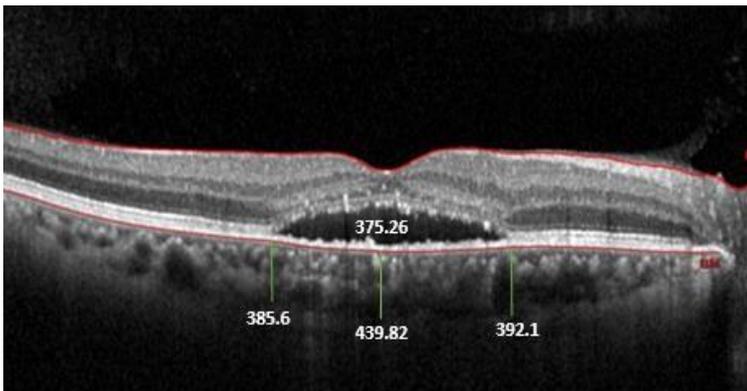


Imagen 8. Grosor coroideo promedio de la muestra, medido mediante EDI- OCT.

## Resultados estadísticamente significativos.

Se analizó la asociación entre 2 variables cualitativas que eran la presencia o ausencia de un biomarcador comparado con la resolución ,no resolución y recidiva del líquido subretiniano con 2 pruebas estadísticas: Chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher\*. La presencia de puntos hiperreflécticos en capas externas predicen tanto resolución ( $p < 0.0001$ ,  $p^* = 0.0113$ ), como recidiva de líquido subretiniano ( $p < 0.0001$ ,  $p^* < 0.0001$ ). Los puntos hiperreflécticos migrantes en capas internas predicen resolución ( $p = 0.0051$ ,  $p^* = 0.0129$ ). La disrupción de la zona elipsoide ( $p < 0.0001$ ,  $p^* < 0.0001$ ) y la acumulación hiperrefléctica subretiniana predicen no resolución es decir persistencia de líquido subretiniano ( $p = 0.0147$ ,  $p^* = 0.0363$ ).

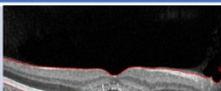
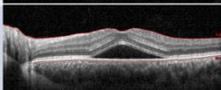
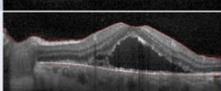
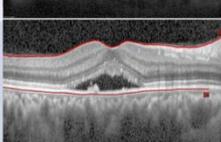
Biomarcador		Predice	Valor de p	Valor de p*
Puntos hiperreflécticos en capas externas		Resolución	$p < 0.0001$	$p^* = 0.0113$
Puntos hiperreflécticos en capas externas		Recidiva	$p < 0.0001$	$p^* < 0.0001$
Puntos hiperreflécticos migrantes en capas internas		Resolución	$p = 0.0051$	$p^* = 0.0129$
Disrupción de zona elipsoide		No resolución	$p < 0.0001$	$p^* < 0.0001$
Acumulación hiperrefléctica subretiniana		No resolución	$p = 0.0147$	$p^* = 0.0363$

Tabla 2. Biomarcadores estadísticamente significativos.

## Discusión

En ocasiones en EDI-OCT se puede observar que la capa coroidea interna muestra adelgazamiento en el área afectada debido a la atrofia primaria de la coriocapilar o debido a la compresión de los vasos coroideos externos dilatados.<sup>23</sup> La dilatación de los vasos coroideos externos se observa en los ojos con CSC, así como en otras entidades del espectro paquicoroideo.<sup>24</sup> La dilatación vascular puede ser focal o difusa con afección diferencial de varias capas vasculares coroideas.<sup>25</sup> Estudios recientes mostraron áreas hiperreflécticas anormales a nivel de la membrana de Bruch y el complejo coriocapilar, que se correlacionaron con áreas hipofluorescentes anormales detectadas en la angiografía con verde de indocianina en la fase tardía.<sup>26</sup> Los hallazgos coroideos adicionales observados en la CSC activa incluyen puntos hiperreflécticos en la coroides interna e hiperreflectividad de la pared de los vasos dilatados, lo que sugiere cambios cualitativos en la coroides.<sup>27-28</sup> En este estudio, la frecuencia de presentación de puntos hiperreflécticos en la coroides interna fue evaluada y no presentó relevancia estadística. En OCT de dominio espectral (SD-OCT), el signo de doble capa definido como EPR separado de la membrana de Bruch subyacente intacta con contenido hiporrefléctico, se ha descrito en CSC crónica y es predictiva de vascularización coroidea tipo 1. Las imágenes SD-OCT pueden mostrar irregularidades en el epitelio pigmentario de la retina, lo que sugiere atrofia del EPR debido a un desprendimiento de la retina neurosensorial prolongado por persistencia de líquido subretiniano.<sup>23</sup> En nuestro estudio se buscaron irregularidades en el EPR y el signo de la doble capa, pero su frecuencia de aparición fue mínima y no presentaron relevancia en el comportamiento de la CSC. A veces, puede observarse un tejido puente que se extiende desde las capas retinianas externas hasta el EPR, lo que puede explicar patrones de fuga reproducibles en FAG.<sup>29</sup>

La aparición de puntos hiperreflécticos se ha asociado con la remodelación de las estructuras coriorretinianas.<sup>34</sup> Este estudio concuerda con ello, agregando que la localización de estos puntos es útil para predecir el curso de la enfermedad pero ¿por qué los puntos hiperreflécticos en capas externas predicen resolución y recidiva del líquido subretiniano mientras que si estos puntos migran hacia capas internas predicen solo resolución?

El origen de estos puntos hiperreflécticos no está claro, pero podrían ser el desprendimiento de segmentos externos de fotorreceptores, microglia, macrófagos fibrina o lípidos. Como ya se mencionó, su aparición se ha relacionado con remodelación coriorretiniana y el hecho que estos puntos puedan migrar de capas externas a capas internas, nos hace inferir que existe un cambio remodelativo más importante donde estos puntos se alejan del sitio de afectación principal o de donde aparecieron.

Pertl y colaboradores mostraron que en ojos con CSC, cambios en el volumen y grosor coroideo están relacionados con cambios en el líquido subretiniano, los ojos con un volumen coroideo basal más alto evolucionaron mejor a la reducción del líquido subretiniano.<sup>30</sup>

Gupta V, Gupta P, Dogra MR, et al; realizaron un estudio en el que el 85% de los ojos con CSC, encontraron epitelio pigmentario retiniano irregular con patrones en SD-OCT que se asemejan a "panal de abejas" correspondientes a los sitios de fuga de fluoresceína en FAG. Además, el 54,5% de los ojos con patrón de "panal de abejas" mostraron una brecha en el epitelio pigmentario de la retina en C-scan transversal. La resolución de la presencia líquido subretiniano se atribuyó a la disminución del derrame de líquido por la vasculatura coroidea y reparación de la micro ruptura del EPR.<sup>31</sup>

Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, et al., realizaron un estudio utilizando EDI-OCT evaluando el índice vascular coroideo, definido como la relación entre el área estromal y el área coroidea total en la exploración de una línea subfoveal con escaneos de volumen. Se utiliza para estudiar cambios vasculares en la coroides en distintas enfermedades y diversos estadios. El IVC proporciona una comparación con el gold-standar, es decir, histopatología. Informes anteriores muestran un IVC significativamente mayor en ojos con CSC en comparación con sus ojos contralaterales. Además, los ojos con CSC activa parecen tener un IVC más alto en comparación con los ojos con CSC resuelta. Esto sugiere que el IVC se puede utilizar como marcador de actividad de la enfermedad.<sup>32</sup>

El espectro paquicoroideo sigue siendo difícil de comprender. Se caracteriza por la presencia de paquivasos, que consisten en una dilatación anómala de los vasos de la capa de Haller de la coroides, que comprimen la capa de Sattler y coriocapilar suprayacentes, dicha compresión crónica genera isquemia a este nivel que origina cambios estructurales. Entonces, ¿es válido medir el grosor cororoideo como factor predictor de coriorretinopatía serosa central? Es difícil dar una cifra, pues hay muchas variables, principalmente étnicas, inter-observacionales y cambios en el dinamismo cororoideo que pueden intervenir en dicho grosor, sin embargo se ha documentado que los pacientes con coriorretinopatía serosa central presentan grosores cororoideos que rondan las 271.18-432.32 micras.<sup>33</sup> En este estudio se obtuvieron valores de 280.98-439.82 micras, siendo muy similares a otros estudios reportados sin embargo se piensa que los cambios cororoideos más importantes relacionados a coroidopatía serosa central son cualitativos y no cuantitativos.

La presencia de líquido subretiniano es uno de los rasgos característicos de CSC. En CSC aguda, el líquido subretiniano aparece como un área hiporrefléctica entre la retina neurosensorial y el EPR. Se sugiere secuenciar imágenes de OCT al menos mensualmente para evaluar la evolución de esta patología comparando el nivel de líquido subretiniano. Tal vez, los próximos estudios intenten explicar mejor el comportamiento y fisiopatología de la coriorretinopatía serosa central y muchas de las incógnitas del espectro paquicoroideo mediante estudios dinámicos que puedan medir los cambios en la coroides de una manera activa.

## **Conclusiones**

En tomografía de coherencia óptica de alta resolución para evaluar coroidopatía serosa central aguda, la presencia de puntos hiperreflécticos en capas externas, es un biomarcador que predice resolución del líquido subretiniano y a la vez recidiva del mismo, mientras que la presencia de puntos hiperreflécticos migrantes en capas internas es un biomarcador positivo que predice resolución. Por otro lado, la acumulación hiperrefléctica subretiniana y la disrupción de la zona elipsoide predicen no resolución del líquido subretiniano, por tanto, son biomarcadores negativos en la evolución de la enfermedad.

## **Apéndice**

### **Aspectos éticos**

Este protocolo se basa en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y declaraciones de la International Conference of Harmonization.

### **Aspectos de bioseguridad**

La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente, define como residuos peligrosos a todos aquellos residuos que, por sus características corrosivas, reactivas, explosivas, tóxicas, inflamables y biológico-infecciosas representan un peligro para el equilibrio ecológico o el ambiente; los residuos que se deriven serán manejados en términos de la propia ley, su reglamento y normas oficiales mexicanas que expida la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, previa opinión de diversas dependencias que tengan alguna injerencia en la materia correspondiéndole a la citada SEMARNAT su regulación y control. Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) serán manejados de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-087ECOL-SSA1-2002.

Los procedimientos médicos y paraclínicos del presente estudio se llevarán bajo las medidas estándares de lavado de manos, limpieza y desinfección del material utilizado. En este estudio no se manejan materiales, muestras de órganos o tejidos humanos que requieran disposición especial.

### **Recursos Financieros y de factibilidad**

Los instrumentos para la evaluación oftalmológica y consumibles relacionados serán aportados por la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz en el contexto de la consulta oftalmológica de especialidad contratada por el paciente. El costo de los estudios es cubierto por el paciente debido a que es parte de su atención médica.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Mes</i>	<i>Actividades</i>
<i>Marzo 2020 - mayo 2020.</i>	Diseño de protocolo de investigación. Sometimiento ante los comités de investigación, bioética y bioseguridad.
<i>Junio 2020 – septiembre 2021</i>	Toma de muestras. Análisis de resultados y redacción. Discusión de resultados.
<i>Octubre 2021 -febrero 2022</i>	Conclusiones. Correcciones.

## Bibliografía.

1. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. *Review and update of central serous chorioretinopathy*. Curr Opin Ophthalmol 2011; 22: 166-73.
2. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. *The incidencie of central serous chorioretinopathy in Olmsted County Minnesota 1980-2002*. Ophthalmology 2008; 115: 169-73.
3. Ross A, Ross AH, Mohamed Q. *Review and update of central serous chorioretinopathy*. Curr Opin Ophthalmol 2011; 22: 166-73.
4. Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, et al. *Central serous chorioretinopathy inendogenous hypercortisolism*. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1229-33.
5. Spraul CW, Lang GE, Lang GK. *Central serous chorioretinopathy in systemictherapy with corticosteroids*. Ophthalmologe 1997; 94: 392-6.
6. Conrad R, Geiser F, Kleiman A, Zur B, Karpawitz-Godt A. *Temperament and character personality profile and illness-related stress in central serous chorioretinopahty*. The 2014 scientific world journal, 2014 feb; 1-7.
7. Chumbley LC, Frank RN. *Central serous retinopathy and pregnancy*. Am J Ophthalmol 1974; 77:158 –60.
8. Matsuo T, Nakayama T, Koyama T, Matsuo N. *Multifocal pigment epithelial damages with serous retinal detachment in systemic lupus erythematosus*. Ophthalmologica 1987; 195: 97-102.
9. Gass JD, Slamovits TL, Fuller DG, et al. *Posterior chorioretinopathy andretinal detachment after organ transplantation*. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1717-22.
10. Chaine G, Haouat M, Menard-Molcard C. *Central serous chorioretinopathy and systemic steroid therapy*. J Fr Ophthalmol 2001; 24: 139-46.
11. Mansuetta CC, Mason JO 3rd, Swanner J, et al. *An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease*. Am J Ophthalmol. 2004;137(6):1096-100.
12. Tittl MK, Spaide RF. *Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy*. Am J Ophthalmol 1999; 128: 63-8
13. Warrow DJ, Hoang QV, Freund B. *Pachychoroid pigment epitheliopathy*. Retina 2013; 33: 1659-72.

14. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. *Pachychoroid: an inherited condition?* Retina 2015; 35: 10-6
15. Haimovici R, Gragoudas ES, Duker JS, et al. *Central serous chorioretinopathy associated with inhaled or intranasal corticosteroids.* Ophthalmology 1997; 104:1653–60.
16. Daruich A, et al. *Central Serous Chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis.* Progress in Retinal and Eye Research 2015: 1-37.
17. Bujarborua D, Chatterjee S, Choudhury A, Bori G, Sarma AK. *Fluorescein angiographic features of asymptomatic eyes in central Serous chorioretinopathy.* Retina 2005; 25: 422-9.
18. Spaide RF, Curcio CA. *Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model.* Retina 2011; 31 (8): 1609-19.
19. Song IS, Shin YU, Lee BR. *Time-periodic characteristics in the morphology of idiopathic central serous chorioretinopathy evaluated by volume scan using spectral-domain optical coherence tomography.* Am J Ophthalmol 2012; 154: 366-75.
20. Piccolino FC, De La Longrais RR, Manea M, Cicinelli S. *Posterior Cystoid Retinal Degeneration in Central Serous Chorioretinopathy.* Retina 2008 Jul/Aug; 28 (7): 1008-12.
21. Yamashita T, Shirasawa M, Arimura N, Terasaki H, Sakamoto T. *Repeatability and reproducibility of subfoveal choroidal thickness in normal eyes of Japanese using different SD-OCT devices.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53: 1102-7.
22. Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P, Gemmy Cheung CM, Gupta V. *Choroidal biomarkers.* Indian Journal of Ophthalmology. 2018 66(12):1716-1726.
23. Yang L, Jonas JB, Wei W. *Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:4659–65.
24. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. *En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography.* Retina. 2016;36:499–516.

25. Lee WJ, Lee JW, Park SH, Lee BR. *En face choroidal vascular feature imaging in acute and chronic central serous chorioretinopathy using swept source optical coherence tomography*. Br J Ophthalmol. 2017;101:580–6.
26. Shinojima A, Fujita K, Mori R, Kawamura A, Yuzawa M, Yasukawa T, et al. *Investigation of the etiology of central serous chorioretinopathy using en-face optical coherence tomography and indocyanine green angiography*. Ophthalmologica. 2016;236:100–7.
27. Imamura Y, Fujiwara T, Spaide RF. *Fundus autofluorescence and visual acuity in central serous chorioretinopathy*. Ophthalmology. 2011;118:700–5.
28. Dirani A, Matet A, Daruich AB, Parvin P, Elalouf M, Ambresin A, et al. *Risk factors and choroidal changes in patients with unilateral versus bilateral chronic active CSCR*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;37:56.
29. Shukla D, Aiello LP, Kolluru C, Baddela S, Jager RD, Kim R, et al. *Relation of optical coherence tomography and unusual angiographic leakage patterns in central serous chorioretinopathy*. Eye Lond 2008;22:592–6.
30. Pertl L, Haas A, Hausberger S, et al. *Change of choroidal volume in untreated central serous chorioretinopathy*. Retina 2017; 37: 1792–1796.
31. Gupta V, Gupta P, Dogra MR, et al. *Spontaneous closure of retinal pigment epithelium microrip in the natural course of central serous chorioretinopathy*. Eye 2010; 24: 595–599.
32. Agrawal R, Chhablani J, Tan KA, et al. *Choroidal vascularity index in central serous chorioretinopathy*. Retina 2016; 36: 1646–1651.
33. González S, González A et. al *Determinación del espesor coroideo macular mediante tomografía de dominio espectral Enhanced Depth Imaging (EDI) en coriorretinopatía central serosa aguda*. Archivos de la sociedad Canaria de Oftalmología 2014; 25:63-68.
34. Hanumunthadu D, Matet A, et al. *Evaluation of hyperreflective dots in acute and chronic central serous chorioretinopathy*. Indian J Ophthalmol 2019 67(11): 1850–1854.