

Diagnóstico y tratamiento

Diagnosis and treatment

L. Broc, P. Campos, S. Gómez, F. Vilaplana, X. Valldeperas

Resumen

La tomografía de coherencia óptica se ha convertido en una herramienta fundamental, tanto para confirmar el diagnóstico de agujero macular, como para establecer un pronóstico visual tras la cirugía. La cirugía del agujero macular tiene una tasa de éxito muy elevada, y es actualmente una de las cirugías vitreoretinianas más agradecidas, tanto por parte del paciente como del cirujano que la realiza. La vitrectomía con pelado de la membrana limitante interna (MLI) y el uso de un tamponador de corta duración consigue el cierre anatómico del agujero macular en la mayoría de los casos. Los colorantes biológicos resultan de gran ayuda durante la cirugía, ya que permiten realizar las maniobras de pelado de forma segura y efectiva. Solo en algunos casos especiales de agujeros maculares, como los grandes o de larga duración, es necesario recurrir a técnicas más específicas, como son la realización de un *flap* invertido de MLI o el trasplante autólogo de retina, de cápsula anterior o de MLI. El uso de células mesenquimales, membrana amniótica o suero autólogo, también puede ser útil en estos casos.

Palabras clave: Agujero macular. OCT. Tamponador. *Flap* invertido. Tinción.

Resum

La tomografía de coherència òptica s'ha convertit en una eina fonamental, tant per confirmar el diagnòstic de forat macular, com per establir un pronòstic visual després de la cirurgia. La cirurgia del forat macular té una taxa d'èxit molt elevada, i és actualment una de les cirurgies vitreoretinarianes més agraiades, tant per part del pacient com pel cirurgià que la realitza. La vitrectomia, amb extracció de la membrana limitant interna (MLI) i l'ús d'un tamponador de curta durada aconsegueix el tancament anatòmic del forat macular en la majoria dels casos. Els colorants biològics resulten de gran ajuda durant la cirurgia, ja que ens permeten realitzar les maniobres de pelat de manera segura i efectiva. Només en alguns casos especials de forats maculars, com els grans o crònics, cal recórrer a tècniques més específiques com són la realització d'un *flap* invertit de MLI o el trasplantament autòleg de retina, de càpsula anterior o de MLI. L'ús de cèl·lules mesenquimals, membrana amniòtica o sèrum autòleg també pot ser útil en aquests casos.

Paraules clau: Forat macular. OCT. Tamponador. *Flap* invertit. Tinció.

Abstract

Optical coherence tomography has become a fundamental tool, both to confirm the diagnosis of a macular hole and to establish a visual prognosis after surgery. Macular hole surgery has a very high success rate, and is currently one of the most appreciated vitreoretinal surgeries, both by the patient and by the surgeon who performs it. Vitrectomy, with internal limiting membrane (MLI) peeling and the use of a short-term endotamponade, achieves anatomical closure of the macular hole in most cases. Biological dyes are of great help during surgery, since they allow us to perform the peeling maneuvers safely and effectively. Only in some special cases of macular holes, such as large or chronic ones, it is necessary to use more specific techniques such as performing an inverted flap of MLI or autologous retinal, anterior capsule or MLI transplantation. The use of mesenchymal cells, amniotic membrane or autologous serum can also be useful in these cases.

Key words: Macular hole. OCT. Endotamponade. Inverted flap. Staining.

6.2. Diagnóstico y tratamiento

Diagnosis and treatment

L. Broc, P. Campos, S. Gómez, F. Vilaplana, X. Valldeperas

Servei d'Oftalmologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Xavier Valldeperas

E-mail: xvalldeperas@igtp.cat

Definición

El diagnóstico del agujero macular idiopático (AMI) se basa principalmente en la clínica, sin embargo, existen patologías que pueden confundir su diagnóstico, como son el agujero lamelar, el edema macular quístico y, comúnmente, la membrana epirretiniana con pseudoagujero macular.

En tales casos, puede ser de utilidad la *tomografía de coherencia óptica* (OCT). La alta resolución de sus imágenes permite confirmar el diagnóstico clínico y, si fuera el caso, determinar la extensión del fluido subretiniano circundante¹. La definición del estado del vítreo en relación a la mácula y la información cuantitativa del diámetro del agujero son parámetros útiles para la clasificación de Gass² y del *International Vitreomacular Traction Study Group* (IVTS)³, las cuales son la base para un adecuado manejo.

Generalmente, no son necesarias otras pruebas complementarias; no obstante, pueden permitir un mayor entendimiento de las consecuencias inducidas por alteraciones morfológicas y aportar posibles parámetros de utilidad:

- *Angiografía fluoresceínica*: en los estadios iniciales, puede ser normal o mostrar hiperfluorescencia foveolar temprana, debido a la pérdida de tejido retinal suprayacente, que no aumenta en fases tardías. En los estadios más avanza-

dos, el fluido subretiniano perilesional puede aparecer tanto hiperfluorescente como hipofluorescente⁴.

- *Autofluorescencia*: en el AMI, se observa principalmente hiperfluorescencia, debido a la ausencia de bloqueo por el pigmento lúteo, además de pequeñas áreas hipofluorescentes donde el opérculo suprayacente permanece adherido. El fluido subretiniano, que rodea el agujero macular, así como alguna elevación retiniana externa, se mantienen hipofluorescentes, ya que el fluido subretiniano y/o los engrosamientos de la retina neurosensorial atenúan la luz que se proyecta sobre el epitelio pigmentario de la retina (EPR)⁵.
- *Angiografía por tomografía de coherencia óptica* (a-OCT): se ha observado una disminución en la densidad vascular del plexo capilar profundo^{6,7}, pudiendo estar ausente en casos de larga evolución⁸. A su vez, la presencia de grandes espacios cistoides parafoveales en el plexo capilar profundo puede originar una imagen en forma de “medusa”, la cual puede corresponderse con una reducción del flujo sanguíneo alrededor del agujero macular que podría estar causada por anomalías de perfusión^{6,7}. Por otro lado, también se ha descrito disminución en el flujo coriocapilar en comparación con los controles normales^{6,7,9}.

Las fuerzas de tracción que actúan sobre la fovea central podrían ocasionar un aumento de la zona avascular foveal (ZAF)⁶, principalmente en el plexo capilar superficial^{4,7}. Otra explicación posible radica en la edad de la población afectada, ya que el área de la ZAF parece incrementarse en un promedio de 1,48% por año¹⁰.

Factores pronósticos

Mediante el uso de la OCT dominio espectral (SD, *spectral domain*), diversos autores han estudiado las condiciones que envuelven al AMI con el propósito de investigar factores que nos permitan predecir resultados visuales.

Factores preoperatorios

Tamaño

Se ha descrito que el 92% de los agujeros maculares con un diámetro mínimo menor a 400 micras obtuvieron un cierre anatómico después de la primera cirugía, a diferencia del 56% con diámetros mínimos mayores o iguales a 400 micras¹¹.

Índice del agujero macular (MHI)

Definido como la ratio entre la altura total y el diámetro base, hace referencia a las dimensiones verticales y perpendiculares del AMI visualizadas en la imagen *cross sectional* de la OCT (Figura 1). El análisis de regresión múltiple reveló que el MHI presentaba una correlación más fuerte con la agudeza visual postoperatoria que con cualquier otra variable dentro del estudio, encontrando que, en el grupo del $MHI \geq 0,5$, había un mayor aumento significativo en la agudeza visual (AV), lo cual indica que el MHI podría ser usado para predecir la agudeza visual postoperatoria¹².

Índice traccional (THI) y diámetro mínimo

El THI es definido como la ratio de la altura máxima al diámetro mínimo del agujero macular, es decir, la representación de la ratio entre la tracción anteroposterior y tangencial, ambas responsables del agujero macular (Figura 1). El estudio reportó que agujeros maculares con un diámetro mínimo menor de 311 micras o un THI mayor de 1,41 (tracción vitreomacular anteroposterior fuerte y tracción tangencial débil) podrían tener un mejor pronóstico visual¹³.

Índice de cierre del agujero macular (MHCI)

En 2015, se publicó un nuevo índice MHCI calculado como $(M + N)/BASE$, donde $M + N$ representa la suma de las longitudes

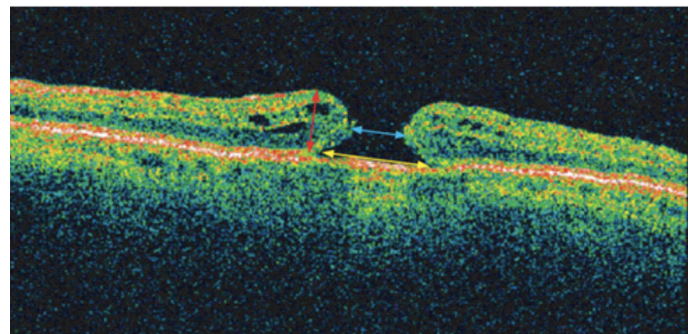


Figura 1. Índices del agujero macular. Tomografía de coherencia óptica de un agujero macular mostrando el diámetro base (flechas amarillas), la altura (flechas rojas) y el diámetro mínimo (flechas azules)¹³.

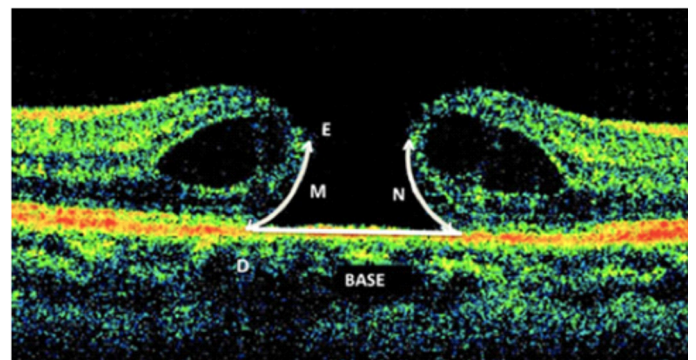


Figura 2. M y N son las longitudes de las curvas de los brazos de los fotorreceptores desprendidos. El punto inicial del brazo es la unión del fotorreceptor desprendido y el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (D), mientras que el punto final es el lugar de ruptura del fotorreceptor (E), el cual se presenta como el punto final de ruptura de la membrana limitante externa. BASE es la longitud del EPR que no contacta con los fotorreceptores¹⁴.

de las curvas que forman los dos brazos de fotorreceptores desprendidos y BASE la longitud del EPR que no contacta con los fotorreceptores (Figura 2). El índice fue calculado previamente a la cirugía y se diferenciaron tres grupos según el cierre anatómico postoperatorio: grado A (cierre anatómico en forma de puente), grado B (cierre anatómico completo) y grado C (cierre anatómico pobre o incompleto).

Un valor de $MHCI=1$ significa que la longitud del fotorreceptor desprendido es igual al diámetro de la base del agujero, por lo tanto, una vez liberada la tracción tangencial durante la cirugía, es posible que los brazos fotorreceptores puedan cubrir el área de EPR expuesta y, de esta manera, conseguir el cierre anatómico completo. Se obtuvo que, para valores de MHCI entre 0,7 y 1,0, la mayoría (el 93%) tuvieron como resultado el grado B y ninguno (el 0%) el grupo C. De forma interesante, el cálculo de la tasa de

“buen cierre” para un MHCI $<0,7$ indicó que el 48,3% de pacientes aún presentaba un grado B. Sin embargo, dado que la otra mitad de pacientes experimentaba un cierre pobre, se sugirió que la ampliación del *peeling* de la membrana limitante interna podría ayudar a liberar mayor tensión tangencial, beneficiando a este grupo del MHCI $<0,7$ ¹⁴.

Posteriormente, un estudio reciente ha confirmado la compensación de esta mayor liberación tangencial, encontrando que, para valores del MHCI $\leq 0,5$, el *peeling* de la MLI extendido a 4 diámetros de disco (DD) comparado con el *peeling* limitado de 2 DD ofrece mejores resultados anatómicos y visuales¹⁵.

Factores postoperatorios

El cierre anatómico del AMI no siempre se asocia a un buen resultado en la agudeza visual, por ello, diversos estudios han evaluado la restauración de la microestructura retiniana, con el objetivo de investigar las características que se asocian a los resultados visuales después de una cirugía exitosa.

Retina externa

Se ha demostrado la relevancia de la restauración de la retina externa en los resultados de la agudeza visual. Específicamente, la integridad de la línea de unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (línea IS/OS) y la membrana limitante externa (MLE) han sido identificadas por muchos autores como punto crítico para la restauración de la agudeza visual después de la cirugía^{16,17}.

Membrana limitante externa

Se diferenciaron tres grupos de acuerdo a los hallazgos de la OCT SD tras la cirugía: la línea de la MLE y de los IS/OS completa (grupo A), la línea de la MLE completa pero sin integridad de la línea de los IS/OS (grupo B), no integridad de las líneas de la MLE y de los IS/OS (grupo C), encontrando que tres meses después de la cirugía la agudeza visual era significativamente mejor en los grupos A y B, mientras que, en el grupo C, no se obtuvo una mejoría notable¹⁷. En contraste, la diferencia entre los grupos A y B no fue significativa. Estos resultados indican que la integridad de la MLE podría desempeñar un papel más importante que la línea de los IS/OS en la restauración de la agudeza visual.

Por otro lado, se ha sugerido que la integridad de la MLE podría facilitar la restauración de la línea de los IS/OS durante el proceso de restauración que ocurre desde la retina interna a la externa¹⁷⁻¹⁹,

destacando su papel en predecir la restauración de los fotorreceptores.

Línea de los IS/OS

Diversos estudios han establecido la correlación entre la restauración de la línea de los IS/OS y una buena agudeza visual en el postoperatorio¹⁸, así como resultados funcionales pobres ante el hallazgo de defectos en la misma²⁰.

No obstante, la integridad de la línea de los IS/OS solamente realza el estado de los fotorreceptores en el momento del examen, pero no refleja completamente la supervivencia o la reorganización de las células de los fotorreceptores, lo cual es probablemente más importante para predecir la recuperación visual. Este hecho podría explicar la discrepancia de resultados entre otros estudios^{21,22}.

Línea de los elipsoides de los segmentos internos (EIS) de los fotorreceptores

En una reevaluación de la correspondencia histológica de la anatomía de la retina externa observada en la OCT SD, se ha confirmado la localización de la primera y cuarta banda hiperreflectiva como la MLE y el EPR, respectivamente. Sin embargo, la segunda banda atribuida previamente a la línea IS/OS podría representar a la porción de EIS, la cual contiene las mitocondrias responsables de la reserva de energía para la célula²³.

En el postoperatorio, se ha encontrado que la disrupción de la línea EIS podría predecirse en diámetros base mayores o iguales a 571 micras, con una sensibilidad y especificidad asociada del 77,1 y el 61,9%, respectivamente. En relación al diámetro mínimo, la disrupción postoperatoria de EIS podría predecirse en diámetros mínimos mayores o iguales a 388 micras, con una sensibilidad y especificidad asociadas del 80 y el 66%, respectivamente²⁴. La reconstrucción de la línea EIS adquiere relevancia, ya que parece ser el mejor factor pronóstico para la restauración de una buena agudeza visual^{16,17,19,20}.

Nuevos factores pronósticos

La aparición de la a-OCT ha propiciado nuevas aportaciones en la investigación de los plexos capilares maculares, las cuales podrían proporcionar factores pronósticos adicionales.

Diferentes autores han descrito diversidad de cambios que ocurren en la vasculatura macular tras el cierre del AMI. Sin embargo, los autores coinciden en la reducción del área de la ZAF⁹, la cual puede llegar a ser incluso menor que la ZAF del ojo contralateral

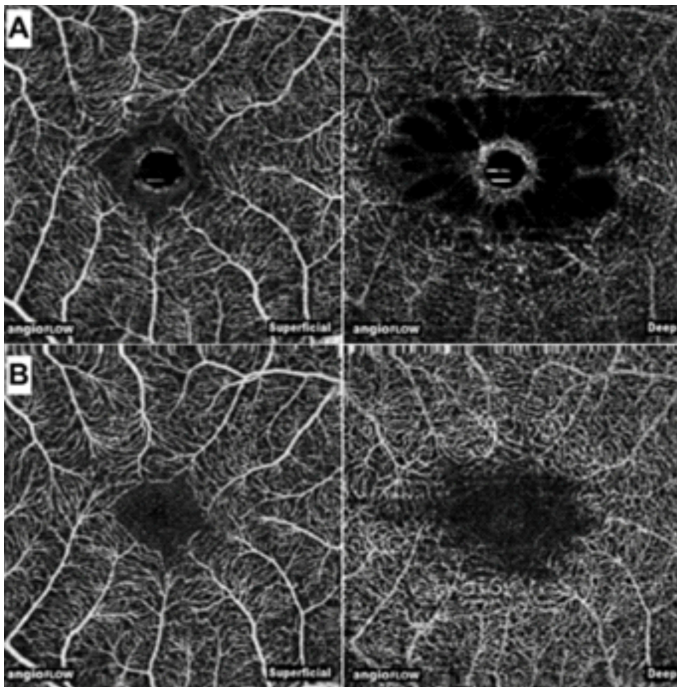


Figura 3. Angiografías por tomografía de coherencia óptica (a-OCT). **A.** A-OCT preoperatoria. **B.** A-OCT postoperatoria, que muestra la contracción de la zona avascular foveal tras la cirugía (modificado de Shahlaee A, Rahimy E, Hsu J, Gupta OP, Ho AC. Preoperative and postoperative features of macular holes on en face imaging and optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2016;5:20-25).

no afecto (Figura 3). Esta reducción podría explicarse por un movimiento centrípeto de los tejidos que ocurre en el cierre del AMI^{9,25}.

Este resultado adquiere relevancia, ya que se observó que los ojos con una ZAF menor postoperatoria, tanto en el plexo superficial como en el plexo profundo, obtuvieron mejores resultados visuales postoperatorios significativamente²⁵. Aunque el mecanismo de esta asociación todavía es desconocido, una posible explicación podría ser que la mayor cantidad de tejido neural que cubre el agujero macular conlleva a una mejor función visual central. Estos hallazgos sugieren que la ZAF podría ser uno de los marcadores pronósticos que represente la integridad de la unidad neurovascular en la fovea^{9,25}.

Tratamiento

La historia natural del AMI evoluciona a través de los estadios clínicos definidos por Gass^{2,26}. En los estadios iniciales (1A y 1B) que no presentan defecto retiniano de espesor completo, el 50%

de casos evolucionan de tracción vitreomacular (TVM) persistente a agujero macular de espesor completo (AMEC)²⁷. Sin embargo, en el 50% de casos restantes es posible observar la resolución espontánea al desprenderse el vítreo posterior de la mácula^{2,28-30}. La vitrectomía vía *pars plana* (VPP) en la TVM para prevenir y/o disminuir la tasa de progresión a AMEC no es efectiva. En ausencia de sintomatología, el manejo de estos pacientes es mediante la observación cada dos o cuatro meses²⁸.

El tratamiento del AMI está indicado en los estadios 2, 3 y 4. La historia natural en estos estadios es la progresión de la enfermedad y la consecuente pérdida progresiva de visión^{31,32}. No obstante, de tres a cuatro meses después del diagnóstico³³, se ha observado el cierre espontáneo en el 10-15% de casos en estadio 2 y en el 4% de casos en estadios 3 y 4^{34,35}. En 1991, Kelly y Wendel³⁶ reportaron los primeros resultados de la vitrectomía para el tratamiento del AMI, indicando el cierre del AMI en el 58% de pacientes con mejoría de la agudeza visual en el 42% de casos. La vitrectomía, en la actualidad, presenta una tasa de cierre del AM entre el 80 y el 100%, obteniendo una mejoría en la agudeza visual de aproximadamente dos líneas de Snellen en la mayoría de los pacientes³⁷⁻⁴⁰.

La vitrectomía se presenta como única opción terapéutica en los casos de agujero macular (AM) sin adhesión vítreo macular (AVM). Las principales variables quirúrgicas de esta técnica incluyen el pelado de la MLI, el tipo de agente taponador utilizado y el requerimiento de posicionamiento postoperatorio. Otras opciones terapéuticas como la ocriplasma y la inyección de gas pueden considerarse en los AMI de pequeño y mediano tamaño con AVM⁴¹⁻⁴³.

Cirugía combinada frente a vitrectomía *pars plana* aislada

La complicación postoperatoria más frecuente de la cirugía vitreoretiniana en el AMI es la catarata. La pérdida de visión producida por el avance de la opacidad del cristalino afecta entre el 75 y el 95% de los casos, disminuyendo así la calidad de vida de pacientes intervenidos mediante vitrectomía aislada⁴⁴. Por este motivo, generalmente se requiere una segunda cirugía en los dos años posteriores a la vitrectomía^{45,46}.

Tanto la cirugía de vitrectomía y cataratas realizadas en dos tiempos como la cirugía combinada de facovitrectomía son métodos

seguros y efectivos para el tratamiento del AMI, ambos con un resultado funcional y anatómico equivalente a largo plazo⁴⁷. Sin embargo, la cirugía combinada minimiza la morbilidad, disminuye el tiempo de recuperación visual, reduce los costes económicos al evitar una segunda cirugía y permite una visualización más nítida durante la vitrectomía^{48,49}.

Pelado de la MLI en la cirugía del agujero macular

El objetivo de la cirugía del agujero macular es relajar, por un lado, la tracción anteroposterior de la hialoides sobre la mácula y, por otro, la tracción tangencial ejercida por la MLI a nivel de los bordes del AMI. Existen numerosos estudios que demuestran la importancia del pelado de MLI en la cirugía del AMI, tanto en lo que respecta a la tasa de cierre primario⁵⁰⁻⁵³ como en la prevención de la reapertura del AMI⁵⁴.

Pero el pelado de la MLI no es un procedimiento exento de riesgos. En el año 2001, Tadayoni *et al.*⁵⁵ describen, por primera vez, el término de disociación de la capa de fibras nerviosas (DONFL, *dissociated optic nerve fiber layer*), unos "hoyuelos" o estrías que aparecen en el área macular en la dirección de las fibras nerviosas de la retina tras la extracción de la MLI en las membranas epirretinianas. Dichas estrías también se han descrito tras la extracción de la MLI en la cirugía del AMI⁵⁶ (Figura 4) y se han asociado con una pérdida de la sensibilidad retiniana y la aparición de microscotomas⁵⁷.

Se sabe entonces que la extracción de la MLI no es un procedimiento inocuo que puede tener consecuencias funcionales para la retina. Así que, ¿cuándo se debe pelar? y ¿cuál debe ser la extensión ideal del pelado?

Está claro que agujeros maculares grandes, con un diámetro superior a 400 micras, AM crónicos o AM traumáticos, tienen una tasa de cierre más baja, por lo que, en estos casos, el pelado de la MLI es mandatorio (Figura 5). Pero en el caso de agujeros más pequeños, de menos de 250 micras de diámetro, existe mayor controversia⁵⁸.

Lois *et al.*⁵⁹ demuestran que el pelado de la MLI proporciona una mayor tasa de cierre del AMI frente al no pelado de la misma, concretamente un 84% frente a un 48%, respectivamente, y concluyen que, en el AMI en estadio 2 y 3, el pelado de la MLI es el tratamiento de elección. Sin embargo, el estudio de Tadayoni⁶⁰ encuentra resultados diferentes, existiendo un gran beneficio del

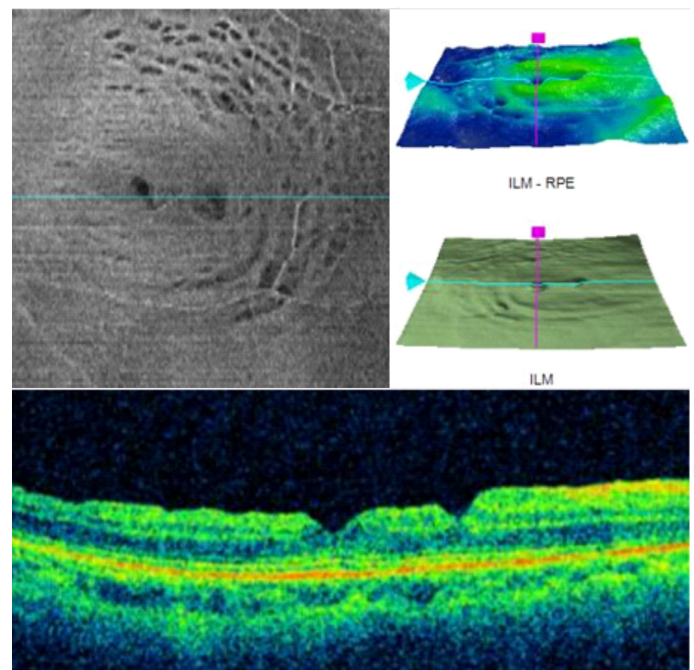


Figura 4. Disociación de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico (DONFL, *dissociated optic nerve fiber layer*): apariencia de DONFL en la tomografía de coherencia óptica de un paciente al que se le ha extraído la membrana limitante interna en el contexto de una cirugía de agujero macular. Se aprecian las estrías características que siguen el trayecto de las fibras nerviosas.

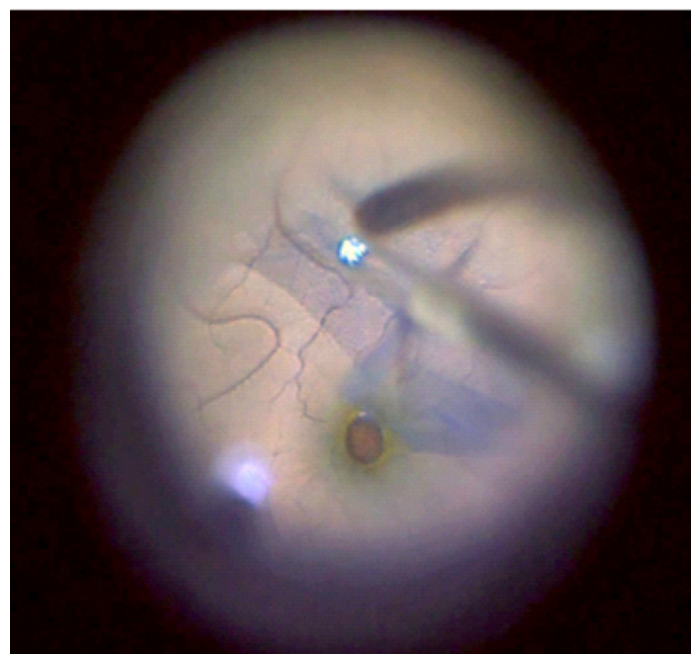


Figura 5. Pelado de la membrana limitante interna en un agujero macular mayor de 400 micras de diámetro.

pelado de la MLI en AMI mayores de 400 micras, pero no en los de menos de 400 micras, donde quizás, eliminando únicamente la tracción anteroposterior ejercida por la hialoides posterior, se podría conseguir el cierre anatómico del AMI sin necesidad de asociar el pelado de la MLI.

Spiteri *et al.*⁵¹, en 2013, llevan a cabo un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos randomizados controlados y concluyen que el pelado de la MLI no mejora la agudeza visual, pero sí el éxito anatómico, disminuyendo el índice de reintervenciones.

Y es que conseguir que el AMI se cierre con la primera cirugía es muy importante, pero el evitar que se reabra en el postoperatorio también lo es. Sobre este punto, otro metaanálisis de 2016 concluye que el pelado de la MLI disminuye el índice de reapertura del AMI, siendo de un 1,18% si se lleva a cabo un pelado de la MLI frente a un 7,12 % si no se realiza⁵⁴.

Respecto al diámetro de la rexis, un estudio⁶¹ concluye que un diámetro de 3 mm es preferible frente a uno de 5 mm, dado que el índice de cierre que se consigue es el mismo en ambos grupos, pero, en cambio, en el grupo de 3 mm, el resultado funcional y la preservación de fibras nerviosas es superior. Destaca la importancia de eliminar la MLI de los bordes del agujero y no tanto la extensión de la rexis.

Otro estudio, sin embargo, concluye que una rexis de 0,75 DD obtiene resultados funcionales similares que una de 1,5 DD, pero en cambio, en el grupo con una rexis más extensa, se consigue una disminución significativa de la metamorfopsia⁶². Otro estudio reciente, antes mencionado, demuestra que para un AMI con un MHCI $\leq 0,5$, un pelado de la MLI de 4 DD ofrece mejores resultados anatómicos y visuales que un pelado de 2 DD¹⁵ (Figura 6).

Cromovitrectomía

El vítreo es una estructura transparente y, a no ser que exista un anillo de Weiss visible, resulta muy difícil confirmar si la hialoides posterior está desprendida o adherida a la superficie interna de la retina. La MLI es también una estructura muy fina, por lo que realizar un buen pelado de esta constituye un gran reto para el cirujano de vitreoretina. El término cromovitrectomía hace referencia al uso de colorantes vitales con el objetivo de teñir tejidos transparentes y facilitar su manipulación durante la cirugía⁶³. Existen diferentes opciones al alcance para poder identificar la MLI y pelarla con seguridad: por un lado, colorantes como son el



Figura 6. Pelado de la membrana limitante interna de 4 diámetros de disco.

azul tripán, el azul brillante y el verde de indocianina; y, por otro lado, aquellas sustancias que se adhieren a estructuras, como el acetato de triamcinolona o la sangre.

Tipos de colorantes

Azul tripán

La introducción del azul tripán en oftalmología se inicia en los años noventa, cuando se demuestra que el colorante azul tiene gran afinidad para teñir la cápsula anterior del cristalino⁶⁴. Poco después se introduce su uso en la cromovitrectomía⁶⁵. El azul tripán tiñe especialmente las células degeneradas, por lo que es el colorante de elección para la tinción de las membranas epirretinianas^{66,67} compuestas básicamente por células gliales muertas. También puede ser usado para teñir la MLI, pero la tinción que produce es mucho más tenue.

Azul brillante

Este colorante tiñe muy eficazmente la membrana limitante interna, dado que tiene gran afinidad por las membranas basales. Numerosos estudios en animales e *in vitro* han demostrado que es de los colorantes más seguros y menos citotóxicos^{68,69}. No es un

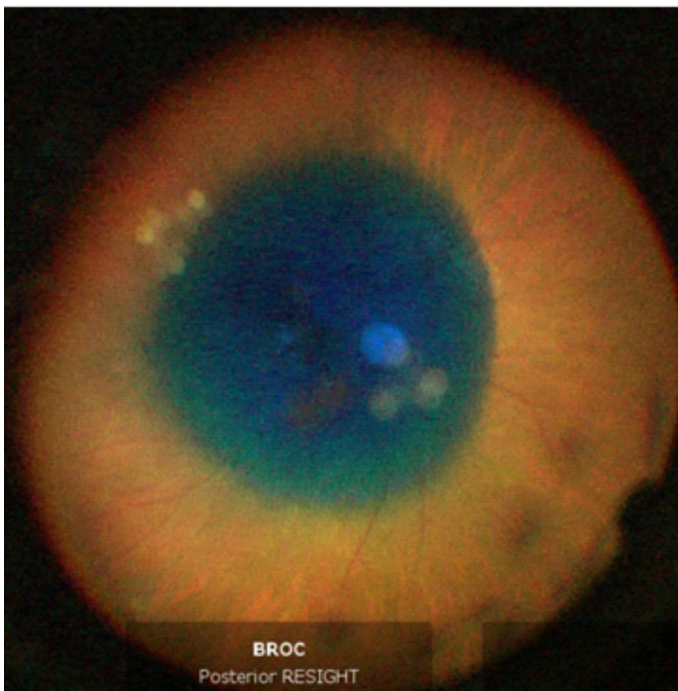


Figura 7. Uso de azul brillante para el pelado de la membrana limitante interna en la cirugía del agujero macular.

colorante fluorescente, por lo que la posibilidad de fototoxicidad, como en el caso del verde de indocianina, es remota. Se ha demostrado que puede conseguir mejores resultados visuales que otros colorantes para el pelado de la membrana limitante interna en la cirugía del agujero macular⁷⁰. Dos metaanálisis recientes concluyen que el azul brillante es el colorante de elección para la tinción de MLI en la cirugía del AMI^{71,72} (Figura 7).

Verde de indocianina

En el año 2000, se describe por primera vez el uso del verde de indocianina para la tinción de la MLI^{73,74}, colorante hasta entonces utilizado únicamente para la angiografía. Como el azul brillante, tiene alta afinidad para las membranas basales, como la MLI, y baja afinidad por los tejidos con colágeno, como las membranas epirretinianas. Es un colorante clásicamente utilizado para la tinción de la MLI. Sin embargo, existen numerosos estudios donde se cuestiona su perfil de seguridad, habiéndose descrito atrofia del EPR, defectos de campo visual y atrofia óptica postquirúrgica^{75,76}, por lo que hay que ser muy meticulosos con su preparación y su uso durante la vitrectomía, intentando usar la mínima concentración posible, inferior al 0,5%⁷⁷ (Figura 8).

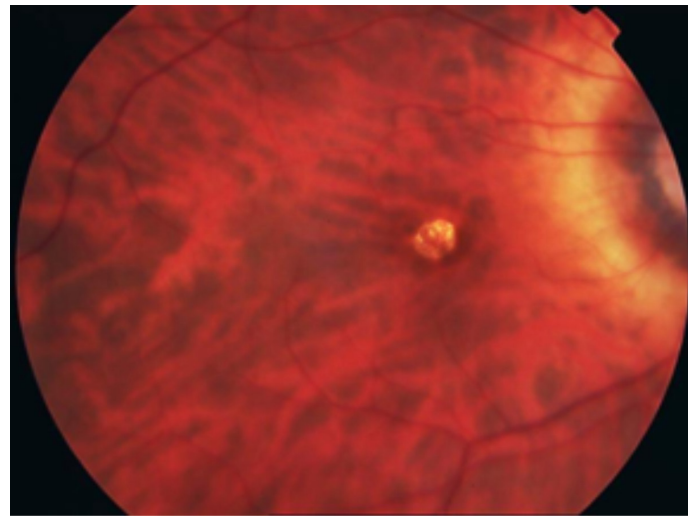


Figura 8. Cierre anatómico del agujero macular tras la cirugía vitreoretiniana, pero aparece una atrofia marcada del epitelio pigmentario de la retina tras el uso de verde de indocianina.

Acetónido de triamcinolona

El acetónido de triamcinolona (ADT) es un esteroide sintético insoluble ampliamente utilizado para el tratamiento de la inflamación ocular^{78,79}. Pero también juega un papel muy importante en la cirugía del AMI. En el año 2003, se describe como una alternativa para visualizar el gel y el córtex vítreo posterior⁸⁰. En general, es la sustancia más usada para visualizar la hialoides posterior^{66,81,82}. Al ser inyectado en la cavidad vítrea, las partículas del ADT se adhieren al córtex vítreo, facilitando su visualización e identificación^{83,84}. Además, puede ser beneficioso para la vitrectomía, ya que reduce la rotura de la barrera hematorretiniana. Se ha demostrado que el vehículo bencilo alcohol, presente en el acetónido de triamcinolona, es tóxico para la retina⁸⁵, por lo que es aconsejable retirarlo antes de proceder a su inyección en la cavidad vítrea (Figura 9).

Colorantes y toxicidad

El efecto tóxico de cualquier colorante vital depende de su concentración, de la osmolaridad de la solución, del tiempo de exposición del colorante y del tiempo de iluminación. Con el fin de evitar esta toxicidad, es recomendable siempre utilizar la mínima concentración y mantener la fuente de iluminación alejada de la mácula, para evitar un efecto fotodinámico del colorante⁶⁶.

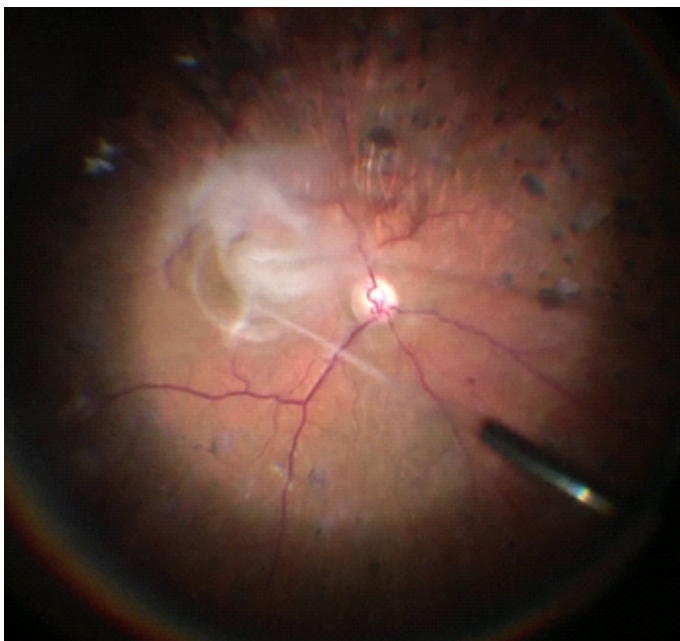


Figura 9. Inyección de acetónido de triamcinolona en cavidad vítrea (CV) para mejorar la visualización del vítreo.

Taponamiento

El taponamiento mediante agentes inyectados al final de la cirugía favorece el cierre anatómico del AMI. Las funciones de los taponadores son:

- *Impermeabilizar la mácula:* la presencia de fluido en la cavidad vítrea interfiere en el sellado de los bordes del AMI y su adherencia al EPR, por lo que mantener la mácula seca favorecerá los procesos de migración de las células gliales para el cierre del AMI⁸⁶.
- *Ejercer presión mecánica:* esta presión contra los vectores traccionales ayuda a mantener los bordes del AMI contra el EPR y a desplazar el fluido subfoveal⁸⁷.

Se disponen de varias opciones en cuanto a qué agente taponador utilizar: aire, gas (SF_6 , C_2F_6 o C_3F_8) y aceite de silicona (AS). Pero no existe consenso respecto a cuál es la mejor opción.

Los estudios en los que fue utilizado el aire como taponador coinciden en una tasa de cierre del AMI de alrededor del 90%^{88,89}. En cuanto al uso de gas como taponador, los estudios más recientes coinciden en que no existen diferencias significativas respecto al éxito anatómico postquirúrgico al comparar el uso de SF_6 con el uso de C_3F_8 , obteniendo tasas de cierre primario del AMI

de entre el 91-95%^{90,91}. En lo que sí parece que hay acuerdo es en que el uso del AS como taponador debería reservarse para casos seleccionados, como aquellos en los que no es posible el posicionamiento en decúbito prono postquirúrgico, ya que los resultados anatómicos y funcionales son mejores cuando se usa gas como taponador⁹² y, además, el uso de AS requiere una segunda cirugía para retirarlo.

Posicionamiento postquirúrgico

El uso de taponadores en la cirugía vitreoretiniana conlleva la indicación de mantener un posicionamiento de la cabeza en decúbito prono por parte del paciente durante el postoperatorio. Esta posición resulta incómoda y, a menudo, el cumplimiento es limitado⁹³.

Históricamente, la cirugía del AMI implicaba mantener la posición del decúbito prono durante 10-14 días, pero estudios más recientes demuestran buenos resultados manteniendo esta posición entre uno y tres días⁹⁴.

Con el fin de intentar minimizar la necesidad del posicionamiento en decúbito prono postoperatorio, existen diversos estudios que plantean evitar el decúbito supino como única medida postural, asociada al uso de taponadores de larga duración para aumentar el tiempo de contacto entre el gas y la mácula, obteniéndose resultados similares a las series en las que se indicaba decúbito prono estricto, con tasas de éxito de entre el 81 y el 97%^{95,96}.

Otros estudios sugieren la monitorización del cierre del AMI mediante OCT durante los días posteriores a la cirugía para individualizar la indicación del posicionamiento, no siendo necesario el decúbito prono estricto una vez cerrado el AMI^{89,97}.

Un metaanálisis reciente concluye que, en el AMI de gran tamaño ($\geq 400 \mu\text{m}$), se recomienda el decúbito prono estricto postoperatorio, no siendo necesario en el AMI de menos de $400 \mu\text{m}$ de diámetro, ya que no existen diferencias significativas entre estos grupos en las tasas de éxito de cierre anatómico⁹⁸.

Agujero macular refractario: nuevas técnicas quirúrgicas

Las técnicas quirúrgicas actuales para el tratamiento del agujero macular consiguen una alta tasa de cierre, por encima del 90%, con resultados funcionales muy buenos, especialmente en casos de un

agujero menor de 400 micras. Como se ha descrito previamente, la técnica estándar incluye vitrectomía *pars plana*, desprendimiento del vítreo posterior, en caso de que este no exista, y pelado de la MLI, seguido de taponamiento con gas con o sin posicionamiento de la cabeza del paciente. Sin embargo, los agujeros maculares grandes (mayores de 400 micras), crónicos o que no han cerrado tras una primera cirugía, presentan un mal pronóstico visual y una tasa de cierre mucho más baja, que rara vez está por encima del 70%⁹⁹. Los agujeros maculares que se reabren también representan un reto para el cirujano de vitreorretina aunque, a diferencia de los refractarios, estos presentan un pronóstico mucho mejor, con una tasa de cierre similar a los agujeros primarios¹⁰⁰.

En casos de AMI de mal pronóstico (grandes, crónicos y/o refractarios), las opciones quirúrgicas son limitadas, especialmente en los casos en que la MLI ya ha sido pelada en una primera cirugía. Clásicamente, una de las primeras aproximaciones ante un agujero macular refractario es una segunda vitrectomía *pars plana* con pelado de la MLI o ampliación de este, en los casos en que ya haya sido extraída, combinado o no con un taponamiento de mayor duración, ya sea C₃F₈ o aceite de silicona.

Flap invertido de membrana limitante interna

En 2010, Michalewska *et al.* describieron una nueva técnica para el tratamiento de AMI grandes (de más de 400 micras)¹⁰¹. Según los autores, el cierre de estos AMI, cuando se produce, es con bordes planos o "en W" en casi un 40% de ellos, con escasa mejoría visual postoperatoria. En un intento de aumentar la tasa de cierre y que este no sea con bordes planos, mejorando así los resultados funcionales, los autores describen esta técnica, que consiste en una modificación de la cirugía estándar de vitrectomía y pelado de la MLI. Se realiza una maculorhexis de unos 2 diámetros de disco aproximadamente, dejando la parte más central de la MLI sin desprender, adherida a los bordes del AMI. A continuación, se recorta con el vitrectomo o con una tijera endoocular la mayor parte del *flap* de MLI que queda desprendida, prestando atención a no desprender la MLI de los bordes del AMI. El siguiente paso es colocar el *flap* remanente de MLI dentro del AMI mediante un suave "masaje" de 360° del *flap* hasta conseguir que esté invertido y cubra toda la superficie del AMI (Figura 10). El *flap* de MLI induce, teóricamente, la proliferación de células gliales dentro, con el consiguiente "llenado" del AMI, facilitando así su cierre.

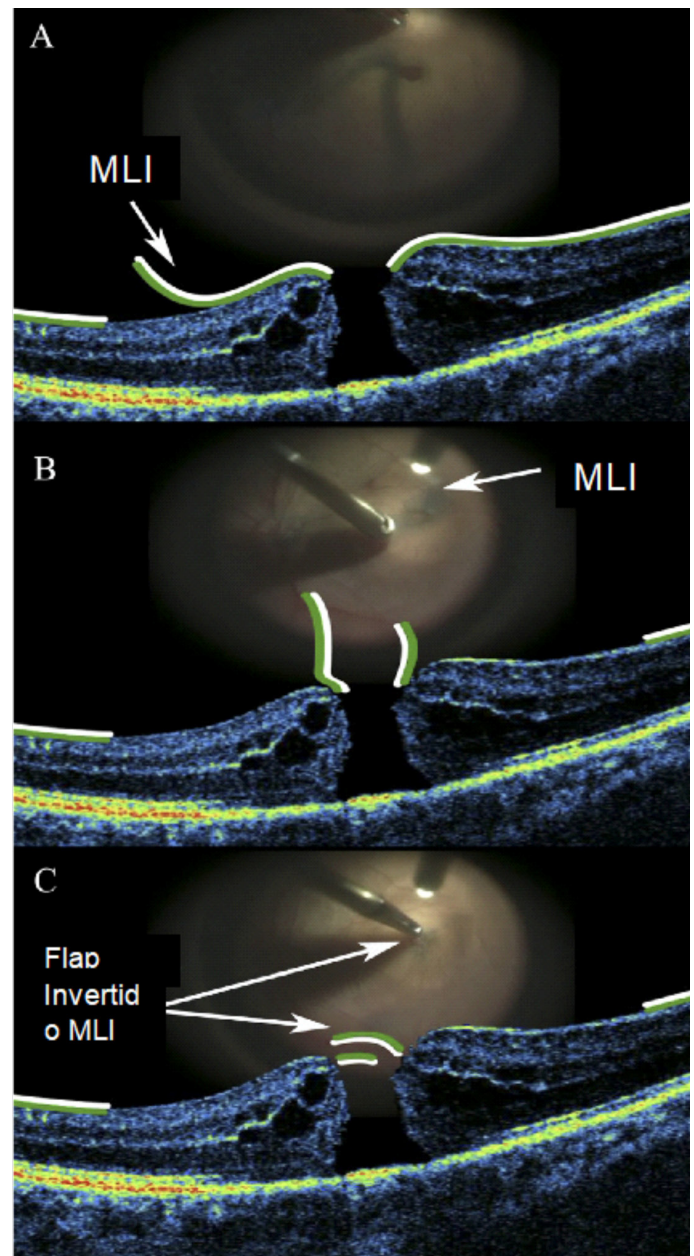


Figura 10. Imágenes y diagrama de la técnica del *flap* invertido de membrana limitante interna (MLI). **A.** Pelado de la MLI hasta el margen del agujero macular. **B.** La porción libre del *flap* de MLI es recortada con el vitrectomo. **C.** Cierre del agujero macular con el *flap* de MLI. Es importante destacar que la cara interna de la MLI (blanca) pasa a ser la externa cuando se rellena el agujero macular con el *flap* (modificado de Michalewska *et al.*¹⁰¹).

La eficacia de esta técnica ha sido mostrada por múltiples autores. En un metaanálisis publicado por Gu *et al.* en 2018, que incluía ocho artículos y 161 ojos, demostró que la vitrectomía con *flap* invertido de MLI es una técnica efectiva y segura para el manejo

de AMI grandes, con alta tasa de cierre y buena mejoría visual¹⁰². Sin embargo, hay pocas publicaciones en la literatura que comparen la eficacia de esta técnica con la estándar de pelado de la MLI. Sí se han encontrado diversos artículos que demuestran una mayor tasa de cierre del AMI y de reaplicación retiniana, en casos de desprendimiento de retina causado por AMI¹⁰³.

Trasplante autólogo de membrana limitante interna

Esta técnica fue descrita por Morizane *et al.*¹⁰⁴ para el tratamiento de AMI refractarios en los que la MLI ya había sido pelada de manera amplia en las anteriores cirugías de vitrectomía que no habían conseguido cerrar el agujero. Esta técnica consiste en la creación de un *flap* libre de MLI de la medida aproximada del AMI que se pretende cerrar. Para conseguirlo, inicialmente se debe teñir la MLI residual con algún colorante vital, habitualmente azul brillante, para identificar el borde de la maculohexis y poder realizar el *flap* libre en la MLI no pelada (Figura 11). El *flap* libre de MLI es entonces colocado en el interior del AMI pero, para intentar

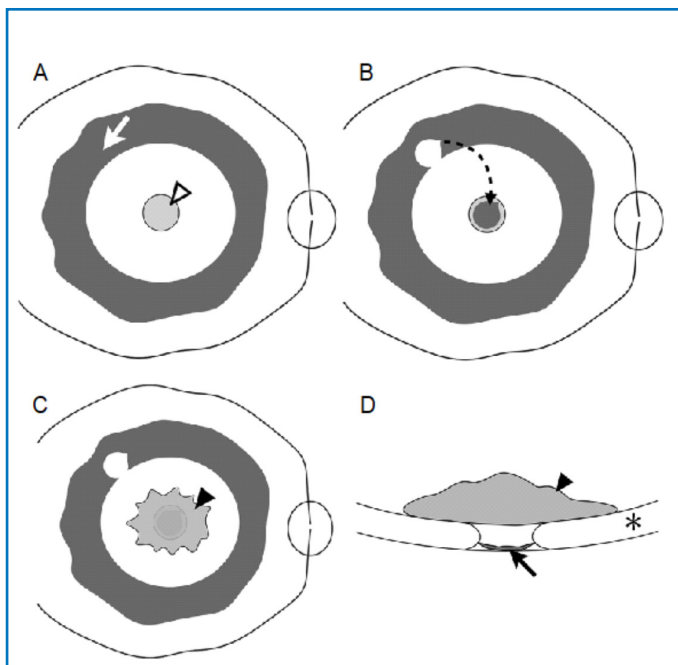


Figura 11. Esquema de la técnica del trasplante autólogo de membrana limitante interna (MLI). **A.** Identificación del borde del pelado de la MLI anterior, mediante tinción (azul brillante). **B.** Creación de un *flap* libre de MLI que se introduce dentro del agujero macular. **C.** Estabilización del *flap* de MLI con viscoelástico (punta de flecha). **D.** Sección del agujero macular con el *flap* de MLI (flecha), viscoelástico (punta de flecha) y retina (asterisco) (modificado de Morizane Y *et al.*¹⁰⁴)

no perderlo, es aconsejable cerrar la infusión de la vitrectomía en este momento. Igualmente, para estabilizar el *flap* dentro del AMI, se puede depositar viscoelástico de bajo peso molecular encima, que puede permanecer en el ojo hasta después de la cirugía. Algunos autores prefieren utilizar perfluorocarbono líquido para mantener el *flap* en posición. Después se inicia el intercambio fluido-aire, manteniendo la cánula de extrusión lejos del AMI. Se puede terminar la cirugía intercambiando el aire por un gas en concentración no expansible de mayor o menor duración. Existen comunicaciones de casos en los que se ha utilizado un *flap* libre autólogo de MLI de ojo contralateral cuando no se pudo crear un *flap* de calidad en el ojo afecto.

Trasplante autólogo de flap de cápsula anterior de cristalino

Los casos de AMI refractario en los que la MLI ya ha sido previamente pelada y, además, no es posible crear un *flap* libre de MLI de calidad, representan un desafío terapéutico para el cirujano y, muchas veces, no se les puede dar un tratamiento satisfactorio. En un intento de resolver esta situación, Chen *et al.* describieron una nueva técnica quirúrgica para el manejo de AMI refractarios, grandes o crónicos, mediante el uso de un fragmento de cápsula de cristalino¹⁰⁵. La técnica consiste en crear un *flap* de cápsula de cristalino que es cortado, con microtijera o vitrectomo, hasta tener la forma y el tamaño aproximado del AMI. El fragmento puede ser teñido, con azul tripán o verde de indocianina, para facilitar su visualización durante la manipulación. Una vez cortado, el *flap* de cápsula se deposita en el AMI con una pinza, intentando situarlo por debajo de los bordes del AMI, en contacto con el epitelio pigmentario de la retina subyacente. A diferencia del *flap* de MLI, el de cápsula de cristalino es más rígido y fácil de manipular y tiene tendencia a depositarse encima de la retina.

En pacientes fáquicos, esta técnica se debe asociar a facoemulsificación para poder crear el *flap* de cápsula anterior de la *capsulohexis* durante la cirugía de catarata. En pacientes pseudofáquicos, el *flap* de cápsula proviene de la posterior, que puede rasgarse con una aguja de 25 G vía *pars plana* para crear el *flap*.

Trasplante autólogo de retina

La primera vez que se publicó la técnica de trasplante autólogo de retina fue en 2016, cuando Grewal *et al.* presentaron el caso

de una paciente con un AM miópico refractario en el que era imposible realizar la técnica de *flap* libre de MLI¹⁰⁶. El AM se cerró completamente con mejoría significativa de visión y disminución de la distorsión y del escotoma central.

A diferencia del *flap* libre de MLI o de cápsula de cristalino, que deben ser posicionados dentro del AMI con el posible traumatismo que esto conlleva, el *flap* de retina neurosensorial es un tejido más grueso y sólido, que se puede dejar encima del AMI, minimizando así la manipulación y la iatrogenia de la retina.

La técnica quirúrgica descrita consiste en seleccionar un área de retina fuera de las arcadas donde realizar la extracción del parche de la retina. Esta debe tener un área de unos 2 diámetros de disco, que deben ser rodeados mediante un barraje endoláser y la aplicación de endodiatermia a los vasos sanguíneos del borde del área. Mediante manipulación bimanual asistida con luz accesoria, se levanta el borde del parche de retina para cortar todo su perímetro con una tijera vertical. El *flap* es entonces depositado encima del AMI, manteniendo su orientación (fotorreceptores-MLI). Para esto, hay que ayudarse de las marcas de diatermia de los bordes y el patrón de los vasos retinianos. La aplicación de perfluorocarbono líquido ayuda a estabilizar el *flap* encima del AMI, para poder realizar un intercambio directo de perfluorocarbono líquido (PFCL)-aceite de silicona de manera segura.

Una modificación interesante de la técnica es la que consiste en generar un desprendimiento de retina localizado fuera de las arcadas, para así poder crear un *flap* de retina más fácilmente (Figura 12).

Otras técnicas

Trasplante autólogo de células madre mesenquimales

Como en otras enfermedades degenerativas de la retina, el trasplante de células de la retina se ha considerado como un potencial tratamiento, particularmente en fases avanzadas asociadas con daño celular severo. En el AMI, también se ha probado esta modalidad de tratamiento, en un intento de regenerar la retina dañada. Se ha investigado el reemplazo de las células retinianas dañadas en el AMI usando células madre, progenitores celulares y células neuronales retinianas maduras. Pero son las células madre mesenquimales (CMM) autólogas las que más interés han despertado en este terreno, quizás por los problemas éticos y de seguridad que conlleva la investigación con células madre em-

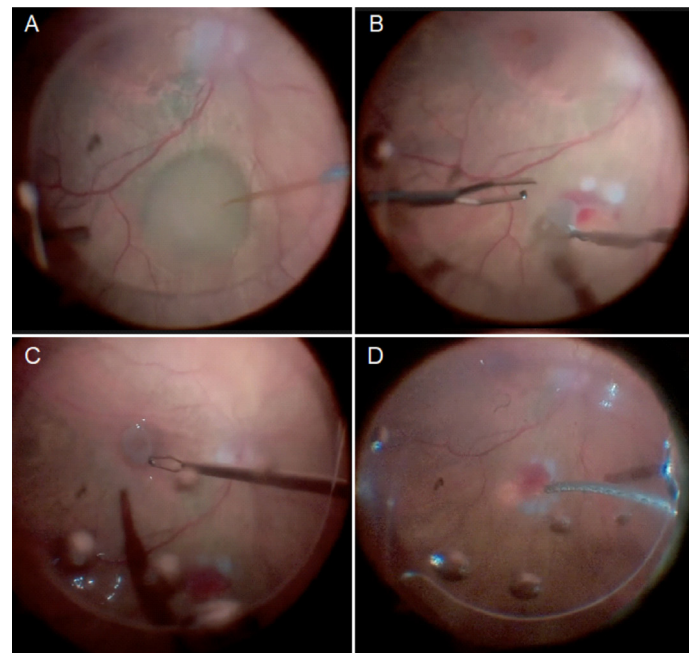


Figura 12. Imágenes quirúrgicas de la técnica del trasplante autólogo de retina. **A.** Creación de un desprendimiento de retina localizado mediante inyección subretiniana de suero con una cánula de 40 G. **B.** Antes de la fotocoagulación con láser, se realiza una diatermia de vasos, para poder realizar, con tijera curva, un colgajo de retina neurosensorial, dejando una porción sin cortar. Resulta interesante observar que la membrana limitante interna está teñida, para así poder mantener su orientación cuando se coloque en el agujero macular. **C.** Inyección de perfluorocarbono líquido (PFCL) que debe cubrir tanto la mácula como la zona del injerto. En este punto, se recorta el colgajo de retina en su totalidad y se desplaza hasta la zona del agujero macular por debajo del PFCL. **D.** Fotocoagulación alrededor de la zona donde se ha creado el injerto de retina, para posteriormente realizar un intercambio directo de PFCL-silicona.

briónicas (ESC) y las células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Además, las CMM pueden ser extraídas fácilmente de diferentes tejidos humanos y poseen propiedades neuroprotectoras e inmunomoduladoras¹⁰⁷. Existe poca experiencia en su uso en humanos con AMI y su investigación se basa en modelos celulares *in vitro* y en animales. Uno de los potenciales efectos secundarios de su uso es la inflamación y la formación de membranas fibróticas por proliferación de células tipo fibroblasto.

Trasplante de membrana amniótica

La membrana amniótica (MA) es una matriz estromal de colágeno unida a una monocapa de células epiteliales con su membrana basal. Se ha utilizado en múltiples patologías, sobre todo de superficie ocular, con buenos resultados. Además, la MA ha demostrado capacidad para albergar el crecimiento de células del EPR humano.

Rizzo *et al.* han mostrado buenos resultados anatómicos y funcionales con esta técnica en el manejo de AMI refractarios¹⁰⁸. Según estos autores, el *flap* de MA es más fácilmente manipulable que el de MLI, la retina autóloga o de cápsula de cristalino y, según ellos, la MA puede tener un papel importante en la integración del EPR en el espacio subretiniano y la reparación retiniana, mediante la secreción de factores de crecimiento.

Plasma o suero autólogo

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) es una nueva terapia autóloga para diferentes patologías oculares. Forma una membrana semirrígida que tiene propiedades mecánicas y biológicas parecidas a la membrana amniótica. El PRFC es un concentrado que contiene múltiples agentes biológicos activos, incluidos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento insulínico, fibronectina y vitamina A. Posee potencial de regeneración tisular, modulación de la cicatrización y efectos antiinflamatorios. Existe comercialmente en diferentes formulaciones (PRGF-Endoret®), tanto en colirio para superficie ocular como en forma de membrana para aplicación intraocular. Hasta el momento, la experiencia en el tratamiento de AMI refractarios con esta terapéutica es limitada, aunque sus resultados son alentadores¹⁰⁹.

Desplazamiento mecánico de los bordes del AMI

Alpatov *et al.* describieron una técnica quirúrgica en 2007 para aproximar los bordes del AMI de manera mecánica¹¹⁰. Aunque puede incrementar la tasa de cierre de AMI refractarios en los que la MLI ya ha sido previamente pelada, los resultados visuales que se consiguen son limitados, probablemente por el daño tisular ocasionado con la manipulación mecánica de la retina.

Inyección de fluido subretiniano y masaje retiniano

También denominada hidrodissección del AMI, esta técnica consiste en la inyección de fluido a través del agujero con una cánula de punta de silicona en un intento de romper cualquier adherencia existente entre los bordes del AMI y el EPR adyacente. De este modo, los bordes del AMI pueden estar más cerca, facilitando así su cierre¹¹¹. Se puede asociar a “masaje” de los bordes del AMI con punta de silicona para acercar aún más los bordes.

Fotocoagulación láser perifoveolar

Se utiliza en pocas ocasiones, sobre todo en casos recalcitrantes y asociados a desprendimiento de retina. Podría promover la secreción de citocinas que estimularían la formación de un tapón glial que ayudaría al cierre del AMI¹¹².

Imbricación escleral

Frecuentemente combinada con la VPP y el pelado de la MLI, esta técnica consiste en la colocación de suturas tipo colchonero (*mattress suture*) de poliéster 5/0 (Dacron®) de unos 8 mm de ancho, en el cuadrante superotemporal y en el inferotemporal¹¹³. Se suelen colocar un total de seis puntos de sutura, tres por cuadrante, justo antes del intercambio fluido-aire de la VPP.

Puntos clave

- El cálculo preoperatorio del índice del agujero macular idiopático podría predecir el cierre anatómico completo tras la cirugía.
- La recuperación de la línea de los elipsoides de los segmentos internos de los fotorreceptores parece ser el mejor factor postoperatorio para la restauración de la agudeza visual.
- La vitrectomía para el tratamiento del AMI presenta una tasa de cierre entre el 80 y el 100%.
- La cirugía combinada de facovitrectomía minimiza la morbilidad, disminuye el tiempo de recuperación visual, reduce costes económicos al evitar una segunda cirugía y permite una visualización más nítida durante la vitrectomía.
- El taponamiento mediante agentes inyectados al final de la cirugía favorece el cierre anatómico del AMI.
- El decúbito prono estricto se recomienda en AMI de más de 400 micras, no siendo necesario en AMI de menor tamaño.
- El pelado de la membrana limitante interna es un punto clave en la cirugía del AMI, aunque no es un procedimiento inocuo y puede comportar la aparición de disociación de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico.
- El uso de colorantes biológicos ha marcado un antes y un después en la cirugía del AMI.
- Los AMI grandes (más de 400 micras), crónicos o recidivantes, tienen una tasa de cierre anatómico y una recuperación visual significativamente peor que los agujeros no complicados.
- Los AMI complejos requieren un tratamiento quirúrgico diferente que incluye, en muchas ocasiones, la colocación

de algún tipo de material en el lecho del agujero (MLI, retina autóloga, cápsula de cristalino) para permitir su cierre.

Bibliografía

1. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, *et al.* Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*. 1995;102(5):748-56.
2. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(5):629-39.
3. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, *et al.* The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-9.
4. Ezra E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(1):102-8.
5. Von Ruckmann A, Fitzke FW, Gregor ZJ. Fundus autofluorescence in patients with macular holes imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(4):346-51.
6. Bacherini D, Savastano MC, Dragotto F, Finocchio L, Lenzetti C, Bitossi A, *et al.* Morpho-Functional Evaluation of Full-Thickness Macular Holes by the Integration of Optical Coherence Tomography Angiography and Microperimetry. *J Clin Med*. 2020;9(1):229.
7. Michalewska Z, Nawrocki J. Swept-Source OCT Angiography of Full-Thickness Macular Holes: Appearance and Artifacts. *Ophthalmic Surg Lasers Imagine Retina*. 2018;49(2):111-21.
8. Pierro L, Rabiolo A, Iuliano L, Gagliardi M, Panico D, Bandello F. Vascular Density of Retinal Capillary Plexuses in Different Subtypes of Macular Hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(8):648-54.
9. Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Coppola M. Inner Retinal Layer and Outer Retinal Layer Findings After Macular Hole Surgery Assessed by Means of Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol*. 2019;2019:3821479.
10. Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, Gu R, Xu H, *et al.* Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):3212-7.
11. Ip MS, Baker BJ, Duker JS, Reichel E, Baumal CR, Gangnon R, *et al.* Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(1):29-35.
12. Kusahara S, Teraoka Escaño MF, Fujii S, Nakanishi Y, Tamura Y, Nagai A, *et al.* Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(5):709-16.
13. Ruiz-Moreno JM, Staicu C, Piñero DP, Montero J, Lugo F, Amat P. Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):640-4.
14. Liu P, Sun Y, Dong C, Song D, Jiang Y, Liang J, *et al.* A New method to predict anatomical outcome after idiopathic macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(4):683-8.
15. Yao Y, Qu J, Dong C, Li X, Liang J, Yin H, *et al.* The impact of extent of internal limiting membrane peeling on anatomical outcomes of macular hole surgery: Results of a 54-week randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(3):303-12.
16. Baba T, Yamamoto S, Arai M, Arai E, Sugawara T, Mitamura Y, *et al.* Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. *Retina*. 2008;28(3):453-8.
17. Ruiz-Moreno JM, Lugo F, Montero JA, Piñero DP. Restoration of macular structure as the determining factor for macular hole surgery outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(10):1409-14.
18. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: Spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1815-24.
19. Shimoazono M, Oishi A, Hata M, Kurimoto Y. Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(10):1469-76.
20. Scholda C, Wirtitsch M, Hermann B, Unterhuber A, Ergun E, Sattmann H, *et al.* Ultrahigh resolution optical coherence tomography of macular holes. *Retina*. 2006;26(9):1034-41.
21. Chang LK, Koizumi H, Spaide RF. Disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction in eyes with macular holes. *Retina*. 2008;28(7):969-75.
22. Michalewska Z, Michalewski J, Cisiecki S, Adelman R, Nawrocki J. Correlation Between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: A spectral optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(6):823-30.
23. Spaide R, 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.
24. Ruiz-Moreno JM, Arias L, Araiz J, García-Arumí J, Montero JA, Piñero DP. Spectral-domain optical coherence tomography study of macular structure as prognostic and determining factor for macular hole surgery outcome. *Retina*. 2013;33(6):1117-22.
25. Kim YJ, Jo J, Lee JY, Yoon YH, Kim JG. Macular capillary plexuses after macular hole surgery: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(7):966-70.
26. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(6):752-9.
27. Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Trempe CL. Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(6):517-20.
28. De Bustros S. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1055-9; discussion 1060.
29. Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*. 1988;95(7):917-24.

30. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P152-81.
31. Kim JW, Freeman WR, el-Haig W, Maguire AM, Arevalo JF, Azen SP. Baseline characteristics, natural history, and risk factors to progression in eyes with stage 2 macular holes. Results from a prospective randomized clinical trial. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1818-28.
32. Casuso LA, Scott IU, Flynn HW, Gass JD, Smiddy WE, Lewis ML, et al. Long-term follow-up of unoperated macular holes. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1150-5.
33. Liang X, Liu W. Characteristics and Risk Factors for Spontaneous Closure of Idiopathic Full-Thickness Macular Hole. *J Ophthalmol*. 2019; 2019:4793764.
34. Ezra E, Gregor ZJ, Morfields Macular Hole Study Ggroup Report No. 1. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group Report no. 1. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(2):224-36.
35. Freeman WR, Azen SP, Kim JW el-Haig W, Mishell DR, Bailey I. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial. The Vitrectomy for Treatment of Macular Hole Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):11-21.
36. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):654-9.
37. Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, Yap YC, Rizzo S, Virgili G. Vitrectomy for idiopathic macular hole. *Cochrane Database Sys Rev*. 2015;2015(5):CD009080.
38. Kim JW, Freeman WR, Azen SP, el-Haig W, Klein DJ, Bailey IL. Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(6):605-14.
39. Benson WE, Cruickshanks KC, Fong DS, Williams GA, Bloome MA, Frambach DA, et al. Surgical management of macular holes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001;108(7):1328-35.
40. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Gandorfer A, Ulbig MW, Kampik A. Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(5):661-6.
41. Chan CK, Mein CE, Crosson JN. Pneumatic Vitreolysis for Management of Symptomatic Focal Vitreomacular Traction. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(4):419-23.
42. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367(7):606-15.
43. Madi HA, Masri I, Steel DH. Optimal management of idiopathic macular holes. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:97-116.
44. Lahey JM, Francis RR, Fong DS, Kearney JJ, Tanaka S. Combining phacoemulsification with vitrectomy for treatment of macular holes. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(8):876-78.
45. Thompson JT, Glaser BM, Sjaarda RN, Murphy RP. Progression of nuclear sclerosis and long-term visual results of vitrectomy with transforming growth factor beta-2 for macular holes. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(1):48-54.
46. Leonard RE, Smiddy WE, Flynn HW, Feuer W. Long-term visual outcomes in patients with successful macular hole surgery. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1648-52.
47. Muselier A, Dugas B, Burelle X, Passemard M, Hubert I, Mathieu B, et al. Macular hole surgery and cataract extraction: combined vs consecutive surgery. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):387-91.
48. Theocharis IP, Alexandridou A, Gili NJ, Tomic Z. Combined phacoemulsification and pars plana vitrectomy for macular hole treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(2):172-5.
49. Kotecha AV, Sinclair SH, Gupta AK, Tipperman R. Pars plana vitrectomy for macular holes combined with cataract extraction and lens implantation. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(5):387-93.
50. Rizzo S, Tartaro R, Barca F, Caporossi T, Bacherini D, Giansanti F. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina*. 2018;38 Suppl 1:S73-8.
51. Spiteri Cornish K, Lois N, Scott N, Burr J, Cook J, Boachie C, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009306.
52. Yoshida M, Kishi S. Pathogenesis of macular hole recurrence and its prevention by internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2007; 27(2):169-73.
53. Haritoglou C, Reiniger I, Schaumberger M, Gass C, Priglinger S, Kampik A. Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. *Retina*. 2006;26(6):618-22.
54. Rahimy E, McCannel CA. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: a systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2016;36(4):679-87.
55. Tadayoni R, Paques M, Massin P, Mouki-Benani S, Mikol J, Gaudric A. Dissociated Optic Nerve Fiber Layer Appearance of the Fundus after Idiopathic Epiretinal Membrane Removal. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2279-83.
56. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, Yamakoshi T, Kondo M, Nakamura M. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1415-20.
57. Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, Gaudric A, Massin P. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1513-6.
58. Chatziralli IP, Theodossiadi PG, Steel DHW. Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery; why, when, and how? *Retina*. 2018;38(5):870-82.
59. Lois N, Burr J, Norrie J, Vale L, Cook J, McDonald A, et al. Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1586-92.

60. Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B, Massin P. Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1239-41.
61. Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Comparative analysis of outcomes with variable diameter internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole repair. *Retina*. 2017;37(2):265-73.
62. Bae K, Kang SW, Kim JH, Kim SJ, Kim JM, Yoon JM. Extent of Internal Limiting Membrane Peeling and Its Impact on Macular Hole Surgery Outcomes: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:179-88.
63. Rodrigues EB, Meyer CH, Kroll P. Chromovitrectomy: a new field in vitreoretinal surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(4):291-3.
64. Melles GR, de Waard PW, Pameyer JH, Houdijn Beekhuis W. Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(1):7-9.
65. Veckeneer M, Overdam K, Monzer J, Kobuch K, van Marle W, Spekrijse H, van Meurs J. Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239(9):698-704.
66. Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):332-40.
67. Farah ME, Maia M, Furlani B, Bottós J, Meyer CH, Lima V, et al. Current concepts of trypan blue in chromovitrectomy. *Dev Ophthalmol*. 2008;42:91-100.
68. Ueno A, Hisatomi T, Enaida H, Kagimoto T, Mochizuki Y, Goto Y, et al. Biocompatibility of brilliant blue G in a rat model of subretinal injection. *Retina*. 2007;27(4):499-504.
69. Yuen D, Gonder J, Proulx A, Liu H, Hutnik C. Comparison of the in vitro safety of intraocular dyes using two retinal cell lines: a focus on brilliant blue G and indocyanine green. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):251-9.
70. Azuma K, Noda Y, Hirasawa K, Ueta T. Brilliant blue G-assisted internal limiting membrane peeling for macular hole. A systematic review of literature and meta-analysis. *Retina*. 2016;36(5):851-8.
71. Wang X, Long Y, Gu Y, Guo D. Outcomes of 4 surgical adjuvants used for internal limiting membrane peeling in macular hole surgery: a systematic review and network Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(3):481-7.
72. Li S, You R, Li M, Guo X, Zhao L, Wang Y, et al. Internal limiting membrane peeling with different dyes in the surgery of idiopathic macular hole: a systematic review of literature and network Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(12):1917-28.
73. Kadosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S. Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(8):1116-8.
74. Rodrigues EB, Meyer CH, Farah ME, Kroll P. Intravitreal staining of the internal limiting membrane using indocyanine green in the treatment of macular holes. *Ophthalmologica*. 2005;219(5):251-62.
75. Maia M, Haller J, Pieramici D, Margalit E, de Juan E, Farah M, et al. Retinal pigment epithelium abnormalities after internal limiting membrane peeling guided by indocyanine green staining. *Retina*. 2004;24(1):157-60.
76. Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, Kita H. Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):252-7.
77. Hernández F, Alpizar-Álvarez N, Wu L. Chromovitrectomy: An Update. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(2):251-9.
78. Tu E, Culbertson W, Pflugfelder S, Huang A, Chodosh J. Therapy of nonnecrotizing anterior scleritis with subconjunctival corticosteroid injection. *Ophthalmology*. 1995;102:718-24.
79. Athanasiadis Y, Tsatsos M, Sharma A, Hossain P. Subconjunctival Triamcinolone Acetonide in the Management of Ocular Inflammatory Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(6):516-22.
80. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Schneider S, Osher RH, Cionni RJ. Visualizing vitreous using Kenalog suspension. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(4):645-51.
81. Abrams GW, Topping T, Machemer R. An improved method for practice vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 1978;96(3):521-5.
82. Schmidt JC, Chofflet J, Hörle S, Mennel S, Meyer CH. Three simple approaches to visualize the transparent vitreous cortex during vitreoretinal surgery. *Dev Ophthalmol*. 2008;42:35-42.
83. Fine HF, Spaide RF. Visualization of the posterior precortical vitreous pocket in vivo with triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1663.
84. Yamamoto N, Ozaki N, Murakami K. Double Visualization Using Triamcinolone Acetonide and Trypan Blue during Stage 3 Macular Hole Surgery. *Ophthalmologica*. 2004;218(5):297-305.
85. Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina*. 2006;26(3):339-44.
86. Thompson JT, Smiddy WE, Glaser BM, Sjaarda RN, Flynn HW. Intraocular tamponade duration and success of macular hole surgery. *Retina*. 1996;16(5):373-82.
87. Berger JW, Brucker JA. The magnitude of the bubble buoyant pressure: implications for macular hole surgery. *Retina*. 1998;18(1):84-8.
88. Sato Y, Isomae T. Macular hole surgery with internal limiting membrane removal, air tamponade, and 1-day prone positioning. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(5):503-6.
89. Eckardt C, Eckert T, Eckardt U, Porkert U, Gesser C. Macular hole surgery with air tamponade and optical coherence tomography-based duration of face-down positioning. *Retina*. 2008;28(8):1087-96.
90. Casini G, Loiudice P, De Cilla S, Radice P, Nardi M. Sulfur hexafluoride (SF₆) versus perfluoropropane (C₃F₈) tamponade and short term face-down position for macular hole repair: a randomized prospective study. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:10.
91. Briand S, Chalifoux E, Tourville E, Bourgault S, Caissie M, Tardif Y, et al. Prospective randomized trial: outcomes of SF₆ versus C₃F₈ in macular hole surgery. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):95-100.
92. Lai JC, Stinnett SS, McCuen BW. Comparison of silicone oil versus gas tamponade in the treatment of idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1170-4.

93. Morimoto E, Shimada Y, Sugimoto M, Mizuguchi T, Tanikawa A, Horiguchi M. Adherence to face-down and non-supine positioning after macular hole surgery. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):322.
94. Almeida DR, Wong J, Belliveau M, Rayat J, Gale J. Anatomical and visual outcomes of macular hole surgery with short-duration 3-day face-down positioning. *Retina.* 2012;32(3):506-10.
95. Alberti M, la Cour M. Nonsupine positioning in macular hole surgery: A Noninferiority Randomized Clinical Trial. *Retina.* 2016;36(11):2072-9.
96. Nadal J, Delas B, Piñero A. Vitrectomy without face-down posturing for idiopathic macular holes. *Retina.* 2012;32(5):918-21.
97. Sano M, Inoue M, Itoh Y, Kita Y, Hirota K, Koto T, et al. Duration of Prone Positioning after Macular Hole Surgery Determined by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Retina.* 2017;37(8):1483-91.
98. Ye T, Yu JG, Liao L, Liu L, Xia T, Yang LL. Macular hole surgery recovery with and without face-down posturing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):265.
99. Grewal DS, Charles S, Parolini B, Kadonosono K, Mahmoud TH. Autologous Retinal Transplant for Refractory Macular Holes: Multicenter International Collaborative Study Group. *Ophthalmology.* 2019;126(10):1399-08.
100. Valldeperas X, Wong D. Is it worth reoperating on macular holes? *Ophthalmology.* 2008;115(1):158-63.
101. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology.* 2010;117(10):2018-25.
102. Gu C, Qiu Q. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(6):1041-9.
103. Yuan J, Zhang LL, Lu YJ, Han MY, Yu AH, Cai XJ. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole-induced retinal detachment: a systematic review of literature and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):219.
104. Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, Hosokawa M, Shiode Y, Kawata T, et al. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):861-9.
105. Chen SN, Yang CM. Lens capsular flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina.* 2016;36(1):163-70.
106. Grewal DS, Mahmoud TH. Autologous Neurosensory Retinal Free Flap for Closure of Refractory Myopic Macular Holes. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):229-30.
107. Nuzzi R, Tridico F. Perspectives of Autologous Mesenchymal Stem-Cell Transplantation in Macular Hole Surgery: A Review of Current Findings. *J Ophthalmol.* 2019;2019:3162478.
108. Rizzo S, Caporossi T, Tartaro R, Finocchio L, Franco F, Barca F, et al. A Human Amniotic Membrane Plug to Promote Retinal Breaks Repair and Recurrent Macular Hole Closure. *Retina.* 2019;39 Suppl 1:S95-103.
109. Sánchez-Ávila RM, Fernández-Vega González Á, Fernández-Vega Sanz Á, Merayo-Llodes J. Treatment of recurrent myopic macular hole using membrane of plasma rich in growth factors. *Int Med Case Rep J.* 2019;12:229-33.
110. Alpatov S, Shchuko A, Malyshev V. A new method of treating macular holes. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(2):246-52.
111. Felfeli T, Mandelcorn ED. Macular hole hydrodissection: Surgical Technique for the Treatment of Persistent, Chronic, and Large Macular Holes. *Retina.* 2019;39(4):743-52.
112. Cho HY, Kim YT, Kang SW. Laser photocoagulation as adjuvant therapy to surgery for large macular holes. *Korean J Ophthalmol.* 2006;20(2):93-8.
113. Fujikawa M, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Saishin Y, et al. Scleral imbrication combined with vitrectomy and gas tamponade for refractory macular hole retinal detachment associated with high myopia. *Retina.* 2014;34(12):2451-7.