

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA  
“San Vicente Mártir”  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA



**BIOMARCADORES OCT: LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ  
EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

**Revisión sistemática a propósito de un caso clínico**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Autora:** D<sup>a</sup> ANA SEGARRA SANTATECLA

**Directora:** Dra. ROSA DOLZ MARCO

Valencia, a 9 de Mayo de 2022





## AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

A Jesús, Charo y Emilio, mi familia, que me han dado la oportunidad y la fuerza para iniciarme y seguir aprendiendo en este camino de la medicina.

A mis compañeras de carrera, por todo el apoyo y amor recibido durante estos años.

A Rosa Dolz, por su dedicación y profesionalidad.

A la Universidad Católica de Valencia, por los seis años de formación.





## RESUMEN

**Fundamentos.** La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida de visión irreversible entre las personas mayores de 55 años en los países desarrollados. Es una enfermedad que provoca un importante deterioro de la calidad de vida del paciente.

**Objetivos.** Analizar los biomarcadores de tomografía de coherencia óptica (OCT) que confieren un mayor riesgo de progresión a formas avanzadas de la DMAE. Así como conocer los factores de riesgo y la importancia de la educación al paciente sobre la prevención y diagnóstico precoz de esta enfermedad.

**Material y métodos.** Se realiza una revisión sistemática mediante el método PRIMA 2020 y se divide en tres secciones, correspondientes con las dos bases de datos utilizadas (*PubMed* y *Web of Science*) más una búsqueda manual. Este proceso se inició en noviembre de 2021 y finaliza en abril de 2022. Partiendo de 60 registros, se examina el título y resumen de cada uno y se analiza si cumplen los criterios de elección.

**Resultados.** Se obtuvieron 17 artículos, de los cuales 14 versan sobre los biomarcadores de OCT y 3 sobre la estratificación del riesgo de progresión. Todos ellos tratan sobre el riesgo de progresión de la DMAE registrado mediante OCT. Además, se presenta el caso clínico de una paciente de 87 años con DMAE diagnosticada en ambos ojos, pero cada uno con una fase diferente de la enfermedad.

**Conclusiones.** Los biomarcadores de OCT pueden interpretarse para informar sobre las medidas preventivas y dirigir las nuevas terapias a las etapas de la enfermedad antes de que se produzcan daños irreversibles en los tejidos.

**Palabras clave.** Tomografía Coherencia Óptica, Degeneración Macular, Neovascularización Coroidea, Atrofia Geográfica.



## ABSTRACT

**Background.** Age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible vision loss among people over 55 years of age in developed countries. It causes a significant deterioration in the patient's quality of life.

**Objective.** To analyze the optical coherence tomography (OCT) biomarkers that confer a higher risk of progression to advanced forms of age-related macular degeneration. As well as to know the risk factors and the importance of patient education on prevention and early diagnosis of this disease.

**Methods.** A systematic review is carried out using the PRIMA 2020 method and is divided into three sections, corresponding to the two databases used (*PubMed* and *Web of Science*) plus a manual search. This process began in November 2021 and ends in April 2022. Starting with 60 records, the title and abstract of each one is examined according to the inclusion/exclusion criteria, and it is analyzed whether they meet the selection criteria.

**Results.** Seventeen articles were obtained, 14 of them focused on OCT biomarkers and 3 on progression risk stratification. All of them included the risk of progression of age-related macular degeneration analyzed by OCT. In addition, the clinical case of an 87-year-old female with bilateral age-related macular degeneration with a different stage of the disease in each eye, is presented.

**Conclusions.** OCT biomarkers can be interpreted to inform preventive measures and target new therapies to different disease stages before irreversible tissue damage occurs.

**Keywords.** Optical Coherence Tomography, Macular Degeneration, Choroidal Neovascularization, Geographic Atrophy.



## ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. Contexto anatómico y fisiológico .....	1
1.2. Definición .....	2
1.3. Incidencia.....	2
1.4. Etiología y factores de riesgo.....	2
1.5. Clínica.....	7
1.6. Clasificación .....	7
1.7. Prevención y tratamiento .....	10
1.8. Diagnóstico .....	12
1.9. Biomarcadores OCT .....	13
1.9.1. Biomarcadores basados en la distribución retiniana de fluidos.....	14
1.9.2. Biomarcadores estructurales.....	15
1.9.3. Alteraciones de la interfase vítreoretiniana .....	17
1.9.4. Alteraciones de la coroides.....	17
1.10. Clasificación tomográfica de la neovascularización.....	19
1.11. Sistema de puntuación/valoración de riesgo de progresión.....	20
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....	24
3. HIPÓTESIS .....	25
4. OBJETIVOS .....	26
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
5.1. Planteamiento metodológico.....	27
5.2. Estrategia de búsqueda.....	27
5.2.1. Búsqueda inicial.....	27
5.2.2. Búsqueda sistemática.....	28
5.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	34
5.4. Selección de documentos .....	35
5.5. Limitaciones del estudio .....	36
6. RESULTADOS .....	37
6.1. Artículos incluidos en la revisión .....	37
6.2. Caso clínico.....	46
7. DISCUSIÓN .....	61
8. CONCLUSIONES .....	69
9. BIBLIOGRAFÍA .....	70



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la retina .....	1
Figura 2. Fisiopatología de la DMAE .....	3
Figura 3. Diagrama que ilustra el método de puntuación.....	22
Figura 4. Esquema del procedimiento de la búsqueda sistemática .....	28
Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA en 4 niveles .....	37
Figura 6. Comparación AV AO .....	50
Figura 7. Comparación OCT mácula espesor central AO.....	50
Figura 8. Cronograma seguimiento AO .....	51
Figura 9. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (18/10/2017).....	54
Figura 10. Reflectancia infrarroja y OCT de OS (18/10/2017).....	54
Figura 11. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (06/06/2019).....	55
Figura 12. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (10/07/2019).....	55
Figura 13. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (13/08/2019).....	56
Figura 14. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (3/10/2019).....	56
Figura 15. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (5/12/2019).....	57
Figura 16. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (23/01/2020).....	57
Figura 17. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (11/03/2020).....	58
Figura 18. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (6/05/2020).....	58
Figura 19. Retinografía foto a color fondo de OD (31/03/2021) .....	59
Figura 20. Retinografía foto a color fondo de OS (31/03/2021).....	59
Figura 21. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (20/05/2021).....	59
Figura 22. Retinografía foto a color de fondo de OD (4/11/2021).....	60
Figura 23. Retinografía foto a color de fondo de OS (4/11/2021) .....	60



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Nueva clasificación de la DMAE.....	8
Tabla 2. Biomarcadores basados en la distribución retiniana de fluidos .....	14
Tabla 3. Biomarcadores estructurales .....	15
Tabla 4. Alteraciones de la interfase vitreorretiniana.....	17
Tabla 5. Alteraciones de la coroides .....	18
Tabla 6. Clasificación tomográfica de la neovascularización .....	19
Tabla 7. Concepto 1 – <i>Optical Coherence Tomography (OCT) Biomarkers</i> .....	29
Tabla 8. Concepto 2 – <i>Age related macular degeneration (AMD)</i> .....	30
Tabla 9. Concepto 3 – <i>Progression</i> .....	30
Tabla 10. Artículos revisados .....	38
Tabla 11. Clasificación artículos revisados.....	45
Tabla 12. Seguimiento OD .....	47
Tabla 13. Seguimiento OS.....	48



## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Dictamen del comité de ética.....	80
Anexo 2. Lista de ítems 2020 PRISMA.....	81



## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- EPR: epitelio pigmentario de la retina.
- DMAE: degeneración macular asociada a la edad.
- CFH: factor H del complemento.
- AG: atrofia geográfica.
- NVC: neovascularización coroidea.
- AREDS: del inglés, *Age-Related Eye Disease*.
- VEGF: del inglés, *vessel endothelial growth factor*.
- AGF: angiografía con fluoresceína.
- AVI: angiografía con verde de indocianina.
- OCT: del inglés, *optical coherence tomography*.
- SD: del inglés, *spectral domain*.
- TD: del inglés, *time domain*.
- AV: agudeza visual.
- CIR: líquido cistoide intrarretiniano.
- LSR: líquido subretiniano.
- DEP: desprendimiento seroso del epitelio pigmentario de la retina.
- FHR: focos hiperreflectivos retinianos.
- FhR: focos hiporreflectivos retinianos.
- TRE: tubulación retiniana externa.
- MHSR: material hiperreflectivo subretiniano.
- MLE: membrana limitante externa.
- ZE: zona de elipsoides.
- ZI: zona de interdigitación.
- BCVA: del inglés, *best corrected visual acuity*.
- AVM: adherencia vitreomacular.
- TVM: tracción vitreomacular.
- IVC: índice vascular coroideo.
- RAP: del inglés, *retinal angiomatous proliferation*.
- SDD: del inglés, *subretinal drusenoid deposits*.
- TS: del inglés, *total score*.



OD: ojo derecho.

OS: ojo izquierdo.

Toa: presión intraocular.

Ks: queratometría.

Avsc: agudeza visual con su corrección.

FACO: facoemulsificación.

Cc: con corrección.

AO: ambos ojos.

$\mu\text{m}$ : micrómetros.

IOL: del inglés, *intraocular lens*.

EMC: edema macular cistoideo.

Cél/mm<sup>2</sup>: número de células por milímetro al cuadrado.

RORA: del inglés *retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy*.

DCH: depósitos de cristales hiperreflectivos.



## 1. INTRODUCCIÓN

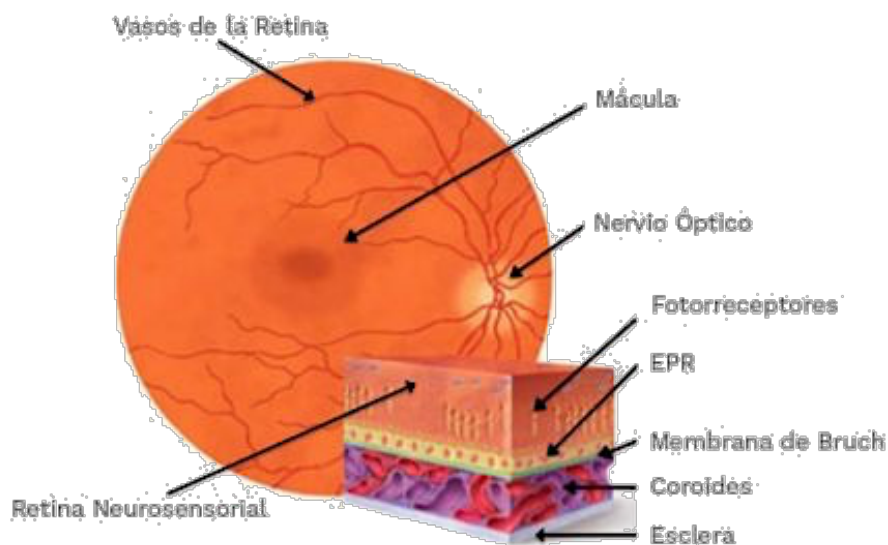
### 1.1. Contexto anatómico y fisiológico

El acto de la visión comienza por la captación de las imágenes enfocadas por la córnea y el cristalino en una membrana fotosensible situada en la parte posterior del ojo, denominada retina. La luz es absorbida por el fotorreceptores existente en dos tipos de fotorreceptores: los bastones y los conos.

La mayoría de los conos – especializados en la percepción de los colores y la resolución espacial fina – se sitúan en la mácula, que es la porción central de la retina. La mácula dispone en su centro de una pequeña concavidad avascular, la *fóvea*, ocupada exclusivamente por conos, en la que la agudeza visual es máxima (1).

En la retina encontramos el epitelio pigmentario de la retina (EPR) situado sobre la membrana de Bruch. Esta membrana está en contacto directo con la coroides, compuesta por los capilares que nutren a los fotorreceptores. El EPR se encarga de fagocitar y reciclar los desechos de los fotorreceptores mediante un mecanismo de renovación circadiana.

Figura 1. Anatomía de la retina.



Fuente: Funcionamiento de la retina – [Internet]. Novovisión. 2019 [citado el 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicasnovovision.com/blog/funcionamiento-de-la-retina/>.



## 1.2. Definición

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE), como el propio nombre indica, es una enfermedad degenerativa de la mácula cuyo principal factor de riesgo es la edad. Constituye la causa principal de pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en población mayor a 55-60 años en los países industrializados. Más adelante, veremos que se clasifica en DMAE atrófica y neovascular.

## 1.3. Incidencia

La DMAE es poco común antes de los 50 años, pero, a partir de esta edad, su incidencia aumenta exponencialmente con cada década afectando hasta al 18% de los adultos mayores de 85 años (2). De hecho, la DMAE afecta a más de 800.000 personas en España.

En 2020, alrededor de 200 millones de personas se vieron afectadas por DMAE en todo el mundo. La incidencia aumenta constantemente como consecuencia del envejecimiento exponencial de la población, de manera que se espera que el número de casos de DMAE sea de 288 millones para 2040 (3)

## 1.4. Etiología y factores de riesgo

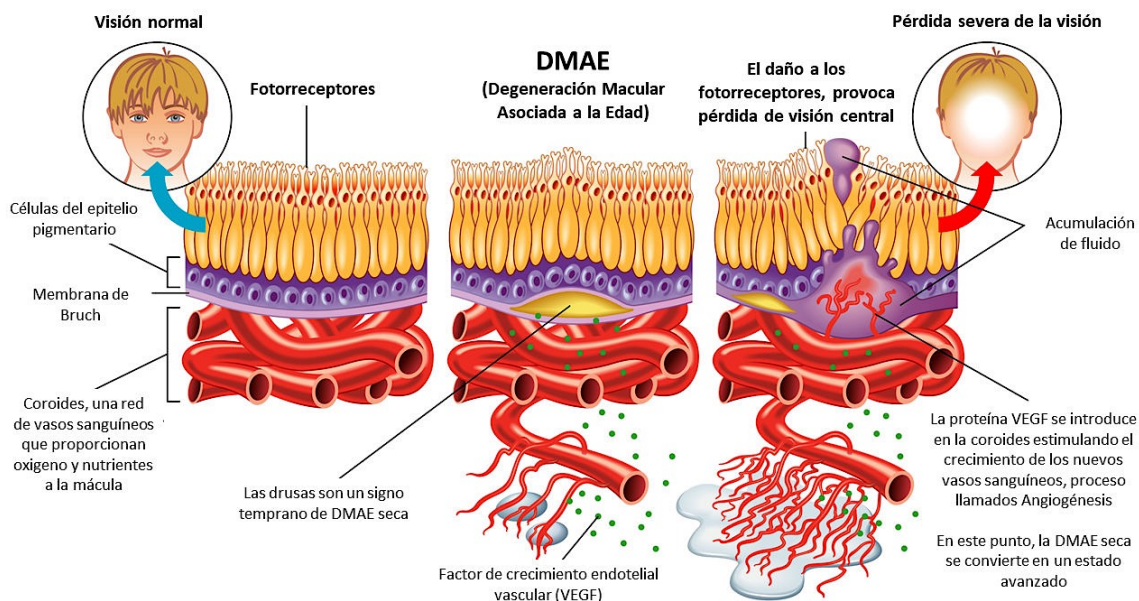
Los mecanismos de patogenia de la DMAE son complejos y todavía no están bien definidos, pero se sabe que hay una relación con una disminución del flujo sanguíneo a nivel macular. Se caracteriza por la presencia de depósitos de desechos metabólicos (drusas), por la aparición de nuevos vasos (neovascularización) debajo de la retina y por la atrofia progresiva del tejido retiniano.

Esta degeneración progresiva afecta a la zona central de la retina y no a la periférica porque la mácula, al tener una mayor concentración de conos, es la región retiniana que presenta un mayor requerimiento metabólico. Por tanto, cualquier cosa que afecte al aporte de sangre y oxígeno de la retina conllevará una repercusión a nivel de la mácula.



Esta mayor concentración de conos también relaciona directamente a la mácula con la agudeza visual, pues es donde se encuentra el mayor número de fotorreceptores responsables de distinguir los detalles finos en el centro del campo visual. De esta manera, la DMAE es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda, lo cual dificulta la lectura y la visualización de detalles finos como el reconocimiento facial, siendo muy incapacitante (4).

Figura 2. Fisiopatología de la DMAE.



Fuente: Degeneración macular asociada a la edad (DMAE): qué es, síntomas, causas, prevención y tratamiento [Internet].

Optometristas.org. [citado el 2 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://optometristas.org/degeneracion-macular-asociada-a-la-edad-dmae-que-es-sintomas-causas-prevencion-y-tratamiento>.

La DMAE es una enfermedad multifactorial, es decir, es producida por factores medioambientales en una persona genéticamente predispuesta. Por tanto, podemos diferenciar entre los factores no modificables y los modificables.

Los **factores propios o no modificables** son la edad, ojos claros, raza blanca, sexo femenino y la presencia de antecedentes familiares de DMAE, entre otros factores genéticos.

La edad es el principal factor implicado en la patogenia de la DMAE y está asociado con el deterioro progresivo del EPR, reduciéndose la capacidad de fagocitar y reciclar los desechos



producidos formándose progresivamente las drusas (5). El aspecto oftalmoscópico de estos depósitos focales entre el EPR y la membrana de Bruch es muy variado, pero se caracteriza en general por pequeñas lesiones amarillas congregadas en la mácula. La fagocitosis de estos desechos desprendidos por el EPR es esencial para la función retiniana.

Con la edad también se asocian los cambios en el espesor de la membrana de Bruch y la reducción del grosor de los vasos coroideos. Esto determina una importante reducción del transporte de líquidos y nutrientes, vitales para el funcionamiento de los fotorreceptores, e hipoxia, responsable de la secreción de factores de crecimiento del endotelio vascular contribuyendo al desarrollo de neovasos (6)

Al envejecimiento hay que sumarle la predisposición genética, ya que se ha demostrado que los factores genéticos contribuyen significativamente al riesgo de DMAE avanzada. Se estima que un 50% del riesgo de DMAE es hereditario y que la probabilidad de padecerla es entre 3 y 6 veces superior si se tiene un familiar afecto de primer grado (7,8).

La inflamación es también un factor importante en la DMAE; datos genéticos recientes indican que la susceptibilidad guarda relación con variantes en el gen para el factor H del complemento, un inhibidor de la vía alternativa del complemento localizado en el cromosoma 1q31. Además, estudios han demostrado la presencia de proteínas de la cascada del complemento en las drusas, relacionando también la inflamación con la DMAE (9).

Se han identificado unos 20 genes implicados en la patogenia de la DMAE, siendo los más importantes el CFH (Factor H del complemento), C3, C2, ARMS2, FB, CFHR4, CFHR5 y F13B.

El polimorfismo CFH Y402H está fuertemente asociado con la DMAE teniendo su papel en casi el 60% de la población con DMAE. Este polimorfismo se encuentra en el exón 9 del gen del Factor H del complemento (rs 1061170) e implica el reemplazo de una tirosina por una histidina en la posición 402 de la proteína (Tyr 402 His). Las tasas de prevalencia del mismo varían según la raza, con porcentajes más altos en caucásicos (39%) y negros (30%) que en poblaciones asiáticas (7%) (10).



Los individuos homocigotos para una mutación en el gen del factor de complemento H (CC) tendrán mayor riesgo de padecer la enfermedad y responderán peor al tratamiento, mientras que los heterocigotos (CT) tendrán un riesgo menor. Los individuos no mutantes para el factor H no tendrán riesgo (11).

En cuanto a otros factores de riesgo no modificables encontramos que la DMAE es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino, aún corrigiendo el posible factor de confusión por la mayor esperanza de vida del sexo femenino (12).

En 2021 se publicó un estudio en el que se evaluó la prevalencia de DMAE entre usuarios de telemedicina optométrica en España. Además, también se evaluó la relación entre el error refractivo, el sexo, la edad, la presión intraocular y el lugar de residencia (provincia y región) y la DMAE. En resumen, se descubrió que la miopía se asoció con probabilidades significativamente más bajas de DMAE, mientras que la edad avanzada y las mujeres se asociaron significativamente con una mayor prevalencia de DMAE (13).

Todavía no se ha dilucidado la razón subyacente detrás de la asociación entre la DMAE y el error de refracción. Sin embargo, el aumento de la rigidez escleral debido a la edad, la dislipidemia y especialmente a la aterosclerosis, está implicado en la etiopatogenia de la DMAE. Esto podría deberse a una disminución en el aclaramiento de lipoproteínas, con la subsecuente formación de drusas en el espacio subretiniano y en consecuencia, la pérdida progresiva de fotorreceptores (14).

La mayor incidencia de DMAE en el sexo femenino se ha asociado con los factores reproductivos femeninos. Una mayor exposición de por vida a estrógenos endógenos y exógenos se asoció con una mayor incidencia de DMAE neovascular (15).

Por otra parte, algunos de los *factores externos o modificables* son el tabaco, malos hábitos alimentarios como una dieta rica en grasas, bajo consumo de antioxidantes y zinc, la exposición directa y prolongada al sol sin protección (16,17) y factores que aumentan el riesgo cardiovascular.



El tabaco es uno de los factores de riesgo más importantes y el que va a dar un peor pronóstico a la enfermedad. Los estudios epidemiológicos han demostrado que fumar cigarrillos aumenta el riesgo de DMAE de 2 a 4 veces en comparación con los pacientes que nunca fumaron (18).

Se postula que el tabaquismo afecta la patogenia de la DMAE mediante una variedad de mecanismos que promueven el daño oxidativo, deteriorando la circulación coroidea y activando el sistema inmunitario, incluida la vía del complemento (19,20)

Dejar de fumar reduce el riesgo de DMAE y, después de 20 años de dejar de hacerlo, el riesgo de desarrollar DMAE es el mismo que para los no fumadores. Además, para las personas homocigóticas para el alelo Y402H en CFH, fumar tiene un efecto multiplicador sobre el riesgo de DMAE (21). En este sentido, se ha demostrado que la información genética sobre el riesgo de DMAE puede influir en la motivación para dejar de fumar (22).

En cuanto a la ingesta dietética de antioxidantes, se asoció con un riesgo sustancialmente reducido de DMAE en personas de edad avanzada. Una ingesta dietética alta de carotenoides, vitaminas C y E, zinc y omega-3, además de mantener un perímetro abdominal óptimo, reduce el riesgo de desarrollar DMAE en personas mayores de 50 años.

Por el contrario, además del tabaquismo y la edad, la obesidad, el alto consumo de carnes rojas y el consumo de omega-6 podrían aumentar el riesgo de desarrollar DMAE. Por lo tanto, es necesario comprender mejor los factores de riesgo nutricionales para prevenir esta enfermedad (23,24).

También son factores de riesgo para la DMAE la hipertensión arterial, la diabetes mellitus (25), la aterosclerosis, las concentraciones elevadas de fibrinógeno plasmático, el antecedente quirúrgico de cataratas (26), y padecer de insomnio. Es más, estas dos últimas aumentan el riesgo de DMAE neovascular (27,28).

En resumen, en la DMAE hay un componente genético muy importante y el desencadenante principal es la edad. Además, el tabaco es el factor modificable más importante.



### 1.5. Clínica

Las personas con DMAE van perdiendo progresivamente la visión central y de detalle, reduciéndose su nitidez y pudiendo ver borroso o “nublado” en el centro del campo visual. Esto origina dificultades para reconocer rostros, leer, escribir, conducir, coser o realizar diferentes tareas de precisión. No obstante, permite mantener cierta autonomía a la hora de manejarse por casa o por la calle, ya que la visión periférica se conserva.

Otros síntomas característicos de la DMAE son la distorsión de las imágenes o percepción “ondulada” de líneas rectas (metamorfopsia), la visualización de una mancha negra y fija en medio del campo visual (escotoma), la alteración en la percepción del tamaño de los objetos y de la profundidad y la dificultad para calcular distancias y para distinguir colores.

Hay que tener en cuenta que la DMAE es una enfermedad generalmente bilateral, es decir, afecta a los dos ojos, aunque puede hacerlo de manera asimétrica. De hecho, la evolución clínica de la DMAE puede llevar de manera rápida a la ceguera irreversible, presentando un alto índice de bilateralidad y un fuerte impacto socioeconómico.

Los pacientes con DMAE avanzada en un ojo tienen, aproximadamente, un 50% de probabilidades de sufrir DMAE avanzada en el ojo contralateral en un periodo de tiempo menor a 5 años (29).

### 1.6. Clasificación

Clásicamente, la DMAE se clasificaba en DMAE seca o DMAE húmeda o exudativa. En la actualidad, la clasificación clínica de DMAE define tres estadios en función de la gravedad de la enfermedad: DMAE precoz, DMAE intermedia y DMAE avanzada (30).

Los casos más avanzados correspondientes a la DMAE avanzada incluyen la DMAE neovascular, tradicionalmente llamada exudativa, y la atrofia geográfica.



Tabla 1. Nueva clasificación de la DMAE (29).

	Clasificación:	Definición:
Sin patología.	Sin cambios aparentes propios del envejecimiento.	Ausencia de drusas y ausencia de alteraciones pigmentarias.
	Cambios normales propios del envejecimiento.	Drupas (pequeñas drusas, $\leq 63\mu\text{m}$ ) y ausencia de alteraciones pigmentarias relacionadas con la DMAE.
DMAE.	<b>DMAE precoz/temprana.</b>	Drusas medianas, $>63\ \mu\text{m}$ y $\leq 125\ \mu\text{m}$ , y ausencia de alteraciones pigmentarias relacionadas con DMAE.
	<b>DMAE intermedia.</b>	Drusas grandes, $>125\ \mu\text{m}$ , y/ o cualquier alteración pigmentaria relacionada con DMAE.
	<b>DMAE avanzada/avanzada.</b>	DMAE neovascular o cualquier atrofia geográfica.

DMAE: degeneración macular asociada a la edad.

Esta clasificación diferencia entre la patología y las situaciones no patológicas, como la presencia de drupas (pequeñas drusas  $\leq 0,63\mu\text{m}$ ) asociadas al envejecimiento natural de la retina. En la Tabla 1, se describen específicamente las tres categorías de DMAE establecidas en función del tamaño de las drusas y de la presencia de alteraciones pigmentarias.

Se define la DMAE precoz como la presencia de drusas medianas sin alteraciones pigmentarias; la DMAE intermedia como la presencia de drusas grandes y/o alteraciones pigmentarias; y la DMAE avanzada como la presencia de atrofia geográfica o neovascularización (29).

En cuanto a la DMAE atrófica y la DMAE neovascular hemos de saber que ambas formas no son excluyentes. Por tanto, una persona con una DMAE seca de base puede acabar desarrollando una DMAE húmeda.

En primer lugar, decir que la **DMAE seca o atrófica** es la forma más prevalente (80%). Se caracteriza por una evolución lentamente progresiva, principal diferencia con respecto a la DMAE húmeda.

Casi todas las personas con degeneración macular comienzan con la forma seca. Esta se inicia cuando los vasos sanguíneos bajo la mácula se vuelven delgados y frágiles por



alteraciones degenerativas de la retina, produciéndose la acumulación de drusas (engrosamientos localizados) que con el tiempo se agrandan, proliferan y confluyen. Esto conlleva a la atrofia la zona macular llamada atrofia geográfica (AG). Aunque la progresión sea lenta también hay degeneración y pérdida de visión, al interferir en la función de los fotorreceptores.

En segundo lugar, la **DMAE neovascular**, aunque es menos frecuente (20%), su avance es más rápido y suele tener un peor pronóstico visual, resultando mucho más agresiva que la forma seca inicialmente.

Se inicia con la proliferación de nuevos vasos coroideos anormales a través de defectos de la membrana de Bruch en el espacio virtual situado debajo del EPR. Estos neovasos pueden expandirse más allá del EPR hacia las capas subretiniana e intrarretiniana (31). La inmadurez de los neovasos conlleva a la exudación de sangre y líquido, comprometiendo a la visión de forma severa. La metamorfopsia es muy típica de la DMAE húmeda aunque también puede aparecer en la seca.

En general, los síntomas se inician de manera gradual, pero a veces la hemorragia a partir de las membranas neovasculares coroideas suprarretinianas origina pérdida aguda de la visión. Por tanto, así como en la forma seca se pierde visión de una manera lentamente progresiva, con los años, en la forma húmeda sin tratamiento la pérdida de visión es brusca, incluso en pocos días o semanas.

La hemorragia subretiniana grave o repetida debida a las membranas neovasculares produce fibrosis con la formación de una cicatriz discoide en la mácula y la pérdida permanente de la visión central.

La DMAE neovascular causa la mayor parte de la pérdida de la visión asociada con la degeneración macular (32). Al existir la posibilidad de una pérdida progresiva e irreversible de la visión central, con deterioro severo en la vida diaria, es fundamental el manejo adecuado de esta enfermedad.



### 1.7.Prevencción y tratamiento

La pérdida irreversible de la visión central es altamente incapacitante en múltiples áreas físicas, sociales y emocionales de los pacientes, y conduce a una mayor utilización de los recursos de salud y una carga de costos social alta (33).

A pesar del crecimiento de las opciones de tratamiento para esta enfermedad, actualmente no existe un tratamiento para la atrofia geográfica establecida – a pesar de ser la más frecuente – y la mayoría de los tratamientos y terapias existentes en investigación están dirigidos a la neovascularización coroidea (NVC) (34). Por tanto, son muy importantes las estrategias preventivas y un diagnóstico precoz, para así aumentar la probabilidad de conservar una visión buena y funcional.

La degeneración macular no se puede prevenir porque, en gran medida, va unida al proceso natural de envejecimiento y a la genética. Sin embargo, sí que está en manos de cada paciente prestar atención a los antecedentes familiares realizándose test de predisposición genética e incidir en los factores de riesgo modificables. Es muy importante aconsejar a los pacientes que dejen de fumar. Además, es recomendable mantener una dieta equilibrada y saludable, usar suplementos nutricionales (zeaxantina y luteína) (35), protegerse del sol y controlar otros factores de riesgo como la hipertensión, la obesidad y la aterosclerosis.

En cuanto a los suplementos, hay que tener en cuenta que la luteína, zeaxantina, vitaminas B y ácidos grasos omega 3 han demostrado disminuir la progresión, mientras que la vitamina E y los  $\beta$ -carotenos aumentan el riesgo de DMAE (36).

Por otro lado, son fundamentales las revisiones oculares periódicas, sobre todo a partir de los 50 años, para detectar precozmente la enfermedad, ya que al inicio puede dar pocos síntomas. Una buena medida complementaria a estas revisiones es el autocontrol que puede realizar el paciente desde casa mediante una sencilla prueba, la rejilla de Amsler. Este test permite detectar la metamorfopsia.



Aunque hay tratamientos efectivos disponibles para pacientes con NVC, estos pacientes parecen perder finalmente la visión debido al desarrollo de AG. Actualmente, no hay ningún tratamiento probado disponible para prevenir la progresión hacia la AG, en el contexto de una enfermedad no neovascular. Varios agentes en estudio pueden retrasar la progresión de la AG (37), pero es preferible intervenir a los pacientes con DMAE en una etapa más temprana, antes de que aparezcan cambios atróficos irreversibles o daños en las membranas de la NVC. Al realizar tales estudios de intervención temprana, sería fundamental identificar a las personas con el mayor riesgo de progresión a DMAE avanzada.

**La probabilidad de progresión a DMAE avanzada a los 5 años** es del 27 % entre los pacientes con DMAE intermedia, y **aumenta al 43 % si el paciente ya tiene DMAE avanzada en el otro ojo** (38). La prevalencia de la DMAE tardía es del 1,4% a los 70 años, aumentando al 5,6% a los 80 años y al 20% a los 90 años (39).

Por una parte, acerca del tratamiento para la **DMAE atrófica**, administraremos vitaminas o antioxidantes (estudio AREDS2, del inglés *Age-Related Eye Disease*) específicamente formulados para proteger a la retina y aportarle los nutrientes necesarios para que la degeneración se enlentezca. No es un tratamiento que vaya a frenar la degeneración macular ni mucho menos revertirla, pero sí que permite que la progresión sea más lenta y que el riesgo de desarrollar la enfermedad sea más bajo (40). Tal vez la respuesta a los suplementos AREDS2 no sean uniformes en todos los pacientes y guarden relación con el genotipo CFH.

Estos suplementos vitamínicos también están indicados en pacientes que ya presentan una DMAE avanzada en un ojo, tanto neovascular como atrófica, independientemente del tamaño de las drusas del ojo menos afecto, por el alto riesgo de progresión (35).

Es importante destacar que las dosis altas de vitaminas antioxidantes y minerales no están exentas de riesgo. Por ejemplo, no deben administrarse complejos vitamínicos con betacarotenos (provitamina A) en pacientes fumadores o ex fumadores de menos de 8 años de cese del consumo, ya que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. La vitamina E aumenta el riesgo de fallo cardíaco en pacientes con enfermedades vasculares, y el zinc puede producir enteropatía (35).



Por otra parte, para la **DMAE neovascular** sí que hay un tratamiento específico para frenar la enfermedad, gracias al desarrollo de nuevos fármacos antiangiogénicos que conocemos como inyecciones intravítreas. Estas actúan inhibiendo el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF, del inglés *vessel endothelial growth factor*) para impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos anómalos. De este modo, la mayoría de pacientes pueden mantener, e incluso recuperar, la visión.

Como más precozmente se inicie el tratamiento, por lo general, mejor será el pronóstico visual. Estos fármacos se administran por vía intravítrea mediante inyecciones que deben realizarse de forma periódica, ya que su vida media es corta.

Actualmente, el empleo de fármacos anti-VEGF (Ranibizumab, Bevacizumab y Aflibercept) constituyen el tratamiento más eficaz y de primera indicación en la DMAE neovascular. Otras opciones de tratamiento, menos habituales en la práctica clínica, son la fotocoagulación laser, la terapia fotodinámica y la cirugía (41).

La inyección intravítrea de ranibizumab (*Lucentis*) a la dosis de 0,5 mg permite obtener mejorías significativas de la agudeza visual en lesiones subfoveales según los datos obtenidos de estudios con máximo nivel de evidencia. Por tanto, debe ser considerado como el fármaco de primera elección en el momento actual dada la calificación científica de los resultados que lo avalan (42).

### 1.8. Diagnóstico

El diagnóstico de **DMAE atrófica** se realiza en base a la exploración biomicroscópica de la retina. La identificación de cualquiera de los siguientes signos es suficiente para establecer el diagnóstico: drusas duras, drusas blandas, desprendimiento drusenoide del EPR, acúmulos de pigmento, drusas calcificadas o atrofia del EPR.

Sin embargo, en el diagnóstico de la **DMAE neovascular** se debe utilizar un enfoque de imagen multimodal, incluida la angiografía con fluoresceína (AGF), la angiografía con verde de indocianina (AVI) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) (32).



El empleo de la AGF permite delimitar con mayor nitidez los límites de lesión del EPR y en ocasiones, poder predecir si existe tendencia a la progresión de la lesión atrófica. Es una prueba diagnóstica que cada día va adquiriendo mayor importancia en el estudio de esta enfermedad.

La AGF revela los vasos de formación en forma muy nítida si los vasos son subretinianos (“neovascularización clásica”). Los vasos neoformados sub-epiteliales son más difíciles de visualizar (“neovascularización oculta”) y a veces se requieren de otro tipo de angiografía retiniana para ponerlos en evidencia (AVI). Es aconsejable realizar una AGF, como mínimo, en el momento del diagnóstico ya que sirve como dato pronóstico: son mucho más agresivas las membranas clásicas que las ocultas (35).

La OCT es la tecnología más utilizada para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con DMAE neovascular, siendo ampliamente utilizada para estudiar y orientar el abordaje clínico, así como para predecir y evaluar la respuesta al tratamiento (43). De hecho, es un dispositivo ampliamente difundido, fácil de usar y rápido que proporciona imágenes in vivo de alta resolución de la anatomía y la vasculatura coriorretinianas (edema retiniano, líquido subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario) (44). Además, la OCT es una prueba no invasiva, a diferencia de la AGF o AVI.

Los nuevos sistemas de OCT SD (del inglés, *spectral domain*) están desplazando por su mayor resolución a los anteriores TD (del inglés, *time domain*).

### 1.9. Biomarcadores en OCT

La tecnología OCT está evolucionando muy rápidamente y continuamente se describen nuevos biomarcadores retinianos. Hoy en día, con la palabra “biomarcador” nos referimos a alteraciones morfológicas y estructurales que pueden brindar información importante sobre el estadio de una enfermedad (44). La OCT permite identificar biomarcadores retinianos específicos asociados con la agudeza visual (AV) al inicio del estudio y proporcionar información sobre la recuperación visual del paciente después del tratamiento anti-VEGF, para ofrecer un manejo eficiente y personalizado de DMAE neovascular.



Los biomarcadores en OCT en la DMAE neovascular se pueden dividir en dos categorías diferentes. Por un lado, los biomarcadores basados en la distribución retiniana de fluidos y, por otro lado, los biomarcadores estructurales basados en la presencia o ausencia de características específicas que se pueden observar en las capas de la retina, la coroides o la interfaz vitreomacular.

Los fluidos retinianos se observan en la DMAE exudativa y subrayan la presencia NVC, mientras que los biomarcadores estructurales pueden observarse tanto en la DMAE exudativa como seca como meras manifestaciones de la progresión de la enfermedad (32).

### 1.9.1. Biomarcadores basados en la distribución retiniana de fluidos

La NVC puede expandirse más allá del EPR, hacia las capas subretiniana e intrarretiniana (31). Es importante reconocer la distribución de fluidos en las capas de la retina en la DMAE neovascular. En la tabla 2 se describen el *líquido cistoide intrarretiniano (CIR)*, el *líquido subretiniano (LSR)* y el *desprendimiento seroso del epitelio pigmentario de la retina (DEP)*.

Tabla 2. Biomarcadores basados en la distribución retiniana de fluidos.

Biomarcadores - distribución retiniana de fluidos:	Definición:	Valor pronóstico en la DMAE neovascular:
Líquido cistoide intrarretiniano (CIR).	Acumulación cistoide de líquido dentro de las capas internas de la retina, típicamente asociada con un engrosamiento de la retina.	El biomarcador de pronóstico negativo más importante en la DMAE, asociado con un mayor riesgo de pérdida visual y desarrollo de fibrosis o atrofia.
Líquido subretiniano (LSR).	Exudación que se produce entre el borde exterior de los fotorreceptores y el borde interior del EPR.	Puede contener factores <b>neuroprotectores</b> que proporcionan apoyo trófico a la retina suprayacente (45,46). Pronóstico visual empeora cuando: LSR + DEP, LSR + CIR o LSR + CIR + DEP (47).
Desprendimiento seroso del epitelio pigmentario de la retina (DEP).	Separación del EPR de la capa colágena interna de la membrana de Bruch con presencia de fluido en este espacio.	El DEP parece afectar a la recuperación visual solo cuando se combina con CIR o LSR, y se asocia con un aumento en la frecuencia de retratamiento (47,48).

DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EPR: epitelio pigmentario de la retina.



Aunque la fluctuación en cualquiera de los compartimentos del tejido retiniano tiene un impacto negativo en la AV, el CIR tiene la peor influencia (49). De hecho, se califica al CIR como el biomarcador de pronóstico negativo más importante en la DMAE, asociado con un mayor riesgo de pérdida visual y desarrollo de fibrosis o atrofia (50). Si embargo, el hallazgo del DEP en la OCT parece ser el menos importante -con respecto al CIR y SRF- para el pronóstico visual de los pacientes con DMAE neovascular.

### 1.9.2. Biomarcadores estructurales

En cuanto a las alteraciones estructurales de las diferentes capas de la retina en varios estadios de la enfermedad, como aparece en la tabla 3, hablaremos sobre: **la integridad de la capa de fotorreceptores, los puntos hiperreflectivos (FHR), la tubulación retiniana externa (TRE), el material hiperreflectivo subretiniano (MHSR) y los desgarros del epitelio pigmentario de la retina.**

Tabla 3. Biomarcadores estructurales.

Biomarcadores estructurales:	Definición:	Valor pronóstico en la DMAE neovascular:
Integridad de la capa de fotorreceptores.	La no interrupción de la capa de fotorreceptores.	La interrupción de la banda foveal MLE y la banda foveal ZE se ha asociado con compromiso de la BCVA.
Los puntos hiperreflectivos (FHR).	Lesiones retinianas bien definidas y circunscritas de 20 a 40mm de diámetro con una reflectividad equivalente o mayor que la banda EPR en OCT.	Su persistencia está relacionada con una peor respuesta al tratamiento anti-VEGF.
Tubulación retiniana externa (TRE).	Biomarcadores tubulares intrarretinianos localizados con mayor frecuencia en la capa nuclear externa.	Se desarrollan en estadios avanzados de la DMAE y se asocian con la presencia de NVC y AG. Están relacionadas con un peor pronóstico visual.
Material hiperreflectivo subretiniano (MHSR).	Característica tomográfica observada en la OCT como un material hiperreflectivo ubicado entre la retina neurosensorial y el EPR.	Se correlaciona con una peor AV en cualquier posición, independientemente del tamaño.
Desgarros del epitelio pigmentario de la retina.	Una interrupción de la monocapa del EPR.	Variable. Peor AV en los casos de afectación foveal.

MLE: membrana limitante externa; ZE: zona de elipsoides; BCVA: del inglés, *best corrected visual acuity*; EPR: epitelio pigmentario de la retina; OCT: tomografía coherencia óptica; VEGF: del inglés, *vessel endothelial growth factor*; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; NVC: neovascularización coroidea; AG: atrofia geográfica; AV: agudeza visual.



Gracias a las imágenes OCT, es posible identificar tres bandas hiperreflectantes en la capa de fotorreceptores: membrana limitante externa (MLE), zona de elipsoides (ZE) y Zona de interdigitación (ZI) (51). En la DMAE neovascular, la interrupción de la banda foveal MLE y la banda foveal ZE se ha asociado con compromiso de la BCVA (*best corrected visual acuity*) (52).

Los FHR en la DMAE neovascular están dispersos por todas las capas de la retina, en particular, alrededor de los espacios cistoideos intrarretinianos. Su persistencia está relacionada con una peor respuesta al tratamiento anti-VEGF (53).

La TRE se desarrolla característicamente en estadios avanzados de la DMAE y se asocia con la presencia de NVC y AG. Se ha relacionado con un peor pronóstico visual en pacientes con DMAE neovascular (54).

El MHSR es común en los ojos con DMAE neovascular y su presencia se ha asociado con una peor AV en cualquier posición, independientemente de su tamaño (55).

Los desgarros del EPR son una complicación de la DMAE neovascular. En la gran mayoría de los casos (86,2%-100%) ocurren en pacientes con desprendimiento del epitelio pigmentario preexistentes (56). Los desgarros del EPR pueden ocurrir espontáneamente o como consecuencia del tratamiento con la terapia anti-VEGF. No obstante, se sigue administrando el tratamiento por ser más grave la DMAE en sí que el desgarro del EPR como complicación de la misma. El tamaño, inicio reciente (<4,5 meses), la morfología fibrovascular, la altura (>550 micras) y un diámetro basal grande del DEP en la AGF son factores de riesgo potenciales para desarrollar desgarros del EPR (57). El resultado de la agudeza visual después de un desgarro del EPR es variable y está determinado no solo por el control de la neovascularización, sino también por la remodelación del tejido. Una peor AV se observa con más frecuencia en los casos de afectación foveal (56).



### 1.9.3. Alteraciones de la interfase vitreoretiniana

Recientemente, las alteraciones vitreomaculares se han identificado como nuevos factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la DMAE. En particular, gracias a la reciente definición de imágenes OCT de **adhesión vitreomacular (AVM)** y **tracción vitreomacular (TVM)** (58).

Tabla 4. Alteraciones de la interfase vitreoretiniana.

Alteraciones de la interfase vitreoretiniana:	Definición:	Valor pronóstico en la DMAE neovascular:
Adherencia vitreomacular (AVM).	Elevación del vítreo cortical por encima de la superficie retiniana, con la hialoides posterior adherida dentro de un radio de 3 mm de la fovea sin anomalías retinianas.	Parece hacer que la lesión exudativa sea más extensa y resistente al tratamiento intravítreo.
Tracción vitreomacular (TVM).	Desprendimiento de la corteza vítrea perifoveal de la superficie retiniana con unión macular de la hialoides posterior dentro de un radio de 3 mm de la fovea y distorsión de la superficie foveal.	Podría conducir al desarrollo de una inflamación crónica que influiría en la progresión de la DMAE exudativa, más que la AVM.

DMAE: degeneración macular asociada a la edad.

Mientras que la extensión de la lesión neovascular se asocia con la presencia de AVM, el área de AVM no se relaciona con el subtipo angiográfico de la lesión neovascular (59). No obstante, la AVM parece hacer que la lesión exudativa sea más extensa y resistente al tratamiento intravítreo (48).

Por otra parte, la TVM podría conducir al desarrollo de una inflamación crónica que influiría en la progresión de la DMAE exudativa, más que la AVM (60).

### 1.9.4. Alteraciones de la coroides

Acerca de las alteraciones coroideas, como detalla la tabla 5, mencionaremos **las columnas hiperreflectivas sub-EPR, las hendiduras precoroideas, las cavernas coroideas, el grosor coroideo y el índice vascular coroideo (IVC)**.



Tabla 5. Alteraciones de la coroides.

Alteraciones de la coroides:	Definición:	Valor pronóstico en la DMAE neovascular:
Columnas hiperreflectivas sub-EPR.	Biomarcadores de OCT que parecen columnas estrechas de hiperreflectividad debajo del EPR.	Podría estar relacionado con la extensión de la NVC al considerarse como un signo del EPR debilitado o agrietado.
Hendiduras precoroideas.	Cavidades hiporreflectivas arqueadas hacia afuera entre el componente fibroso más profundo y la coroides hiperreflectiva subyacente que caracteriza el DEP multicapa.	Efecto estabilizador frente a un pronóstico negativo si presentación temprana en los primeros 6 meses de tratamiento.
Cavernas coroides.	Espacios hiporreflectivos a nivel coroideo.	Se han relacionado con la AG y con NVC.
Grosor coroideo.		No se ha relacionado con la respuesta al tratamiento.
Índice vascular coroideo (ICV).	Se define como la proporción del área del lumen sobre el área total analizada del escaneo.	Considerando la hipótesis hipóxica de la progresión de la DMAE hacia la NVC, varios estudios correlacionaron la reducción del ICV con la disminución del área de la luz vascular en comparación con el área estromal de la coroides.

OCT: tomografía coherencia óptica; EPR: epitelio pigmentario de la retina; NVC: neovascularización coroidea; DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario; AG: atrofia geográfica; DMAE: degeneración macular asociada a la edad.

Las columnas hiperreflectivas sub-EPR se han considerado como un signo de un EPR debilitado, donde el líquido, la sangre y/o los vasos pueden penetrar más fácilmente en el espacio subretiniano. Se ha descrito en el 27% de los ojos con DMAE neovascular (32).

Las hendiduras precoroideas son características del DEP multicapa, el cual puede tener un riesgo menor de desarrollar un desgarro del EPR de alto grado. Esto es debido al efecto estabilizador de un complejo de tejido fibrovascular que llena el espacio sub-EPR y ancla el DEP al complejo de Bruch subyacente. No obstante, la presentación temprana en los primeros seis meses de tratamiento podría tener un valor pronóstico negativo por las complicaciones asociadas, como la hemorragia del EPR y los desgarros del EPR (56,57).

En cuanto a las cavernas coroides, decir que se han relacionado con la NVC y también con la AG. Sigue en debate el hecho de que una condición de hipoperfusión coroidea pueda considerarse como un factor etiológico para el desarrollo y progresión de la DMAE exudativa (61).



Por otra parte, el ICV se ha elaborado para cuantificar el componente vascular en el contexto del tejido coroideo en general. Este parámetro parece ser más estable que las mediciones del espesor coroideo (62). Además, todavía no se ha demostrado una correlación entre el grosor coroideo subfoveal y la respuesta al tratamiento.

Considerando la hipótesis hipóxica de la progresión de la DMAE hacia la NVC, varios estudios correlacionaron la reducción del ICV con la disminución del área de la luz vascular en comparación con el área estromal de la coroides (62).

### 1.10. Clasificación tomográfica de la neovascularización

La clasificación actual, como se muestra en la tabla 6, diferencia la NVC tipo 1, 2 y 3. Esto se debe a que la localización anatómica por debajo o encima del EPR y la naturaleza del tejido neovascular, tiene relevancia en la decisión terapéutica, en la respuesta al tratamiento antiangiogénico y en el pronóstico visual.

Tabla 6. Clasificación tomográfica de la neovascularización (35)

NVC:	Localización:	Respuesta al tratamiento antiangiogénico:	Pronóstico visual:
Tipo 1 (oculta).	<b>Por debajo</b> del EPR, sin signos de infiltración de la proliferación fibrovascular en el espacio subretiniano.	Puede ser incompleta, sin observarse con frecuencia la regresión del tejido neovascular pero logrando mantener la agudeza visual con múltiples inyecciones intravítreas.	Mejor pronóstico. Podría ser negativo destruir estas neovascularizaciones tipo 1, ya que, el origen de las mismas es benigno y a modo de mecanismo compensatorio.
Tipo 2 (clásica).	<b>Por encima</b> del EPR, en el espacio subretiniano.	Mejor respuesta que la tipo 1.	Peor pronóstico.
Tipo 3.	<b>Intrarretiniana</b> . se corresponde con la proliferación angiomasosa retiniana (RAP).	Buena respuesta al tratamiento en estadios iniciales. Al madurar las lesiones, se vuelven más resistentes y precisan de múltiples inyecciones intravítreas.	Buen pronóstico, pero alto riesgo de atrofia a largo plazo. Tiene alta frecuencia de bilateralidad y aparece en áreas con pérdida de fotorreceptores por lo que la agudeza visual puede no mejorar.

NVC: neovascularización coroidea; EPR: epitelio pigmentario de la retina.

En la **neovascularización tipo 1**, la disfunción de la barrera hematorretiniana externa permite el acúmulo de fluido y hemorragias intrarretinianas y subretinianas. Su origen es benigno y



a modo de mecanismo compensatorio que busca el aporte complementario de oxígeno; la pérdida de oxígeno podría conducir a la atrofia del tejido neuronal suprayacente y dar lugar a pérdida de agudeza visual.

La **neovascularización tipo 2**, situada entre el EPR y la membrana de Bruch, consiste en un EPR lesionado e invadido por la proliferación fibrovascular, presentando alteración de la línea de los elipsoides suprayacente. En ocasiones la NVC tipo 2 se asocia con la tipo 1 (mixta).

Con respecto a la **neovascularización tipo 3**, decir que los hallazgos tomográficos de la proliferación angiomasosa retiniana (RAP, del inglés *retinal angiomatous proliferation*) incluyen la presencia de desprendimiento seroso del EPR con edema macular quístico asociado o no a fluido subretiniano. Puede evidenciarse la hiperreflectividad inducida por la propia neovascularización intrarretiniana, típicamente extrafoveal. Está debatido si el origen es intrarretiniano, coroideo o de ambos.

En cuanto a los biomarcadores OCT, mencionar que el CIR generalmente está relacionado con el NVC tipo 2 y tipo 3. No obstante, también se puede encontrar en el NVC tipo 1 en etapas posteriores de la enfermedad (45). Por otra parte, el LSR es la localización líquida más frecuente en la NVC tipo 1 y también puede ocurrir en el contexto de la NVC tipo 2. En el tipo 3, el LSR se encuentra comúnmente en asociación con CIR suprayacente al DEP (45). Por último, los FHR comúnmente preceden al desarrollo de NVC tipo 3 (63).

#### 1.11. Sistema de puntuación/valoración riesgo de progresión

En 2017 se realizó un estudio retrospectivo con el fin de combinar, en un sistema de puntuación clínicamente práctico y fácil de usar, diferentes características basadas en OCT que parecen señalar el riesgo de progresión a DMAE avanzada en ojos con DMAE temprana (38). El objetivo era estratificar el riesgo de progresión de un ojo en particular a NVC o atrofia en OCT. Para ello, se revisó retrospectivamente las imágenes OCT de 138 pacientes diagnosticados de DMAE temprana en al menos un ojo y con un seguimiento



mínimo de 12 meses. En los pacientes con DMAE temprana en ambos ojos, solo se eligió el ojo derecho como el ojo de estudio para la evaluación longitudinal (38).

En este estudio, se considera DMAE temprana como la presencia de al menos una drusa o lesión drusenoidea y/o depósito subretiniano de drusas en cualquiera de los *B-scans* del volumen de la OCT (38).

En cuanto a la DMAE avanzada, la presencia de atrofia en la OCT requería que se cumplieran tres criterios: (1) pérdida o atenuación severa de la banda EPR, (2) hipertransmisión coroidea y (3) adelgazamiento de las capas retinianas externas suprayacentes; La OCT también confirmó la presencia de NVC. Las características consideradas sugestivas de NVC incluyeron la presencia de líquido (subretiniano, intrarretiniano, sub-EPR), desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular y material hiperreflectivo subretiniano. Sin embargo, el material hiperreflectivo subretiniano debido a depósitos de tipo viteliforme no se consideró evidencia de NVC (38).

Las exploraciones se calificaron según cuatro características SD-OCT asociadas con la progresión de la enfermedad en estudios previos: ***focos hiperreflectivos intrarretinianos (FHR)*** (64,65), ***focos hiporreflectivos (FhR) dentro de una lesión drusenoide o drusas hiporreflectivas*** (66), ***volumen de drusas  $\geq 0.03\text{mm}^3$***  (67) ***dentro de un círculo de 3mm centrado en la fovea y pseudodrusas reticulares o depósitos drusenoides subretinianos (SDD, del inglés subretinal drusenoid deposits)*** (65).

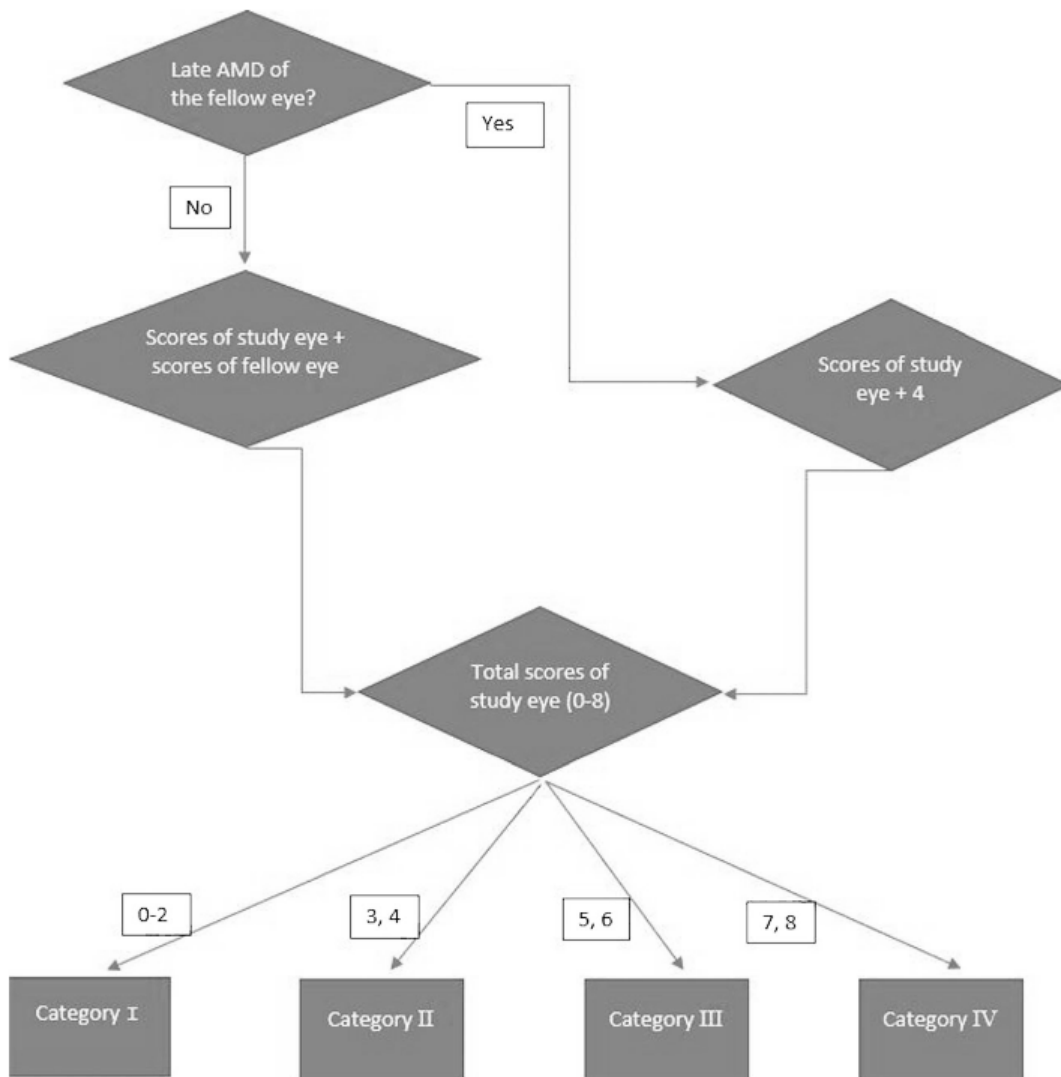
En el estudio se evaluó la relación entre cada una de las cuatro características de OCT al inicio y la progresión a DMAE tardía. En la figura 3 se ilustra el método de puntuación. A la presencia de cada criterio/característica se le asignó un punto. Para la evaluación del riesgo en el ojo de estudio también se consideró el estado de referencia del otro ojo, evaluándose ambos de la misma manera (38).

Al sumar la puntuación de los dos ojos, calculamos una puntuación total (TS, del inglés *total score*) que va de 0 a 8 puntos para cada ojo del estudio. Si se determina que el otro ojo tiene CNV o atrofia, se le otorgan automáticamente 4 puntos (38).



Los valores de TS se combinaron en cuatro categorías de gravedad según la puntuación total: categorías I (TS 0, 1, 2), categoría II (puntuación 3, 4), categoría III (puntuación 5, 6) y categoría IV (puntuación 7, 8).

Figura 3. Diagrama que ilustra el método de puntuación (38).



AMD: del inglés, *age macular degeneration*.

La asignación de categorías con progresión a DMAE avanzada en la última visita de seguimiento se evaluó con análisis de regresión logística. Este análisis mostró una diferencia significativa entre las categorías IV y III y también entre las categorías IV y II.



La probabilidad de que un ojo clasificado como categoría IV desarrolle DMAE tardía fue 3,0 (IC 95 %: 1,2–7,9) veces la de un ojo clasificado como categoría III y 16,4 (IC 95 %: 4,7–58,8) veces la de un ojo clasificado como categoría II (38).

Las cuatro características de OCT se asociaron con un mayor riesgo de **progresión a DMAE tardía y atrofia sola**, con el riesgo de FHR > FhR > SDD > volumen de drusas (> 0,03 mm<sup>3</sup>). En cuanto a la **progresión a NVC**, solo FHR y SDD se asociaron con FhR demostrando una correlación limítrofe (38).

El volumen de drusas (>0,03 mm<sup>3</sup>) se correlacionó, sin embargo, con FhR. En general, **el volumen de las drusas fue el menos predictivo de los cuatro parámetros**. Además, la presencia de FHR se correlacionó con FhR y SDD pero no con el volumen de drusas. El **FHR intrarretiniano pareció ser el predictor individual más fuerte** (64). En este estudio, la presencia de FHR se asoció con un mayor riesgo de progresión a tanto AG como NVC (38). Por otra parte, se demostró que las drusas FhR aumentan el riesgo de atrofia y las pseudodrusas fueron un factor de riesgo constante para la progresión tanto a la AG como a la NVC (38,65).



## 2. JUSTIFICACIÓN

La degeneración macular asociada a la edad es la principal causa de pérdida de visión irreversible entre las personas mayores de 55 años en los países desarrollados. Con el envejecimiento de la población, la DMAE se ha convertido globalmente en una enfermedad cada vez más importante y prevalente. Como consecuencia de esto y de ser una enfermedad que provoca un importante deterioro de la calidad de vida del paciente, surge el interés por revisar los estudios más actualizados sobre la misma.

En concreto, se nos presenta un caso clínico de una mujer con DMAE en ambos ojos que, debido al tardío diagnóstico en su ojo izquierdo, conduce a la pérdida de visión severa e irreversible. Mientras que, en el ojo derecho, al diagnosticarse en una fase más temprana y tratarse precozmente, la pérdida de visión es leve y se mantiene estable, notando la paciente una notable mejoría con el tratamiento pautado.

Esto nos hace plantearnos lo siguiente: ¿existe una monitorización del riesgo de progresión de la DMAE temprana a avanzada? ¿existe una monitorización del riesgo de progresión de la DMAE al ojo contralateral? ¿podrían servirnos los biomarcadores OCT para evaluar este riesgo? Y todo ello nos lleva a destacar la importancia de un diagnóstico precoz de los factores de riesgo de progresión en DMAE con una buena caracterización y clasificación de todos los hallazgos en imagen, lo cual puede llevar a conseguir un mejor pronóstico visual en estos pacientes.



### 3. HIPÓTESIS

La revisión de la bibliografía más reciente sobre el diagnóstico precoz de la degeneración macular asociada a la edad, nos permitirá clarificar aquellos biomarcadores que permiten un seguimiento mediante la tomografía óptica de coherencia y que suponen un mayor riesgo de progresión a formas avanzadas de esta enfermedad.

Con esta revisión sistemática también podremos averiguar los modelos predictivos, diseñados hasta el momento, que estratifican el riesgo de neovascularización coroidea o atrofia geográfica mediante dichos biomarcadores.

Esta revisión nos permitirá establecer los puntos más importantes a tener en cuenta para conseguir un diagnóstico precoz de la DMAE de cara a la práctica clínica.



#### 4. OBJETIVOS

Para dar respuesta a las preguntas de investigación planteadas, se definen los siguientes objetivos.

***Objetivo principal:***

- Analizar los biomarcadores de OCT que confieren un mayor riesgo de progresión a formas avanzadas con NVC o AG en estadios iniciales de la enfermedad.

***Objetivos específicos:***

- Conocer la clasificación actualizada de la DMAE.
- Establecer los factores de riesgo modificables y los no modificables de la DMAE.
- Describir los principales hallazgos en imagen de la DMAE.
- Determinar la importancia de la educación al paciente sobre la prevención y diagnóstico precoz de la DMAE.



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. Planteamiento metodológico

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada en materia de la monitorización, mediante OCT (32), de la progresión de la DMAE temprana/intermedia a avanzada (38). Para su elaboración, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (68,69) para la correcta realización de revisiones sistemáticas, elaborando un diagrama de flujo en cuatro niveles (figura 4) y una tabla (tabla 10) con los artículos revisados.

En el anexo 2 (70) se presenta una lista de los ítems a cumplir en una revisión sistemática según el método PRISMA, con la indicación de la página en la que se trata cada ítem. En este anexo están también incluidos los puntos para un metaanálisis, que no se han rellenado al tratarse este trabajo de una revisión.

He utilizado el método PRISMA y no Fisterra o Krokane porque Fisterra solo está reconocido para hacer búsqueda de textos escritos en español y Krokane está en desuso. Además, el método PRISMA permite a los autores de una revisión sistemática documentar de manera transparente el porqué de la revisión, qué hicieron los autores y qué encontraron.

### 5.2. Estrategia de búsqueda

#### 5.2.1. Búsqueda inicial

La búsqueda se inició ante la necesidad de información sobre la estratificación e identificación del riesgo de progresión en la DMAE mediante OCT a propósito de un caso clínico, para poder administrar un tratamiento precoz e individualizado a beneficio del paciente. Por ello, las primeras búsquedas se realizaron combinando “*Optical Coherence Tomography*” y “*Age Related Macular Degeneration*” en *PubMed* y *Web of Science*.

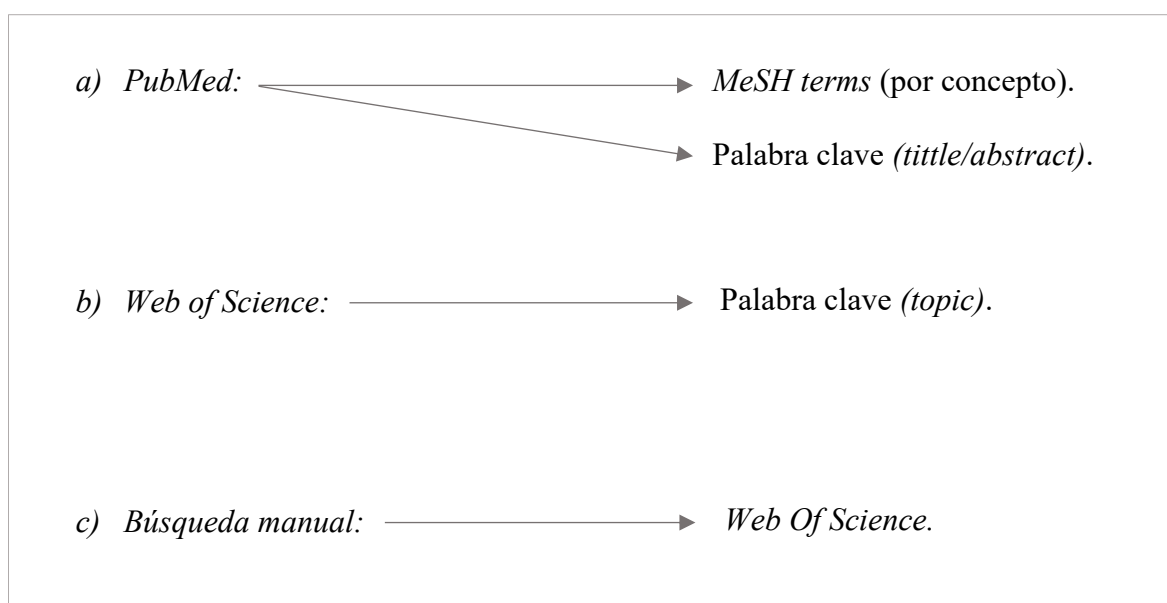


Posteriormente, se amplió con una combinación - usando los operadores booleanos “AND” y “OR” según conviniera - de los términos: “OCT biomarkers”, “Neovascular age related macular degeneration”, “wet amd progression”, “risk progression”, “risk factors” y “early detection”. Estas búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados, bastantes de ellos poco útiles para la revisión, pero me dieron una visión global de la amplitud de la temática y me permitieron comprobar que, en torno a ella, no se había elaborado ninguna revisión sistemática.

En *PubMed* se mostraron dos revisiones sistemáticas: una (publicada en 2015) sobre la patogénesis, las manifestaciones oculares, el diagnóstico y las pruebas auxiliares de la DMAE (71) y la segunda (publicada en 2020) sobre la prevalencia, la historia natural y los conocimientos recientes de la angiografía OCT de la neovascularización macular no exudativa (72). Las demás revisiones encontradas eran no sistemáticas. Por otra parte, en *Web of Science* se mostró una revisión no sistemática (marzo 2022) sobre los biomarcadores SD-OCT y el estado actual de la inteligencia artificial en la predicción de la progresión de la DMAE intermedia a avanzada(73).

#### 5.2.2. Búsqueda sistemática:

Figura 4. Esquema del procedimiento de la búsqueda sistemática.





La búsqueda sistemática se realizó en tres secciones (figura 4), correspondientes con las dos bases de datos utilizadas más una búsqueda manual (posterior al proceso de selección de documentos), con el fin de ampliar al máximo la búsqueda bibliográfica. Este proceso se inició en noviembre de 2021 y finaliza en abril de 2022.

a) *PubMed*

En **PubMed**, la búsqueda del registro bibliográfico se centró en dos partes: en primer lugar, la búsqueda por descriptores *MeSH* (por concepto o materia) y en segundo lugar, la búsqueda por palabra clave (*title/abstract*).

Ante la necesidad de información sobre la monitorización - mediante OCT - de la progresión de la DMAE temprana/intermedia a avanzada, la búsqueda se enfocó entorno a los conceptos fundamentales que se muestran a continuación en las tablas 7, 8 y 9, junto con sus respectivos términos sinónimos y relacionados:

Tabla 7. Concepto 1 - *Optical Coherence Tomography (OCT) Biomarkers*.

Concepto:	Descriptor:	Sinónimos:	Términos relacionados:	Entry terms:
1. <i>Optical Coherence Tomography (OCT) Biomarkers</i> .	1.1. <i>Tomography, Optical Coherence</i> (resultado 12/23 al aplicar “Tomografía” en DECS).	No presenta.	<i>Intraretinal hyperreflective foci = Hyperreflective Dots.</i>	<i>Coherence Tomography, Optical.</i>
			<i>Subretinal drusenoid deposits = pseudodrusen.</i>	<i>OCT Tomography.</i>
			<i>Hyporeflective foci within a drusenoid lesion (DL) = heterogeneous internal reflectivity within drusenoid lesions (IRDL).</i>	<i>Tomography, OCT.</i>
	1.2. <i>Retinal Drusen</i> (resultado 2/2 al aplicar “Drusa” en DECS).	Drusa retiniana.	<i>Drusenoid macular lesion.</i>	<i>Drusen, Retinal.</i>



Tabla 8. Concepto 2 – *Age related macular degeneration (AMD)*.

Concepto:	Descriptor:	Sinónimos:	Términos relacionados:	Entry terms:
2. <i>Age-related macular degeneration (AMD)</i> .	2.1. <i>Macular Degeneration</i> (resultado 1/!0 al aplicar “Macular” en DECS).	Maculopatía.	<i>Macular Degeneration age related.</i>	<i>Degeneration, Macular.</i>
		Maculopatía Relacionada con la Edad.		<i>Macular Degenerations.</i>
				<i>Macular Dystrophy.</i>
				<i>Dystrophy, Macular.</i>
				<i>Macular Dystrophies.</i>
				<i>Age Related Macular Degeneration.</i>
				<i>Age Related Macular Degenerations.</i>
				<i>Macular Degeneration, Age Related.</i>
				<i>Maculopathies, Age-Related.</i>
				<i>Maculopathy, Age Related.</i>
	<i>Age Related Maculopathies.</i>			
	<i>Age Related Maculopathy.</i>			
	2.2. <i>Wet Macular Degeneration</i> (resultado 6/!0 al aplicar “Macular” en DECS)	No presenta.	<i>Wet macular degeneration.</i>	<i>Macular Degeneration, Wet.</i>
<i>Exudative macular degeneration.</i>				
<i>Neovascular Age-related macular degeneration (nAMD).</i>				
2.3. <i>Choroidal Neovascularization</i> (resultado 5/6 al aplicar “Neovascularización” en DECS)	No presenta.	<i>Active macular neovascularization.</i>	<i>Neovascularization, Choroid.</i>	
			<i>Choroidal Neovascularizations.</i>	
			<i>Choroid Neovascularization.</i>	
			<i>Choroid Neovascularizations.</i>	
2.4. <i>Geographic Atrophy</i> (resultado 25/25 al aplicar “Atrofia” en DECS).	No presenta.	<i>Dry macular degeneration.</i>	<i>Geographic Atrophies.</i>	
			<i>Dry Macular Degeneration.</i>	
			<i>Macular Degeneration, Dry.</i>	

Tabla 9. Concepto 3 – *Progression*.

Concepto:	Descriptor:	Sinónimos:	Términos relacionados:	Entry terms:
3. <i>Progression</i> .	3.1. <i>Disease progression</i> (resultado 1/2 al aplicar “Progresión” en DECS).	Progresión de enfermedad.	<i>Risk progression.</i>	<i>Disease Progressions.</i>
				<i>Progression, Disease.</i>
				<i>Progressions, Disease.</i>
				<i>Disease Exacerbation.</i>



La búsqueda de los descriptores se realiza para trasladar el lenguaje natural al lenguaje documental. Esto se realizó buscando previamente todos los términos sinónimos y relacionados que definen cada concepto y así, poder dar con el descriptor *MeSH* de la manera más exacta posible.

Para la traducción al inglés y búsqueda del descriptor, se utilizó el traductor *DECS* consultando por término y por índice alfabético. La búsqueda se empezó por la palabra más significativa. En las tablas 7, 8 y 9 se han apuntado los términos sinónimos que aparecieron en el tesoro semántico de alguno de los descriptores. Esto indica que con la aplicación del descriptor en la base de datos (*PubMed*), se incluye la búsqueda de sus términos sinónimos.

Una vez encontrados los descriptores de los conceptos fundamentales de nuestra revisión, se aplicaron en *MeSH Database PubMed*. Los diferentes descriptores para un mismo concepto se unieron con el operador booleano “OR” y los diversos conceptos se unieron mediante el operador booleano “AND”. Esto dio lugar a la siguiente combinación: ("*Tomography, Optical Coherence*"[Mesh] OR "*Retinal Drusen*"[Mesh]) AND ("*Macular Degeneration*"[Mesh] OR "*Wet Macular Degeneration*"[Mesh] OR "*Choroidal Neovascularization*"[Mesh] OR "*Geographic Atrophy*"[Mesh]) AND "*Disease Progression*"[Mesh] con la que se obtuvo **506 resultados**.

Resaltar que, en las estructuras de los descriptores de *MeSH Database PubMed*, no se implementó ningún encabezamiento con el fin de obtener una búsqueda más amplia.

A continuación, se procedió con la segunda parte de la búsqueda o búsqueda por palabra clave, en la cual se aplicaron todos los *Entry Terms* - recogidos de la estructura de cada descriptor de *MeSH Database PubMed* – en *Pubmed Advanced Search Builder*.

Los *Entry Terms* de los descriptores incluidos en un mismo concepto se unieron con el operador booleano “OR” y los grupos de *Entry Terms* de cada concepto se unieron entre sí con el operador booleano “AND”. Esto dio lugar a la siguiente combinación: ("*tomography optical coherence*"[Title/Abstract] OR "*coherence tomography optical*"[Title/Abstract] OR "*oct tomography*"[Title/Abstract] OR "*tomography oct*"[Title/Abstract] OR "*optical*



*coherence tomography*"[Title/Abstract]) OR (*retinal drusen*"[Title/Abstract] OR *drusen retinal*"[Title/Abstract])) AND ((*macular degeneration*"[Title/Abstract] OR *degeneration macular*"[Title/Abstract] OR *macular degenerations*"[Title/Abstract]) OR (*macular dystrophy*"[Title/Abstract] OR *dystrophy macular*"[Title/Abstract] OR *macular dystrophies*"[Title/Abstract]) OR (*age related macular degeneration*"[Title/Abstract] OR *age related macular degenerations*"[Title/Abstract] OR *macular degeneration age related*"[Title/Abstract] OR *maculopathies age related*"[Title/Abstract] OR *maculopathy age related*"[Title/Abstract] OR *age related maculopathies*"[Title/Abstract] OR *age related maculopathy*"[Title/Abstract]) OR (*wet macular degeneration*"[Title/Abstract] OR *macular degeneration wet*"[Title/Abstract]) OR (*choroidal neovascularization*"[Title/Abstract] OR *neovascularization choroidal*"[Title/Abstract] OR *choroidal neovascularizations*"[Title/Abstract] OR (*choroid neovascularization*"[Title/Abstract] OR *choroid neovascularizations*"[Title/Abstract]) OR (*geographic atrophy*"[Title/Abstract] OR *geographic atrophies*"[Title/Abstract]) OR (*dry macular degeneration*"[Title/Abstract] OR *macular degeneration dry*"[Title/Abstract])) AND ((*disease progression*"[Title/Abstract] OR *disease progressions*"[Title/Abstract] OR *progression disease*"[Title/Abstract] OR *progressions disease*"[Title/Abstract] OR *disease exacerbation*"[Title/Abstract]) OR *risk progression*"[Title/Abstract])) con la que se obtuvo **115 resultados**.

Seguidamente, en el historial de *Pubmed Advanced Search Builder*, unimos las dos combinaciones anteriores con el operador booleano "AND". La combinación final de términos que se obtuvo y que arrojó mejores resultados fue la siguiente: (((*tomography optical coherence*"[Title/Abstract] OR *coherence tomography optical*"[Title/Abstract] OR *oct tomography*"[Title/Abstract] OR *tomography oct*"[Title/Abstract] OR *optical coherence tomography*"[Title/Abstract]) OR (*retinal drusen*"[Title/Abstract] OR *drusen retinal*"[Title/Abstract])) AND ((*macular degeneration*"[Title/Abstract] OR *degeneration macular*"[Title/Abstract] OR *macular degenerations*"[Title/Abstract]) OR (*macular dystrophy*"[Title/Abstract] OR *dystrophy macular*"[Title/Abstract] OR *macular dystrophies*"[Title/Abstract]) OR (*age related macular degeneration*"[Title/Abstract] OR *age related macular degenerations*"[Title/Abstract] OR *macular degeneration age related*"[Title/Abstract] OR *maculopathies age related*"[Title/Abstract] OR *maculopathy*



*age related"[Title/Abstract] OR "age related maculopathies"[Title/Abstract] OR "age related maculopathy"[Title/Abstract]) OR ("wet macular degeneration"[Title/Abstract] OR "macular degeneration wet"[Title/Abstract]) OR ("choroidal neovascularization"[Title/Abstract] OR "neovascularization choroidal"[Title/Abstract] OR "choroidal neovascularizations"[Title/Abstract] OR "choroid neovascularization"[Title/Abstract] OR "choroid neovascularizations"[Title/Abstract]) OR ("geographic atrophy"[Title/Abstract] OR "geographic atrophies"[Title/Abstract]) OR ("dry macular degeneration"[Title/Abstract] OR "macular degeneration dry"[Title/Abstract])) AND (("disease progression"[Title/Abstract] OR "disease progressions"[Title/Abstract] OR "progression disease"[Title/Abstract] OR "progressions disease"[Title/Abstract] OR "disease exacerbation"[Title/Abstract]) OR "risk progression"[Title/Abstract])) AND (("Tomography, Optical Coherence"[Mesh] OR "Retinal Drusen"[Mesh]) AND ("Macular Degeneration"[Mesh] OR "Wet Macular Degeneration"[Mesh] OR "Choroidal Neovascularization"[Mesh] OR "Geographic Atrophy"[Mesh]) AND "Disease Progression"[Mesh]) con la que se obtuvo **34 resultados**.*

De estos 34 resultados, se seleccionaron los que habían sido publicados entre 2017 y 2022 (ambos años inclusive). En definitiva, se obtuvieron concretamente **18 resultados** en *PubMed*.

#### *b) Web of Science*

Además de *PubMed*, como base de datos bibliográfica en la que realizar la búsqueda, hemos elegido *Web of Science* por indexar las publicaciones más importantes en el área de ciencias. En cada referencia de *Web of Science* se nos ofrece un índice de citas que nos permite saber, por una parte, quién está citando los trabajos y cómo influye sobre los nuevos proyectos y por otra parte, las fuentes de información que consultan autores nacionales e internacionales. En definitiva, hemos elegido *Web of Science* por asignar un valor de impacto a las publicaciones.

Además de los operadores booleanos “OR” y “AND”, en esta base de datos he hecho uso de las comillas (“ ”) como operador de proximidad para la búsqueda de palabras compuestas;



también he utilizado el truncamiento mediante el asterisco (\*) para buscar la raíz de una palabra y el interrogante (?) para sustituir un caracter. Estos operadores los he utilizado en formato ensayo-error, pues la combinación servida en *PubMed* no era concluyente en *Web of Science*. Además, como esta base de datos no tiene tesauro, he realizado la búsqueda por palabra clave (*topic*). Hemos realizado la búsqueda por *topic* y no por *tittle* para ampliar al máximo la búsqueda bibliográfica y poder recuperar todos los resultados posibles para nuestra necesidad de información.

En la búsqueda, se ha tenido la precaución de no entremezclar operadores booleanos. De manera que, para cada concepto fundamental hemos utilizado una línea de interrogación. En consecuencia, con la combinación final de términos: "*optical coherence tomography*" or "*OCT biomarkers*"(*topic*) AND "*age related macul\* degeneration?*" or "*age related macular degeneration progression*" or "*advanced age related macular degeneration*"(*topic*) se obtuvieron, en *Web Of Science Core Collection*, **41 resultados** publicados entre 2017 y 2022 (ambos años inclusive).

Finalmente, se han obtenido 18 resultados en *PubMed* y 41 resultados en *Web of Science*. Hemos decidido acotar la búsqueda a los estudios publicados entre 2017 y 2022 (ambos años inclusive) con el fin de revisar aquellos artículos que presentan una información más actualizada, pues la DMAE es una enfermedad en constante estudio y publicación. Antes de proceder a la selección de artículos, se definieron los criterios de inclusión y exclusión.

### 5.3. Criterios de inclusión y exclusión:

#### ***Criterios de inclusión:***

- Estudios que evalúen el riesgo de progresión de la DMAE temprana/intermedia a avanzada.
- Estudios en los que se utiliza la OCT para evaluar el riesgo de progresión de la DMAE.
- Publicados entre 2017 y 2022, ambos inclusive.



***Criterios de exclusión:***

- Se excluyen las publicaciones que sean revisión o *meeting abstract*.
- Los estudios que no complementen adecuadamente el caso clínico.
- Los estudios con información no actualizada respecto a la OCT y la progresión a DMAE avanzada.

5.4. Selección de documentos:

Según estos criterios -sólo con la lectura del título y la eliminación de un artículo duplicado- se descartaron 6 artículos de *PubMed* y 20 de *Web of Science*, considerándose adecuados 33 artículos.

Seguidamente, se procedió a leer el resumen. A partir de esta lectura, se descartaron 17 estudios: 1 de *PubMed* y 8 de *Web Of Science*, por ser revisión o *meeting abstract*; 1 de *Web Of Science*, por no emplear la OCT para la identificación del riesgo de progresión; y 3 de *PubMed* y 4 de *Web Of Science*, por no complementar adecuadamente el caso clínico.

Finalmente, 16 artículos cumplieron los criterios de inclusión (8 de *PubMed* y 8 de *Web Of Science*) y se seleccionaron para llevar a cabo la revisión sistemática. Todos ellos señalaban, mediante la OCT, el riesgo a desarrollar DMAE avanzada (NVC o AG).

Como se detalla en la tabla 11, la mayoría de los artículos se centran en el estudio del riesgo de progresión de los factores fenotípicos como el DEP drusenoide, la transdiferenciación del EPR y el FHR. Pero además, hay 3 artículos que recogen estos factores de riesgo (entre otros) y diseñan un modelo predictivo del riesgo de progresión para la práctica clínica.

Tras haber seleccionado los 16 estudios, y tras su lectura en profundidad, basándonos en sus referencias, se incluyó un nuevo artículo del 2014, que no entraba en el rango establecido (2017 hasta el presente), pero decidimos incluirlo por considerarlo de interés para la revisión tras comprobar que era un artículo de impacto (70 citas y 42 referencias) que trata sobre el desarrollo de un modelo estadístico, basado en biomarcadores OCT, para estimar la probabilidad de conversión de DMAE temprana e intermedia a su forma exudativa avanzada.



Por último, se utilizó *Google Scholar* con distintas combinaciones de los términos de búsqueda mencionados al principio para comprobar si podía haber quedado fuera algún artículo que debiera ser incluido. Estas búsquedas no revelaron ningún estudio de interés que no estuviera incluido en *PubMed* o en *Web of Science*.

Así pues, finalmente, se incluyeron 17 artículos empíricos en la revisión sistemática, publicados entre 2017 y 2022 (salvo uno en 2014), todos ellos en lengua inglesa (Figura 5). Este proceso de selección se llevó a cabo, de manera independiente, por la investigadora principal (autora de este trabajo) y una revisora más (la tutora de este trabajo). Las discrepancias se solucionaron mediante el acuerdo entre revisoras.

#### 5.5.Limitaciones del estudio:

Debido a la estrategia de búsqueda construida, es posible que no se haya detectado estudios relevantes en los objetivos establecidos para esta revisión. Sin embargo, dado que se ha intentado maximizar la sensibilidad de la estrategia mediante la inclusión de múltiples sinónimos o variantes en la expresión de un mismo concepto, se estima que esta posibilidad se ha minimizado.

Al haber centrado la búsqueda en dos bases de datos bibliográficas y además, haber acotado a los años 2017-2022 los estudios publicados, es probable que no hayamos seleccionado artículos que podrían haber sido de interés para la revisión. Consideramos que esta es la limitación principal del trabajo y por ello, intentamos solucionarla realizando una búsqueda manual (posterior a la selección de documentos) en la que se utilizó *Web of Science*, para asegurarnos de no haber descartado ningún artículo de gran impacto, y un filtro de datación más amplio.

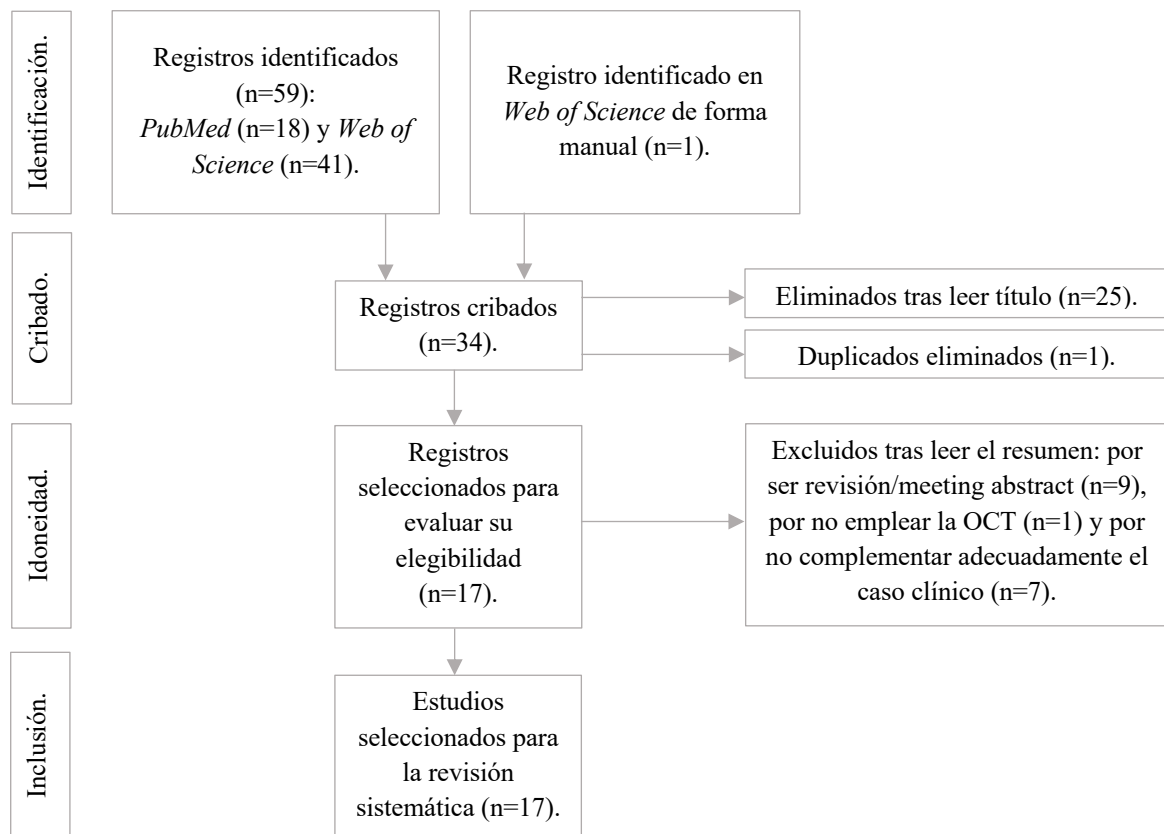
Dado que sólo el investigador principal y un colaborador han participado en el proceso de selección de estudios, existe la posibilidad de haber pasado por alto estudios relevantes. No obstante, los registros recuperados se han tratado con la máxima exhaustividad, por lo que se estima haber minimizado esta posibilidad.



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Artículos incluidos en la revisión

Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA en 4 niveles (68).



OCT: *optical coherence tomography*.

Como se ha expuesto en el diagrama de flujo, para esta revisión bibliográfica se han incluido **17 artículos**. Cada uno se ha analizado individualmente. El diagrama de flujo consta de 4 niveles: fase de identificación, de cribado, de idoneidad y de inclusión. En ellas se han buscado los artículos en las diferentes bases de datos, cribado mediante la lectura del título y del resumen y evaluado su elegibilidad una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, para ser finalmente seleccionados para la revisión (respectivamente).

Por otro lado, se han incluido de forma resumida los resultados y conclusiones de cada uno de ellos en la tabla 10. Todo ellos tratan sobre el riesgo de progresión de la DMAE registrado mediante OCT. En la tabla 11 se han agrupado por subtemas para un mayor entendimiento.



Tabla 10. Artículos revisados.

Título:	Autor:	Año:	Tipo de trabajo:	Muestra (n):	Resultados:	Conclusiones:
<i>Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration</i> (38).	Lei, J. et al.	2017.	Estudio retrospectivo.	138 pacientes con diagnóstico de DMAE precoz en al menos un ojo y un seguimiento mínimo de 12 meses.	La tasa de progresión a DMAE avanzada fue del 39.9% (55/138). Las tasas de progresión por categoría (I a IV) fueron 0, 14.3, 47.5 y 73.3%, respectivamente.  Para un ojo asignado a la categoría IV, el riesgo de progresión a DMAE avanzada es 3 veces mayor que para un ojo de la categoría III y 16.4 veces mayor que para un ojo de la categoría II.	Se puede desarrollar un sistema de puntuación simple y práctico para su uso en una clínica (utilizando sólo los criterios de la SD-OCT) y que sea relevante para el pronóstico de la DMAE temprana.
<i>Incidence and risk of advanced age-related macular degeneration in eyes with drusenoid pigment epithelial detachment</i> (74)	Shijo, T. et al.	2022.	Estudio retrospectivo.	85 ojos con DEP drusenoide de 85 pacientes ( $77.2 \pm 7$ años, hombre/mujer: 44/41) con un periodo de seguimiento $\geq$ a 1 mes realizado por SD-OCT.	La incidencia acumulada de NVC y AG a los 5 años de seguimiento fue del 12.2.% y del 17.9%, respectivamente. De los ojos que desarrollaron NVC, el subtipo RAP fue el más común.  En los ojos que desarrollaron NVC, la presencia de NVC en el ojo contralateral fue de 62.5%. En los ojos que desarrollaron AG, la presencia de NVC en el ojo contralateral fue de 37.5%.	La anchura del DEP inicial se asoció con la DMAE avanzada (NVC y AG).  No hubo diferencia estadística en el desarrollo de DMAE avanzada entre los ojos con y sin NVC en el ojo contralateral.  Las SDD podrían no estar asociadas a un mayor riesgo de DMAE avanzada en ojos con DEP drusenoide.
<i>Hyperreflective Foci, Optical Coherence Tomography Progression Indicators in Age-Related Macular Degeneration, Include Transdifferentiated Retinal Pigment Epithelium</i> (64).	Cao, D. et al.	2021.	Estudio retrospectivo.	61 ojos, 44 pacientes con DMAE ( $79.4 \pm 7.7$ años); 29 mujeres; seguimiento: $4.7 \pm 0.9$ años.	La morfología del montículo (un fenotipo de FHR, una elevación del EPR) evolucionó con el tiempo y muchos se resolvieron (40%).  Las células desprendidas e intrarretinianas que corresponden a los FHR han resultado ser dos de los muchos fenotipos anormales del EPR que experimentan una transdiferenciación molecular.	Los FHR son indicadores y no predictores de la actividad general de la DMAE. De hecho, de los biomarcadores de OCT, son los que confieren el mayor riesgo de progresión a DMAE avanzada.  La transdiferenciación del EPR apoya un proceso propuesto de transición epitelio-mesenquimatosa que puede impulsar nuevos biomarcadores en la detección temprana de la DMAE.



Título:	Autor:	Año:	Tipo de trabajo:	Muestra (n):	Resultados:	Conclusiones:
<i>Major predictive factors for progression of early to late age-related macular degeneration</i> (65).	Sitnilska, V. et al.	2020.	Estudio observacional prospectivo.	Entre los 232 pacientes, 132 eran mujeres (edad media de 69.2±6.2 años) y 100 eran hombres (71.3±5.9 años). Tiempo medio de seguimiento 5.9 años (rango 4.5-10.4 años).	<p>Durante el tiempo medio de seguimiento de 5.9 años, 52 de los 232 pacientes (22.4%) desarrollaron una fase tardía de la DMAE.</p> <p>Esos 52 pacientes se correspondían al subgrupo de 140 pacientes (de los 232) que presentaban DMAE intermedia al inicio del estudio. Con respecto al otro subgrupo, el cual tenía DMAE temprana al inicio del estudio (92 pacientes), ninguno desarrolló DMAE tardía.</p> <p>De los progresores (52 pacientes), 29 (55.8%) desarrollaron DMAE tardía unilateral (25% VNC, 30.8% AG), mientras que 23 (44.2%) presentaron un estadio tardío en ambos ojos (5.8% VNC, 21.2% AG, 17.3% de tipo mixto).</p>	<p>Además de la edad avanzada y de ser portador de la variante rs1061170 de la CFH, los factores fenotípicos como las anomalías pigmentarias, el DEP drusenoide y los FHR son biomarcadores de imagen relevantes para la monitorización de la progresión a DMAE avanzada.</p> <p>El FHR y el DEP drusenoide, reflejan la mayor probabilidad de conversión a formas de DMAE tardía y se relacionan con variantes genéticas asociadas a la DMAE.</p> <p>Ante un alto riesgo de progresión, un seguimiento intensivo puede ser adecuado para el diagnóstico precoz de la conversión a DMAE tardía, pudiendo ayudar en el pronóstico de los pacientes.</p>
<i>Clinicopathologic correlation of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration</i> (75).	Dolz-Marco, R. et al.	2019.	Caso clínico con correlación histopatológica.	Ojo izquierdo de una mujer blanca de 86 años.	<p>Las imágenes clínicas del caso índice mostraron una pequeña zona multilobular parafoveal de AG, drusas blandas subfoveales, drusas refractarias, líneas hiperreflectivas cerca de la membrana de Bruch y SDD.</p> <p>El SDD era grueso, continuo, extracelular, extenso, extrafoveal, y estaba asociado a una dismorfia distintiva del EPR (hacia la membrana de Bruch) y a una degeneración de los fotorreceptores.</p> <p>Las topografías de SDD y depósito lineal basal siguen las de los bastones y conos, respectivamente.</p>	<p>Existe una relación entre la extensión, la topografía y las etapas finales de los depósitos extracelulares centrales con la progresión de la DMAE y el agotamiento de los fotorreceptores.</p> <p>La dismorfia progresiva del EPR junto con el engrosamiento de la banda reflectante del EPR podría ser un biomarcador de la OCT. El SDD se asocia con la progresión de la DMAE intermedia a la AG y la RAP.</p> <p>Los nódulos presentes en el interior de las numerosas elevaciones del EPR se correlacionan con una reflectividad interna heterogénea de las drusas, asociada a un riesgo 6 veces mayor de progresión hacia la enfermedad avanzada.</p>



Título:	Autor:	Año:	Tipo de trabajo:	Muestra (n):	Resultados:	Conclusiones:
<i>Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates With 1-Year Progression (76).</i>	Nassisi, M. et al.	2018	Estudio retrospectivo.	114 ojos de 114 pacientes con DMAE intermedia.	El área de la FHR en las tres regiones (FRH <sub>TOT</sub> , FRH <sub>3mm</sub> y FRH <sub>5mm</sub> ) mostró correlaciones significativas con la progresión a la AG, pero no entre los FHR y la tasa de progresión a NVC.  Los resultados del análisis cualitativo (presencia de FHR: sí o no) fueron igualmente significativos pero más débiles que los del análisis cuantitativo.	Hay interés potencial en cuantificar la FHR para mejorar la predictibilidad de la progresión de la DMAE, al estar asociado la cantidad de FHR con el aumento de las drusas y la atrofia. El FHR también se relaciona con el SDD y con la reflectividad de la ZE.
<i>Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration (77).</i>	Ferrara, D. et al.	2017.	Estudio prospectivo.	40 ojos con progresión de DMAE temprana/intermedia a avanzada y 40 ojos sin progresión de DMAE temprana/intermedia a avanzada.	La alteración de la zona elipsoide, el DEP drusenoide, el engrosamiento del EPR, el grosor de la retina, el FHR, las características de la AG naciente y las anomalías de los vasos coroideos se asociaron con un mayor riesgo de progresión a DMAE avanzada.	Las anomalías en los fotorreceptores, el EPR, el grosor de la retina y la coroides se asociaron a un mayor riesgo de desarrollar DMAE avanzada.
<i>Prevalence and characteristics of pseudodrusen subtypes in advanced age-related macular degeneration (78).</i>	Shijo, T. et al.	2017.	Estudio retrospectivo.	84 ojos de 84 pacientes con pseudodrusas asociadas a la DMAE avanzada.	El porcentaje del tipo cinta-dominante de pseudodrusas fue significativamente mayor en los ojos con RAP (69.6%) y AG (78.6%).  El análisis de regresión logística multivariable reveló que la incidencia de pacientes de sexo femenino y la coexistencia de drusas blandas de gran tamaño era significativamente mayor en los tipos cinta- que en los punto-dominante, mientras que el resto de factores de riesgo (incluido la edad) no eran diferentes entre los dos subtipos de pseudodrusas.	Entre los ojos con DMAE avanzada asociados a pseudodrusas, las pseudodrusas de tipo cinta-dominante eran más frecuentes en los ojos con AG o RAP y se asociaban a drusas blandas grandes y a pacientes de sexo femenino.



Título:	Autor:	Año:	Tipo de trabajo:	Muestra (n):	Resultados:	Conclusiones:
<i>Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration (79).</i>	Curcio, C. et al.	2017.	Estudio retrospectivo.	142 máculas (53 de DMAE avanzada; 29 de DMAE temprana; 60 ojos de control emparejados por edad).	<p>El catálogo de morfología sugería dos vías principales de destino del EPR: desprendimiento basolateral de orgánulos intracelulares (aparente apoptosis in situ) y activación con migración anterior. Las células migradas están repletas de orgánulos del EPR y se confirman como hiperreflectivos en la SD-OCT.</p> <p>Se observa un engrosamiento de la capa del EPR debido a la dismorfia celular y un depósito laminar basal grueso cerca del borde de la AG. Los DEP drusenoides muestran un ciclo vital de crecimiento lento y colapso rápido precedido por la disrupción de la capa del EPR y la migración anterior.</p>	<p>La activación y la migración del EPR constituyen un importante precursor de la atrofia que puede observarse a nivel celular in vivo mediante la SD-OCT.</p> <p>El colapso de las drusas grandes y de la DEP drusenoides parece ocurrir cuando la muerte y la migración del EPR impide la fagocitación del componente drusenoides.</p> <p>Los datos apoyan un beneficio potencial en la focalización de las drusas en la AG. Se sugiere que el tratamiento de las drusas pueda mejorar o prevenir la muerte de las células del EPR en la AG, en todas las vías.</p>
<i>Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography (67).</i>	Waldstein, S. et al.	2020.	Estudio de cohortes.	De los 1097 pacientes del ensayo HARBOR, este estudio se centra en los pacientes con DMAE temprana o intermedia en el ojo contralateral: 518 (media de edad, 78 años; 309 mujeres).	<p>El grosor medio de las drusas en la fovea fue de 29.6µm para los ojos que progresaban a NVC, 17.2µm para los ojos que progresaban a AG, y 17.1µm para los ojos sin progresión de la enfermedad. Por otra parte, el grosor medio de los FHR en el centro foveal fue de 0.072µm para los ojos que progresaban a NVC, 0.059µm para los ojos que progresaban a AG, y 0.044µm para los ojos sin progresión de la enfermedad.</p> <p>A una excentricidad de 0.5mm, el mayor grosor medio de las drusas se observó en los ojos que progresaban a NVC. Mientras que el mayor grosor medio de los FHR, se observó en los ojos que progresaban a AG.</p>	<p>En este estudio, las drusas y la FHR representaron biomarcadores de imagen de la progresión de la enfermedad en la DMAE, demostrando distintos patrones topográficos a lo largo del tiempo que difieren entre los ojos que progresan a NVC, los ojos que progresan a AG, o los ojos sin progresión de la enfermedad.</p>



Título:	Autor:	Año:	Tipo de trabajo:	Muestra (n):	Resultados:	Conclusiones:
<i>Personalized Atrophy Risk Mapping in Age-Related Macular Degeneration</i> (80).	Gigon, A. et al.	2021.	Estudio retrospectivo monocéntrico.	Se recogieron 129 ojos/119 pacientes con AG y se separaron en grupos de entrenamiento y de prueba.	La puntuación media de <i>Dice</i> para las segmentaciones en la línea de base fue de 0.85. Las puntuaciones oscilaron entre 0.73 y 0.80 para el área total del RORA y entre 0.46 y 0.72 para la región de crecimiento del RORA. El error de la raíz cuadrada del área osciló entre 0.13mm y 0.33mm. El modelo permitió la creación de un mapa de riesgo de atrofia específico para cada paciente.	En este estudio se ha desarrollado un método de aprendizaje automático para la predicción de la progresión de la AG, que proporciona resultados en tiempo continuo. Se utilizó para calcular los mapas de riesgo de atrofia, que indican el tiempo hasta la conversión de AG. Es una forma novedosa y clínicamente relevante de representar la progresión de la enfermedad.
<i>Progression of Photoreceptor Degeneration in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration</i> (81).	Pfau, M. et al.	2020.	Estudio de cohortes monocéntrico.	158 ojos de 89 pacientes (51 mujeres y 38 hombres) con una edad media de 77.7 años, una mediana de área de AG de 8.87mm <sup>2</sup> , y una mediana de seguimiento de 1.1 años, así como 93 ojos normales de 93 participantes.	La segmentación <i>B-scan</i> reveló una marcada variabilidad entre pacientes en la degeneración de los fotorreceptores. La distancia entre la pérdida de la ZE y el límite de la AG y el grosor del segmento externo fueron pronósticos de las tasas de progresión futuras.  El adelgazamiento de la capa nuclear externa y del segmento interno fue significativo.  El grado de degeneración de los fotorreceptores fuera de las regiones de atrofia del EPR varió notablemente entre los ojos.	El grado de degeneración de los fotorreceptores fuera de las regiones de atrofia del EPR se asoció con la futura progresión de la AG.  El adelgazamiento de las láminas fotorreceptoras en toda la mácula representa un posible punto final para controlar los efectos del tratamiento más allá de la mera progresión del tamaño de la lesión AG.  El adelgazamiento del segmento externo, incluso si se considera como una alteración secundaria de los SDD, puede constituir un biomarcador más fiable para la cuantificación.
<i>The Fate and Prognostic Implications of Hyperreflective Crystalline Deposits in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration</i> (82).	Fragiotta, S. et al.	2019.	Estudio retrospectivo.	33 ojos con DCH de 33 pacientes (edad media: 72 años) tuvieron 46.7 meses de seguimiento.	En una media de 11.3 meses, después de la detección del DCH, 31/33 ojos habían desarrollado complicaciones maculares, incluyendo: áreas de novo de RORA en 21/33 ojos, ampliación de RORA preexistente en 4/33 ojos, y NVC incidente en 3/33 ojos.  El movimiento y la eliminación de los DCH en 9/33 ojos se asoció con el aumento del RORA preexistente.	Los ojos con DMAE atrófica que presentan DCH corren el riesgo de perder la visión debido a complicaciones maculares, especialmente cuando el movimiento y la eliminación de estas estructuras aparecen en las imágenes multimodales.  La reflectividad y el dinamismo de los DCH pueden ser susceptibles de reconocimiento y análisis para evaluar la actividad celular relacionada con las fases finales de las drusas.



Título:	Autor:	Año:	Tipo de trabajo:	Muestra (n):	Resultados:	Conclusiones:
<i>Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration</i> (83).	Fragiotta, S. et al.	2018.	Estudio retrospectivo.	73 ojos clasificados como estadio 2 y 3 según el <i>AMD International Grading System</i> con un seguimiento mínimo de 24 meses.	La discontinuidad de la MLE, la banda elipsoide interna y las bandas del EPR fueron significativamente más prevalentes en el grupo de DMAE neovascular al inicio y en el último seguimiento.  La anchura del DEP drusenoide fue significativamente mayor en el grupo de DMAE neovascular que en los sujetos de control al inicio y en el último seguimiento.	Los FHR representaron el factor predictivo más importante de la progresión de la DMAE neovascular.  La anchura del DEP drusenoide también predice la progresión de la DMAE neovascular, integrando la estratificación del riesgo de progresión de la DMAE neovascular.
<i>Quantitative Analysis of the Ellipsoid Zone Intensity in Phenotypic Variations of Intermediate Age-Related Macular Degeneration</i> (84).	Gin, T. et al.	2017.	Estudio de casos y controles.	Ambos ojos de 75 participantes con DMAE bilateral intermedia y 10 participantes de control de edad similar.	La reflectancia de la ZE se redujo significativamente en los ojos con DMAE intermedia en comparación con los ojos normales y con el aumento de la edad.  Los cambios hiperpigmentarios y el aumento de la edad se asociaron de forma significativa con la reducción de las intensidades relativas globales, pero no fue así con la presencia de drusas grandes ni con la presencia de SDD.	La presencia de cambios hiperpigmentarios en la mácula en asociación con drusas grandes (no con drusas grandes solas, ni con drusas grandes con SDD) se asoció significativamente con una reducción generalizada de la intensidad de la ZE.  La evaluación cuantitativa de la intensidad de la ZE puede servir como un biomarcador eficaz de la gravedad y la progresión de la enfermedad.
<i>Hyporeflective Cores within Drusen: Association with Progression of Age-Related Macular Degeneration and Impact on Visual Sensitivity</i> (66).	Goh, K. et al.	2022.	Estudio longitudinal observacional.	280 ojos de 140 participantes con drusas grandes bilaterales, sin DMAE avanzada.	20 ojos de 12 individuos tenían FhR en la línea de base. La presencia y su extensión se asociaron significativamente con una mayor tasa de progresión hacia la DMAE avanzada y una menor sensibilidad visual al inicio. Sin embargo, estas asociaciones dejaron de ser significativas tras ajustar los factores de riesgo conocidos para la progresión de la DMAE.  El aumento de la edad y el mayor volumen de drusas se asociaron con la extensión de los FhR.	En una cohorte con drusas grandes bilaterales, la presencia y la extensión de los FhR no se asociaron de forma independiente con una mayor tasa de progresión hacia la DMAE avanzada en 3 años, ni con una menor sensibilidad visual antes del desarrollo de la DMAE avanzada (después de ajustar los factores de riesgo conocidos para la progresión de la enfermedad).



<i>Quantitative SD-OCT Imaging Biomarkers as Indicators of Age-Related Macular Degeneration Progression</i> (85).	De Sisternes, L. et al.	2014. Estudio retrospectivo.	330 ojos de 244 pacientes, que comprenden un total de 2146 exámenes SD-OCT longitudinales obtenidos en un intervalo de tiempo de 5 años.	El área, el volumen, la altura y la reflectividad de las drusas fueron características informativas que permitieron distinguir entre los casos que progresaban y los que no progresaban.  El área media bajo la curva de las características operativas del receptor durante el seguimiento fue de 0.74. El máximo rendimiento predictivo se observó a los 11 meses del primer diagnóstico de DMAE temprana del paciente, con un área bajo la curva media de 0.92.	Los ojos en los que se preveía una progresión mostraron una tasa de progresión mucho mayor que los que se preveía que no progresarían.  Este modelo, basado en las características cuantitativas de las drusas, tiene la capacidad potencial para identificar a aquellos pacientes con DMAE temprana/intermedia con riesgo de progresar a DMAE exudativa.
---	-------------------------	------------------------------	--	--	---

EPR: epitelio pigmentario de la retina; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; CFH; factor H del complemento; AG: atrofia geográfica; NVC: neovascularización coroidea; OCT: *optical coherence tomography*; SD: del inglés, *spectral domain*; DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina; FHR: focos hiperreflectivos retinianos; FhR: focos hiporreflectivos retinianos; MLE: membrana limitante externa; ZE: zona de elipsoides; RAP: del inglés, *retinal angiomatous proliferation*; SDD: del inglés, *subretinal drusenoid deposits*;  $\mu\text{m}$ : micrómetros; RORA: del inglés *retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy*; DCH: depósitos de cristales hiperreflectivos.



Tabla 11. Clasificación artículos revisados por subtemas.

Subtema:	Artículos:
Sistema de puntuación/modelo de predicción de riesgo:	<i>Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration</i> (38).
	<i>Personalized Atrophy Risk Mapping in Age-Related Macular Degeneration</i> (80).
	<i>Quantitative SD-OCT Imaging Biomarkers as Indicators of Age-Related Macular Degeneration Progression</i> (85).
DEP drusenoid, transdiferenciación EPR y FHR:	<i>Incidence and risk of advanced age-related macular degeneration in eyes with drusenoid pigment epithelial detachment</i> (74).
	<i>Hyperreflective Foci, Optical Coherence Tomography Progression Indicators in Age-Related Macular Degeneration, Include Transdifferentiated Retinal Pigment Epithelium</i> (64).
	<i>Major predictive factors for progression of early to late age-related macular degeneration</i> (65).
	<i>Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates With 1-Year Progression</i> (76).
	<i>Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration</i> (77).
	<i>Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration</i> (79).
	<i>Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography</i> (67).
SDD y degeneración de la capa de receptores:	<i>Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration</i> (83).
	<i>Clinicopathologic correlation of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration</i> (75).
	<i>Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients With Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates With 1-Year Progression</i> (76).
	<i>Prevalence and characteristics of pseudodrusen subtypes in advanced age-related macular degeneration</i> (78).
	<i>Progression of Photoreceptor Degeneration in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration</i> (81).
	<i>Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration</i> (83).
DCH	<i>Quantitative Analysis of the Ellipsoid Zone Intensity in Phenotypic Variations of Intermediate Age-Related Macular Degeneration</i> (84).
	<i>The Fate and Prognostic Implications of Hyperreflective Crystalline Deposits in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration</i> (82).
FhR	<i>Hyporefective Cores within Drusen: Association with Progression of Age-Related Macular Degeneration and Impact on Visual Sensitivity</i> (66).

DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina; EPR: epitelio pigmentario de la retina; FHR: focos hiperreflectivos retinianos; SDD: del inglés, *subretinal drusenoid deposits*; DHC: depósitos cristalinos hiperreflectivos; FhR: focos hiporefectivos retinianos; OCT: *optical coherence tomography*; SD: del inglés, *spectral domain*.



## 6.2.Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 87 años sin antecedentes médicos de interés, salvo hipertensión arterial controlada con medicación.

El 18/10/2017 la paciente acude a consulta por pérdida de agudeza visual. En el ***ojo derecho (OD)*** se le diagnostica una DMAE intermedia (29), por la presencia de drusas blandas asociadas a depósitos drusenoides subretinianos y alteraciones pigmentarias maculares. De hecho, en la OCT, se detecta migración de pigmento (FHR), un gran número de drusas hiporreflectivas calcificadas, drusas blandas de gran volumen a nivel macular central y depósitos drusenoides subretinianos (Figura 9). Estos últimos también se llaman pseudodrusas reticulares. Por tanto, la paciente, en el momento del diagnóstico del OD presenta cuatro biomarcadores de OCT fundamentales que modifican el riesgo de progresión a DMAE avanzada (38). Posteriormente, el 26/02/2019, progresará a DMAE avanzada por presencia de actividad neovascular con EMC central, presentando una lesión de tipo 3 (35).

En el ***ojo izquierdo (OS)***, el 18/10/2017 se le diagnostica DMAE avanzada por neovascularización con fibrosis subretiniana (29). En el OS nos encontramos ante un engrosamiento macular difuso con fibrosis alterando ampliamente las capas externas de la retina, clásicamente conocida como cicatriz disciforme (figura 10). Es una lesión tipo 1+2 (mixto) (35). En este ojo, la paciente tiene un potencial visual muy limitado desde el primer momento dado que el diagnóstico es tardío por la compensación de la visión con el OD. Por tanto, nos encontramos ante una DMAE en OS en estadios muy avanzados con alteración funcional irreversible.

A continuación, vemos el esquema del seguimiento de la paciente mediante un examen visual que consta de las siguientes partes (tabla 12 y 13): ***presión intraocular (TOa), paquimetría – tonometría, autorrefractómetro (Ks), agudeza visual con su corrección (AVcsc) y OCT mácula.***



Tabla 12. Seguimiento OD.

OD						
Fecha:	TOa (mmHg):	AV csc:	Refracción:	OCT mácula espesor central (µm):	Paquimetría tonometría (µm):	Ks:
18/10/2017	15	0.7	-0.25, -0.50 a 135°	287	505	43.00 a 180° x 43.75 a 90°
13/12/2017	15 (=)	0.7d (=)	-0.25, -0.75 a 30°	288 (↑)	516 (↑)	43.25 a 4° x 44.25 a 94°
21/02/2018	15 (=)	0.7 (=)	-0.25, -0.25 a 39°	287 (↓)	502 (↓)	43.50 a 2° x 44.25 a 92°
29/03/2018	16 (↑)	0.4 (↓)		288 (↑)	516 (↑)	
04/04/2018	17 (↑)	0.5d (↑)	-0.50, -0.25 a 15°	288 (=)	502 (↓)	43.25 a 2° x 44.50 a 92°
30/08/2018	15 (↓)	0.5d (=)	+0.00, -0.50 a 347°			
18/10/2018	16 (↑)	0.7 (↑)	-0.25, -0.50 a 56°	304 (↑)		
20/12/2018	14 (↓)	0.7 (=)	-0.25, -1.25 a 59°	311 (↑)		
26/02/2019	18 (↑)	0.5 (↓)	-0.25, -0.50 a 55°	325 (↑)		
14/03/2019	14 (↓)	0.9 (↑)		287 (↓)		
10/07/2019	11 (↓)	0.7 (↓)		362 (↑)		
13/08/2019		0.6 (↓)		377 (↑)		
03/10/2019	13 (↑)	0.5 (↑)		264 (↓)		
05/12/2019	17 (↑)	0.6 (↑)		267 (↑)		
23/01/2020	20 (↑)	0.6 (=)	-1.25	347 (↑)		
11/03/2020		0.6 (=)		262 (↓)		
06/05/2020		0.4 (↓)		260 (↓)		
10/07/2020		0.4 (=)		259 (↓)		
17/09/2020	15 (↓)	0.4 (=)	-1.00, -0.75 a 63°	256 (↓)		
26/11/2020		0.3 (↓)		252 (↓)		
10/12/2020	15 (=)	0.7 (↑)	-0.75	247 (↓)		

OD: ojo derecho; TOa: presión ocular; AV csc: agudeza visual con su corrección; OCT: *optical coherence tomography*; µm: micrómetros; Ks: queratometría.



Tabla 13. Seguimiento OS.

OS						
Fecha:	TOa (mmHg):	AV csc:	Refracción:	OCT mácula espesor central (µm):	Paquimetría tonometría (µm):	Ks:
18/10/2017	14	0.05	+1.25, -0.75 a 4°	279.	519	43.00 a 16° x 43.75 a 106°
13/12/2017	16 (↑)	0.05 (=)	+0.75, -1.00 a 49°	278 (↓)	ERR	43.25 a 25° x 44.00 a 115°
21/02/2018	17 (↑)	0.05 (=)	+1.25, -0.50 a 86°	239 (↓)	ERR	43.50 a 29° x 44.00 a 119°
29/03/2018	16 (↓)	0.16 (↑)		269 (↑)	521 (↑)	
04/04/2018	19 (↑)	0.16 (=)	+1.25	279 (↑)	513 (↓)	43.25 a 11° x 44.00 a 101°
30/08/2018	17 (↓)	0.16 (=)	+1.50, -0.75 a 83°			
18/10/2018	16 (↓)	0.16 (=)	+0.75, -1.00 a 34°	263 (↓)		
20/12/2018	16 (=)	0.1 (↓)	+0.50, -0.75 a 58°	257 (↓)		
26/02/2019	18 (↑)	0.1d (=)	+0.75, -0.75 a 49°	290 (↑)		
14/03/2019	14 (↓)	0.1d (=)		279 (↓)		
10/07/2019	12 (↓)	0.3 (↑)		268 (↓)		
13/08/2019		0.16 (↓)		284 (↑)		
03/10/2019	13 (↑)	0.16 (=)		270 (↓)		
05/12/2019	15 (↑)	0.4* (↑)		279 (↑)		
23/01/2020	17 (↑)	0.16 (↓)	+0.25, -1.00 a 37°	275 (↓)		
11/03/2020		0.1 (↓)		292 (↑)		
06/05/2020		0.2 (↑)		286 (↓)		
10/07/2020		0.3d (↑)		279 (↓)		
17/09/2020	18 (↑)	0.2 (↓)	+0.75, -1.25 a 60°	281 (↑)		
26/11/2020		0.1 (↓)		275 (↓)		
10/12/2020	15 (↓)	0.1 (=)	+1.00	270 (↓)		

\*dudoso, 0,4 de AV csc el día 05/12/2019 es un valor muy alto.

OD: ojo derecho; TOa: presión ocular; AV csc: agudeza visual con su corrección; OCT: *optical coherence tomography*; µm: micrómetros; Ks: queratometría.



El **TOa** es la medición de la presión intraocular por un tonómetro. En nuestro caso, los valores no están elevados porque no sobrepasan los 21 mmHg. Cuando aparecen aumentados hay que fijarse en la **paquimetría**, la cual nos indica la medida del grosor corneal mediante un tonómetro, por si esta elevación de la presión intraocular es debida a un aumento del grosor corneal.

Por otra parte, el autorrefractómetro realiza la queratometría (**ks**) y medición de la refracción objetiva del paciente. La DMAE no tiene por qué alterar estas mediciones a corto plazo. En nuestra paciente tenemos dos graduaciones. La basal, y una segunda que se realiza tras la operación de cataratas - facoemulsificación (FACO) e implante de lente intraocular -, pues en este caso sí varía y hay que volver a reajustarle su graduación. De manera que la graduación con corrección (cc) preFACO en el OD es +0.25, -1.00 a 55° y en el OS, +1.25, -0.75 a 4°. Mientras que la graduación postFACO en el OD es -0.75 y en el OS, +1.00. El primer número en la refracción hace referencia a la hipermetropía si es positivo, o bien, a la miopía si es negativo. Las lentes son esféricas y por tanto, todo el cristal presenta la misma graduación; por otra parte, el segundo número va asociado a unos grados. Esto es porque hace referencia al astigmatismo, en el que las lentes son cilíndricas y la graduación está solo en un eje. El valor será normalmente negativo, salvo en niños.

En cuanto a la **AV csc**, decir que se ha utilizado la escala decimal. La medida subjetiva de la AV es necesaria en el seguimiento de la DMAE. Una AV csc de 0.05 (AV del 5%) es equivalente a ver solo una letra en el optotipo.

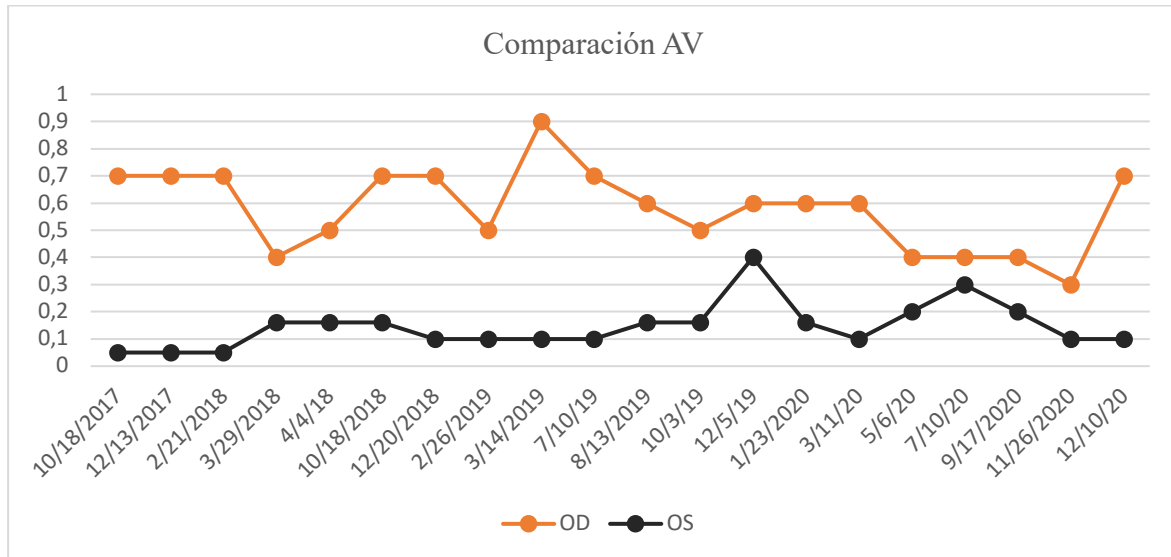
La **OCT mácula** nos sirve para ver en el seguimiento de la paciente los valores que hacen referencia a los micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) del espesor central, esto es el valor cuantitativo. Además, en los ensayos clínicos se registra por su utilidad a la hora de analizar la efectividad de un tratamiento. No obstante, es importante analizar toda el área de la OCT a nivel descriptivo, ya que el grosor central puede mantenerse estable a pesar de haber actividad de la enfermedad.

De los valores vistos anteriormente, los más importantes para el examen visual del seguimiento de la DMAE son la AV csc y la OCT de la mácula. Para poder visualizar mejor



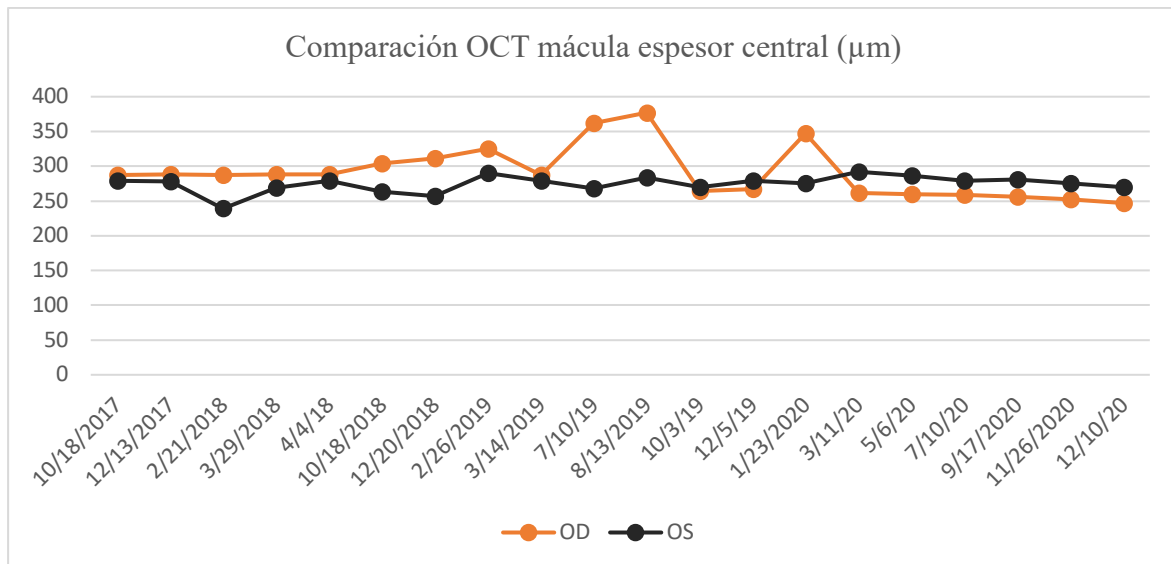
la evolución de la paciente con respecto a estos parámetros, he realizado sus respectivas gráficas comparando ambos ojos (AO) (ver figuras 6 y 7).

Figura 6. Comparación AV AO.



AV: agudeza visual; AO: ambos ojos; OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo.

Figura 7. Comparación OCT mácula espesor central AO.



OCT: optical coherence tomography; AO: ambos ojos; OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo; µm: micrómetros.

La evolución subjetiva y objetiva de AO de la paciente la he plasmado en un cronograma (ver figura 8), en el que también aparecen registradas las inyección intravítreas administradas.



Figura 8. Cronograma seguimiento ambos ojos.





OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; AG: atrofia geográfica; NVC: neovascularización coroidea; EMC: edema macular cistoideo; RAP: del inglés, *retinal angiomatous proliferation*; FACO: facoemulsificación; LIO: del inglés, *intraocular lens*; AV: agudeza visual.



En relación con el cronograma (figura 8), el día 17/09/2020 se valora la posibilidad de intervención quirúrgica FACO, la cual, el 26/11/2020, se decide llevar a cabo por pérdida de AV en el OD que no se justifica por cambios retinianos. Ese mismo día se hace *IOL Máster* (IOL, del inglés *intraocular lens*), es decir, una biometría para calcular la lente intraocular que se le ha de poner a la paciente. Se obtiene un IOL700. También se realiza el contaje endotelial, pues para llevar a cabo la cirugía - sin riesgo de edematización ni de blanqueamiento corneal - es necesario que el paciente tenga un buen endotelio corneal (capa más interna de la córnea). Esta paciente tiene un contaje endotelial perfecto para la cirugía, siendo de 2242 cél/mm<sup>2</sup> en el OD y de 2262 cél/mm<sup>2</sup> en el OS.

La paciente entiende y acepta la posibilidad de intervención que será primero de OD y luego, de OS. Cuando se realice la cirugía, se administrará OD Lucentis intraoperatorio en OD para controlar NVC. El 26/11/2020 se firma el consentimiento informado y se reserva quirófano.

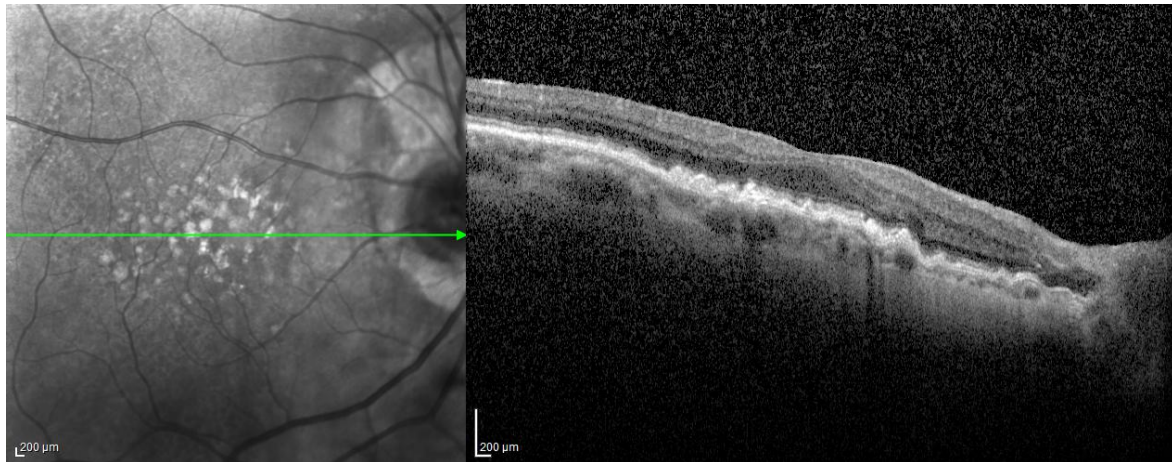
El 1/12/2020 se realiza la intervención quirúrgica FACO con el modelo de lente *IOL OD Cutting Edge*, con un número de dioptrías + 20.50.

El 2/12/2020 se realiza la revisión de la cirugía con una TOa de 17mmHg y una refracción de -1.00 en OD. El 10/12/2020, el aspecto postoperatorio es óptimo y la paciente está encantada. La mácula se encuentra sin evidencia de actividad neovascular. Se revisará en un mes con pauta descendente de *Maxidex*.

En cuanto a las imágenes que se mostrarán a continuación, se han utilizado 2 pruebas de retinografía complementarias: por una parte la reflectancia infrarroja (imágenes 9-18 y 21) y por otra parte, la retinografía a color (imágenes 19, 20, 22 y 23). También se ha empleado la OCT en las imágenes 9-18 y 21.

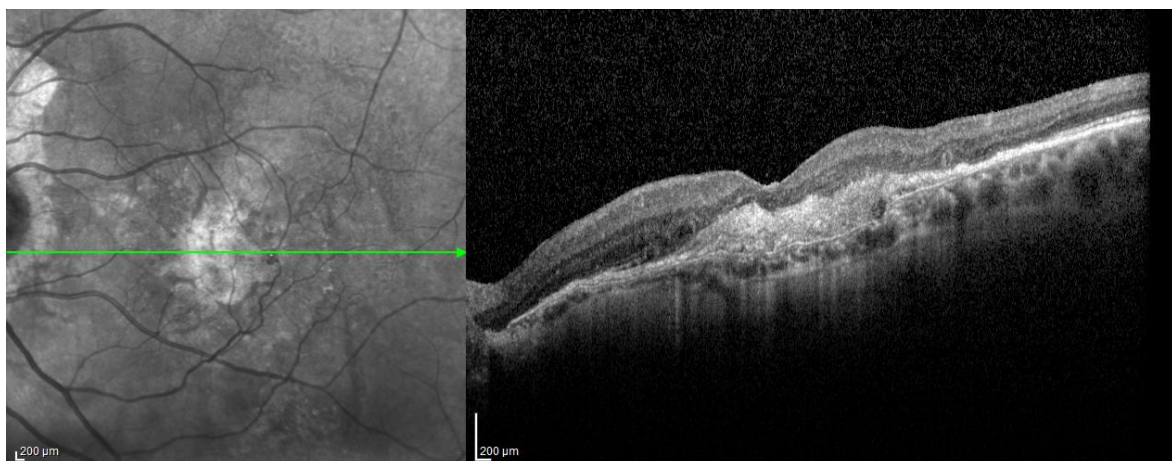


Figura 9. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (18/10/2017).



En la figura 9, en la retinografía mediante reflectancia infrarroja, vemos la retina del ojo derecho. En la región central macular podemos ver unas lesiones hiperreflectivas (blancas) que se corresponden en la OCT con **drusas hiporreflectivas calcificadas**. Por otra parte, a nivel macular central, se aprecian unas lesiones isorreflectivas (más grisáceas), las **drusas blandas**. En la esquina superior izquierda de la imagen podemos apreciar unos puntos hiporreflectivos (gris) rodeados por halos hiperreflectivos, las llamadas **pseudodrusas reticulares**; En la imagen de la derecha (OCT) podemos distinguir el vítreo, retina y coroides, de margen superior a margen inferior. Se objetivan los depósitos de drusas si evidencia de neovascularización macular.

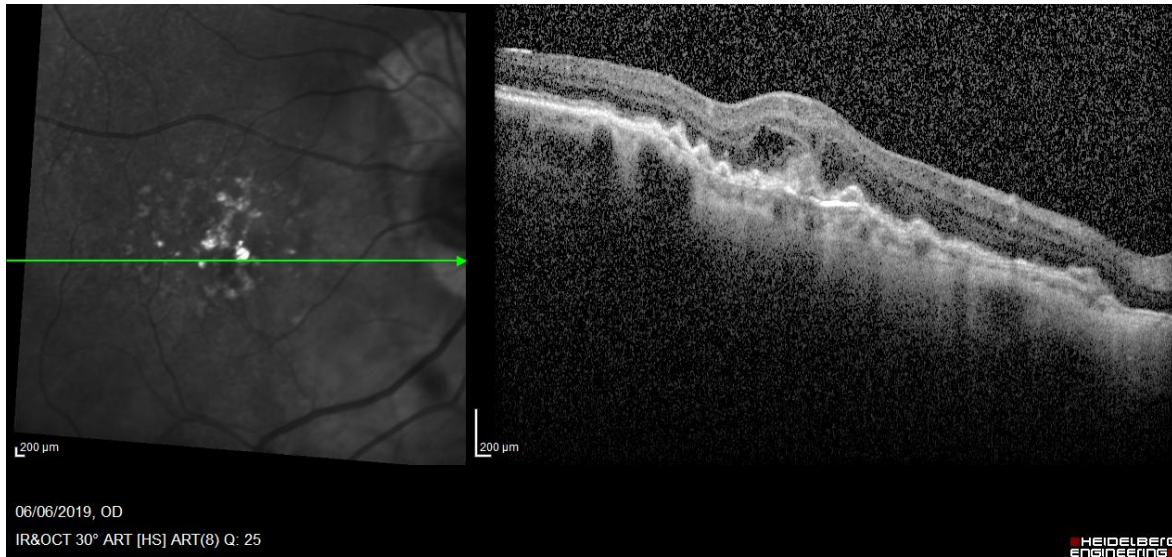
Figura 10. Reflectancia infrarroja y OCT de OS (18/10/2017).



En esta retinografía infrarroja del OS no se ven drusas blandas como en la del OD, sino que hay una región hiperreflectiva más difusa que hace referencia a la fibrosis subretiniana que genera gran alteración anatómica de las capas retinianas en la OCT.

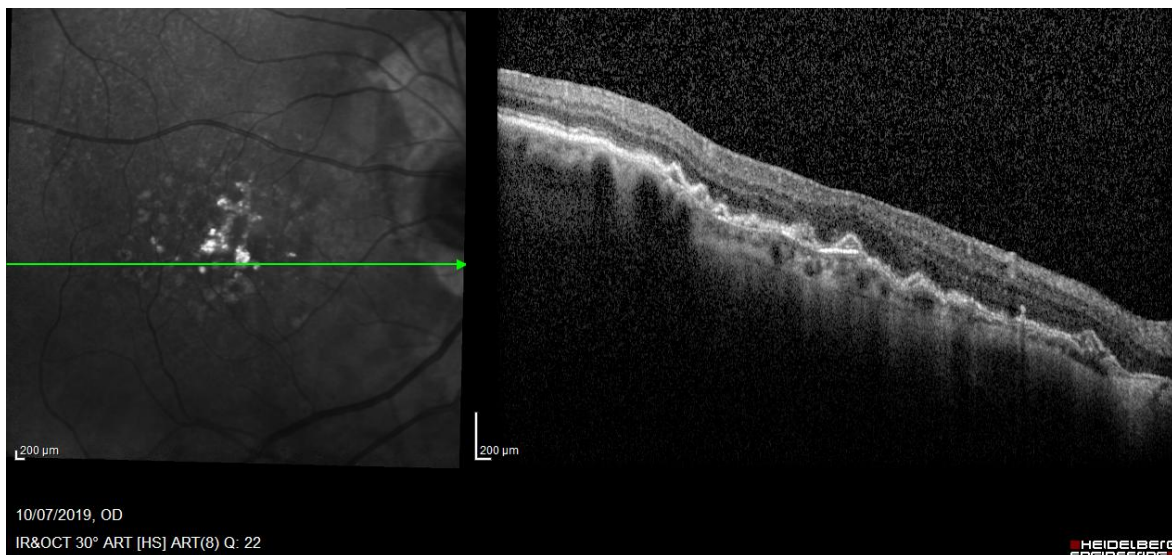


Figura 11. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (06/06/2019).



En la imagen OCT del OD, se puede ver una elevación que se corresponde con líquido intrarretiniano y actividad neovascular (progresión de la actividad neovascular con edema macular cistoideo -EMC- central). La parte favorable de las tipo 3 es que responden de forma completa al tratamiento antiangiogénico, y suelen recurrir en el mismo sitio cuando se tratan de forma precoz y por tanto, son fáciles de seguir.

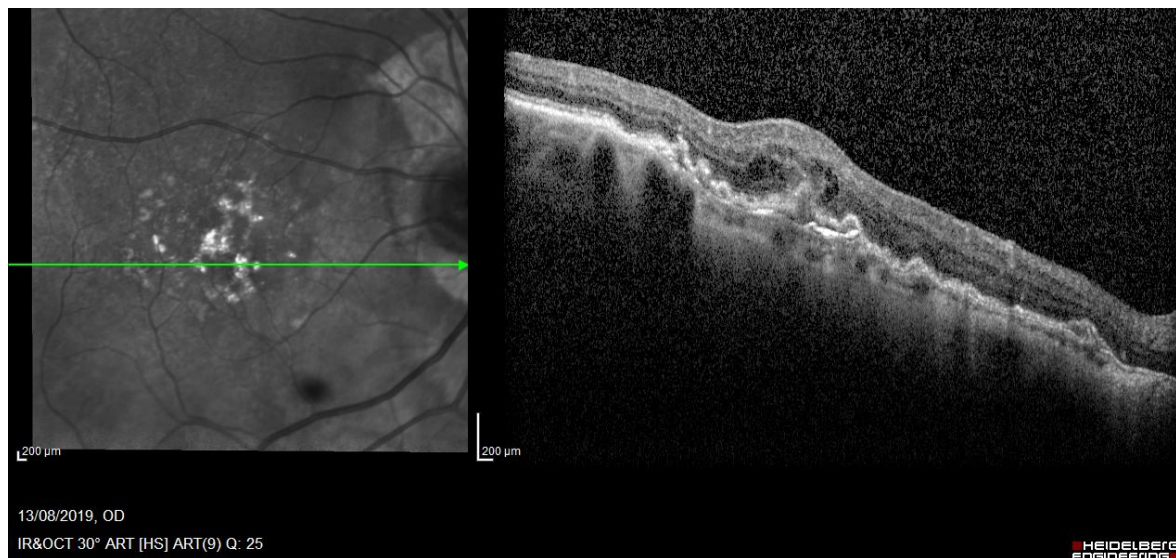
Figura 12. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (10/07/2019).



En la figura 12 podemos apreciar que, tras el tratamiento, el OD se encuentra sin evidencia de actividad neovascular.

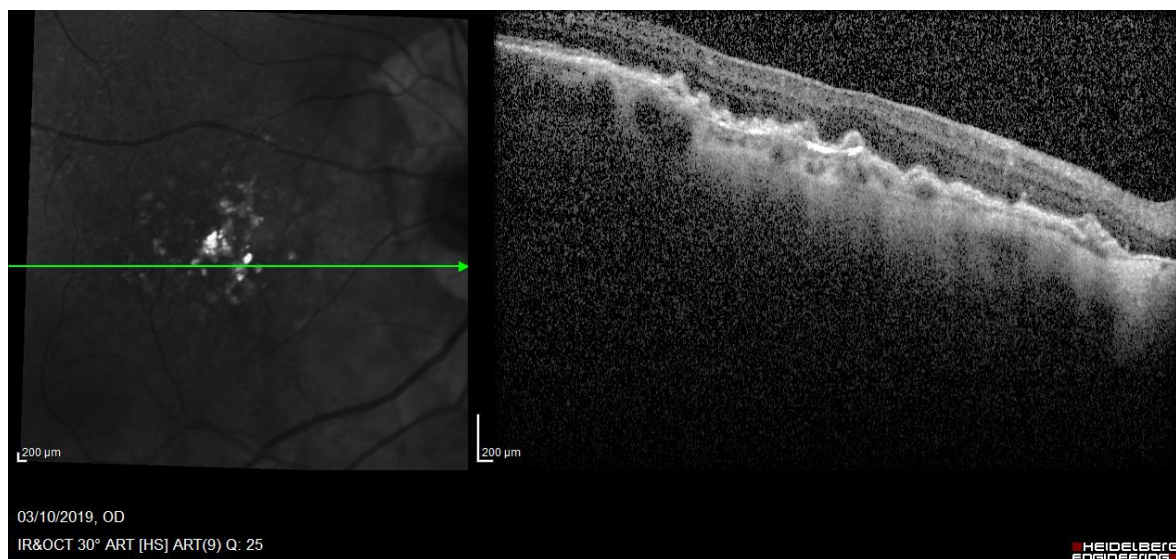


Figura 13. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (13/08/2019).



En la figura 13 se muestra recurrencia de actividad neovascular en OD con significación clínica.

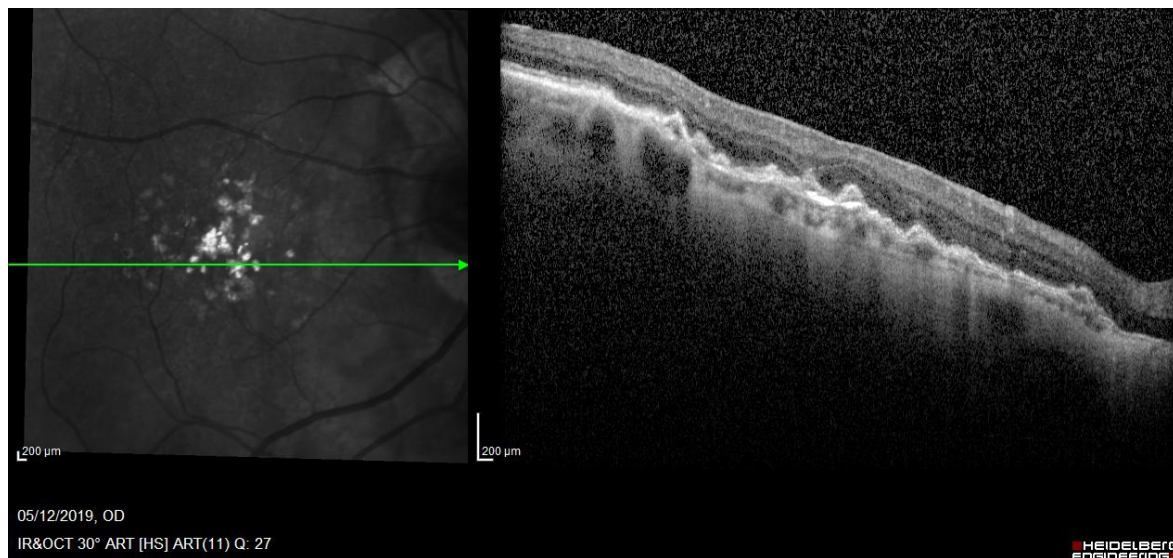
Figura 14. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (3/10/2019).



En la figura 14 queda reflejado la no actividad neovascular manifiesta en OD.

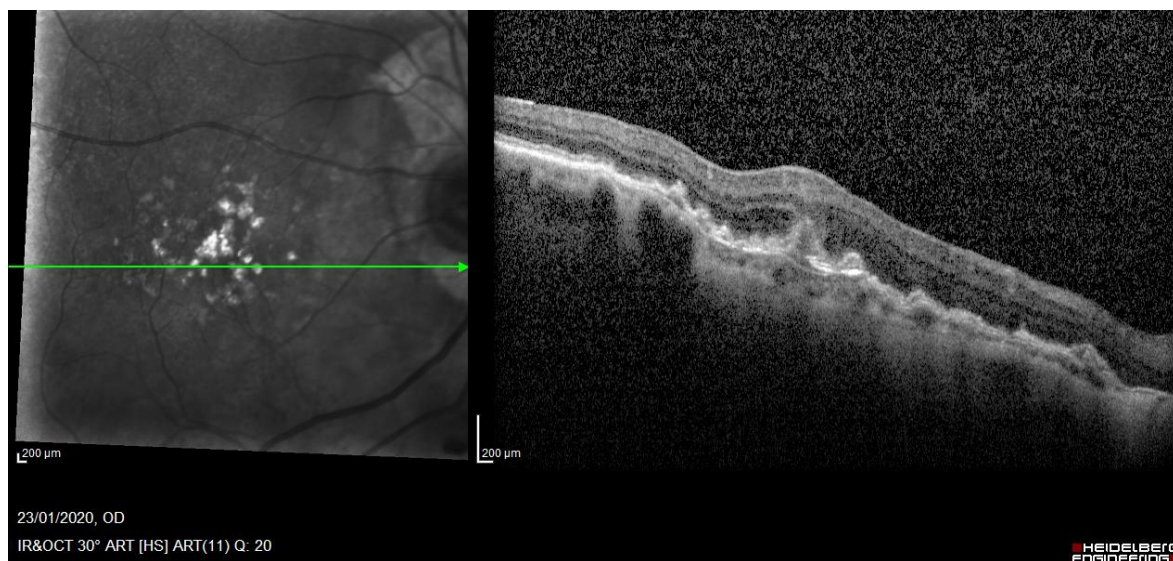


Figura 15. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (5/12/2019).



En la figura 15 no se muestra actividad neovascular manifiesta en el OD.

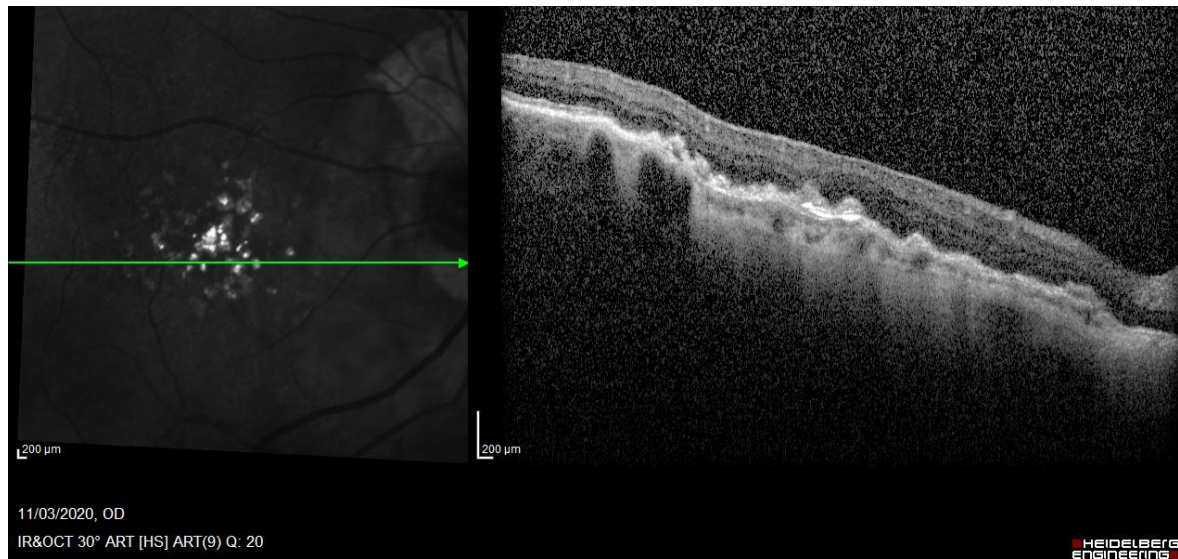
Figura 16. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (23/01/2020).



En la figura 16 se observa un inicio de la recurrencia de la actividad neovascular en OD en relación a lesión de tipo 3.

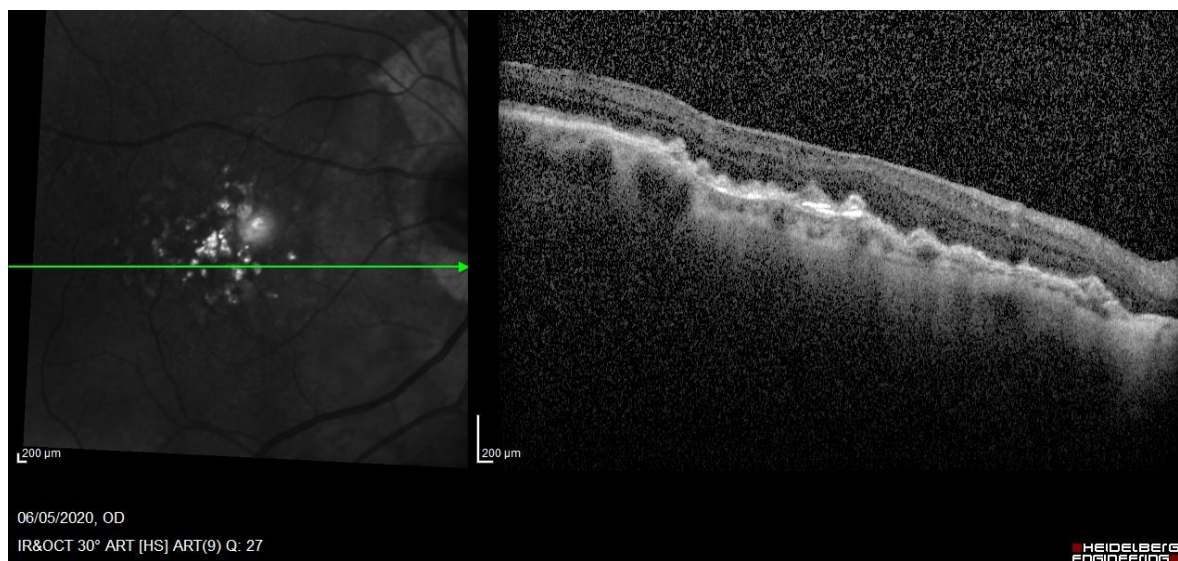


Figura 17. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (11/03/2020).



En la figura 17 se aprecia la resolución completa de la actividad neovascular del OD.

Figura 18. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (6/05/2020).



En la figura 18 se mantiene la resolución completa de la actividad neovascular del OD, pero se aprecia progresión atrófica.



Figura 19. Retinografía foto a color de fondo de OD (31/03/2021).

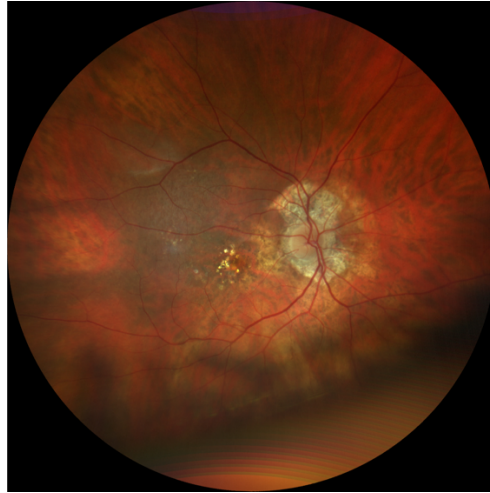
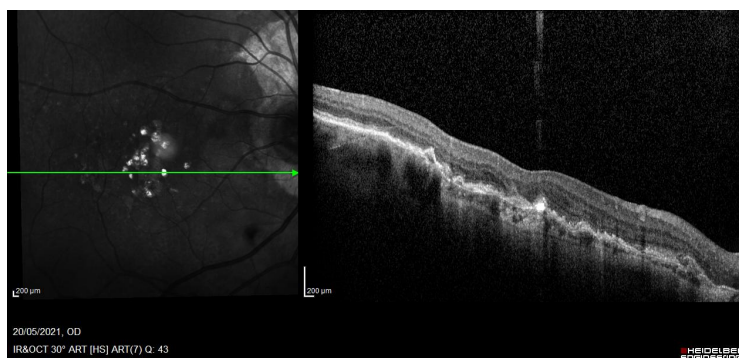


Figura 20. Retinografía foto a color de fondo de OS (31/03/2021).



Figura 21. Reflectancia infrarroja y OCT de OD (20/05/2021).



En la figura 19 y 20, alrededor del nervio óptico, se aprecia una zona más blanquecina que se corresponde con zona atrófica. En la imagen 21, también se ve una región ovalada más amarillenta que se corresponde con la fibrosis subretiniana. Por otra parte, en la figura 21 se aprecia progresión atrófica.



Figura 22. Retinografía foto a color fondo de OD (4/11/2021).

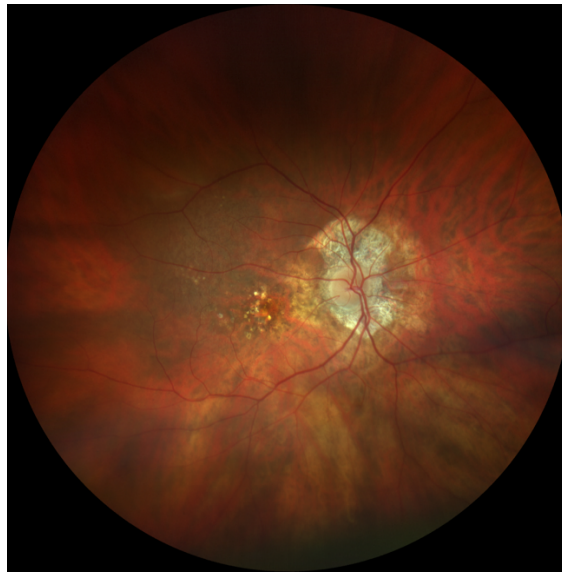
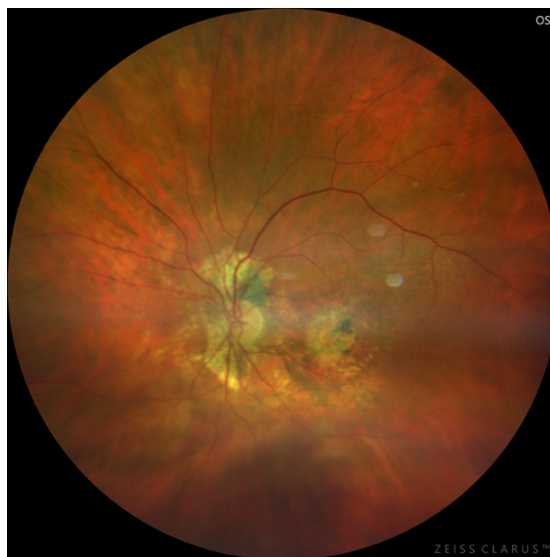


Figura 23. Retinografía foto a color fondo de OS (4/11/2021).



En la figura 22 se aprecia atrofia alrededor del nervio óptico y en la figura 23, se mantienen la zona atrófica y fibrosis subretiniana de la imagen 20.

En definitiva, nos encontramos ante el caso de una paciente con DMAE en ambos ojos. En el OD no ha perdido AV desde el momento del diagnóstico, gracias a la monitorización del riesgo de progresión mediante un seguimiento y tratamiento individualizado. Sin embargo, el tardío diagnóstico del OS, hizo irreversible el daño instaurado y la paciente continuó con mucha limitación en la visión del mismo.



## 7. DISCUSIÓN

La DMAE es la principal pérdida de visión en población mayor a 55 años en los países industrializados. Es una enfermedad que afecta gravemente la calidad de vida del paciente y su capacidad para realizar actividades cotidianas, pudiendo aumentar por 3 el riesgo de caídas y por 8 el de fracturas de cadera. Tiene un impacto en la calidad de vida similar a las afecciones sistémicas mayores. La probabilidad del uso de servicios de apoyo comunitarios se ve multiplicada por 4 y el riesgo relativo del aumento de la mortalidad, por 2.

Este trabajo ha puesto su foco en la importancia de un diagnóstico precoz en la DMAE, pues con una educación poblacional, determinadas medidas preventivas y un control de los factores de riesgo junto con un seguimiento individualizado, sería posible diagnosticar la DMAE en aquellas fases en las que es posible prevenir -o al menos ralentizar- el proceso de pérdida de visión que resulta tan limitante para los pacientes.

Consideramos crucial clasificar la DMAE una vez diagnosticada y analizar las características retinianas del paciente, para así estudiar el pronóstico y anticiparse a los cambios degenerativos que vayan a suceder con la progresión de la enfermedad. Por tanto, en este trabajo, es fundamental identificar aquellos biomarcadores que nos indican un mayor riesgo de progresión, de la fase temprana o intermedia a la fase avanzada de la DMAE.

En la degeneración macular se ven afectadas las capas celulares integradas verticalmente, formadas por los fotorreceptores sensibles a la luz y las células de apoyo (EPR, coriocapilar, glía de Müller) y es característica la formación de depósitos extracelulares (drusas, SDD); La OCT proporciona imágenes registradas en profundidad de las capas de tejido de la retina y de la coroides, que permiten un estudio y seguimiento a lo largo del tiempo.

Ante un paciente que tenga varios factores de riesgo pero que todavía no presente un diagnóstico de DMAE, igualmente debemos incidirle en la importancia de empezar cuanto antes a poner en práctica ciertos hábitos de vida -en especial dejar de fumar y controlar los factores de riesgo cardiovascular- y revisiones oculares periódicas, tanto las realizadas en la clínica como las revisiones de autocontrol con la rejilla de Amsler, para prevenir esta



degeneración macular tan prevalente. También los pacientes deben saber la posibilidad de realizarse el test de predisposición genética.

Es necesario anticiparse al desarrollo de la DMAE y más todavía al desarrollo de la DMAE avanzada, para así poder frenar la pérdida visual en los casos tratables, consecuencia del desarrollo de la neovascularización coroidea o atrofia geográfica.

Se ha de tener en cuenta que el tener DMAE en un ojo, aumenta el riesgo de padecer esta enfermedad en el ojo contralateral significativamente y también, aumenta el riesgo de progresión a una DMAE avanzada.

El principal factor de riesgo es la *edad*. De hecho, la incidencia de la DMAE aumenta constantemente como consecuencia de una población cada vez más envejecida. En el año 2020, Sitniska, V. et al. realizaron un estudio observacional prospectivo con 232 pacientes, que fueron clasificados de la siguiente manera: los que desarrollaron una DMAE tardía al final del estudio los denominaron "progresores" y los que no desarrollaron DMAE tardía durante el seguimiento se denominaron "no progresores". De estos 232 pacientes, 52 fueron progresores y todos ellos pertenecían a un subgrupo de 140 pacientes, los cuales presentaban DMAE intermedia al inicio del estudio. El tiempo medio de seguimiento durante el que se desarrolló la DMAE tardía fue de 5.9 años. Los otros 92 pacientes restantes, todos ellos no progresores, presentaban DMAE temprana al inicio del estudio. Este grupo de no progresores mostraron la tendencia de ser más jóvenes, en comparación con el grupo de progresores. En dicho estudio se analiza que la menor edad del grupo no progresor podría deberse al elevado número de pacientes que se perdió durante el seguimiento, debido a otras condiciones médicas graves o a la muerte (65). No obstante, múltiples estudios demuestran la correlación entre la edad avanzada y el riesgo aumentado de progresión de la DMAE.

De este estudio, también nos llama la atención que los antecedentes de *tabaquismo, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y obesidad* no se asociaron con la progresión a DMAE tardía tras cinco años de seguimiento. Resultado que no coincide con la correlación existente entre los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de conversión a DMAE avanzada. La no asociación en el estudio de Sitniska, V. et al. puede deberse a las



limitaciones del mismo, como por ejemplo el que los análisis de SD-OCT no incluyeran la microestructura de la retina y el que el seguimiento del estudio fuera de poco tiempo.

Aparte de los factores de riesgo no genéticos, se han estudiado varios genes asociados a la DMAE, implicados principalmente en la modulación del sistema del complemento, la matriz extracelular y el metabolismo de los lípidos. Por ello, en el estudio de Sitniska, V. et al. se realizó la genotipificación de 36 polimorfismos de un solo nucleótido y mediciones sistémicas de lípidos y complemento. Fueron 4 polimorfismos los que se asociaron con la progresión a DMAE tardía: ***CFH rs1061170***, ***CFH rs800292***, ***CETP rs3764261*** y ***C3 rs433594***.

Además de la influencia genética, también encontramos características fenotípicas como la presencia de drusas grandes, el volumen y localización de las drusas, el DEP drusenoide, las anomalías pigmentarias, la presencia de SDD y los FHR, que se han identificado como factores de riesgo.

En marzo de este año (2022), Shijo, T. et al. publicaron un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 85 ojos con ***DEP drusenoide*** de 85 pacientes con un periodo de seguimiento igual o superior a 1 mes, realizado mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo en color. Se vio que el DEP drusenoide es un factor de riesgo para el desarrollo tanto de NVC como de AG (74).

Del DEP drusenoide, solo la anchura inicial -longitud horizontal máxima del DEP drusenoide en la fovea mediante la exploración horizontal de SD-OCT- es un factor asociado a la DMAE avanzada. El volumen de los DEP drusenoides aumenta durante la etapa de biogénesis y se colapsa con los cambios en el EPR (engrosamiento y migración), lo que da lugar a la AG. Es decir, los DEP drusenoides muestran un ciclo vital de crecimiento lento y colapso rápido precedido por la disrupción de la capa del EPR y la migración anterior.

De los ojos que desarrollaron NVC, la ***RAP*** (tipo 3) fue la más común. En los subtipos de NVC, la proliferación angiomasosa de la retina se asocia a drusas grandes y a un menor grosor de la coroides. Dado que el DEP drusenoide es la fusión de drusas grandes -drusas



redondas confluentes de más de 350µm en la fotografía del fondo de ojo en color-, es razonable que el DEP drusenoide sea probable que desarrolle una RAP. Además, se ha considerado que la señalización de los lípidos promueve el desarrollo de la neovascularización en los tejidos oculares. Es más, al estar asociado el volumen de lípidos con la intensidad de la señal, podría ser razonable que la anchura del DEP se asocie con la NVC. En el estudio de Fragiotta, S. et al., la anchura del DEP drusenoide resultó ser significativamente mayor en la DMAE neovascular. Por tanto, este biomarcador predice la progresión de la enfermedad, integrando la estratificación del riesgo de progresión de la DMAE neovascular (83).

Por otra parte, el estudio de Shijo, T. et al. se defiende el argumento de que el **SDD** podría no estar asociado a un mayor riesgo de DMAE avanzada en ojos con DEP drusenoide. De hecho, no hubo diferencias significativas en el desarrollo de DMAE avanzada entre los ojos con o sin SDD, aunque está demostrado que la presencia de SDD es un factor de riesgo de progresión a DMAE avanzada importante. En un estudio anterior de Shijo, T. et al., se vio que, entre los ojos con DMAE avanzada asociada a SDD, los pseudodrusen de tipo cinta dominante fueron más frecuentes en ojos con RAP o AG y se asociaron a drusas blandas grandes y a pacientes de sexo femenino (78).

Se considera que el riesgo de NVC de un ojo con DEP drusenoide, cuyo **contralateral** tiene NVC, es similar al de un ojo (sin DEP drusenoide) cuyo contralateral tiene DMAE neovascular unilateral. Y ambos, tienen un riesgo menor de DMAE avanzada en comparación con el riesgo de los ojos con pseudodrusas cuyos contralaterales tienen NVC. Por tanto, las SDD son uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de DMAE avanzada, por encima del DEP drusenoide y la DMAE neovascular unilateral.

Por otra parte, en 2021 Cao, D. et al. realizaron un estudio retrospectivo en el que se demostraba, mediante OCT, que los **FHR** indican un alto riesgo de progresión de la DMAE avanzada y que son, en parte, atribuibles al EPR ectópico y a otras células como la microglía y/o los macrófagos (64).



La presencia de FHR es el factor de mayor riesgo para el desarrollo de AG. La secuencia de progresión de la atrofia, iniciada por las drusas, es la deterioración de la coriocapilaridad y de la membrana de Bruch relacionada con la edad, que impide la salida de residuos a la circulación, con la muerte o migración celular en el EPR subyacente. El EPR ectópico puede manifestarse como FHR, sin excluir la posibilidad de que la microglía y/o los macrófagos puedan corresponder también al FHR, como ocurre en la DMAE neovascular.

La evidencia de la transdiferenciación del EPR, posiblemente debida a la isquemia, apoya un proceso propuesto en el estudio de Cao, D. et al. de transición epitelio-mesenquimatoso, que respalda una estrategia (mediante los FHR) de visualización y pronóstico de la patología en una fase más temprana de la DMAE que la AG. Además, los estudios longitudinales con OCT de mayor resolución pueden hacer posible la detección de células subducidas y determinar si promueven o retrasan la expansión de la atrofia. Estos datos pueden impulsar nuevos biomarcadores y estrategias terapéuticas para la DMAE.

Estos datos coinciden con un estudio llevado a cabo en 2019 por Dolz-Marco, R. et al. en el que analizaron el caso de una mujer blanca de 86 años, mediante reflectancia infrarroja cercana in vivo y los *B scans* de la OCT. Las imágenes clínicas mostraron un **SDD** grueso, continuo, extracelular, extenso y extrafoveal, que estaba asociado a una dismorfia distintiva del EPR y a una degeneración de los fotorreceptores (75). Esta dismorfia progresiva del EPR hacia la membrana de Bruch engrosó la banda reflectante del EPR y se sugirió como un biomarcador de la OCT (fenotipo de FHR), similar a lo propuesto en el estudio de Cao, D. et al.

Con la OCT, queda demostrado que durante el agrandamiento de la AG, las células de Müller se desplazan por la retina externa en el descenso de la MLE, antes de la degeneración del EPR (en la AG se detectó el 100% de los descensos de la MLE).

El SDD se asocia, al igual que el DEP drusenoide en el estudio de Shijo, T. et al., con la progresión de la DMAE intermedia a la AG y la neovascularización de tipo 3 (RAP). Los depósitos extracelulares sólidos entre los fotorreceptores y el EPR explican el SDD. Los



depósitos son dinámicos, mostrando fases de crecimiento, regresión y persistencia visibles mediante OCT.

Los SDD implican una desregulación del mismo sistema cíclico de lípidos que produce las drusas y significan, tanto riesgo de progresión como cierta disfuncionalidad de los fotorreceptores participantes, el EPR y la glía de Müller. La degeneración de los fotorreceptores y la dismorfia del EPR asociada a los SDD subrayan la importancia de estos últimos en la DMAE.

Los resultados del estudio de Pfau, M. et al. realizado en 2020, indican que los biomarcadores de imagen de la degeneración de los fotorreceptores (integridad deteriorada de la ZE) se asocian con las futuras tasas de progresión de la AG. Este estudio propone una métrica de la degeneración de los fotorreceptores que podría ser útil en futuros ensayos clínicos, en pacientes con AG, como biomarcador adicional para la selección de pacientes o incluso como punto final clínico estructural y objetivo (81). Estos resultados coincidieron con el estudio llevado a cabo en 2017 por Gin, T. et al. (84).

Las anomalías pigmentarias, el DEP drusenoide y los HRF podrían estar, todos ellos, implicados en los procesos inflamatorios locales. El envejecimiento es un proceso que se asocia con una inflamación subclínica continua. Se considera que la inflamación crónica de la retina desempeña un papel importante en la formación de las drusas.

La presencia de DEP drusenoide refleja el alto grado de inflamación crónica de la retina. Además, los FHR y la SDD, que están altamente asociados con la progresión a la DMAE tardía, se discuten como biomarcadores de inflamación in vivo de la enfermedad.

Aunque tanto el DEP drusenoide como los HRF no son patognomónicos de la DMAE, sí se relacionan con variantes genéticas asociadas a la DMAE. La implicación de la vía del complemento en la etiología de la DMAE apoya el argumento de un papel clave de la inflamación en la DMAE. Es importante dilucidar una historia natural precisa de la DMAE avanzada y, con ello, comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad.



Las HRF y los SDD son dos de los cuatro indicadores de la OCT en una puntuación de riesgo compuesta por Lei, J. Et al. en 2017 para la progresión de la DMAE. Es más, las siguientes cuatro características de OCT se asociaron con una mayor progresión a DMAE tardía y atrofia sola, con el riesgo de FHR > FhR > SDD > volumen de drusas (> 0,03mm<sup>3</sup>). En cuanto a la progresión a NVC, solo FHR y SDD se asociaron con FhR demostrando una correlación limítrofe (38).

El **volumen de drusas** (>0,03 mm<sup>3</sup>) se correlacionó con los FhR. En general, el volumen de las drusas fue el menos predictivo de los cuatro parámetros. Además, la presencia de FHR se correlacionó con FhR y SDD pero no con el volumen de drusas. No obstante, el modelo de predicción de De Sisternes, L. et al. (2014) se basaba en las características cuantitativas de las drusas y tuvo la capacidad potencial de estimar la probabilidad de conversión de la DMAE temprana e intermedia a su forma exudativa avanzada a corto plazo (menos de 5 años) (85).

Las drusas **FhR** se demostró que aumentan el riesgo de atrofia. Sin embargo, este año, en el estudio longitudinal observacional de Goh, K. et al., los resultados obtenidos tras examinar la asociación entre los núcleos hiporreflectivos dentro de las drusas y la progresión de la DMAE, dejaron de ser significativos al ajustar los factores de riesgo conocidos para la progresión de esta enfermedad (66).

En definitiva, se ha demostrado que la presencia de rasgos distintivos de la OCT, como el DEP drusenoide, el SDD, los FhR y el FHR, reflejan la mayor probabilidad de conversión a formas de DMAE tardía. Esta probabilidad de progresión aumenta aún más en combinación con la presencia de la variante CFH rs1061170. Las características fenotípicas de riesgo pueden detectarse fácilmente mediante imágenes retinianas de alta resolución (SD-OCT) no invasivas en la rutina clínica (sin necesidad de diagnósticos invasivos o análisis complejos) y además, pueden aplicarse en los modelos predictivos para la estratificación del riesgo de conversión a la DMAE avanzada.

En los casos de alto riesgo de progresión, un seguimiento intensivo puede ser adecuado para la detección temprana de esta enfermedad y podría ayudar a asesorar a los pacientes sobre



su pronóstico. La identificación de los factores predictivos de la progresión a la DMAE tardía puede contribuir a un enfoque más eficiente y personalizado para controlar y apoyar a los pacientes con estadios tempranos de DMAE; Esto podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias preventivas para retrasar la aparición de los estadios tardíos de la DMAE.

La mayor parte de estos resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica, los podemos encontrar en el caso clínico del presente trabajo. En este nos encontramos ante una paciente de 87 años con DMAE en ambos ojos. Al inicio del seguimiento (18/10/2017) se realiza la clasificación pertinente presentando, en el ojo derecho, una DMAE intermedia con FHR, un gran número de drusas hiporreflectivas calcificadas, drusas blandas de gran volumen a nivel macular central y SDD en la OCT. De manera que la paciente, en el inicio del seguimiento, presenta los 4 biomarcadores de la escala de riesgo propuesta en el estudio de Lei, J. Et al. Esta lesión terminó progresando a DMAE avanzada de neovascularización tipo RAP, que hemos visto que coincide con los resultados comentados sobre la mayor incidencia del subtipo 3 de NVC ante la presencia de SDD y DEP drusenoides. Por otra parte, en el ojo izquierdo se le clasifica la DMAE como avanzada, por la presencia de neovascularización con fibrosis subretiniana.

Al final del seguimiento, esta paciente no perdió agudeza visual en el OD con respecto al inicio del seguimiento. Mientras que el tardío diagnóstico en el OS, hizo irreversible la pérdida de visión causada por la DMAE. La comparación de la AV, del seguimiento y de la situación resultante final de la paciente en un ojo con DMAE intermedia y otro con DMAE avanzada, nos remarca la importancia de un diagnóstico precoz en la DMAE. Para así, poder instaurar un tratamiento individualizado que frene esta enfermedad, o al menos la ralentice, mejorando significativamente la calidad de vida de la paciente.

Esta revisión nos anima a seguir estudiando sobre los biomarcadores estructurales basados en OCT, pues proporcionan una herramienta valiosa para monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con DMAE. También, nos resultaría interesante incidir más en el estudio de las escalas de progresión y estratificación del riesgo para, en esta perspectiva, poder adaptar el tratamiento a las necesidades individuales del paciente.



## 8. CONCLUSIONES

- 1- Los biomarcadores de la OCT pueden interpretarse para informar sobre las medidas preventivas y dirigir las nuevas terapias a las etapas tempranas de la enfermedad, antes de que se produzcan daños irreversibles en los tejidos. Aquellos que confieren un mayor riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE son los FHR, las SDD y el DEP drusenóide.
- 2- Se define la DMAE precoz como la presencia de drusas medianas sin alteraciones pigmentarias; la DMAE intermedia como la presencia de drusas grandes y/o alteraciones pigmentarias; y la DMAE avanzada como la presencia de atrofia geográfica o neovascularización
- 3- En la DMAE hay factores de riesgo modificables, como los hábitos de vida y el tabaco, y factores de riesgo no modificables, como la edad y la predisposición genética.
- 4- Los biomarcadores en OCT en la DMAE neovascular se pueden dividir en dos categorías diferentes. Por un lado, los biomarcadores basados en la distribución retiniana de fluidos y por otro lado, los biomarcadores estructurales. De estos últimos, el FHR es el factor de riesgo más importante de conversión a DMAE avanzada.
- 5- Una educación poblacional sobre la importancia de las revisiones oculares periódicas a partir de los 50 años para un diagnóstico precoz de la DMAE, así como los beneficios de unos hábitos de vida saludables y el aporte de ciertas vitaminas (luteína, zeaxantina, vitaminas B y ácidos grasos omega 3), ayudaría en gran medida a prevenir la pérdida de visión irreversible causada por la DMAE.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison - Principios de Medicina Interna 17ed - Vol I true pdf.
2. Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2013 [citado el 7 de mayo de 2022];33(8):838–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580402/>
3. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2014 Feb;2(2).
4. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan 1;127(1):P1–65.
5. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 1980 [citado el 7 de mayo de 2022];24(Suppl):335–610. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7444756/>
6. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: Update and clinical review. *Clinical Interventions in Aging*. 2017 Oct 3;12:1579–87.
7. Wang Q, Zhao HS, Li L. Association between complement factor I gene polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration: A Meta-analysis of literature. *International Journal of Ophthalmology*. 2016 Feb 18;9(2):298–305.
8. Wu M, Guo Y, Ma Y, Zheng Z, Wang Q, Zhou X. Association of Two Polymorphisms, rs1061170 and rs1410996, in Complement Factor H with Age-Related Macular Degeneration in an Asian Population: A Meta-Analysis. Vol. 55, *Ophthalmic Research*. S. Karger AG; 2016. p. 135–44.
9. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science (1979)*. 2005 Apr 15;308(5720):419–21.



10. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complementary factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. Vol. 15, Human Molecular Genetics. 2006. p. 2784–90.
11. Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. British Journal of Ophthalmology. 2009 May;93(5):610–3.
12. Evans JR, Fletcher AE, Wormald RPL. Causes of visual impairment in people aged 75 years and older in Britain: An add-on study to the MRC Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. British Journal of Ophthalmology. 2004 Mar;88(3):365–70.
13. Zapata MA, Burés A, Gallego-Pinazo R, Gutiérrez-Sánchez E, Oléñik A, Pastor S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration among optometric telemedicine users in Spain: a retrospective nationwide population-based study. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2021 Jul 1;259(7):1993–2003.
14. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Christodoulakis E, Tsilimbaris MK. Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology. 2006;141(4).
15. Hwang S, Se †, Kang W, Han J, Han K, Kim D, et al. Female reproductive factors and the risk of exudative age-related macular degeneration. A Nationwide Cohort Study [Internet]. Available from: <https://journals.lww.com/retinajournal>
16. Taylor HR, West S, Mu\l=n~\oz B, Rosenthal FS, Bressler SB, Bressler NM. The Long-term Effects of Visible Light on the Eye [Internet]. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/>
17. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK, Knudtson MD. Sunlight and the 10-Year Incidence of Age-Related Maculopathy The Beaver Dam Eye Study. Vol. 122, Arch Ophthalmol. 2004.
18. Myers CE, Klein BEK, Gangnon R, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Klein R. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: The beaver dam eye study. Ophthalmology. 2014 Oct 1;121(10):1949–55.



19. Ni Dhubhghaill SS, Cahill MT, Campbell M, Cassidy L, Humphries MM, Humphries P. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. p. 437–46.
20. Cano M, Thimmalappula R, Fujihara M, Nagai N, Sporn M, Wang AL, et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. *Vision Research*. 2010 Mar;50(7):652–64.
21. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A Prospective Study of 2 Major Age-Related Macular Degeneration Susceptibility Alleles and Interactions With Modifiable Risk Factors A. Vol. 125, *Arch Ophthalmol*. 2007.
22. Rennie CA, Stinge A, King EA, Sothirachagan S, Osmond C, Lotery AJ. Can genetic risk information for age-related macular degeneration influence motivation to stop smoking A pilot study. *Eye*. 2012;26(1):109–18.
23. Arslan S, Kadayifçilar S, Samur G. The Potential Role of Dietary Antioxidant Capacity in Preventing Age-Related Macular Degeneration. *J Am Coll Nutr*. 2019 Jul 4;38(5):424–32.
24. Knobbe CA, Stojanoska M. The ‘Displacing Foods of Modern Commerce’ Are the Primary and Proximate Cause of Age-Related Macular Degeneration: A Unifying Singular Hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2017 Nov 1;109:184–98.
25. Chen X, Rong SS, Xu Q, Tang FY, Liu Y, Gu H, et al. Diabetes mellitus and risk of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2014.
26. Liu Y, Cai Q. Does Cataract Surgery Improve the Progression of Age-Related Macular Degeneration? A Meta-Analysis. Vol. 2020, *Journal of Ophthalmology*. Hindawi Limited; 2020.
27. Ho J der, Xirasagar S, Kao LT, Lin HC. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmologica*. 2018 Mar 1;96(2):e213–7.
28. Tsai DC, Chen HC, Leu HB, Chen SJ, Hsu NW, Huang CC, et al. The association between clinically diagnosed insomnia and age-related macular degeneration: a population-based cohort study. *Acta Ophthalmologica*. 2020 Mar 1;98(2):e238–44.



29. Moreno JMR, Cabrera López F, Layana AG, García J, Luis A, Barquet A. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos.
30. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):844–51.
31. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020 May 1;127(5):616–36.
32. Metrangolo C, Donati S, Mazzola M, Fontanel L, Messina W, D’Alterio G, et al. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. Vol. 2021, *Journal of Ophthalmology*. Hindawi Limited; 2021.
33. Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G, Pauleikhoff D, Lotery A, et al. Economic Burden of Bilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration Multi-Country Observational Study. Vol. 26, *Pharmacoeconomics*. 2008.
34. Yeoh J, Sims J, Guymer RH. A review of drug options in age-related macular degeneration therapy and potential new agents. Vol. 7, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2006. p. 2355–68.
35. Arias Barquet L. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y atrófica. Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2014.
36. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
37. Jack LS, Sadiq MA, Do D v., Nguyen QD. Emixustat and lampalizumab: Potential therapeutic options for geographic atrophy. *Developments in Ophthalmology*. 2015;55:302–9.
38. Lei J, Balasubramanian S, Abdelfattah NS, Nittala MG, Sadda SR. Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017 Aug 1;255(8):1551–8.



39. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7–21.
40. Chew EY, Clemons T, Sangiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The age-related eye disease study 2 (AREDS2): Study design and baseline characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2282–9.
41. Kokame GT, Yamaoka S. Subretinal surgery for peripapillary subretinal neovascular membranes.
42. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration [Internet]. Vol. 14, *n engl j med*. 2006. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
43. Lai TT, Hsieh YT, Yang CM, Ho TC, Yang CH. Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).
44. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai TYY, Meyer CH, Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. Vol. 3, *International Journal of Retina and Vitreous*. BioMed Central Ltd.; 2017.
45. Sadda SVR, Tuomi LL, Ding B, Fung AE, Hopkins JJ. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018 Jun 1;125(6):878–86.
46. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2019 Feb 1;126(2):252–60.
47. Schmidt-Erfurth U, Klimescha S, Waldstein SM, Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. Vol. 31, *Eye (Basingstoke)*. Nature Publishing Group; 2017. p. 26–44.
48. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. Vol. 96, *Acta Ophthalmologica*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 120–33.



49. Chakravarthy U, Havilio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (Basingstoke)*. 2021 Nov 1;35(11):2983–90.
50. Ritter M, Simader C, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Sayegh R, et al. Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *British Journal of Ophthalmology*. 2014 Dec 1;98(12):1629–35.
51. Woronkiewicz M, Lightman S, Tomkins-Netzer O. The prognostic value of total macular external limiting membrane and ellipsoid zone damage for clinical outcome in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020 Nov 1;258(11):2373–8.
52. Riedl S, Cooney L, Grechenig C, Sadeghipour A, Pablik E, Seaman Iii JW, et al. Topographic analysis of photoreceptor loss correlated with disease morphology in neovascular age-related macular degeneration [Internet]. Available from: [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com)
53. Coscas G, de Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, et al. Hyperreflective dots: A new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012 Dec;229(1):32–7.
54. Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2014 Dec 1;121(12):2423–31.
55. Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, Maguire MG, Burns RE, Grunwald JE, et al. Subretinal Hyperreflective Material in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2015 Sep 1;122(9):1846-1853.e5.
56. Sastre-Ibáñez M, Martínez-Rubio C, Molina-Pallete R, Martínez- López-Corell P, Wu L, Arévalo JF, et al. Retinal pigment epithelial tears. Vol. 42, *Journal Francais d'Ophtalmologie*. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 63–72.
57. Sarraf D, Chan C, Rahimy E, Abraham P. Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high-and low-dose ranibizumab therapy.



58. Maier M, Pfrommer S, Burzer S, Feucht N, Winkler Von Mohrenfels C, Lohmann CP. Vitreomakuläre Grenzfläche und posteriore vitreomakuläre Adhäsion bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (AMD): Eine OCT-basierte Vergleichsstudie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2012;229(10):1030–5.
59. Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Rougier MB, Schweitzer C, Delcourt C, et al. Vitreomacular adhesion and its association with age-related macular degeneration in a population-based setting: The alienor study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017 Apr 1;58(4):2180–6.
60. Green-Simms AE, Bakri SJ. Vitreomacular traction and age-related macular degeneration. Vol. 26, *Seminars in Ophthalmology*. 2011. p. 137–8.
61. Wang X, Zeng L, Chen M, Liu L. Choroidal vascular changes in age-related macular degeneration: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020 Nov 13;99(46):e23200.
62. Wei X, Shu Wei Ting D, Yan WN, Khandelwal N, Agrawal R, Ming Gemmy Cheung C. Choroidal vascularity index A Novel Optical Coherence Tomography Based Parameter in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration [Internet]. Vol. 37, *RETINA*. 2017. Available from: <https://journals.lww.com/retinajournal>
63. Nagiel A, Sarraf D, Sadda SR, Spaide RF, Jung JJ, Bhavsar K v, et al. Type 3 neovascularization Evolution, Association With Pigment Epithelial Detachment, and Treatment Response as Revealed by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Vol. 35, *RETINA*. 2015.
64. Cao D, Leong B, Messinger JD, Kar D, Ach T, Yannuzzi LA, et al. Hyperreflective foci, optical coherence tomography progression indicators in age-related macular degeneration, include transdifferentiated retinal pigment epithelium. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2021 Aug 1;62(10).
65. Sitniska V, Kersten E, Altay L, Schick T, Enders P, de Jong EK, et al. Vasilena Sitniska et al. Major predictive factors for progression of early to late age-related macular degeneration.
66. Goh KL, Abbott CJ, Hadoux X, Jannaud M, Hodgson LAB, van Wijngaarden P, et al. Hyporefective Cores within Drusen. *Ophthalmology Retina*. 2022 Apr;6(4):284–90.



67. Waldstein SM, Vogl WD, Bogunovic H, Sadeghipour A, Riedl S, Schmidt-Erfurth U. Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmology*. 2020 Jul 1;138(7):740–7.
68. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. 2009.
69. Urrútia G, Bonfilli X. Editorial la declaración PRISMA: un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la revista española de salud pública [Internet]. Available from: <http://www.prisma>
70. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Medicina Clinica*. 2016;147(6):262–6.
71. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. age-related macular degeneration. Vol. 59, *Romanian Journal of Ophthalmology*.
72. Laiginhas R, Yang J, Rosenfeld PJ, Falcão M. Nonexudative Macular Neovascularization – A Systematic Review of Prevalence, Natural History, and Recent Insights from OCT Angiography. *Ophthalmology Retina*. 2020 Jul 1;4(7):651–61.
73. Damian I, Nicoară SD. SD-OCT Biomarkers and the Current Status of Artificial Intelligence in Predicting Progression from Intermediate to Advanced AMD. *Life*. 2022 Mar 19;12(3):454.
74. Shijo T, Sakurada Y, Tanaka K, Miki A, Sugiyama A, Onoe H, et al. Incidence and risk of advanced age-related macular degeneration in eyes with drusenoid pigment epithelial detachment. *Scientific Reports*. 2022 Dec 1;12(1).
75. Dolz-marco R, Huisinigh C, Messinger JD, Feist RM, Ferrara D, Bailey Freund K, et al. Clinicopathologic correlation of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration [Internet]. Available from: <https://journals.lww.com/retinajournal>
76. Nassisi M, Fan W, Shi Y, Lei J, Borrelli E, Ip M, et al. Quantity of intraretinal hyperreflective foci in patients with intermediate age-related macular degeneration correlates with 1-year progression. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2018 Jul 1;59(8):3431–9.



77. Ferrara D, Silver RE, Louzada RN, Novais EA, Collins GK, Seddon JM. Optical coherence tomography features preceding the onset of advanced age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017 Jul 1;58(9):3519–29.
78. Shijo T, Sakurada Y, Yoneyama S, Sugiyama A, Kikushima W, Tanabe N, et al. Prevalence and characteristics of pseudodrusen subtypes in advanced age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017 Jun 1;255(6):1125–31.
79. Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 May 1;58(6):BIO211–26.
80. Gigon A, Mosinska A, Montesel A, Derradji Y, Apostolopoulos S, Ciller C, et al. Personalized atrophy risk mapping in age-related macular degeneration. *Translational Vision Science and Technology*. 2021 Nov 1;10(13).
81. Pfau M, von der Emde L, de Sisternes L, Hallak JA, Leng T, Schmitz-Valckenberg S, et al. Progression of Photoreceptor Degeneration in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmology*. 2020 Oct 1;138(10):1026–34.
82. Fragiotta S, Fernández-Avellaneda P, Breazzano MP, Curcio CA, Leong BCS, Kato K, et al. The fate and prognostic implications of hyperreflective crystalline deposits in nonneovascular age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2019 Jul 1;60(8):3100–9.
83. Fragiotta S, Rossi T, Cutini A, Grenga PL, Vingolo EM. Predictive factors for development of neovascular age-related macular degeneration. A Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study.
84. Gin TJ, Wu Z, Chew SKH, Guymer RH, Luu CD. Quantitative analysis of the ellipsoid zone intensity in phenotypic variations of intermediate age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017 Apr 1;58(4):2079–86.
85. de Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, Leng T, Rubin DL. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2014 Sep 29;55(11):7093–103.



## ANEXOS

### Anexo 1. Dictamen del comité de ética.



#### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **Hospital Universitario y Politécnico La Fe**,

#### CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado la propuesta del promotor **CLÍNICA OFTALVIST. HOSPITAL IMED.**, relativa a la modificación sustancial con nº **MODIFICACIÓN SUSTANCIAL Nº1 DE FECHA 30/06/2020**, correspondiente al proyecto de investigación con código de protocolo **11022019**, titulado: **“ESTUDIO DE IMAGEN EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA, CLÍNICA OFTALVIST, HOSPITAL IMED.”**

Y considera que:

El CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en su reunión del 8 de julio de 2020, tras la evaluación de la siguiente modificación sustancial:

Modificación sustancial: **MODIFICACIÓN SUSTANCIAL Nº1 DE FECHA 30/06/2020**

Documentos modificados:

- Protocolo, versión de fecha 30 de junio de 2020
- Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 2 de fecha 23 de junio de 2020

emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial de la solicitud de autorización del estudio, de acuerdo con lo previsto en la legislación vigente.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 8 de julio de 2020

Fdo.: Dra. María Tordera Baviera  
Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos



Anexo 2. Lista de ítems 2020 PRISMA.

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	Portada.
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	vii.
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	24.
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	26.
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	27.
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	34, 35.
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	27-34.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	27-34.
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	35, 36.
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	No procede.
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	No procede.



Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	No procede.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	No procede.
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	No procede.
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	No procede.
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	No procede.
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	37.
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	38-44.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	No procede.
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	No procede.
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	No procede.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	No procede.
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	No procede.
<b>DISCUSIÓN</b>			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	61-68.



Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	36.
<b>Sección/tema</b>	<b>#</b>	<b>Ítem</b>	<b>Presente en página #</b>
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	69.
<b>FINANCIACIÓN</b>			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	No procede.

*Fuente:* Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 (70)



# BIOMARCADORES OCT: LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

AUTORA: Ana Segarra Santatecla.  
TUTORA: Rosa Dolz Marco.

DEPARTAMENTO: oftalmología – Oftalvist.

## OBJETIVOS

Analizar los biomarcadores de tomografía de coherencia óptica (OCT) que confieren un mayor riesgo de progresión, a formas avanzadas con neovascularización coroidea o atrofia geográfica, en estadios iniciales de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

Los biomarcadores de OCT pueden interpretarse para informar sobre las medidas preventivas y dirigir las nuevas terapias a las etapas tempranas, antes de que se produzcan daños irreversibles en los tejidos.

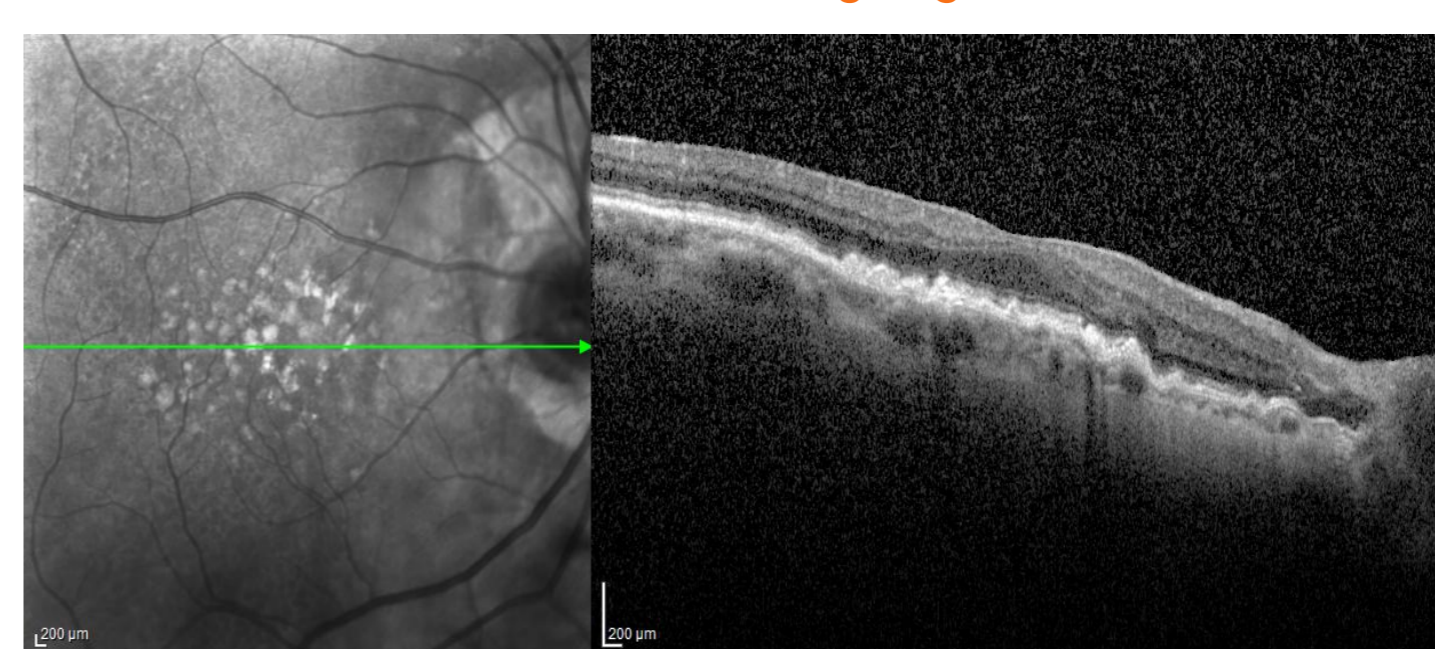
## JUSTIFICACIÓN

Se nos presenta un caso clínico de una mujer con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en ambos ojos que, debido al tardío diagnóstico en su ojo izquierdo, conduce a la pérdida de visión severa e irreversible. Mientras que, en el ojo derecho, al diagnosticarse en una fase más temprana, la pérdida de visión es leve y se mantiene estable, notando la paciente una notable mejoría con el tratamiento pautado.

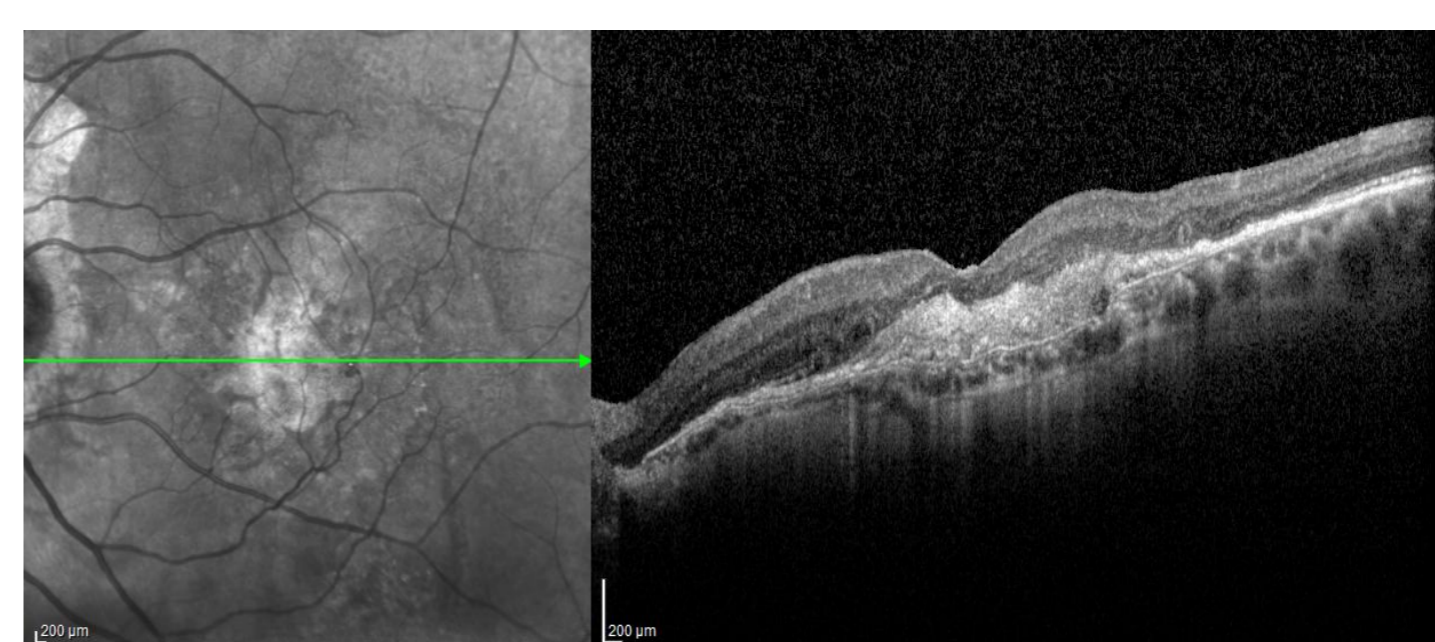
**¿Existe una monitorización del riesgo de progresión de la DMAE temprana a avanzada?, ¿podrían servirnos los biomarcadores OCT para evaluar este riesgo?.**

## RESULTADOS

### Reflectancia infrarroja y OCT:

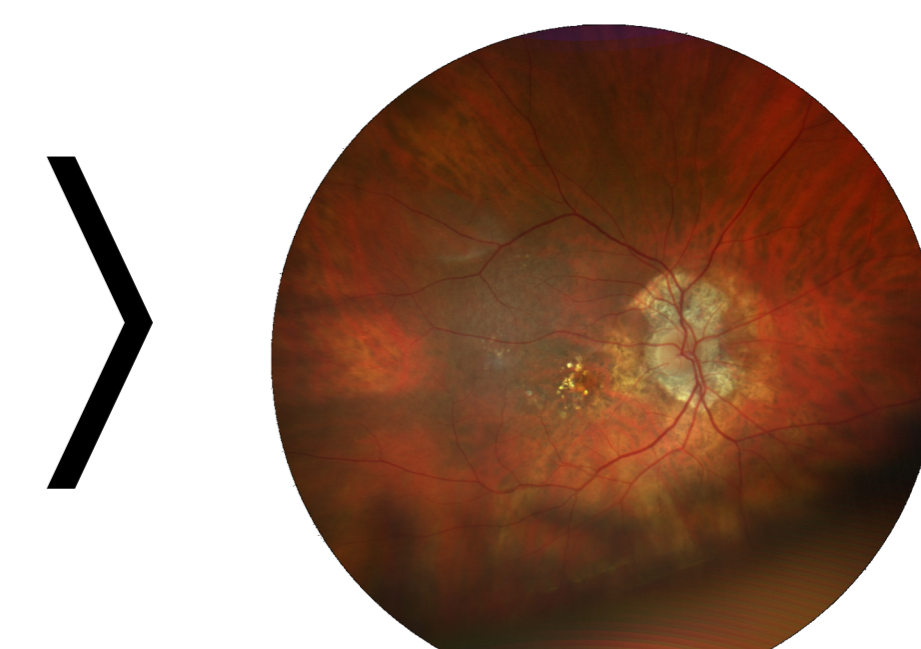


OD – 18/10/2017

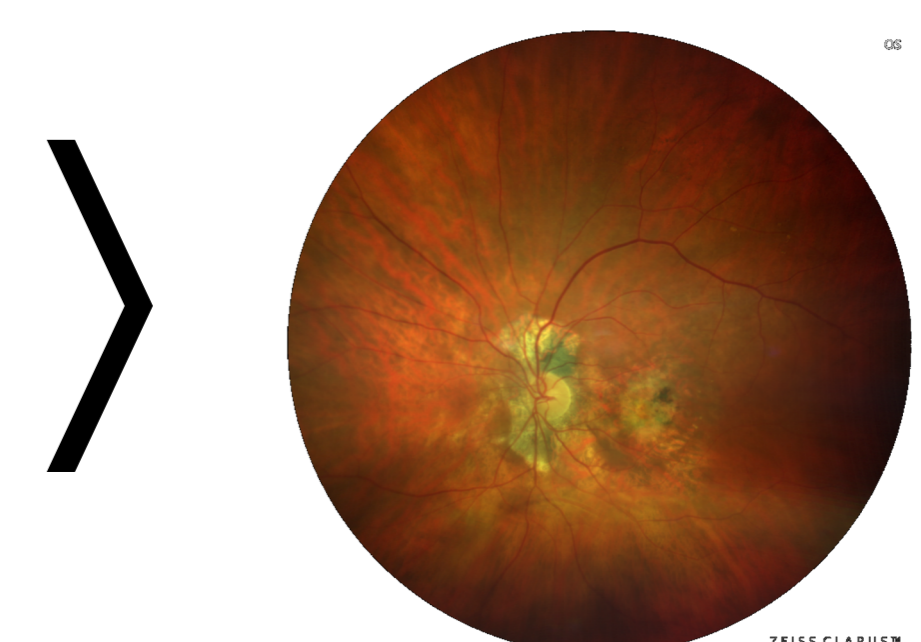


OS – 18/10/2017

### Retinografía a color:

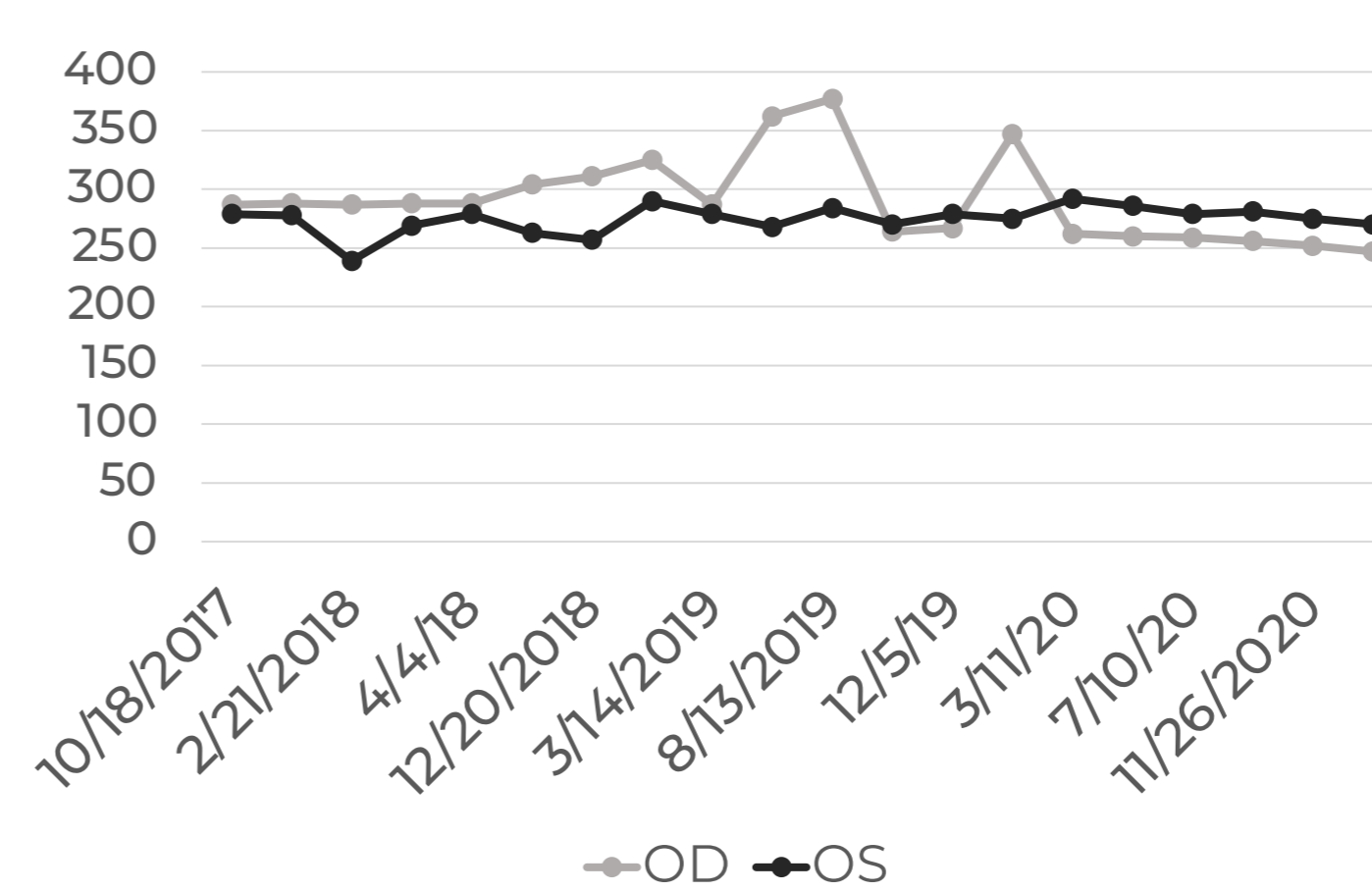


OD – 31/03/2021

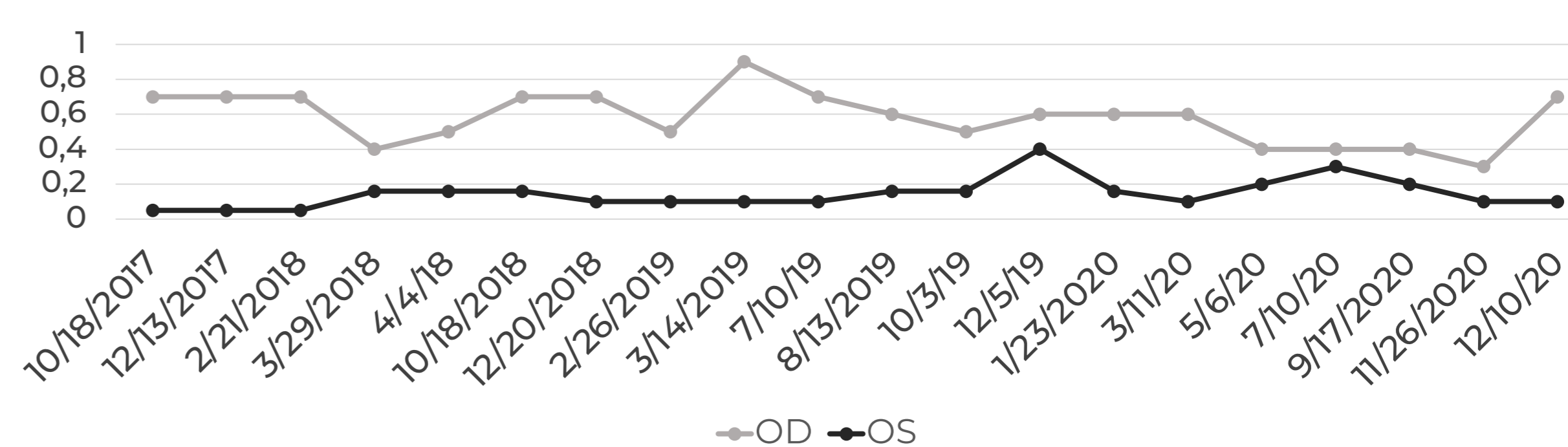


OS – 31/03/2021

### Comparación OCT mácula espesor central (µm)



### Comparación agudeza visual



### Tratamiento

OD	OS
19/10/2017	Anti-VEGF
25/10/2017	Anti-VEGF
13/12/2017	Anti-VEGF
Anti-VEGF	26/02/2019
Anti-VEGF	06/06/2019
Anti-VEGF	13/08/2019
Anti-VEGF	23/01/2020
Anti-VEGF	11/03/2020
Anti-VEGF	06/05/2020
Anti-VEGF	10/07/2020
Anti-VEGF	17/09/2020
FACO + LIO	20.50 + anti-VEGF
	01/12/2020

Diagrama de flujo PRISMA en 4 niveles

