



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Artículo original

Tratamiento de coriorretinopatía serosa central crónica mediante terapia fotodinámica de baja fluencia[☆]

R. Alcubierre*, L. Arias, D. Lorenzo, O. Pujol y M. Rubio

Sección de Retina, Departamento de Oftalmología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet De Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2011

Aceptado el 3 de junio de 2011

On-line el 14 de setiembre de 2011

Palabras clave:

Coriorretinopatía serosa central

Terapia fotodinámica

Fluido subretiniano

Tomografía de coherencia óptica

Baja fluencia

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la seguridad y la eficacia en términos de agudeza visual (AV) y morfología macular mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de la aplicación de terapia fotodinámica de baja fluencia (LFPDT) con verteporfina en pacientes afectados de coriorretinopatía serosa central crónica (CCSC).

Método: Análisis retrospectivo e intervencionista de casos consecutivos, no aleatorizados. Se siguieron un total de 16 ojos de 15 pacientes afectados de CCSC tratados con LFPDT. Se evaluaron mejor agudeza visual corregida (MAVC) mediante escala de optotipos ETDRS y grosor foveal central (CFT) en OCT como indicadores de resultados.

Resultados: El seguimiento medio fue de 10,8 meses. La MAVC media mejoró de 58,125 a 68,68 letras ETDRS, y el CFT se redujo de 280,5 a 172,18 micras, con desaparición del fluido subretiniano en 14 de los casos (87,5%), en 2 de ellos tras una segunda aplicación de LFPDT. No se registraron complicaciones asociadas al tratamiento.

Conclusiones: LFPDT con verteporfina puede ser útil en CCSC para estabilizar o mejorar MAVC y reabsorber el fluido subretiniano y reducir el CFT. Se requieren estudios aleatorizados con seguimiento más prolongado para confirmar el papel de este tratamiento y optimizar los parámetros que permitan mayor eficacia y seguridad en su aplicación en pacientes afectados de CCSC.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy

A B S T R A C T

Objective: To evaluate safety and efficacy of low-fluence photodynamic therapy (LFPDT) with verteporfin in patients affected with chronic central serous chorioretinopathy (CCSC), in terms of visual acuity (VA) and macular morphology measured with optical coherence tomography (OCT).

Methods: A retrospective, non-randomized and interventionist analysis was performed on 16 eyes in 15 patients with CCSC treated with LFPDT. Best corrected visual acuity (BCVA)

Keywords:

Central serous chorioretinopathy

Photodynamic therapy

Subretinal fluid

Optical coherence tomography

Low-fluence

[☆] Presentado parcialmente como comunicación libre en el 84 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (Santander, 23 al 26 de septiembre 2009).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alcubierre82@gmail.com (R. Alcubierre).

0365-6691/\$ - see front matter © 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.oftal.2011.06.012

with ETDRS optotypes and central foveal thickness (CFT) in OCT were evaluated as outcome measures.

Results: The mean follow-up was 10.8 months. The mean BCVA improved from 58.12 to 68.68 ETDRS letters, and CFT decreased from 280.5 to 172.18 microns, with subretinal fluid resolution in 14 eyes (87.5%), two of them after a second LFPDT. No complications related to treatment were recorded.

Conclusions: LFPDT with verteporfin can be useful in CCSC to stabilise or improve BCVA, reabsorb subretinal fluid and reduce CFT. Randomised studies with a longer follow-up are required to assure the role of this treatment and to optimise parameters for higher efficacy and safety in CCSC patients.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La coriorretinopatía serosa central idiopática consiste en una alteración caracterizada por la acumulación de fluido transparente en el polo posterior del fundus¹. Existe una variante crónica de la misma, también denominada epitelopatía pigmentaria difusa de la retina, en la que se identifica una alteración difusa de la pigmentación del EPR asociada con la presencia crónica de fluido subretiniano (FSR)². A pesar de que la CSC suele ser una enfermedad autolimitada y con buen pronóstico visual, los casos en los que se presentan características de cronicidad suelen asociar una importante afectación visual a largo plazo^{3,4}.

El origen de la enfermedad sigue sin aclararse, habiendo demostrado los hallazgos obtenidos mediante angiografía fluoresceínica (FA) y con verde de indocianina la presencia de puntos de fuga a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) asociada con una hiperpermeabilidad vascular coroidea^{5,6}. El aumento de presión hidrostática coroidea sería la causante de la alteración de la barrera del EPR y la salida de fluido al espacio subretiniano.

Se han planteado diversas modalidades de tratamiento para intentar disminuir el grado de afectación visual en estos pacientes, siendo controvertida la eficacia de la fotocoagulación con láser argón sobre los puntos de fuga. Esta técnica ha demostrado acelerar la reabsorción del FSR⁷⁻⁹, pero no ha evidenciado mejorar la visión a largo plazo ni disminuir el número de recurrencias, sin olvidar las complicaciones reconocidas asociadas a su aplicación, como la fotocoagulación inadvertida de la fovea, la inducción de neovascularización coroidea (CNV) o el agrandamiento progresivo del área de atrofia de EPR causada por el láser^{7,10,11}.

En los últimos años, y apoyándose en la premisa de reducir el flujo vascular en una capa coriocapilar hiperpermeable, numerosos trabajos han descrito beneficios en el tratamiento mediante terapia fotodinámica (PDT) con verteporfina, para la consecución de una recuperación anatómica y funcional en casos de CCSC¹²⁻¹⁹. La aplicación de PDT a dosis estándar establecidas para CNV (según criterios del grupo de estudio TAP de 1999)²⁰, si bien ha logrado resultados prometedores, no está exenta de complicaciones, destacando la aparición de CNV, isquemia coroidea severa y atrofia del EPR²¹⁻²⁴. Con el objetivo de minimizar el riesgo de aparición de las mismas, los siguientes pasos han ido encaminados a modificar los parámetros habituales de la PDT. Así, se ha planteado la reduc-

ción de dosis de verteporfina²⁵⁻²⁷, y se presenta en este trabajo la aplicación de LFPDT. Ésta consiste en una modificación de los parámetros habituales, utilizando una fluencia de 25 J/cm² e intensidad de 300 mW/cm². Ésto supone una reducción del 50% de la dosis de luz láser aplicada a la retina, tratando así de minimizar los efectos indeseables sobre la retina sana.

Sujetos, material y métodos

Se presenta un análisis retrospectivo, intervencionista, de casos consecutivos no aleatorizados de 16 ojos de 15 pacientes diagnosticados de coriorretinopatía serosa central crónica entre los años 2007 y 2009 en el Hospital Universitario de Bellvitge.

Criterios de inclusión:

- 1) Diagnóstico mediante exploración oftalmológica confirmada mediante FA y OCT
- 2) Clínica prolongada durante al menos 5 meses
- 3) Edad mayor de 18 años
- 4) Ausencia de mejoría espontánea o inducida por tratamiento empírico
- 5) Obtención de consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- 1) Tratamiento previo con fotocoagulación láser
- 2) Insuficiencia hepática, alergia conocida a fluoresceína u otras condiciones que contraindicaran PDT

Previo al tratamiento se llevó a cabo exploración oftalmológica completa, incluyendo medición de mejor agudeza visual corregida (MAVC) mediante optotipos ETDRS a 4 metros, FA y OCT. El seguimiento se realizó evaluando MAVC y OCT (figs. 1 y 2). Al tratarse de un estudio retrospectivo se han agrupado los resultados de un primer control, realizado entre los 3-6 meses de la aplicación de PDT y un segundo entre 9 - 12 meses pos-tratamiento. Los pacientes fueron tratados mediante LFPDT con verteporfina aplicando el láser centrado en fovea, al presentar todos los casos FSR de localización subfoveal, con puntos de fuga múltiples, variando el tamaño del spot para lograr actuar sobre los mismos en una sola sesión, siempre respetando 1 diámetro de disco de distancia al nervio óptico (fig. 3). Se siguió el protocolo habitual modificando los parámetros de fluencia e intensidad al 50%, como se describe en la tabla 1.

Los resultados analizados fueron MAVC, CFT, número de sesiones de LFPDT y complicaciones. Se evaluaron MAVC y

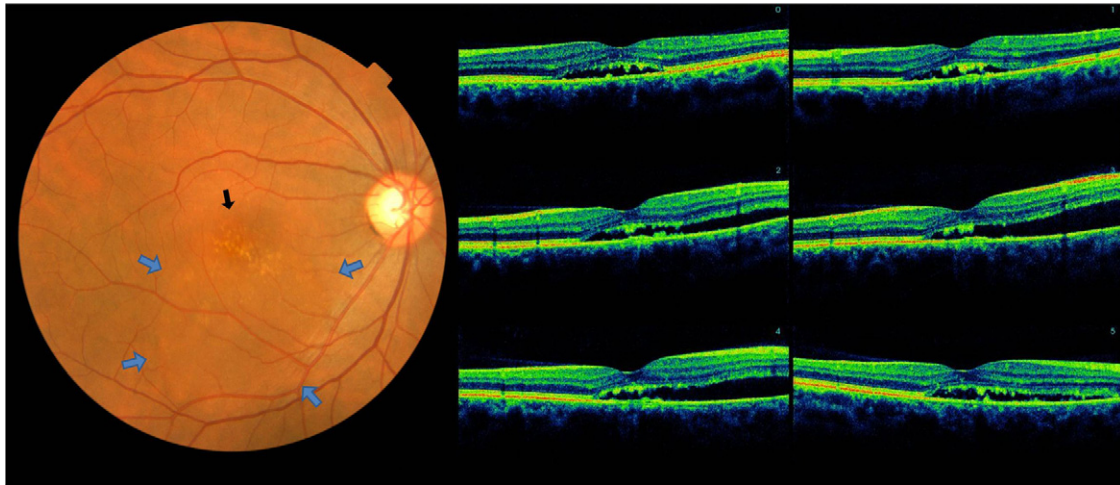


Fig. 1 – Caso 1: Mujer de 51 años con CSCC de 15 meses de evolución. AV inicial de 70 letras. Retinografía y OCT previas al tratamiento. Se aprecian FSR inferior a mácula (flechas azules) y depósitos pigmentados amarillentos subfoveales (flecha negra).

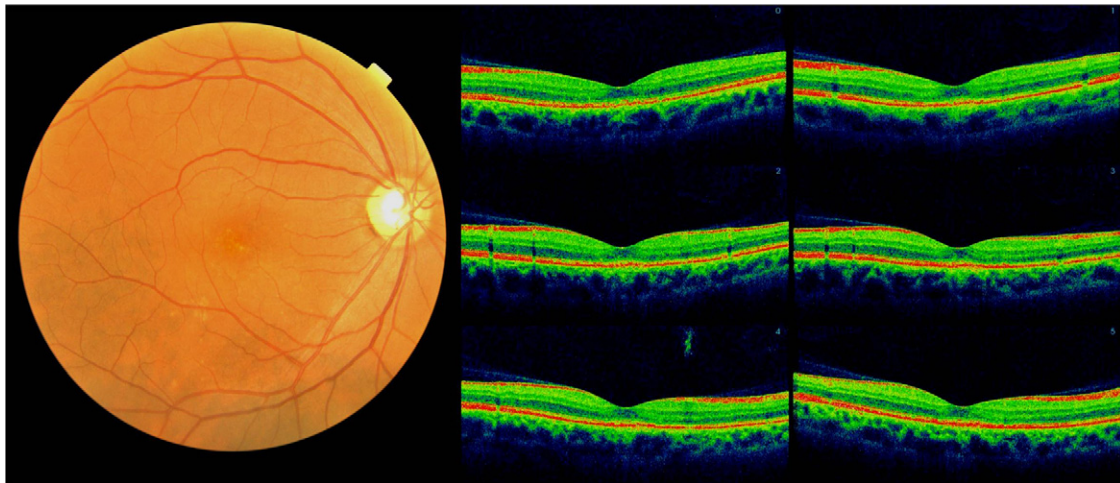


Fig. 2 – Caso 1: Retinografía y OCT a los 12 meses del tratamiento. Se aprecia reabsorción completa del FSR con persistencia de depósitos subfoveales. AV final de 85 letras.

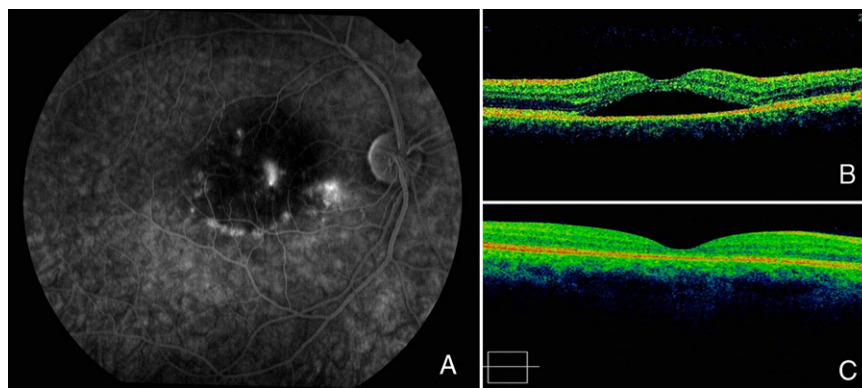


Fig. 3 – Caso 2: Varón de 41 años, CCSC de 5 años de evolución y AV de 62 letras. A) AGF inicial: múltiples puntos de fuga. B) OCT pretratamiento: desprendimiento neurosensorial de la retina central. C) OCT a los 12 meses: resolución del desprendimiento neurosensorial. AV final de 70 letras.

Tabla 1 – Parámetros utilizados para la aplicación de TFD de baja fluencia. QUAD: lente cuadrada

Dosis verteporfina	6 mg/m ²
Tiempo de infusión	10 minutos
Aplicación láser	15 minutos después de inicio infusión
Lente	QUAD
Fluencia	25 J/cm ²
Intensidad	300 mW/cm ²
Tiempo de aplicación	83 seg
Spot medio	4.285 micras (3.500–6.000 micras)
Área de aplicación	Mácula centrada en fóvea, respetando distancia 1 DD a NO

cambios en CFT antes y después de LFPDT mediante test de t de Student para datos apareados.

Resultados

Se incluyen datos de 16 ojos de 15 pacientes, de los cuales once eran varones y cuatro mujeres. La media de edad en el momento del diagnóstico era 51,06 años (rango 38–66 años, DE 7,88). La duración media de la enfermedad fue de 26,8 meses (rango 5–72 meses, DE 21,09). El tiempo de seguimiento medio fue de 10,8 meses (rango 6–12 meses, DE 2,48). Presentaban afectación unilateral 11 de los casos y bilateral 4, todos ellos varones. De entre los 4 casos que presentaban clínica bilateral, en dos de los casos se indicó conducta expectante en el ojo con mejor agudeza visual, y en otro de ellos se incluye solo un ojo al haber sido tratado el ojo adelfo previamente con PDT a dosis estándar. En cuatro de los casos se objetivó persistencia de FSR tras el primer tratamiento, realizándose una segunda aplicación de LFPDT con mejoría completa en 2 de ellos.

La MAVC media previa al tratamiento fue de 58,12 letras ETDRS (rango 18–75 letras, DE 19,86), variando a 63,64 letras en el primer control (3-6 meses) y a 68,68 (rango 18–85, DE 18,83) en el segundo control (9-12 meses), mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$; test t de Student) respecto a la inicial. El CFT medio fue de 280,5 micras (DE 92,70) pretratamiento, 203,91 en el primer control y de 172,18 (DE

36,82) al concluir el seguimiento ($p < 0,01$; test t de Student) (Fig. 4).

La variación media de la MAVC fue de +2 líneas ETDRS, siendo de +3 o más líneas en tres ojos (18,75%), y de +1/+2 líneas en 7 (43,75%), permaneciendo seis de los ojos (37,5%) sin variaciones respecto a su MAVC previa. En ninguno de los casos se produjo una pérdida de AV respecto a la previa. No se apreciaron otras complicaciones secundarias en el seguimiento posterior.

Discusión

Múltiples trabajos avalan la aplicación de PDT para el tratamiento de la CSC, principalmente en su variante crónica, aunque también existen grupos que han ensayado su utilidad en la CSC en fase aguda, como los presentados por Chan et al²⁸ y Zhao et al²⁹, que plantean la aplicación de PDT en CSC en fase aguda aplicando dosis reducidas de verteporfina (3 mg/m² en el primer caso y buscando la menor dosis efectiva en el segundo). Entre los estudios que defienden el beneficio en CCSC, Yannuzzi et al¹³ tratan 20 ojos y exponen una reaplicación del desprendimiento seroso en 12 de ellos, con mejoría visual en 6 y estabilidad en los 14 restantes, con un seguimiento medio de 6,8 meses. Berthout et al¹⁵ tratan 31 ojos (23 en fase crónica) logrando reaplicación en un 90,32% de los casos, recurrencias en el 12,9% y una MAVC estable en los casos que no sufrieron recurrencias (seguimiento medio de 8 meses). Ruiz-Moreno et al¹² realizan un estudio multicéntrico incluyendo 82 ojos, con 12 meses de seguimiento medio, describiendo reabsorción del fluido en todos los casos y una mejoría de MAVC media (logMAR) de 0,53 a 0,37.

La presencia de eventuales complicaciones secundarias al tratamiento ha llevado a la búsqueda de unos parámetros que consigan mantener la efectividad del mismo minimizando la dosis del fotosensibilizador, variando los tiempos de infusión o, como en nuestro trabajo, aplicando parámetros de baja fluencia. Este principio se fundamenta en la constatación de que el índice de fluencia (fluence rate) de luz aplicada es un importante modulador de la oxigenación del tejido y del resultado del tratamiento³⁰, pudiendo conseguirse

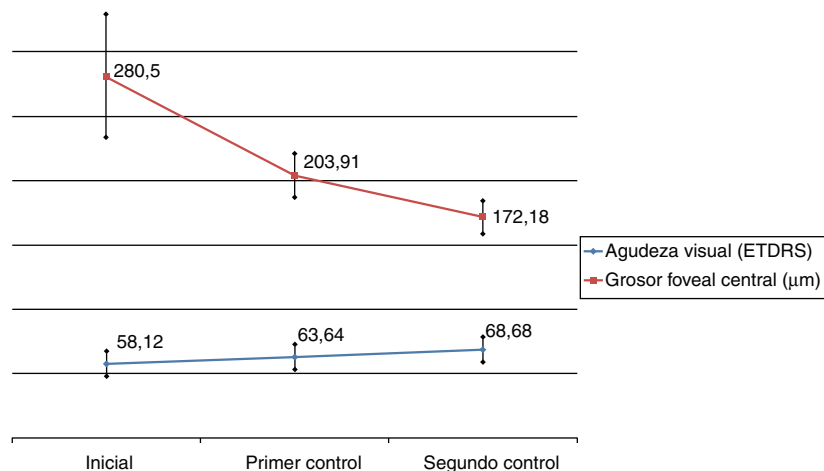


Fig. 4 – Evolución de agudeza visual (ETDRS) y CFT (μm) medias a lo largo del seguimiento. Las líneas verticales representan la desviación estándar en cada grupo.

mediante la reducción de la misma un daño microvascular efectivo para tratar las zonas deseadas sin comprometer al tejido sano circundante³¹. La constatación de estos hechos tanto en patología tumoral como oftalmológica³² ha dado pie a su aplicación en patología neovascular miópica³³ y en CCSC³⁴, destacando el trabajo de Reibaldi et al²⁴, que realizan un estudio prospectivo, multicéntrico, enmascarado no aleatorizado, comparando el tratamiento standard versus low fluence en 42 pacientes. Exponen 23 casos tratados con low-fluence y 19 con standard-fluence. En ambos grupos obtuvieron una mejoría visual significativa (de 0,43 a 0,24 logMAR en el grupo standard-fluence y de 0,46 a 0,16 en el grupo low-fluence, ambos a los 12 meses y sin diferencias significativas entre ambos), pero con una menor incidencia de efectos adversos. Describen 1 caso de CNV y un mayor grado de hipoperfusión coroidea entre los tratados con PDT estándar.

Tanto en los citados como en nuestro trabajo hallamos el sesgo de la ausencia de un grupo control que permitiera confirmar la supuesta mejoría respecto a la evolución natural de la enfermedad. Otras limitaciones en nuestro caso parten de una muestra reducida y un seguimiento corto, aunque los indicios obtenidos hasta el momento nos permiten afirmar que la LFPDT con verteporfina puede ser una técnica segura y eficaz, que logra mejorar o al menos estabilizar la MAVC, reabsorber el FSR y reducir el CFT, sin haberse registrado complicaciones. Se requerirían estudios comparativos para confirmar la hipótesis de que es posible disminuir el índice de complicaciones respecto a la aplicación de PDT estándar en pacientes afectos de CCSC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Klais CM, Ober MD, Ciardella AP, Yannuzzi LA. Central Serous Chorioretinopathy. En: Ryan S, editor. *Retina-4th ed [edición en español]*. New York: Elsevier Inc; 2009. p. 1021-45.
- Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP. Retinal pigment epithelial decompensation. I. Clinical features and natural course. *Ophthalmology*. 1984;91:1544-8.
- Levine R, Brucker A, Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96:854-9.
- Loo RH, Scott IU, Flynn Jr HW, Gass JD, Murray TG, Lewis ML, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22:19-24.
- Spaide RF, Goldbaum M, Wong DWK, Doric WK, Tang KC, Iida T. Serous detachment of the retina. *Retina*. 2003;23:820-46.
- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS. Digital indocyanine green videoangiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1057-62.
- Ficker L, Vafadis G, While A. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1998;72:829-34.
- Yap EY, Robertson DM. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:689-92.
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Kaufman SR. Laser treatment of diffuse retinal pigment epitheliopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1992;2:103-14.
- Faurschou S, Rosenberg T, Nielsen N. Central serous retinopathy and presenile disciform macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 1977;55:515-24.
- Ergun E, Tittl M, Stur M. Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:37-41.
- Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armada F, Silva R, Montero JA, Arevalo JF, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2010 May;88:371-6. Epub 2009 Nov 27.
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*. 2003 Jun;23:288-98.
- Tarantola RM, Law JC, Recchia FM, Sternberg Jr P, Agarwal A. Photodynamic therapy as treatment of chronic idiopathic central serous chorioretinopathy. *Lasers Surg Med*. 2008 Dec;40:671-5.
- Berthout A, Malthieu D, Thomas F, Jany B, Milazzo S. Dynamic phototherapy as a treatment for central serous chorioretinopathy. *J Fr Ophtalmol*. 2008 Oct;31:751-63. French.
- Valmaggia C, Niederberger H. Photodynamic therapy in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006 May;223:372-5.
- Taban M, Boyer DS, Thomas EL, Taban M. Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jun;137:1073-80.
- Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2003 Dec;23:752-63.
- Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003 Dec;87:1453-8.
- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999 Oct;117:1329-45.
- Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2009 Jan;53:52-6. Epub 2009 Jan 30.
- Reche-Frutos J, Calvo-González C, Donate-López J, Sáenz-Francés-San-Baldomero F, Cerván-López I, García-Feijoó J, et al. Photodynamic therapy in severe chronic central serous chorioretinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Jan;83:9-14.
- Yaman A, Arikan G, Saatci AO, Cingil G. Choroidal neovascularization following photodynamic therapy in a patient with chronic central serous chorioretinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2007:69-73.
- Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:307.e2-315.e2.

25. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina*. 2008 Jan;28:85-93.
26. Koytak A, Erol K, Coskun E, Asik N, Oztürk H, Ozertürk Y. Fluorescein angiography-guided photodynamic therapy with half-dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2010;30:1698-703.
27. Cervera E, Montero J, Torralba C, Palomares P, Hernández M. Low dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Sep;83:525-6.
28. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115:1756-65. Epub 2008 Jun 5.
29. Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, Lv YS, Li CA, Liu GD, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*. 2009 Sep;29:1155-61.
30. Henderson BW, Busch TM, Snyder JW. Fluence rate as a modulator of PDT mechanisms. *Lasers Surg Med*. 2006 Jun;38:489-93. Review.
31. Xu T, Li Y, Wu X. Application of lower fluence rate for less microvasculature damage and greater cell-killing during photodynamic therapy. *Lasers Med Sci*. 2005;19:257-61.
32. Framme C, Flucke B, Birngruber R. Comparison of reduced and standard light application in photodynamic therapy of the eye in two rabbit models. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:773-81.
33. Besozzi G, Sborgia L, Furino C, Cardascia N, Dammacco R, Sborgia G, et al. Low-fluence-rate photodynamic therapy to treat subfoveal choroidal neovascularization in pathological myopia. A study of efficacy and safety. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Apr;248:497-502.
34. Reibaldi M, Boscia F, Avitabile T, Russo A, Cannemi V, Uva MG, et al. Low-fluence photodynamic therapy in longstanding chronic central serous chorioretinopathy with foveal and gravitational atrophy. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jan-Feb;19:154-8.