



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL

LAURA MONJE FERNÁNDEZ

2019



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

Programa Doctoral 3139 Medicina - R.D. 99/2011

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE SIGNOS TOMOGRÁFICOS  
NO EXUDATIVOS EN CASOS DE  
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA  
A LA EDAD DE TIPO EXUDATIVO

Presentado por: *Laura Monje Fernández*  
Dirigida por: *Dr. Roberto Gallego Pinazo*  
*Dra. Rosa Dolz Marco*  
*Dra. M<sup>a</sup> Dolores Pinazo Durán*

*Valencia, junio 2019*



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Programa Doctoral 3139 Medicina – R.D. 99/2011

## **TESIS DOCTORAL**

Evaluación de signos tomográficos no exudativos  
en casos de Degeneración Macular Asociada a la  
Edad de tipo exudativo.

Presentado por: Laura Monje Fernández

Dirigida por: Dr. Roberto Gallego Pinazo

Dra. Rosa Dolz Marco

Dra. M<sup>a</sup> Dolores Pinazo Durán

Valencia, junio 2019

Departament de Cirurgia, facultat de medicina i odontologia



Esta tesis ha sido realizada en la unidad de retina médica  
del servicio de oftalmología del Hospital Universitario y  
Politécnico La Fe

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Departament de cirurgia

**Evaluación de signos tomográficos no exudativos en  
casos de Degeneración Macular Asociada a la Edad de  
tipo exudativo**

Laura Monje Fernández

Licenciado Especialista en Oftalmología

Directores: Dr. Roberto Gallego Pinazo

Dra. Rosa Dolz Marco

Tutora: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Pinazo Durán





VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

**LaFe**  
Departament  
de Salut

**D. ROBERTO GALLEGO PINAZO**

Facultativo Especialista de Oftalmología.

**Dña. ROSA DOLZ MARCO**

Facultativo Especialista en Oftalmología.

**Dña. MARIA DOLORES PINAZO DURÁN**

Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

Como directores del proyecto de Tesis Doctoral titulado: "Evaluación de signos tomográficos no exudativos en casos de Degeneración Macular Asociada a la Edad de tipo exudativo"

**CERTIFICAN:**

Que la doctoranda Dña. LAURA MONJE FERNÁNDEZ, ha redactado el texto y la iconografía que contiene, con el resultado del presente formato, que reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

En Valencia, a 23 de abril de 2019

Firmado:

R. Gallego Pinazo

R. Dolz Marco

MD. Pinazo Durán



## Agradecimientos

A mis compañeros de trabajo, por la ayuda prestada en este proyecto y en mi formación.

A mis directores de tesis, por suponer un estímulo tan grande en mi trayectoria. Sin vosotros nada hubiese sido igual. Y a María, por su ayuda y por tantas horas de compañía.

A mi familia, por su apoyo incondicional.



## Índice de contenidos

Resumen.....	15
Abreviaturas .....	17
1. Introducción.....	21
1.1. La retina.....	21
1.1.1. Embriología de la retina.....	21
1.1.2. Anatomía de la retina .....	27
1.1.3. Histología de la retina .....	28
1.1.4. Vascularización retiniana .....	33
1.1.5. Métodos de diagnóstico por imagen en patología macular.....	35
1.1.5.1. Retinografía.....	36
1.1.5.2. Angiografía fluoresceínica (AFG).....	37
1.1.5.3. Angiografía con verde de indocianina (ICGA) ....	38
1.1.5.4. Autofluorescencia (AF).....	38
1.1.5.5. Tomografía de coherencia óptica (OCT).....	38
1.1.5.6. Exploración de la retina mediante OCT .....	41
1.2. Degeneración macular asociada a la edad.....	42
1.2.1. Lesiones en la DMAE .....	47
1.2.2. DMAE avanzada .....	57

1.2.3.	Factores pronósticos tomográficos en la DMAE ....	78
2.	Objetivos e hipótesis de trabajo.....	86
2.1.	Objetivos del estudio .....	86
2.2.	Hipótesis de trabajo.....	87
3.	Metodología .....	90
3.1.	Pacientes.....	92
3.1.1.	Criterios de inclusión .....	92
3.1.2.	Criterios de exclusión.....	92
3.2.	Evaluación oftalmológica.....	93
3.3.	Análisis estadístico.....	93
4.	Resultados y desarrollo argumental .....	96
4.1.	Análisis descriptivo.....	96
4.2.	Estadística inferencial.....	106
5.	Discusión.....	129
6.	Conclusiones.....	139
	Bibliografía.....	141
	Anexo I .....	174

## Listado de figuras

Figura 1: Etapas iniciales del desarrollo del ojo. ....	23
Figura 2: Desarrollo de la retina.....	26
Figura 3: Regiones que componen la mácula.....	27
Figura 4: Histología.....	28
Figura 5: Estructura de los fotorreceptores. ....	31
Figura 6: Vascularización retiniana.....	35
Figura 7: Retinografía. ....	37
Figura 8: Diferencias entre TD-OCT y SD-OCT .....	40
Figura 9: Comparativa de imágenes SD-OCT convencional y EDI.....	40
Figura 10: Correspondencia histología- OCT. ....	42
Figura 11: Prevalencia de la DMAE avanzada en función de la edad.....	44
Figura 12: Clasificación de la DMAE.....	47
Figura 13: Drusas blandas.....	48
Figura 14: Drusas cuticulares.....	49
Figura 15: Depósitos drusenoides subretinianos.....	51
Figura 16: DEP drusenoides. ....	53
Figura 17: Retinografía de lesión viteliforme adquirida.....	54
Figura 18: OCT de lesiones viteliformes.....	55
Figura 19: Diseminación de la atrofia macular .....	58
Figura 20: Tasas de progresión de la atrofia macular.....	59
Figura 21: Esquema del complejo epitelio pigmentario-Bruch- coriocapilar .....	61

Figura 22: OCT de depósitos drusenoides subretinanos .....	63
Figura 23: NVC clásica .....	64
Figura 24: NV oculta.....	65
Figura 25: NV-1.....	66
Figura 26: NV polipoidea .....	66
Figura 27: NV-2.....	67
Figura 28: NV-3.....	68
Figura 29: Pseudoquistes .....	79
Figura 30: Tubulación de la retina externa. ....	80
Figura 31: Configuraciones de la ORT.....	81
Figura 32: Pseudoswelling.....	82
Figura 33: Esquema de pseudoswelling.....	83
Figura 34: Subretinal cleft.....	84
Figura 35: Onion sign.....	85
Figura 36: Cambio de escala.....	94
Figura 37: Porcentajes de los subtipos de NV.....	97
Figura 38: Ttipo de drusas .....	98
Figura 39: Onion vs AV .....	109
Figura 40: ORT vs AV .....	109
Figura 41: Subretinal cleft vs AV.....	110
Figura 42: Atrofia macular vs AV.....	110
Figura 43: Tipo de NV vs AV.....	111
Figura 44: Actividad NV vs AV.....	111

Figura 45: Edad vs AV.....	112
Figura 46: Sexo vs AV.....	112
Figura 47: Seguimiento vs AV.....	113
Figura 48: Interacción entre pseudoquistes y pseudoswellingvs AV....	113
Figura 49: Pseudoquistes vs edad, sexo, NV y evolución.....	116
Figura 50: Evolución de los pseudoquistes.....	117
Figura 51: ORT vs edad, sexo, NV y evolución.....	118
Figura 52: Evolución de las áreas de ORT.....	119
Figura 53: Onion sign vs edad, sexo, NV y evolución.....	120
Figura 54: Evolución del onion sign.....	121
Figura 55: Pseudoswelling. vs edad, sexo, NV y evolución.....	122
Figura 56: Pseudoswelling.....	123
Figura 57: Subretinal cleft vs edad, sexo, NV y evolución.....	124
Figura 58: Subretinal clefts.....	125
Figura 59: Atrofia macular vs edad, sexo, NV y evolución.....	126
Figura 60: Atrofia macular.....	127
Figura 61: Inyecciones vs AV.....	128
Figura 62: Inyecciones vs NV.....	128

## Listado de tablas

Tabla 1: Frecuencia de los distintos signos objeto de estudio en los distintos intervalos de seguimiento.....	99
Tabla 2: Frecuencia de ORT (número ORT) a lo largo del seguimiento.....	101
Tabla 3: Medidas sobre los signos tomográficos.....	103
Tabla 4: Resumen de datos.....	104
Tabla 5: Resumen de datos descriptivos sobre el fluido.....	106
Tabla 6: Resultados de la regresión lineal beta.....	108
Tabla 7: Muestra las asociaciones entre las covariables.....	115

## Resumen

**Objetivo:** analizar la prevalencia de signos tomográficos no exudativos (onion sign, pseudoswelling, tubulación de la retina externa (ORT), pseudoquistes, subretinal clefts y atrofia macular) en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular.

**Material y métodos:** 174 ojos de pacientes con DMAE neovascular que no habían recibido tratamiento previo fueron incluidos en el estudio. Se valoró la agudeza visual, el espesor central de la retina, la actividad de la neovascularización (NV) y la aparición o no de los distintos signos objeto de estudio en los tiempos 0 (visita inicial), 4 meses, 1 año, año y medio y a los 2 y 3 años de seguimiento. Se evaluaron también: la edad, el sexo, el ojo afecto, el tipo de NV (1, 2, 3, polipoidea o mixta), la localización de la NV (subfoveal, yuxtafoveal, extrafoveal o yuxtapapilar), el tipo de drusas coexistentes (blandas, calcificadas, cuticulares y/o pseudodrusas reticulares). Los análisis se han

realizado mediante el software estadístico R (versión 3.3.2) y el paquete glmmADMB (versión 0.8.3.3.).

**Resultados:** La presencia de pseudoquistes y ORT va en aumento a lo largo del seguimiento. El onion sign comienza con una frecuencia ascendente hasta los 12 meses, posteriormente desciende a los 18 meses y vuelve a incrementarse a los 24 meses. En cuanto al pseudoswelling, mantiene un incremento hasta los 18 meses para finalmente descender. Los subretinal clefts es el signo más raro, presentándose en el 1.1% en la primera visita. Finalmente, la atrofia macular, presente en el 12.6% de los ojos inicialmente, se encuentra en el 25% a los dos años.

**Conclusión:** Los pseudoquistes, la ORT y la atrofia macular fueron los signos más prevalentes, mientras que los subretinal clefts fueron los más infrecuentes.

## Abreviaturas

AF: autofluorescencia

AFG: angiografía fluoresceínica

AG: atrofia macular

AOFVD: distrofia viteliforme foveomacular de comienzo en la edad adulta

AV: agudeza visual

a-VEGF: anti- factor de crecimiento endotelial vascular

AVL: lesiones viteliformes adquiridas

CFN: capa de fibras nerviosas

CST: central subfield thickness (espesor central de la retina)

DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina

DEPd: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina drusenoide

DMAE: degeneración macular asociada a la edad

DS: desviación estándar

EDI: enhanced depth imaging

EMQ: edema macular quístico

EPR: epitelio pigmentario de la retina

FSR: fluido subretiniano

ICGA: angiografía con verde de indocianina

IS/OS: segmentos internos/ segmentos externos de los  
fotorreceptores.

MAVC: mejor agudeza visual corregida

MLE: membrana limitante externa

MLI: membrana limitante interna

MPS: Macular Photocoagulation Study

NV: neovascularización

OCT: tomografía de coherencia óptica

ORT: tubulación de la retina externa

PRN: pro re nata

RAP: proliferación angiomasosa retiniana

RIQ: rango intercuartílico

SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio  
espectral

SS-OCT: tomografía de coherencia óptica Swept Source

TD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio  
temporal

TFD: terapia fotodinámica

VEGF: vascular endothelial growth factor (factor de  
crecimiento vascular endotelial)



### 1. Introducción

#### 1.1. La retina

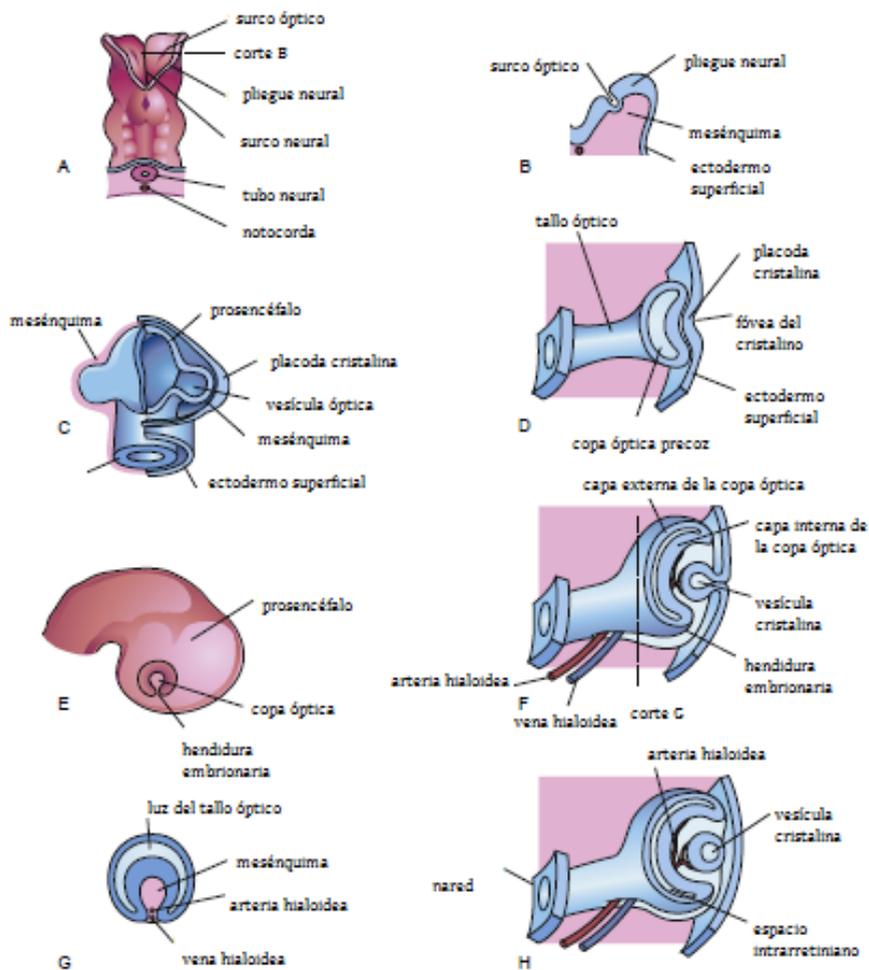
##### 1.1.1. Embriología de la retina

El desarrollo ocular comienza a principios de la cuarta semana del desarrollo embrionario, momento en el cual aparecen los surcos ópticos en los pliegues neurales. Estos surcos se van evaginando hasta formar las vesículas ópticas, las cuales ocupan desde la pared del prosencéfalo hasta el mesénquima adyacente y continúan unidas al tubo neural a través del tallo óptico. Durante el crecimiento, las vesículas toman contacto con el ectodermo superficial y se produce un engrosamiento focal celular, la **placoda cristalina**, que se invagina hasta formar la **vesícula cristalina** (McAvoy et al, 1999). Al mismo tiempo, también la vesícula óptica se va invaginando dando lugar a la **copa óptica**. Esta copa es incompleta inicialmente en su parte inferior, formando la hendidura embrionaria, que se extiende a lo largo del tallo óptico, lo que permite la

incorporación de los vasos hialoideos hacia el segundo mes de gestación.

La copa óptica es el origen de la retina, de tal forma que su capa externa es la precursora del epitelio pigmentario de la retina (EPR), mientras que la interna lo es de la retina neurosensorial. Entre estas dos capas se encuentra un espacio, el ventrículo óptico, constituyendo el futuro espacio subretiniano (Moore, 2004).

## Introducción



**Figura 1:** Etapas iniciales del desarrollo del ojo. Formación de la copa óptica (D-H) a partir de las vesículas ópticas (C), procedentes del tubo neural (A), y que da lugar a los surcos ópticos (B). Modificada de Moore KL, 2004.

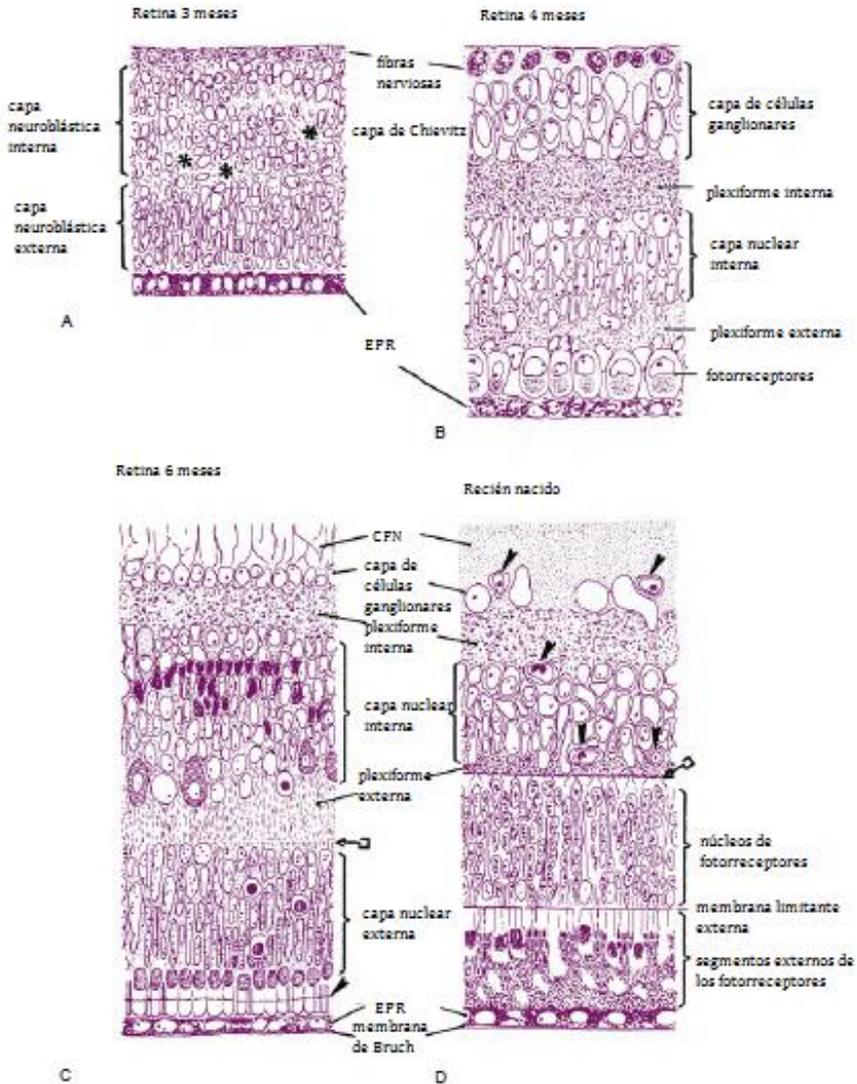
El primordio de la retina neurosensorial se subdivide a su vez en dos zonas, una interna enucleada (marginal), que formará la capa de fibras nerviosas (CFN), y otra externa (germinativa). Esta última va proliferando a expensas del ventrículo óptico y presenta unos cilios dirigidos hacia la capa correspondiente al EPR, que más tarde desaparecerán, siendo sustituidos por los segmentos externos de los fotorreceptores. Dicha división en la retina neurosensorial está presente únicamente hasta la séptima semana de edad gestacional.

La diferenciación retiniana es centrífuga, con un índice mitótico bajo hacia la quinta semana de gestación. La migración celular da una configuración en dos capas, neuroblástica interna y externa, que se encuentran separadas por un área acelular, la capa de fibras nerviosas transitoria de Chievitz, que entre la novena y decimosegunda semanas de gestación formará la capa plexiforme interna (American Academy of Ophthalmology, 2011).

## Introducción

Las células ganglionares son las primeras en diferenciarse. También los conos tienen un desarrollo precoz mientras que los bastones y las células bipolares son las últimas en madurar (Whitney Heavner, 2012).

Durante el octavo mes de gestación ya se pueden observar las capas retinianas en su configuración adulta.



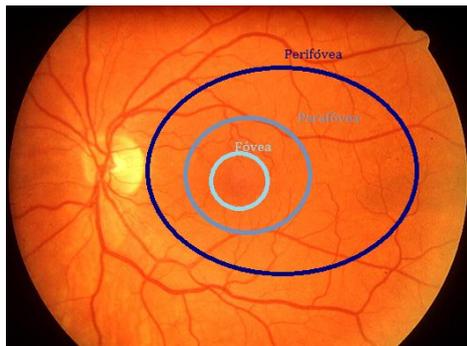
**Figura 2:** Desarrollo de la retina. A los 3 meses (A) se observan las capas neuroblásticas interna y externa separadas por la capa de fibras de Chievitz, que se va progresivamente obliterando secundariamente a la proliferación celular. A los 4 meses y medio (B), la retina es casi completa. Los segmentos externos de los fotorreceptores aún no están presentes. A los 6 meses (C) ya se observan los segmentos externos de los fotorreceptores. Retina de configuración adulta (D). Modificada de Lee Ann Remington, 2012.

## Introducción

### 1.1.2. Anatomía de la retina

Macroscópicamente, la retina se encuentra dividida en varias regiones. La extrema periferia formada por la **ora serrata**. La retina **periférica o anterior**, que abarca desde la ora serrata hasta el ecuador, donde pasa a denominarse retina **ecuatorial**. Finalmente, la región central comprendida entre las arcadas vasculares, la **mácula**, la cual a su vez está dividida, de periferia hacia el centro, en: (American Academy of Ophthalmology, 2011)

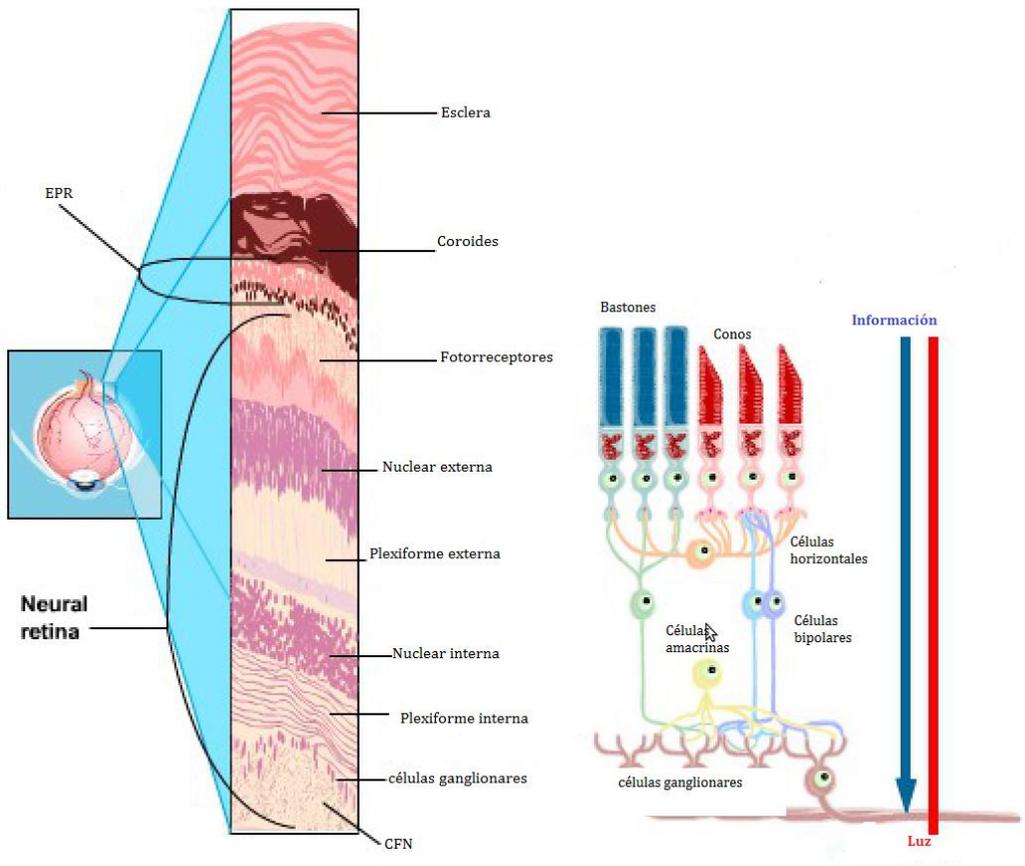
- Perifóvea
- Parafóvea
- Fóvea



**Figura 3:** Retinografía que ilustra las regiones que componen la mácula.

### 1.1.3. Histología de la retina

La retina se encuentra histológicamente compuesta por 10 capas. Se describen de interna a externa y se adjunta esquema para visualización (David J. Spalton, 2006):



**Figura 4:** Esquema de la retina donde se representa la histología de las distintas capas en la parte izquierda de la imagen y a la derecha los distintos tipos celulares presentes en relación a la imagen de la izquierda. Imagen modificada de Valentin Dragoi.

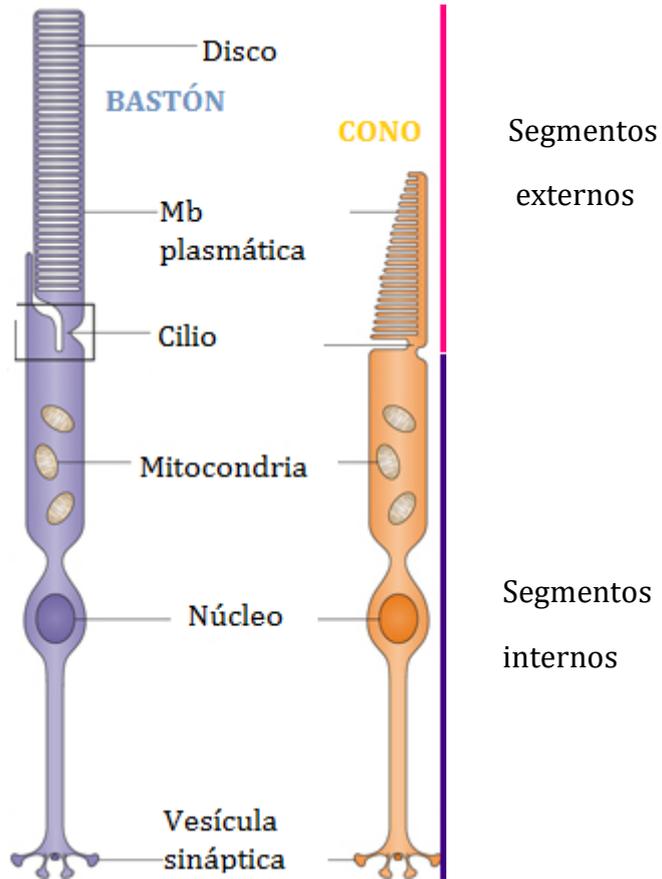
## Introducción

- 1) Membrana limitante interna (MLI): no se trata de una membrana verdadera, estando formada por los extremos terminales de las células de Müller y de la membrana basal. Las **células de Müller** son células gliales que conforman un soporte estructural, además de presentar funciones reguladoras de la homeostasis.
- 2) Capa de fibras nerviosas (CFN): formada a partir de los axones de las **células ganglionares**, que son la tercera neurona de la vía óptica.
- 3) Capa de células ganglionares: corresponde a los cuerpos de las células ganglionares.
- 4) Capa plexiforme interna: la componen las sinapsis producidas entre las células ganglionares y las **bipolares y amacrinas** (elementos neuronales).
- 5) Capa nuclear interna: somas de las células bipolares, amacrinas, células de Müller y horizontales. Las **células horizontales** son también neuronas.
- 6) Capa plexiforme externa: en este caso las sinapsis tienen lugar entre los fotorreceptores y las células

bipolares y horizontales. Existen varios tipos de células bipolares de distintas características en función del fotorreceptor con el que establecen la conexión sináptica (Fujitani Y et al, 2006). Los axones de los fotorreceptores se conocen también como capa de fibras de Henle.

- 7) Capa nuclear externa: cuerpos de los fotorreceptores, los conos y los bastones. Los conos están especializados en la visión cromática mientras que los bastones se encargan de la visión monocromática en condiciones escotópicas. Ambos presentan una estructura similar, como puede verse en la figura 5, y la mayor diferencia radica en la membrana plasmática, con la cual se encuentran comunicados los conos pero no los bastones.

## Introducción



**Figura 5:** Estructura de los fotorreceptores. Tanto los conos como los bastones se componen de segmentos externos, fotosensibles y que albergan los discos, donde se encuentra el pigmento visual; y segmentos internos, donde residen las capacidades energéticas y sinápticas. Imagen modificada de Alan F. et al, 2010.

- 8) Membrana limitante externa (MLE): la conforman los lugares de inserción de los segmentos internos de los fotorreceptores y de las células de Müller.
- 9) Segmentos internos y externos de los fotorreceptores (IS/OS). Los **segmentos internos** se encuentran subdivididos en una zona *mioide*, más interna, que contiene el aparato de Golgi y los ribosomas, localizada adyacente al núcleo, y una zona *elipsoide*, más externa, que contiene abundantes mitocondrias. Los **segmentos externos** contienen múltiples discos con fotorreceptores, siendo así la zona fotosensible.
- 10) Epitelio pigmentario de la retina. Está compuesto por una monocapa de células hexagonales. Se trata de la capa más externa de la retina, y se encuentra separada de la coroides por la membrana de Bruch. Presenta múltiples funciones que revisten interés:
- Mantenimiento de la barrera hematorretiniana externa, presente entre la coroides y la retina neurosensorial.

## Introducción

- Fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores.
- Metabolismo de la vitamina A.
- Absorción de la luz.
- Transporte activo de metabolitos de forma bidireccional.

### 1.1.4. Vascularización retiniana

La arteria central de la retina, proveniente de la arteria oftálmica, es la encargada de la vascularización de la retina neurosensorial, al originar las arterias retinianas.

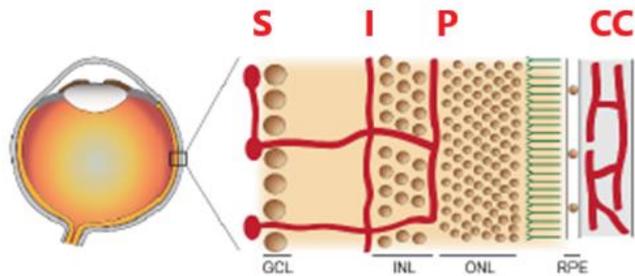
En el polo posterior, coexisten varios plexos vasculares: superficial, intermedio, profundo y plexo capilar radial peripapilar (Campbell JP, 2017). El flujo del plexo superficial proviene de la arteria central de la retina, y se encuentra localizado a nivel de la capa de células ganglionares. Los plexos intermedio y profundo se encuentran, respectivamente, por encima

y por debajo de la capa nuclear interna, y el flujo se establece a través de anastomosis verticales con el plexo capilar superficial. En cuanto al plexo capilar radial peripapilar, suple la capa de fibras nerviosas, con un trayecto paralelo a éstas, lo cual lo diferencia del resto de plexos, que siguen un patrón lobular.

Las células endoteliales de los capilares retinianos conforman la barrera hematorretiniana interna.

En aproximadamente un 38% de la población existe una variante anatómica, la arteria ciliarretiniana (Nipken LH, 1996), la cual se ramifica desde la circulación ciliar, contribuyendo al drenaje de la retina interna.

Por otro lado, la vascularización de la retina externa corre a cargo de la coriocapilar, que es la capa más interna de la coroides, formada por capilares derivados de las arterias ciliares.



**Figura 6:** Esquema de un corte transversal de la vascularización retiniana. Se distinguen los plexos retinianos superficial (S), en la capa de células ganglionares, intermedio (I) y profundo (P) a nivel de la nuclear interna; así como la coriocapilar (CC). GCL: capa de células ganglionares; INL: capa nuclear interna; ONL: capa nuclear externa; RPE: epitelio pigmentario de la retina. Imagen modificada de Ye, 2010.

### 1.1.5. Métodos de diagnóstico por imagen en patología macular

Los métodos de imagen empleados para el diagnóstico de la patología retiniana avanzan rápidamente. En ocasiones, un diagnóstico puede realizarse a partir de la combinación de varias técnicas. En

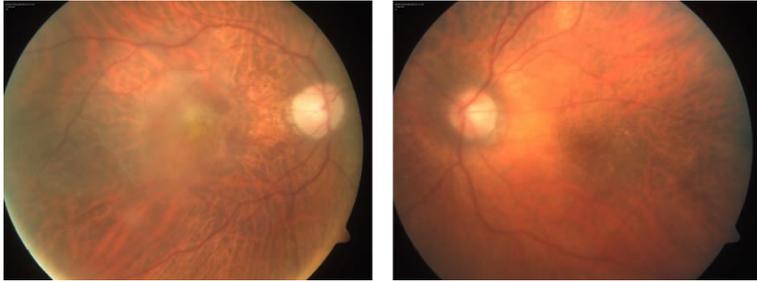
la actualidad contamos con una amplia variedad de modalidades diagnósticas:

#### **1.1.5.1. Retinografía**

Se trata de fotografías del segmento posterior. Pueden realizarse en color o de forma monocromática mediante la interposición de filtros. La retinografía en color tiene su mayor uso en la documentación de patología ya sea de nervio óptico, vítreo, retina o coroides.

Para realizar retinografías que nos muestren detalles de una forma preferencial se puede recurrir a los filtros monocromáticos: azul (490 nm), para visualizar las capas retinianas internas; verde (540-570 nm), que destaca los vasos sanguíneos, y elementos tales como hemorragias, drusas y exudados; o el filtro rojo (615-640 nm), preferente para la coroides y alteraciones pigmentarias (Diagnóstico por la imagen en retina, 2014).

## Introducción



**Figura 7: Retinografía tras midriasis farmacológica.**

Tradicionalmente se requiere una midriasis farmacológica para la obtención de retinografías, aunque en la actualidad existen retinógrafos no midriáticos.

### **1.1.5.2. Angiografía fluoresceínica (AFG)**

Se trata de una técnica invasiva, puesto que requiere de la inyección intravenosa de fluoresceína, un colorante que nos permitirá visualizar la circulación coriorretiniana. Se produce primero un relleno coroideo y después el contraste comienza a avanzar por la vascularización retiniana. Esta prueba nos permite así determinar la patofisiología de varias enfermedades de un modo directo. En la DMAE ha sido durante años la prueba de elección para distinguir el tipo de neovascularización (NV) que

presentaba el paciente y el seguimiento del mismo (Diagnóstico por la imagen en retina, 2014).

#### **1.1.5.3. Angiografía con verde de indocianina (ICGA)**

Prueba de imagen que permite el estudio de la vascularización de la coroides, ya que el colorante usado en este caso, el verde de indocianina, presenta una menor permeabilidad vascular así como menor penetración en los tejidos. Cobra mayor importancia cuando el EPR se interpone en su valoración con otros medios.

#### **1.1.5.4. Autofluorescencia (AF)**

Se trata de una prueba no invasiva que proporciona una imagen del fondo de ojo a partir de la luz que emite la lipofuscina tras ser estimulada. Proporciona información sobre la integridad del EPR (Deli A, 2013).

#### **1.1.5.5. Tomografía de coherencia óptica (OCT)**

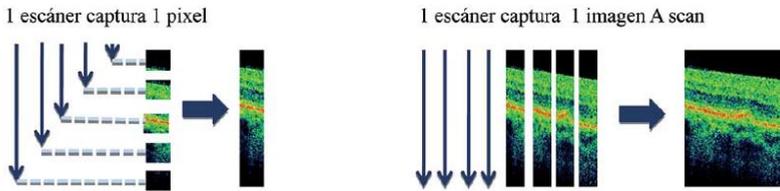
La OCT es una prueba de imagen sumamente útil y que ha supuesto una revolución en el campo de la

## Introducción

oftalmología, permitiendo un mejor diagnóstico, entendimiento, tratamiento y seguimiento de numerosas patologías retinianas.

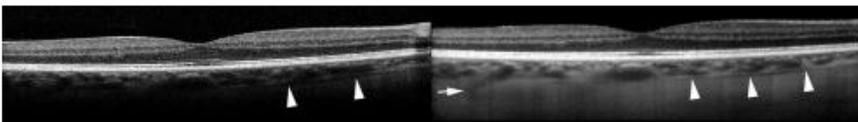
Al principio se usaba la OCT de dominio temporal (TD-OCT), en la cual la tecnología requería de un espejo móvil que emitía una onda que es comparada con la onda emitida desde la retina, para así detallar las profundidades de la misma. El espejo móvil necesita que el ojo se encuentre fijo y la exploración se hallaba limitada por el tiempo, con una pobre resolución de imagen como resultado.

La OCT de dominio espectral (SD-OCT) supuso un gran avance, al permitir que los rayos reflejados desde distintas profundidades puedan analizarse al mismo tiempo. Así se evita la necesidad de un espejo móvil, todo lo cual se traduce en una mayor velocidad de obtención de la imagen, que además son de mejor calidad (Tomografía de coherencia óptica, 2011).



**Figura 8:** Diferencias entre TD-OCT (izquierda) y SD-OCT (derecha) tanto en la forma como en la velocidad de la captura de la imagen. Imagen de Ponencia de la SEO 2011.

Dada la escasa visualización de la coroides mediante SD-OCT convencionales, surge el modo EDI (enhanced depth imaging) dentro de éstas, que mediante un ligero desplazamiento para la obtención de la captura, logra penetrar a través del EPR a expensas de una pérdida de resolución de las imágenes retinianas (Wong IY, 2011) (Spaide RF, 2008).



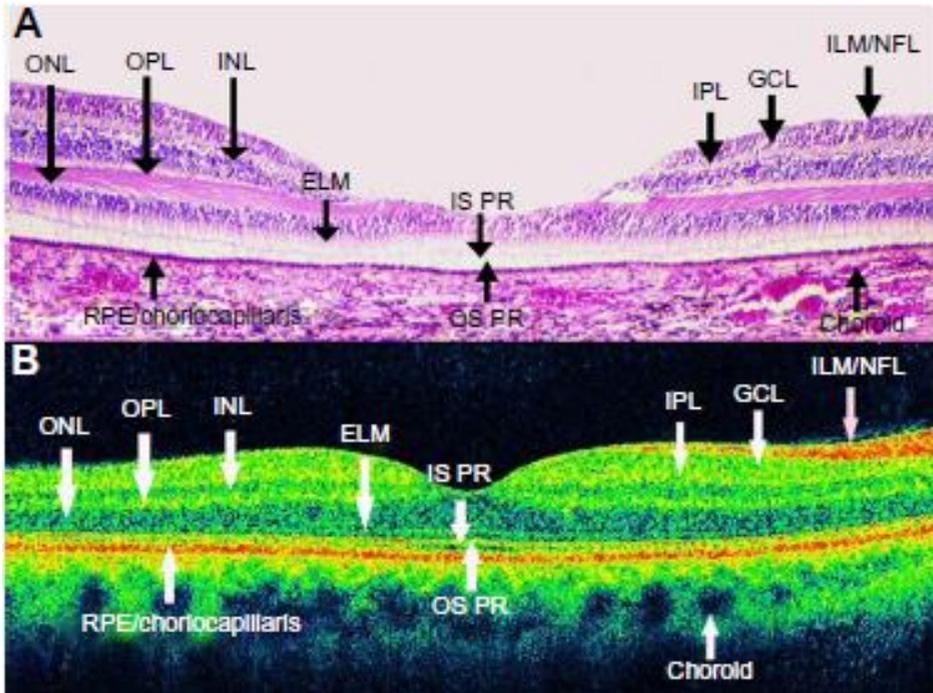
**Figura 9:** Comparativa de imágenes obtenidas mediante SD-OCT convencional (izquierda) y con el modo EDI (derecha), donde la coroides se visualiza con mayor calidad (Spaide, 2008).

## Introducción

Para mejorar la calidad de imágenes obtenidas en profundidad sin perder la calidad de las capas retinianas, surge la tecnología Swept Source OCT (SS-OCT), que emplea un láser de femtosegundo como fuente de luz, y sobre él se realiza un barrido. La longitud de onda empleada permite penetrar en una mayor extensión de tejido, lo que da una imagen simultánea que abarca de vítreo a coroides (Mrejen S, 2013).

### **1.1.5.6. Exploración de la retina mediante OCT**

La visualización de la imagen obtenida mediante OCT se corresponde con el corte histológico explorado, visualizándose las distintas capas retinianas (Mori K, 2000), además de la interfase vítreo-retiniana, la coroides e incluso a veces también la esclera.



**Figura 10:** Correspondencia histología (A) - OCT (B). ELM, membrana limitante externa; GCL, capa de células ganglionares; ILM/NFL, membrana limitante interna/capa de fibras nerviosas; INL, capa nuclear interna; IPL, capa plexiforme interna; OPL, capa plexiforme externa; IS PR, segmentos internos de los fotorreceptores; ONL, capa nuclear externa; OS PR, segmentos externos de los fotorreceptores; RPE/choriocapillaris, epitelio pigmentario de la retina/coriocapilar. Imagen de Arevalo JF, 2013.

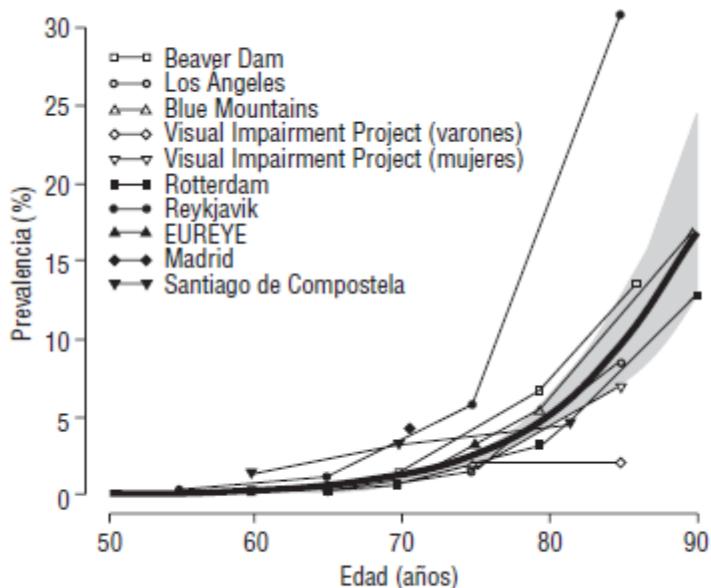
## 1.2. Degeneración macular asociada a la edad

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es, como su propio nombre indica, un trastorno

## Introducción

degenerativo de la mácula que sucede en individuos mayores de 50 años. Se trata de la principal causa de ceguera a partir de dicha edad en países desarrollados (Parier V, 2008); Incluso cuando no es causa de ceguera, sí supone un impacto negativo tanto en la calidad de vida del paciente como en su grado de independencia (Cahill MT, 2015).

En los años 90 se llevaron a cabo tres grandes estudios sobre la prevalencia de la DMAE, los cuales fueron realizados en Estados Unidos -Beaver Dam- (Klein R, 1992), Australia -Blue Mountains- (Mitchell P, 1995) y en los Países Bajos -Rotterdam- (Vingerling JR, 1995). Dada la uniformidad de parámetros utilizados en dichos estudios, se logró llevar a cabo un análisis combinado de los mismos (Smith W, 2001), donde se vio que la prevalencia de la DMAE era del 1.63%, existiendo un aumento exponencial de la prevalencia a partir de los 65 años (Figura 11).



**Figura 11:** Tendencia por estudio (entre los cuales se incluyen Beaver Dam, Blue Mountains y Rotterdam) y combinada (línea gruesa, con intervalo de confianza del 95% en sobre gris) de la prevalencia de la DMAE avanzada en función de la edad. Imagen tomada de Damián J, 2006.

En España, la prevalencia de la DMAE cifrada en el estudio Spanish Eyes Epidemiological Study Group (Casaroli-Marano R, 2011) es del 3.4% para individuos de una edad igual o superior a los 65 años (en los estudios comentados previamente también se incluía el intervalo de

## Introducción

edad de 55 a 65 años) y estiman que existen unas 255.000 personas afectadas.

Se espera que la prevalencia de esta patología siga aumentando en las próximas décadas, hasta llegar a ser el doble, debido al aumento de la esperanza de vida (Friedman DS, 2004). Según las estimaciones, en nuestro país se calcula que serán unas 565.000 las personas que sufrirán este trastorno para el año 2025 (Damián J, 2006).

Aun no se conoce su fisiopatología de forma clara, aunque se sabe que intervienen factores demográficos, así como genéticos y ambientales.

De ellos, la edad es el más conocido y principal factor de riesgo, en tanto que la prevalencia se duplica con la misma (Klein R, 2007). Otros factores demográficos que se han visto implicados son el sexo, siendo más frecuente en mujeres; y la raza blanca (Klein R, 2007).

Al menos 76 genes se han visto relacionados con la DMAE (Miller JW, 2013), y más de 12 millones de variantes

(Fritsche LG, 2015), siendo el polimorfismo CFH Y402H el que representa una asociación más fuerte.

De los factores ambientales, destaca el hábito tabáquico (Klein R, 2008). En un segundo plano se encuentran los factores dietéticos como un contenido importante de grasas en la ingesta, la obesidad y una baja concentración de antioxidantes y Zinc (Jonasson F, 2014).

Varios estadios conforman esta patología, dividiéndose así en cinco categorías en función del fondo de ojo (Ferris FL, 2013):

- 1) Sin signos de DMAE.
- 2) Drupas: drusas  $<63\mu\text{m}$ .
- 3) DMAE precoz: drusas medianas ( $63-125\mu\text{m}$ ).
- 4) DMAE intermedia: drusas grandes ( $>125\mu\text{m}$ ) y /o alteraciones pigmentarias, ya sea hiper o hipopigmentación.
- 5) DMAE avanzada: membrana neovascular y/o atrofia macular.

## Introducción



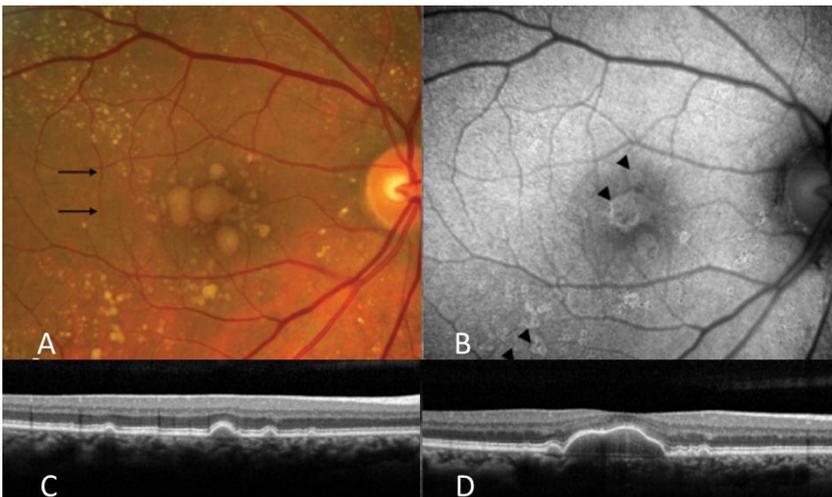
**Figura 12:** Clasificación de la DMAE. 1) ausencia de DMAE; 2) drupas; 3) DMAE precoz; 4) DMAE intermedia; 5) DMAE avanzada. Imagen modificada de las guías de manejo de la patología degenerativa y vascular retiniana de la SOFCALE, 2015.

### 1.2.1. Lesiones en la DMAE

Distintos tipos de alteraciones se pueden encontrar en el fondo de ojo de pacientes que presentan una maculopatía senil:

- DRUSAS: se trata de depósitos formados por el acúmulo de detritus extracelulares, que se localizan entre la lámina de colágeno interna de la membrana de Bruch y la lámina basal del EPR. Se distinguen tres tipos (Spaide RF, 2010):
  - \* Blandas: se trata de depósitos blanco-amarillentos, con un centro que puede ser más brillante, y que van desde los 63  $\mu\text{m}$  pudiendo incluso alcanzar un tamaño superior a los 1000

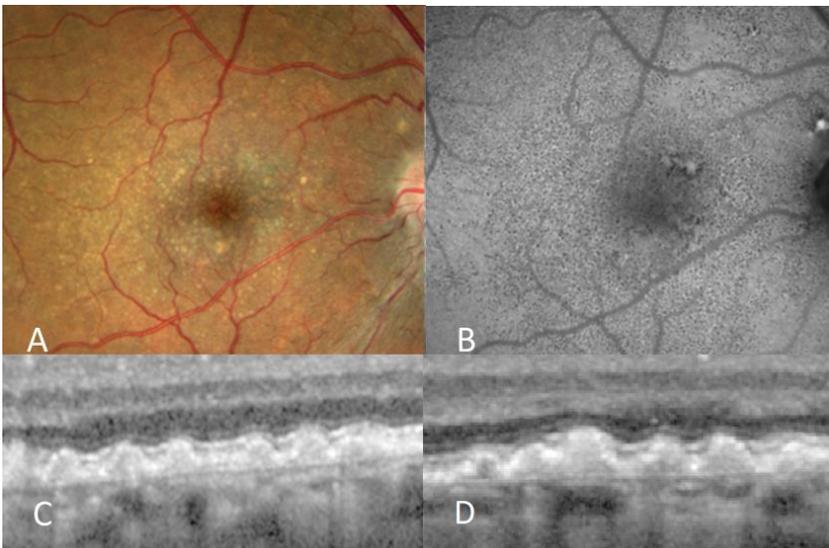
$\mu\text{m}$  (desprendimiento drusenoide del EPR) (DEPd). En la AFG, pueden mostrarse hiperfluorescentes en tiempos tardíos. La AF muestra unos bordes hiperautofluorescentes en comparación a la porción central. La OCT muestra unas elevaciones cupuliformes del EPR con un contenido homogéneo hiperreflectivo.



**Figura 13:** Drusas blandas. A) Retinografía. Las flechas negras señalizan las líneas de corte de la OCT. B) Autofluorescencia, donde se observan los bordes más hiperautofluorescentes. C-D) OCT, con acúmulos de material de diferentes tamaños bajo el EPR. Imagen modificada de Spaide RF, 2010.

## Introducción

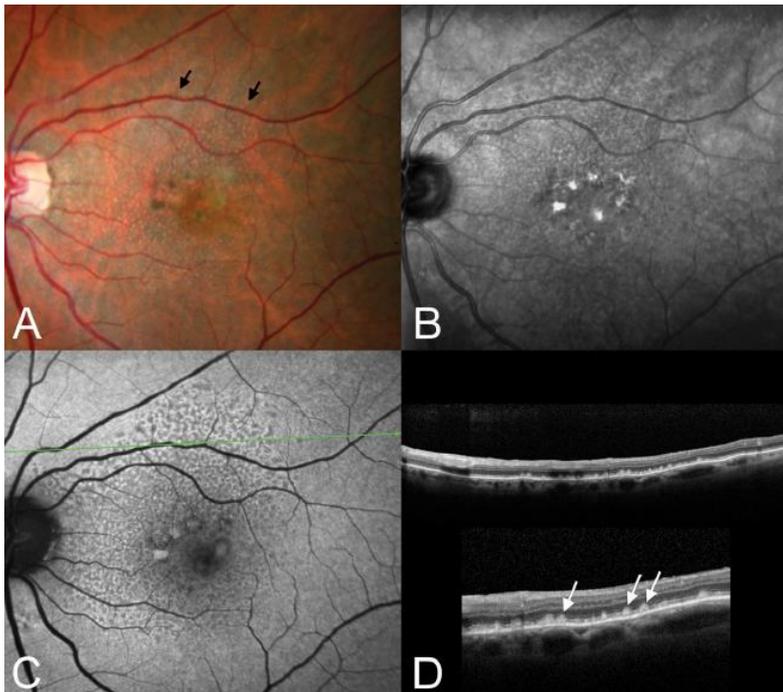
- \* Cuticulares: se observan como numerosos agregados puntiformes, de entre 25 y 75  $\mu\text{m}$  de diámetro. Se muestran hiperfluorescentes en la AFG, mientras que lo hacen hipofluorescentes en la AF. En la OCT, siguen un patrón en dientes de sierra.



**Figura 14:** Drusas cuticulares. A) Retinografía. B) Autofluorescencia. C-D) OCT, con acúmulos de material con patrón en dientes de sierra bajo el EPR. Imagen modificada de Spaide RF, 2010.

\* Depósitos drusenoides subretinianos o pseudodrusas reticulares: blanquecinos y puntiformes, más próximos a la fóvea. Su tamaño es variable. Apenas se visualizan en la AFG, sin embargo, se ven muy bien mediante reflectancia infrarroja, donde se observan más hiporreflectantes, igual que ocurre en la AF. En la OCT, aparecen, al contrario de lo que ocurre con las drusas blandas y cuticulares, por encima del EPR.

## Introducción

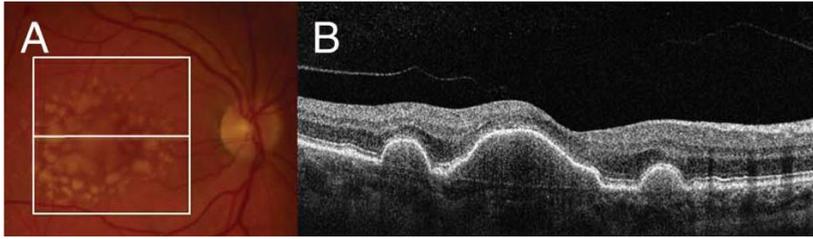


**Figura 15:** Depósitos drusenoides subretinianos. A) Retinografía. B) Infrarrojo. C) Autofluorescencia. D) OCT, con acúmulos de material por encima del EPR. Imagen de Spaide RF, 2010.

- DESPRENDIMIENTO DEL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA DRUSENOIDE: se forma a partir de la confluencia de drusas blandas. Ha sido considerado un DEP de buen pronóstico en el pasado debido a que se corresponde con una forma de DMAE intermedia, mientras que el resto

de DEPs (seroso, hemorrágico y fibrovascular) (Hartnett ME, 1992) se corresponden con una avanzada; lo cierto es que su pronóstico es reservado ya que tiende bien a mantenerse o bien evoluciona hacia la atrofia macular (AG) o hacia NV (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001). Los casos que no evolucionan a DMAE avanzada se corresponden con aquellos en los que se observan hipopigmentación y drusas calcificadas (Cukras, 2010); pero aún en estos casos existe una disminución de la agudeza visual (AV). En ocasiones, el DEP también puede colapsarse por reabsorción del material sub-EPR (Alexandre de Amorim Garcia Filho C, 2013), y en estos casos puede progresar hacia una DMAE avanzada o simplemente desaparecer, quedando alguna drusa residual.

## Introducción



**Figura 16:** DEP drusenoide. A) Retinografía. B) OCT. Imagen tomada de Alexandre de Amorim Garcia Filho C, 2013.

- LESIONES VITELIFORMES ADQUIRIDAS (AVL): denominadas así las lesiones en las cuales se acumula material amarillento que se corresponde con material extracelular de los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores, células del EPR cargadas de lipofuscina y macrófagos (Dubovy SR, 2000). Se localizan en el espacio subretiniano y no tienen necesariamente origen genético.

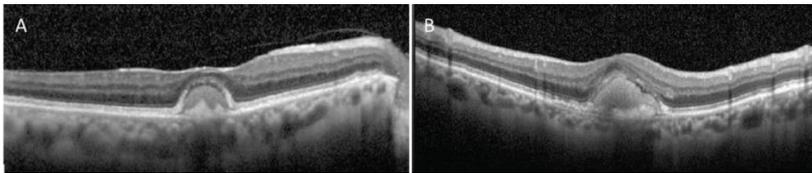


**Figura 17:** Retinografía en la que se observa una lesión viteliforme adquirida. Imagen tomada de Rocha Bastos R, 2016.

El fenotipo de estas lesiones es compartido por varias patologías retinianas como la enfermedad de Best y la distrofia en patrón viteliforme foveomacular de comienzo en la edad adulta (AOFVD). Con esta última existe una mayor dificultad diagnóstica, que ha ido dilucidándose en los últimos años. La AOFVD es causada por la mutación del gen PRPH2 y se manifiesta habitualmente entre los 30 y 50 años. En este caso, las lesiones bilaterales son más habituales, y se caracterizan por presentar mayor regularidad y

## Introducción

ser más centrales; por el contrario, las AVL, son más frecuentes en la década de los 80 años de edad, son irregulares y se localizan en una posición más excéntrica de la mácula. Otra diferencia radica en la línea IS/OS, que suele encontrarse desorganizada en la AOFVD, mientras que en la AVL suele estar o bien íntegra, o bien ausente (Rocha Bastos R, 2016).



**Figura 18:** Imágenes de tomografía óptica de lesiones viteliformes. A) Distrofia viteliforme del adulto, con contorno regular y centrada en fóvea. B) Lesión viteliforme adquirida, más excéntrica y menos uniforme. Imagen modificada de Rocha Bastos R, 2016.

Las AVL se han asociado con múltiples patologías como a la coriorretinopatía central serosa (Spaide RF, 2004), al síndrome de tracción vitreomacular (Spaide R, 2008) o al pseudoxantoma elástico (Finger RP, 2009). También se han asociado a la presencia de

DMAE, siendo ésta la causa más frecuente de AVL (Rocha Bastos R, 2016). Han sido a su vez descritas en presencia de drusas blandas (Lima LH, 2012) y de depósitos drusenoides subretinianos (Zweifel SA, 2011), en pacientes que no presentan DMAE. Las drusas cuticulares han sido también descritas en casos de AOFVD (Finger RP, 2010), observándose un mayor tamaño de la lesión en estos casos, la cual a su vez muestra unos bordes más precisos y una mayor reflectividad en la SD-OCT. Por lo tanto, la presencia de drusas no es un criterio suficiente para distinguir entre una AOFVD o una AVL asociada o no a DMAE.

Se ha descrito el tratamiento con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en casos de AVL asociadas a DEP (Saito M, 2014), concluyéndose su inefectividad ante la ausencia de resolución del DEP así como un empeoramiento de la AV.

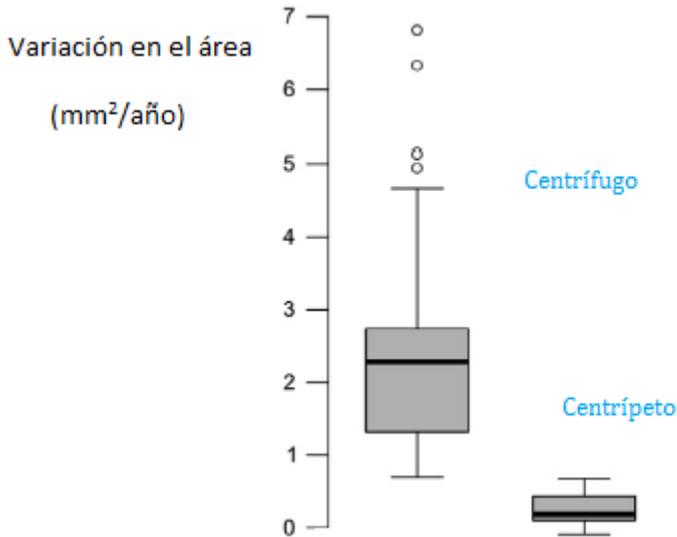
## Introducción

### 1.2.2. DMAE avanzada

#### 1.2.2.1. Atrofia macular

La atrofia macular es un estadio tardío de la DMAE, el cual se caracteriza por la pérdida progresiva de fotorreceptores, del EPR y de la coriocapilar (Holz FG, 2014). Se clasifica en intermedia o avanzada, según la fovea se encuentre preservada o afecta, respectivamente (Gallego-Pinazo R, 2012).

En cuanto al comportamiento que presenta la AG, los estudios realizados demuestran que la velocidad de crecimiento de la placa de atrofia es mayor hacia la periferia que hacia el centro (Lindner M, 2015), aunque se desconoce la causa.

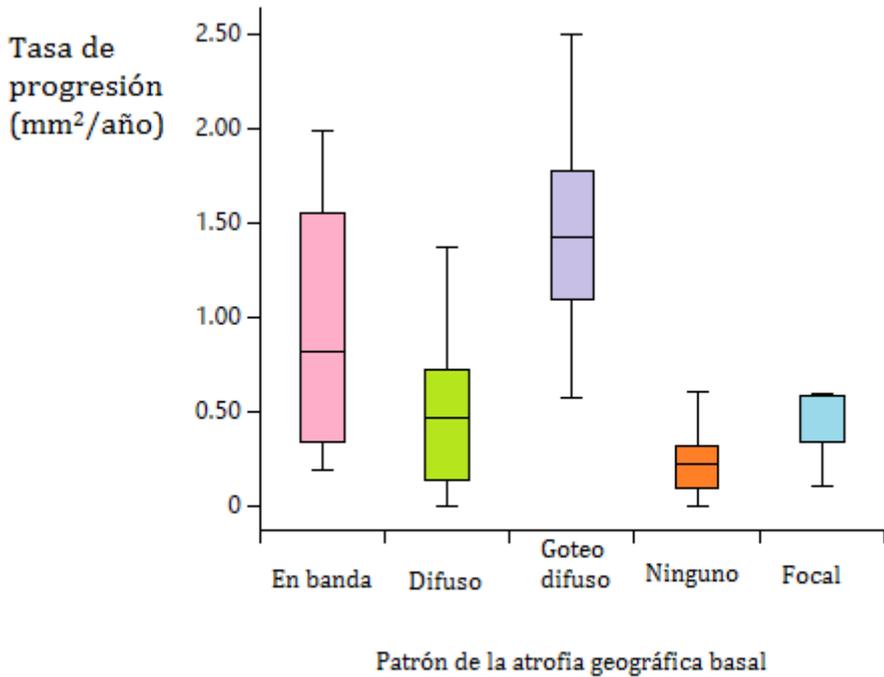


**Figura 19:** Diagrama de caja y bigotes que muestra la diseminación centrífuga y centrípeta de la atrofia macular, siendo 2.8 veces más rápida hacia la periferia que hacia el centro. Imagen modificada de Lindner M, 2015.

Además, existen otros factores que parecen estar relacionados con el aumento de tamaño de la AG. De esta forma, también se ha visto que los distintos patrones observados en la AF y descritos en el estudio FAM (*Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration*) (Bindewald A, 2005) muestran distintas tasas de

## Introducción

progresión, siendo máxima cuando presenta un patrón en goteo difuso (Batioglu F, 2014).

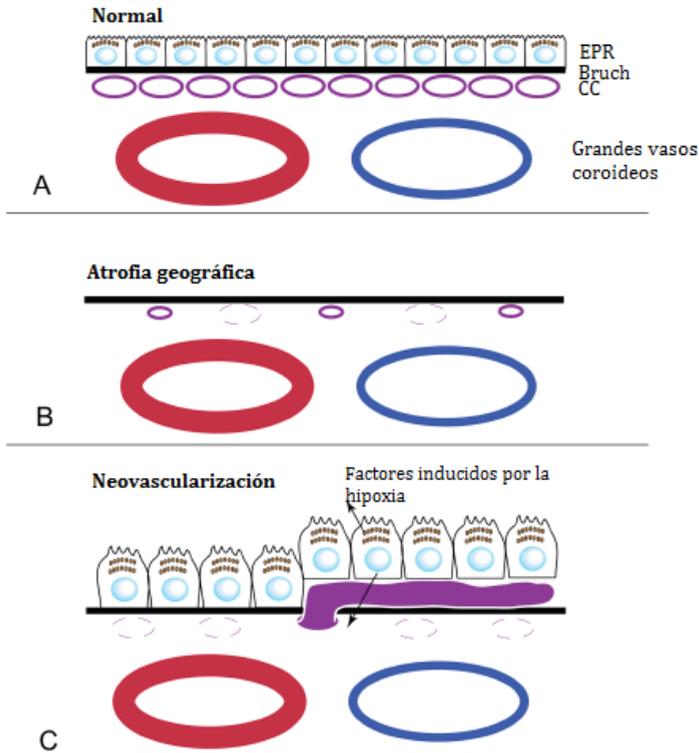


**Figura 20:** Tasas de progresión de la atrofia macular por año para los distintos tipos de patrones. La progresión en el subtipo de goteo difuso fue significativamente mayor. Imagen modificada de Batioglu F, 2014.

La atrofia puede ocurrir de forma aislada o asociada a DMAE neovascular, lo que lleva a distinguir dos subcategorías: AG asociada a drusas y atrofia asociada a NV

(Sarks SH, 1982) (Schmitz-Valckenberg S, 2016). No se conoce con exactitud qué motivos derivan en cada una de las formas. Han sido descritos polimorfismos predisponentes (Klein ML, 2010) pero solo uno ha sido asociado de forma exclusiva a la forma neovascular, el MMP9 (Fritsche LG, 2015). Además parece que el estrato afectado de forma inicial impulsaría hacia una de las dos categorías, de tal forma que la afectación primaria del EPR conduciría preferentemente a una AG asociada a drusas, mientras que si sucede una pérdida de la vascularización coroidea (coriocapilar), tendería hacia una atrofia macular NV (Bhutto I, 2012).

## Introducción



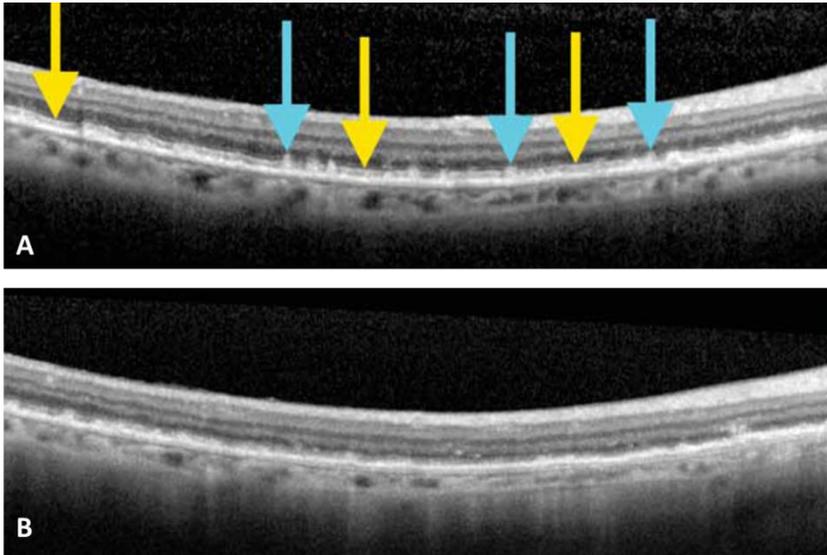
**Figura 21:** Esquema del complejo epitelio pigmentario (EPR)-Bruch-coriocapilar (CC). A: condiciones normales. B: DMAE atrófica. Pérdida del EPR con disminución posterior de la CC. C: DMAE neovascular. Pérdida primaria de la CC con persistencia del EPR, que como consecuencia sufre hipoxia, estimulando la secreción de factores como VEGF (vascular endothelial growth factor), lo que induce neovascularización (vaso morado). Imagen modificada de Bhutto I, 2012.

#### 1.2.2.2. Atrofia de la retina externa

Descrita y propuesta por Spaide RF (2013) como una nueva forma de DMAE avanzada, aunque aún no figura en la clasificación. Se produce en el transcurso de la evolución de los depósitos drusenoides subretinianos, en los casos que progresan hacia la desaparición de los mismos. Ocurre un acortamiento de la capa de fotorreceptores, disminución del grosor coroideo así como desaparición de la línea IS/OS.

En comparación con otras causas que producen atrofia de la retina externa, las áreas de AF anormal no se encuentran bien definidas en los casos relacionados con pseudodrusas, mientras que la OCT muestra una unión progresiva de la retina con el EPR en vez de ser abrupta.

## Introducción

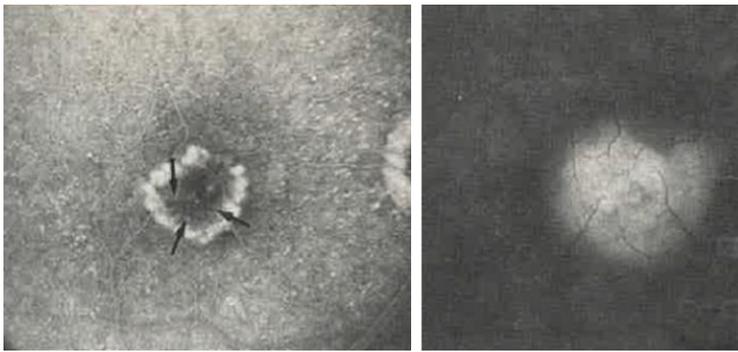


**Figura 22:** Tomografía de coherencia óptica. A) Depósitos drusenoides subretinianos (flecha azul). La flecha amarilla señala la línea IS/OS. B) Imagen tomada al mismo paciente que en A durante la evolución. Desaparición de los depósitos drusenoides subretinianos y de la línea IS/OS. Adelgazamiento de la capa plexiforme externa y de la coroides. Imagen modificada de Spaide RF, 2013.

### 1.2.2.3. Neovascularización (NV)

El grupo de trabajo del Macular Photocoagulation Study Group (MPS, 1991), clasificó las membranas neovasculares en clásicas y ocultas angiográficamente:

- CLÁSICAS: área de hiperfluorescencia coroidea de límites bien definidos en etapas precoces. En fases más tardías del angiograma, el escape del colorante a nivel vascular hace que los límites se borren y no sean tan definidos.

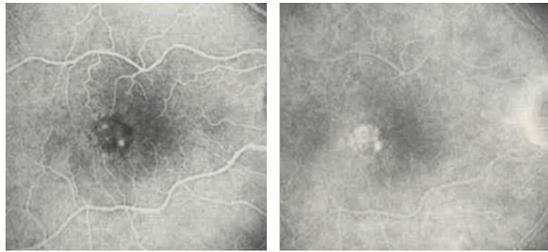


**Figura 23:** NVC clásica. A la izquierda se observan etapas precoces de la AFG con bordes bien delimitados. La imagen de la derecha corresponde con tiempos más tardíos, con pérdida del contorno de la lesión debido a la fuga del colorante. Imagen modificada de Macular Photocoagulation Study Group, 1991.

- OCULTAS: el DEP fibrovascular se reconoce en la AFG como una zona de acúmulo del colorante no tan llamativo como en las clásicas, y que ocurre de una forma más tardía, hacia los minutos 1-2. A los 10 minutos de la inyección de la fluoresceína aún

## Introducción

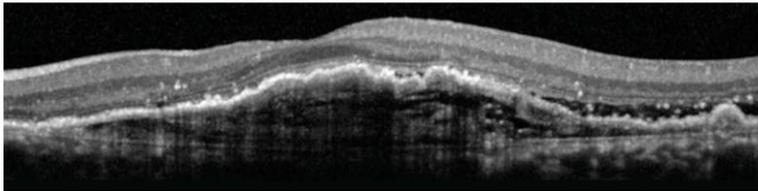
persiste la mancha. Los bordes no son nítidos. En otras ocasiones, la NV oculta se manifiesta como una fuga de colorante de origen incierto, entre los 2 a 5 minutos, con acúmulo de la fluoresceína por debajo de la retina neurosensorial y con límites poco precisos.



**Figura 24:** NV oculta. En la imagen de AFG de la izquierda, correspondiente a tiempos precoces, los bordes se encuentran mal delimitados. La imagen de la derecha, de tiempos más tardíos, muestra hiperfluorescencia secundaria a la fuga de fluoresceína. Imagen modificada de Macular Photocoagulation Study Group, 1991.

Dada la revolución que ha supuesto en oftalmología la OCT, y a lo invasivo de la AGF, junto a la prevalencia de la DMAE, se ha establecido una nueva clasificación tomográfica de la NV (Freund KB, 2010):

- **NV-1:** membrana neovascular que se localiza por debajo del EPR. Es el subtipo más frecuente en DMAE y se corresponde con la NV oculta de la AFG. En este tipo de lesiones, predomina la exudación de tipo fluido subretiniano (FSR). La neovascularización polipoidea, actualmente denominada NV aneurismal (Dansingani KK, 2018), se corresponde con un tipo especial de NV-1.



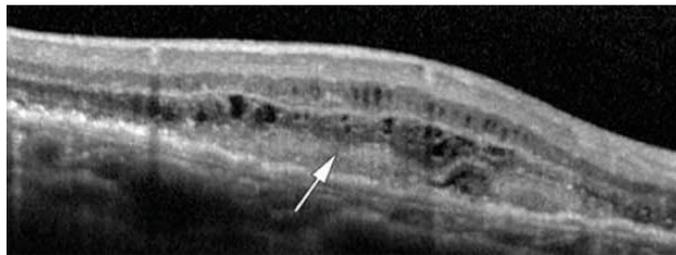
**Figura 25:** NV-1, con membrana neovascular situada por debajo del EPR que asocia FSR. Imagen modificada de Freund KB, 2010.



**Figura 26:** NV polipoidea, subtipo de NV-1. El pólipo (flecha) se encuentra justo por debajo del EPR, lo que apoya la dependencia del complejo neovascular tipo 1 y no su origen directo desde la circulación coroidea. Imagen modificada de Freund KB, 2010.

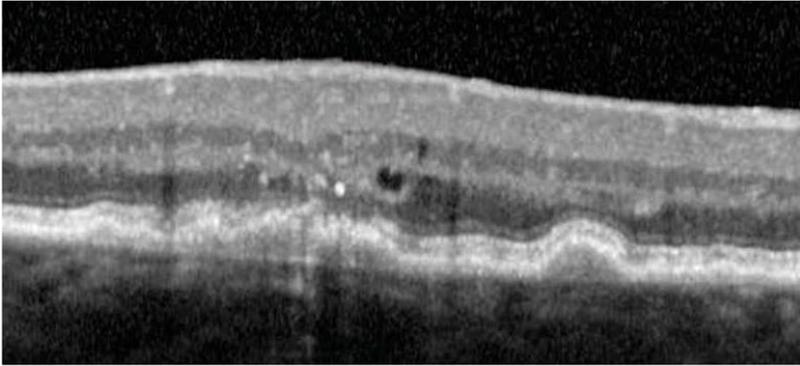
## Introducción

- NV-2: se trata de tejido que prolifera por encima del EPR y bajo la retina neurosensorial. Se corresponden con la NV de tipo clásica de la AFG. Se asocian a desorganización de la línea IS/OS y a edema macular quístico (EMQ).



**Figura 27:** NV-2, que se observa como material hiperreflectivo por encima del EPR, con presencia de quistes intrarretinianos. Imagen modificada de Freund KB, 2010.

- NV-3: corresponde a las proliferaciones angiomasas retinianas (RAP). Se presentan con EMQ.



**Figura 28:** NV-3, con apariencia de chimenea. Presenta exudación en forma de EMQ. Imagen modificada de Freund KB, 2010.

- NV MIXTA: se trata de una combinación de los subtipos de NV descritos previamente.

Además, según la localización de la MNV, la NV puede ser:

- SUBFOVEAL: afectan al centro de la fovea.
- YUXTAFOVEAL: entre 1 y 200  $\mu\text{m}$  del centro de la fovea.
- EXTRAFOVEAL: a más de 200  $\mu\text{m}$  del centro de la fovea.
- YUXTAPAPILAR: adyacente al nervio óptico.

## Introducción

### 1.2.2.4. Tratamiento de la NV

Durante años, el tratamiento eficaz para la NV consistía en destruir la membrana neovascular.

Se ha recurrido al láser de argón para fotocoagular las membranas extrafoveales y juxtafoveales con componente clásico (MPS, 1991). También resulta de interés en las lesiones yuxtapapilares (Bhatt NS, 1999), así como en la vasculopatía coroidea polipoidea (Lai TY, 2004) y en RAP (Johnson TM, 2006). Esta terapia tiene una alta tasa de recurrencia ( $\approx 50\%$ ) (MPS, 1991).

Mientras tanto, en las membranas subfoveales se recurría a la terapia fotodinámica (TFD). Esta forma de tratamiento consiste en la administración de verteporfina, fármaco fotosensibilizador, seguido de la exposición lumínica, con el resultado de la trombosis de la membrana. El ensayo clínico “Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study” demostró que los pacientes con NV predominantemente clásica (área

de NV clásica de al menos un 50%) se beneficiaban en mayor medida de este tratamiento (Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group, 1999).

Pero estos procedimientos han quedado relegados en la actualidad a un segundo plano como consecuencia de los fármacos anti- factor de crecimiento endotelial vascular (a-VEGF) intravítreos. Fue en 1994 cuando Aiello demostró un incremento del VEGF en el vítreo de ojos con isquemia retiniana (Aiello LP, 1994). El VEGF está implicado en la patofisiología de la neovascularización coroidea al estimular la proliferación neovascular y aumentando la permeabilidad vascular, contribuyendo a la generación de edema macular (Kliffen M, 1997), (Campochiaro PA, 2000).

El primer a-VEGF aprobado fue el pegatinib (Macugen®). Se demostró seguro y eficaz en el estudio VISION (Chakravarthy U, 2006). Este fármaco se encuentra actualmente en desuso puesto que la mejora de la AV no es

## Introducción

tan positiva como con otros a-VEGF, ya que inhibe exclusivamente a la isoforma VEGF165 (Schmidt-Erfurth U, 2014).

En el año 2006 fue aprobado el ranibizumab (Lucentis®). Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF-A, inhibiendo así a varias isoformas. Los estudios MARINA (Rosenfeld PJ, 2006), ANCHOR (Brown DM, 2006) y PIER (Regillo CD, 2008), demostraron la eficacia y seguridad de este fármaco.

El aflibercept (Eylea®) es el a-VEGF aprobado más recientemente. Se trata de una proteína de fusión recombinante que inhibe la unión del VEGF-A, VEGF-B y del factor de crecimiento placentario a sus receptores. Son los estudios VIEW 1 y VIEW 2 (Heier JS, 2012) en los que se demostró su eficacia y seguridad. Ha demostrado ser a su vez eficaz eliminando el fluido en casos de pacientes no respondedores a otras terapias antiangiogénicas (Kumar N, 2013).

El ziv-aflibercept (Zaltrap®) tiene la misma estructura química que el aflibercept, diferenciándose por una mayor osmolaridad del primero dada la adición de sacarosa. La seguridad y la eficacia parecen similares, siendo el zaltrap de menor coste pero de uso off-label (Singh SR, 2017).

Existe otro fármaco antiangiogénico no aprobado para su uso intraocular, pero muy usado a tales fines, el bevacizumab (Avastin®). Es un anticuerpo monoclonal que palia la acción del VEGF-A, diseñado inicialmente para tratar el cáncer de colon. Fue en el año 2005 cuando se publican los primeros resultados sobre su aplicación en DMAE (Rosenfeld PJ, 2005). El estudio CATT (Martin DF, 2011) demostró que los resultados en términos de AV al cabo de un año de tratamiento eran similares con bevacizumab y ranibizumab, aunque ranibizumab era más eficaz anatómicamente, disminuyendo de forma superior el edema.

## Introducción

Con la intención de disminuir la frecuencia de tratamiento, están surgiendo nuevas modalidades terapéuticas. El brolocizumab es un fragmento de anticuerpo de cadena simple humanizado que inhibe todas las isoformas del VEGF-A. Ha demostrado ser comparable a aflibercept y permite espaciar las inyecciones 12 semanas (Dugel PU, 2017).

Numerosas nuevas moléculas y biosimilares se encuentran en estudio, como por ejemplo el abicipar pegol o el conbercept.

Existen diferentes modalidades de estrategias terapéuticas. La primera llevada a cabo es la pauta de administración de los a-VEGF de forma mensual, en estudios como ANCHOR y MARINA, demostrando un incremento de la AV. Pero la carga que ello supone, unido al precio del tratamiento, llevan al planteamiento de otras pautas alternativas, con un número menor de inyecciones anuales.

En el estudio PIER comprobaron los resultados de la administración trimestral una vez administrada la carga de 3 intravítreas mensuales consecutivas. Pero estos resultados fueron inferiores respecto a la pauta mensual.

PRONTO explora la posibilidad de la administración a demanda PRN (pro re nata) (o tratar y observar) tras la fase de carga (Rosenfeld PJ, 2006), (Lalwani GA, 2009), con la cual también se obtiene una mejoría de la AV.

Otros estudios como EXCITE (Schmidt-Erfurth U, 2011), CATT, SECURE (Silva R, 2013) y HARBOR (Busbee BG, 2013) han evaluado pautas más laxas de tratamiento con ranibizumab, observándose que los mejores resultados se obtienen bien en la forma mensual, bien con revisiones mensuales estrictas con criterios de retratamiento agresivos.

En los estudios VIEW se demostró la no inferioridad del tratamiento con aflibercept bimenstral tras la fase de

## Introducción

carga, comparado con ranibizumab mensual, tanto a nivel anatómico como funcional.

Otra variedad introducida de forma más reciente y cada vez más usada es tratar y extender. En ella, tras alcanzar la no actividad de la NV mediante inyecciones mensuales, se van alargando los intervalos entre inyecciones de 2 en 2 semanas. Si en algún momento se detecta actividad, los intervalos se recortarán en 2 semanas (Gupta OP, 2010). La terapia se ha demostrado eficaz tras tres años de tratamiento (Rayess N, 2015).

El tratamiento intravítreo con a-VEGF conlleva un riesgo tanto a nivel local como sistémico. La tasa de efectos adversos serios es baja. Numerosos ensayos clínicos no han encontrado diferencias significativas definitivas respecto a los efectos adversos entre los distintos fármacos (Heier JS, 2012), (Martin DF, 2012), (Chakravarthy U, 2013), (Kodjikian L, 2013).

Los efectos sistémicos consisten en eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, hipertensión, sangrado, desórdenes gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y teratogenia. Según los resultados observados en los estudios CATT e IVAN, parece que estos efectos adversos aumentan cuando las pautas seguidas son no mensuales.

En cuanto a los efectos adversos a nivel local se encuentran: endoftalmitis, uveítis, aumento de la presión intraocular, catarata, desprendimiento de retina, hemorragias y roturas del EPR. Muchos de estos efectos adversos se encuentran relacionados con el acto de la inyección más que con el tipo de fármaco administrado.

La endoftalmitis, aunque rara, es uno de los efectos adversos más graves. Los estafilococos son los gérmenes más frecuentemente aislados, pero también se han encontrado en una amplia proporción estreptococos,

## Introducción

sugiriendo contaminación del campo quirúrgico por partículas de aerosol (McCannel CA, 2011).

El desprendimiento de retina es de tipo regmatógeno, y se cree debido, bien a tracción vítrea, bien al traumatismo con la aguja sobre la retina (Meyer CH, 2011).

Las roturas del EPR ocurren de forma preferente en DEP con un componente fibrovascular parcial, desgarrándose a nivel de la parte serosa (Gass JD, 1984). La altura del DEP se ha correlacionado de forma directa con el riesgo de rotura (Leitritz M, 2008). Esta complicación supone una pérdida brusca y severa en AV (Hoskin A, 1981), pero mantener un régimen a base de múltiples inyecciones durante el primer año tras la rotura parece asociarse a un mejor pronóstico (Heimes B, 2016).

### **1.2.3. Factores pronósticos tomográficos en la DMAE**

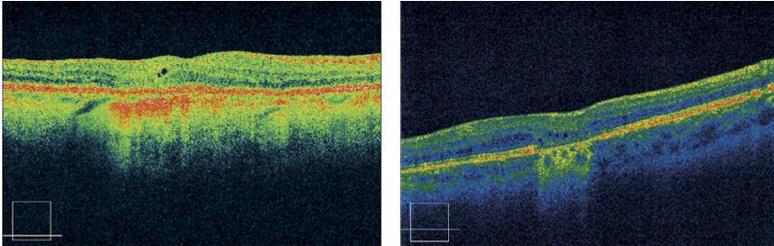
La OCT proporciona imágenes que suministran más información sobre la retina y la coroides (Mrejen S, 2013). La mejora en la calidad de las imágenes ha permitido obtener más información sobre las drusas (Spaide RF, 2010) y el EPR, así como la descripción de otros signos relevantes.

#### **1.2.3.1. Pseudoquistes**

Se trata de pequeños espacios quísticos ópticamente vacíos y que no presentan una pared que los conforme. Suelen estar localizados en la capa nuclear interna, aunque también se pueden encontrar a otros niveles como, por ejemplo, debajo de la MLI o en la capa nuclear externa, entre otras localizaciones. Según Cohen et al los pseudoquistes son un signo frecuente en pacientes con DMAE atrófica, mostrando una prevalencia estimada de un 27.2% (Cohen SY, 2010). Se cree que son consecuencia de la degeneración de las células de Müller. Por tanto, no

## Introducción

producen alteraciones del espesor retiniano ni son motivo de tratamiento.

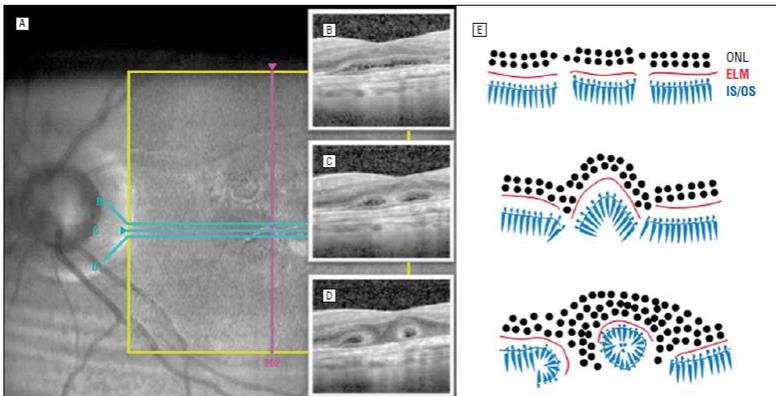


**Figura 29: Pseudoquistes.** En la figura de la izquierda se encuentran localizados en la capa nuclear externa mientras que en la imagen de la derecha lo hacen en la nuclear interna. Cohen SY, 2010.

### 1.2.3.2. Tubulación de la retina externa

Se trata de un proceso de neurodegeneración en el que están implicados los fotorreceptores, preferentemente sensibles a las longitudes de onda media y larga (Curcio CA, 1996) y las células de Müller. Este proceso lleva a la formación de estructuras circulares u ovaladas con una característica banda hiperreflectiva cuando se examinan mediante SD-OCT, mientras que su centro es hiporreflectivo. La banda hiperreflectiva está compuesta

por mitocondrias, segmentos internos de los fotorreceptores y MLE (Litts KM, 2015). La tubulación de la retina externa (del inglés, outer retinal tubulation, ORT) aparece en áreas en las que existe un daño de la retina externa asociado a un EPR dañado o ausente. Es frecuente en presencia de NV o de atrofia del EPR (Zweifel SA, 2009).

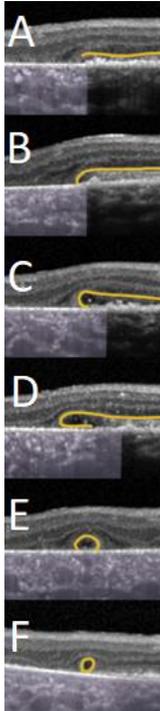


**Figura 30:** Tubulación de la retina externa (ORT). A: C-scan OCT. B-D: B-scan que muestran las distintas configuraciones de la ORT. E: Esquema que muestra el proceso de formación de la ORT, con disrupción de la capa de fotorreceptores (en la parte superior), invaginación de las células restantes y contacto entre los fotorreceptores más externos (imagen central), que lleva a la formación final de los túbulos (imagen inferior). ONL: capa nuclear externa. ELM: membrana limitante externa. IS/OS: segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Imagen tomada de Zweifel SA, 2009.

Recientemente, se ha descrito de forma más precisa la formación de esta estructura, en distintas etapas según

## Introducción

la forma de la MLE (Dolz-Marco R, 2017), como se puede comprobar en la siguiente imagen. No requiere tratamiento (Iaculli C, 2015).

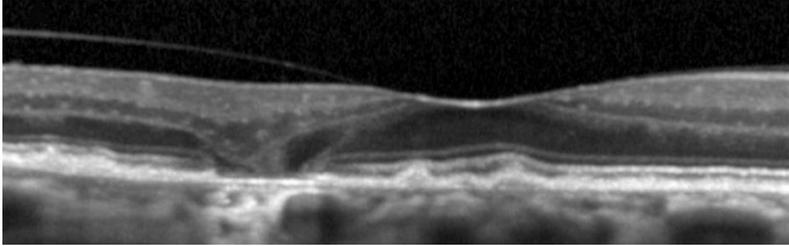


**Figura 31:** Tubulación de la retina externa (ORT). A: C- scan OCT. B-D: B-scan que muestran las distintas configuraciones de la ORT. E: Esquema que muestra el proceso de formación de la ORT, con disrupción de la capa de fotorreceptores (en la parte superior), invaginación de las células restantes y contacto entre los fotorreceptores más externos (imagen central), que lleva a la formación final de los túbulos (imagen inferior). ONL: capa nuclear externa. ELM: membrana limitante externa. IS/OS: segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Imagen tomada de Zweifel SA, 2009.

### 1.2.3.3. Pseudoswelling

Este signo no exudativo hace referencia a una estructura hiporreflectiva con forma de cuña cuya base se encuentra en la membrana de Bruch y su vértice hacia la capa plexiforme externa, en el espacio comprendido entre los límites de la atrofia de la retina externa y de la zona

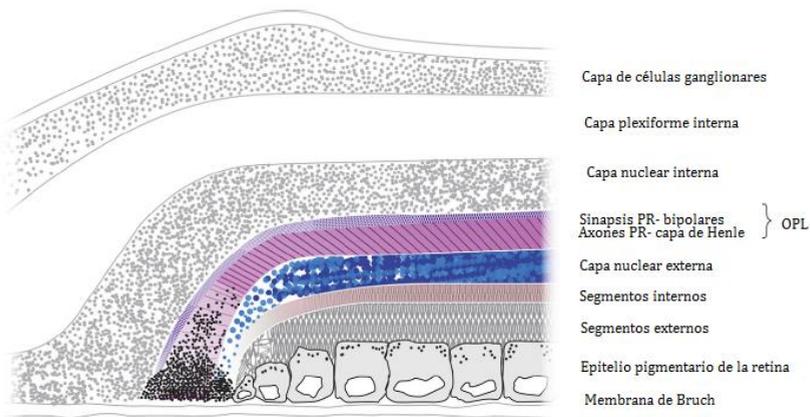
sana, y separado del EPR y de la capa nuclear externa por una línea hiperreflectiva.



**Figura 32:** Imagen tomográfica donde se observa atrofia macular y estructura en forma de ola con base en la membrana de Bruch y vértice hacia la plexiforme externa, en el límite entre retina atrófica y preservada. Imagen de Monés J, 2012.

Se ha estimado que este hallazgo está presente en el 72.9% de los casos de DMAE atrófica (Monés J, 2012) y puede deberse a un aumento del grosor de la capa de Henle, secundario a una inflamación de los axones de los fotorreceptores y/o de las células de Müller.

## Introducción

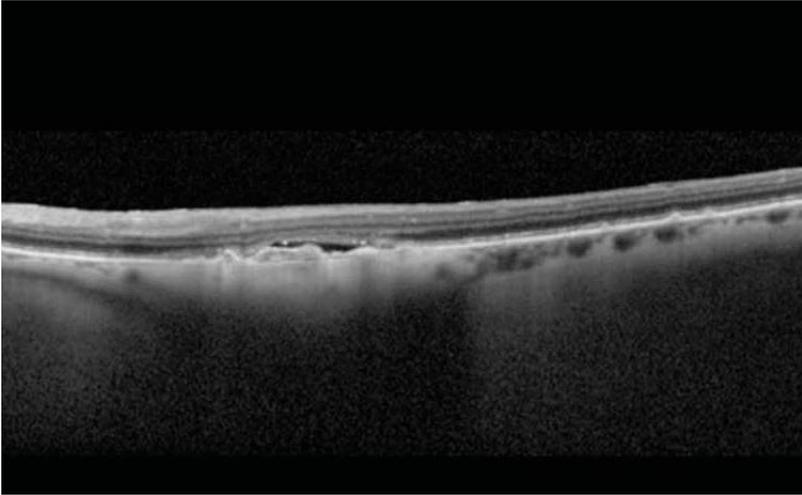


**Figura 33:** Esquema de la capa de fibras de Henle, sobre la que se conjetura es la responsable de la hiporreflectividad. Los fotorreceptores (PR) desaparecen en el borde de la atrofia del epitelio pigmentario. Existe una transición entre los PR sanos y los preapoptóticos. Los axones que conforman la capa de fibras de Henle correspondientes a los fotorreceptores muertos o dañados, serían esos que presentarían edema intra o interaxonal, dando lugar a la imagen de ola hiporreflectiva en la imagen de tomografía óptica computerizada. Imagen modificada de Monés J, 2012.

### 1.2.3.4. Subretinal cleft

Lo conforma un espacio hiporreflectivo que se localiza entre el EPR y la retina neurosensorial. Fung et al lo distinguen del FSR ya que toma una forma lenticular y más superficial sin elevación de la retina interna, posiblemente asociado a la falta de fotorreceptores (Fung

AT, 2014). Este signo ha sido descrito en casos de hipertrofia congénita del EPR y en nevus coroideos (Shields CL, 2014).



**Figura 34:** Subretinal cleft con atrofia de fotorreceptores en un nevus coroideo. Imagen tomada de Shields CL, 2014.

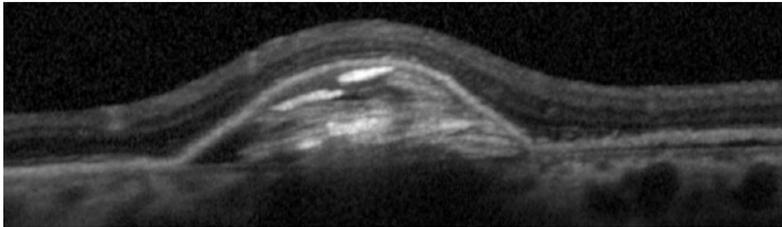
#### 1.2.3.5. Onion Sign

El onion sign o signo de la cebolla, denominado así por tratarse de una superposición de capas hiperreflectivas por debajo del EPR, se ha descrito en casos de DMAE neovascular (Mukkamala SK, 2012) y atrófica, en

## Introducción

este caso asociado a drusas blandas en regresión (Querques G, 2014).

En cuanto a la histología de estos depósitos (Pang CE, 2015), se trata de cristales de colesterol que han precipitado en un medio acuoso. Todos los casos analizados fueron en DMAE exudativa, no existiendo evidencias de que se trate de los mismos componentes en casos atróficos.



**Figura 35:** Imagen de tomografía óptica computerizada donde se visualizan las múltiples capas hiperreflectivas por debajo del epitelio pigmentario retiniano que conforman el onion sign. Imagen tomada de Pang CE, 2015.

### 1.2.3.6. Atrofia macular

Revisado previamente.

## 2. Objetivos e hipótesis de trabajo

### 2.1. Objetivos del estudio

El objetivo principal de este estudio fue analizar la prevalencia de signos tomográficos no exudativos en una serie de pacientes con DMAE neovascular. Los signos analizados incluyeron: el onion sign, el pseudoswelling, la tubulación de la retina externa, los pseudoquistes, los subretinal clefts y la atrofia macular.

Los objetivos secundarios fueron:

1. Establecer la relación entre cada uno de los signos y la AV, con la intención de determinar un pronóstico funcional.
2. Comprobar si los citados signos presentaban una asociación más frecuente con alguno de los tipos de NV (1, 2, 3, polipoidea o mixta).

## Objetivos e hipótesis de trabajo

3. Averiguar la prevalencia de los signos estudiados en función de la edad y el sexo de los pacientes.
4. Cotejar el vínculo existente entre el tipo de NV, la AV y el número de inyecciones requerido durante el seguimiento.

### **2.2. Hipótesis de trabajo**

La OCT nos ha permitido descubrir la presencia de varios signos que acontecen en la DMAE, además de los ya más conocidos como la atrofia macular y la NV, como son la ORT o los pseudoquistes. La existencia de estos signos no necesariamente supone que el paciente requiera un tratamiento. De ello deriva la necesidad de definirlos y observar su comportamiento.

Se sabe que algunos como la ORT se forman cuando existe una gran pérdida de fotorreceptores (Litts KM, 2015), lo que va ligado a una mala AV.

La correlación con la AV es clave para valorar el pronóstico que presentan estos signos.

Se pretende determinar así cuál es la prevalencia de estos signos y qué relación tienen con la AV, pudiendo tener así mayor información para asesorar al paciente sobre la patología que presenta, las opciones de tratamiento y el pronóstico visual.

El tipo de neovascularización influye per se en el pronóstico visual que tienen los pacientes (Freund KB, 2010), por lo cual se pretende comprobar si la presencia de unos u otros signos se asocia de forma clara a alguno de los distintos tipos de membrana neovascular que existe, y ver cómo resulta afecta la AV.

Dado que la DMAE es una enfermedad definida en personas mayores de 50 años, pretendo verificar si los signos son más frecuentes en pacientes de edad más avanzada o son independientes de ésta. Además, ya que es

## Objetivos e hipótesis de trabajo

más prevalente en mujeres (Klein R, 2007), valoraremos si los signos son independientes o no del sexo.

### 3. Metodología

El estudio expuesto se realizó tras la aprobación por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (Documento adjunto en anexo I).

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional, de pacientes naïve (sin tratamiento previo) diagnosticados de DMAE que realizaban su seguimiento en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia a partir del año 2012. Parte de la documentación se extrajo de la observación directa de las imágenes de OCT, mientras que el resto de los datos fueron obtenidos de la Historia Clínica informatizada mediante el programa Orion Clinic® (Everis Health, Valencia, España).

A su vez, es un estudio longitudinal, con evaluación de las características en los tiempos 0 (visita inicial), 4 meses, 1 año, año y medio y a los 2 y 3 años de seguimiento. El tiempo total de seguimiento es distinto en función de los

## Metodología

pacientes (media de 24 meses). Se valoró la AV, CST (central subfield thickness o espesor central de la retina), volumen macular, existencia de actividad de la NV (presencia de FSR o de EMQ y densidad del fluido), así como la aparición o no de los distintos signos objeto de estudio: pseudoquistes; ORT, su número y su diámetro; onion sign y área del DEP donde está incluido; pseudoswelling y su relación respecto a la atrofia macular; atrofia macular y sus dimensiones; y finalmente los subretinal clefts.

Se evaluaron también: la edad, el sexo, el ojo afecto, el tipo de NV (1, 2, 3, polipoidea o mixta), la localización de la NV (subfoveal, yuxtafoveal, extrafoveal o yuxtapapilar), el tipo de drusas coexistentes (blandas, calcificadas, cuticulares y/o pseudodrusas reticulares), la presencia de rotura del epitelio pigmentario de la retina y, en caso de existir atrofia, si ésta era intermedia o avanzada.

### **3.1. Pacientes**

#### **3.1.1. Criterios de inclusión**

Pacientes naïve diagnosticados de DMAE exudativa, a partir de diciembre del 2012, para evaluar la imagen tomográfica mediante la OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), y que presentaban, al menos, 4 meses de seguimiento.

#### **3.1.2. Criterios de exclusión**

Se excluyó a todo paciente que ya había recibido tratamiento previo para la DMAE exudativa.

También fueron criterios de exclusión la presencia de patología asociada que pudiera suponer pérdida de AV, a excepción de la catarata evolutiva, así como otras causas de NV distintas a la DMAE, como pueden ser miopía magna, coroidopatía central serosa, uveítis o estrías angioides. También se excluyeron pacientes con edema macular secundario a otras patologías como edema macular diabético o edema macular pseudofáquico.

### 3.2. Evaluación oftalmológica

En cada visita de estudio se realizó la medida de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), con escala decimal mediante optotipo de Snellen a 6 metros de distancia y SD-OCT con follow-up (seguimiento) activo.

El análisis estadístico de la AV, sin embargo, se realizó mediante la escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución (logMAR), teniendo en cuenta que:

$$AV \log MAR = \log \frac{1}{AV \text{ decimal}}$$

### 3.3. Análisis estadístico

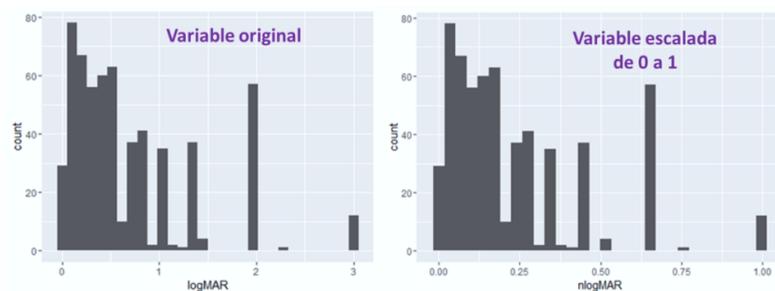
Los análisis se han realizado mediante el software estadístico R (versión 3.3.2) y el paquete glmmADMB (versión 0.8.3.3).

En el descriptivo numérico de las variables que conforman la base de datos se representan la media, la desviación estándar (DS), la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) para las variables cuantitativas. Las

frecuencias absolutas y relativas se calcularon para las variables categóricas.

Se ha considerado un p-valor estadísticamente significativo cuando era inferior al nivel de significación 0.05.

Para el análisis inferencial, se recurrió a un modelo de regresión beta. Puesto que la regresión beta utiliza valores en el intervalo de 0 a 1, y la AV en escala logMAR toma valores de entre -0.30 a 3, su uso no sería adecuado. Por este motivo, se ha reescalado la variable, de tal forma que queda con la misma distribución, pero en valores que van de 0 a 1, como puede apreciarse en la imagen.



**Figura 36:** Cambio de escala que mantiene la misma distribución de los datos.

## Metodología

Además, al tratarse de un estudio longitudinal, se dispone de medidas repetidas para las distintas variables, lo que requiere una regresión beta mixta.

Por otro lado, ha sido empleado también un análisis bayesiano para comprobar la relación entre los distintos signos estudiados con el tipo de NV, la edad o el sexo. Se procedió con este método debido a la  $n$  limitada, por lo que un examen frecuentista no podía ser realizado. Puesto que el enfoque bayesiano no da p-valores, se ha contado con intervalos de confianza del 95%.

## 4. Resultados y desarrollo argumental

### 4.1. Análisis descriptivo

Tras la revisión sistemática de las historias clínicas y de las imágenes de OCT, se incluyeron en el estudio 174 ojos de 156 pacientes. De ellos, 74 eran hombres (47.44%) y 82 mujeres (52.56%).

La edad media fue de 79.9 años con una DS de 6.33 años y una mediana de 80.89, con un rango desde los 51.63 a los 98.79 años.

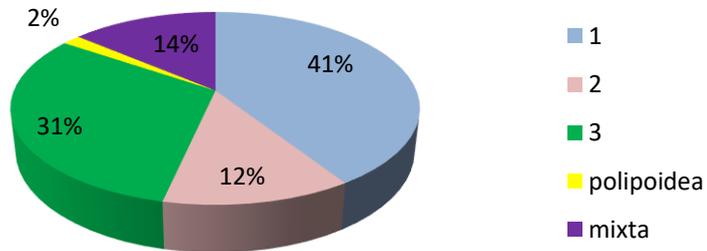
El ojo afecto era el derecho en 79 pacientes (45.4%), mientras que lo fue el izquierdo en 95 casos (54.6%).

La localización más frecuente de la NV fue la subfoveal, presente en 82 casos (47.1%), seguida de la yuxtafoveal en 78 (44.8%) y de la extrafoveal en otros 14 (8%) pacientes.

En cuanto al tipo de NV, la NV tipo 1 fue la más frecuentemente hallada, seguida de la tipo 3, mixta y por

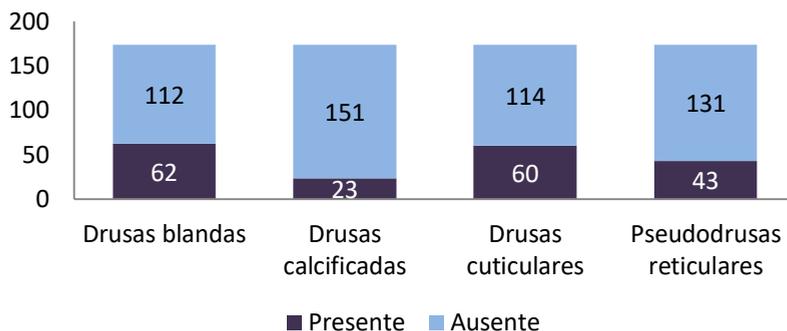
## Resultados y desarrollo argumental

último la polipoidea. Se pueden ver las distintas frecuencias en el gráfico adjunto:



**Figura 37:** Gráfico que expresa los distintos porcentajes de los subtipos de NV.

En cuanto al tipo de drusas que se observaron, las drusas calcificadas fueron las menos frecuentes mientras que las blandas fueron las más frecuentes. Se expresan a continuación los resultados:



**Figura 38:** Muestra el distinto número de pacientes (eje de coordenadas) que manifiestan cada tipo de drusas (eje de abscisas).

En 7 casos (4%), se pudo observar una rotura del EPR.

En cuanto a los signos tomográficos objeto de estudio, en la tabla 1 se muestran los datos analizados, donde vemos el número de pacientes que presentaba cada signo y su porcentaje respecto al número de pacientes que hay en cada tiempo de seguimiento. Los datos se corresponden con la visita basal (t0), a los 4 meses (4m), al año (12m), año y medio (18m) y a los dos años (24m). No se muestran los resultados a más largo plazo por falta de muestra en seguimientos mayores.

## Resultados y desarrollo argumental

Variable	t0	4m	12m	18m	24m
<b>Pseudoquistes</b>	9 (5.2%)	32 (18.4%)	40 (32.8%)	30 (38.5%)	17 (38.6%)
<b>ORT</b>	15 (8.6%)	30 (17.2%)	33 (27%)	27 (34.6%)	18 (40.9%)
<b>Onion sign</b>	10 (5.7%)	16 (9.2%)	13 (10.7%)	6 (7.7%)	4 (9.1%)
<b>P-sweelling</b>	13 (7.5%)	26 (14.9%)	27 (22.1%)	19 (24.4%)	7 (15.9%)
<b>Subretinal cleft</b>	2 (1.1%)	4 (2.3%)	8 (6.6%)	4 (5.1%)	5 (11.4%)
<b>Atrofia</b>	22 (12.6%)	42 (24.1%)	38 (31.4%)	28 (35.9%)	11 (25%)

**Tabla 1:** Frecuencia de los distintos signos objeto de estudio en los distintos intervalos de seguimiento.

La presencia de pseudoquistes y ORT va en aumento a lo largo del seguimiento. El onion sign comienza con una frecuencia ascendente hasta los 12m. Posteriormente desciende a los 18m y vuelve a incrementarse a los 24m. En cuanto al pseudoswelling, mantiene un incremento

Laura Monje Fernández

hasta los 18m y, finalmente, desciende en la última visita. Los subretinal clefts es el signo más raro, presentándose en el 1.1% en la primera visita, con aumento relativo y progresivo de su frecuencia. Finalmente, la atrofia macular, presente en el 12.6% de los ojos inicialmente, dobla su porcentaje (24.1%) a los 4m. Ascende al 31.8% al año y al 35.9% a los 18m. Al concluir, se encuentra en el 25% a los dos años.

Otras características de los signos fueron evaluadas a lo largo del seguimiento, como el número de áreas de ORT en el corte central, siendo la frecuencia la que se expone en la Tabla 2.

## Resultados y desarrollo argumental

nº	t0	t4	t12	t18	t24
0	159(91.4%)	146(83.9%)	89(73%)	51(65.4%)	26(59.1%)
1	3(1.7%)	5(2.9%)	9(7.4%)	8(10.3%)	1(2.3%)
2	6(3.4%)	12(6.9%)	7(5.7%)	5(6.4%)	4(9.1%)
3	1(0.6%)	4(2.3%)	6(4.9%)	7(9%)	7(15.9%)
4	3(1.7%)	3(1.7%)	7(5.7%)	4(5.1%)	4(9.1%)
5	1(0.6%)	3(1.7%)	2(1.6%)	1(1.3%)	1(2.3%)
6	0	0	0	1(1.3%)	0
7	0	0	1(0.8%)	1(1.3%)	0
8	0	0	0	0	0
9	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	0
10	0	1(0.6%)	0	0	1(2.3%)

**Tabla 2:** Frecuencia de ORT (número ORT) a lo largo del seguimiento.

Se observa como un 91.4% no presentaban ORT al inicio. Con el seguimiento, un mayor porcentaje de los casos la presentaban, generalmente en número de 1 o 2. El máximo número de áreas de ORT contabilizadas fue de 10.

Se midieron también: el diámetro mayor de las áreas de ORT en el corte central, y las áreas del onion sign y de la

Laura Monje Fernández  
atrofia macular sobre la imagen de infrarrojo. Las áreas de  
ORT de la fase inicial parecen tender a ser mayores, con  
una media de 282  $\mu\text{m}$ . El área del onion sign de mayor  
tamaño se encontró al año y medio de seguimiento, con  
una media de 0.7 $\mu\text{m}^2$ . En cuanto a la media de la medida  
del área de atrofia, fue mayor en el mes 18 del seguimiento,  
siendo de 6.27 $\mu\text{m}^2$ . Podemos observar estos datos en la  
tabla 3, donde figuran:

- la media y DS: datos de las filas superiores.  
Aparece la media primero y entre paréntesis  
la DS.
- además de mediana y rango intercuartílico:  
aparecerán en las filas inferiores, en primer  
orden la mediana y entre paréntesis los  
cuartiles 1º y 3º.

## Resultados y desarrollo argumental

Variable	t0	t4	t12	t18	t24
<b>Diámetro</b>	282	151.14	190.15	178.52	179.5
<b>ORT(<math>\mu</math>)</b>	(282,97)	(174,34)	(197,66)	(180,32)	(132,13)
	165	100	95	80	139.5
	(94.5,391)	(77,121)	(80,190)	(76.5,263)	(83.5,225.5)
<b>Área</b>	0.42	0.54	0.59	0.7	0.49
<b>onion</b>	(0.93)	(0.89)	(0.9)	(0.64)	(0.43)
<b>sign (<math>\mu^2</math>)</b>	0.1	0.16	0.17	0.58	0.43
	(0.05,0.23)	(0.1,0.47)	(0.12,0.95)	(0.13,1.28)	(0.13,0.78)
<b>Área</b>	5.27	4.26	4.84	6.27	5.75
<b>Atrofia</b>	(5.48)	(5.43)	(5.95)	(6.59)	(5.98)
<b>(<math>\mu^2</math>)</b>	2.4	1.89	2.56	4.08	4.16
	(1.07,8.62)	(0.52,5.13)	(0.58,6.28)	(1.01,8.73)	(2.19,7.54)

**Tabla 3: Medidas sobre los signos tomográficos.**

En 10 de los 22 casos que presentaban atrofia macular, ésta era avanzada, lo que supone un 13.51% sobre el total de ojos del estudio y un 45.45% de los casos con atrofia macular.

En cuanto al resto de variables estudiadas, y siguiendo la dinámica de la tabla 3, en la tabla 4, se analiza:

Variable	t0	t4	t12	t18	t24
<b>AV</b>	0.74	0.66	0.63	0.71	0.71
<b>(logMAR)</b>	(0.63, 0.5)	(0.62)	(0.65)	(0.75)	(0.77)
	(0.3,1)	0.45	0.4	0.4	0.5
		(0.2,1)	(0.2,0.8)	(0.2,1)	(0.2,0.8)
<b>CST</b>	420.06	337.36	321.93	337.71	367.57
	(161.62)	(129.21)	(117.88)	(123.94)	(135.49)
	387.5	294	285.5	297.5	330
	(301.25,	(257,	(244.7,	(253,	(256.25,
	508)	379.25)	359.25)	389.75)	441.25)
<b>Volumen macular</b>	9.22	8.23	7.94	7.87	8.25
	(1.97)	(1.62)	(1.55)	(1.44)	(1.76)
	8.88	8.15	7.96	7.92	8.13
	(8.18,	(7.53,	(7.34,	(7.22,	(7.57,
	9.79)	8.91)	8.54)	8.52)	8.68)
<b>Nº inyección</b>	0	2.75	5.82	7.49	9.3
		(1.03)	(2.79)	(4.16)	(5.48)
		3	6	8	9
		(2,4)	(3.25,8)	(4,10)	(4,13)

**Tabla 4: Resumen de datos.**

La media resultante de la MAVC en la visita inicial era de 0.74 (logMAR), mejorando ligeramente en los tiempos 4 y 12, con 0.66 y 0.63. Posteriormente, volvía a empeorar,

## Resultados y desarrollo argumental

encontrándose en 0.71 a los 18m y 24m. Tanto el CST como el volumen macular seguían una curva paralela a la AV a lo largo del tiempo.

Se analizaron también en las imágenes de OCT: la presencia de actividad de la NV, si había FSR o EMQ, y la densidad del fluido (alta, baja o media) (Tabla 5). Vemos que el porcentaje de ojos con NV activa fue menor en cada visita. La presencia de FSR era mayor a la de EMQ, y ambos fueron descendiendo en etapas iniciales para volver a aumentar a los 18 y 24m. La densidad de fluido más hallada era la baja en todas las etapas del seguimiento, aunque destaca un porcentaje importante de fluido de alta densidad a los 0 y 4m.

Variable	t0	t4	t12	t18	t24
<b>Actividad</b>	165 (94.8%)	96 (55.2%)	56 (45.9%)	35 (44.9%)	21 (47.7%)
<b>FSR</b>	132 (75.9%)	70 (40.2%)	42 (34.4%)	22 (28.2%)	14 (31.8%)
<b>EMQ</b>	85 (48.9%)	42 (24.1%)	22 (18%)	21 (26.9%)	10 (22.7%)
<b>Alta d</b>	51 (31.3%)	20 (20.6%)	2 (3.6%)	2 (5.7%)	2 (10%)
<b>Baja d</b>	108 (66.3%)	74 (76.3%)	48 (85.7%)	32 (91.4%)	18 (90%)
<b>D media</b>	4 (2.5%)	3 (3.1%)	6 (10.7%)	1 (2.9%)	0

**Tabla 5:** Resumen de datos descriptivos sobre el fluido. D: densidad.

## 4.2. Estadística inferencial

Se presentan los resultados que relacionan las variables con la agudeza visual (logMAR). Se procedió con una regresión lineal de tipo beta, en la cual se compara cada uno de los niveles de la variable con un nivel base, cuya medida resulta en la fila denominada media general; dentro de esta medida, se tomó la NV tipo 1 ya que este tipo

## Resultados y desarrollo argumental

de NV tenía el logMAR más bajo (mayor AV), así que cada p-valor de los otros tipos están diciéndonos si ese tipo de NV es distinto de la tipo 1 (Tabla 6). La DS de la media general es de 0.721.

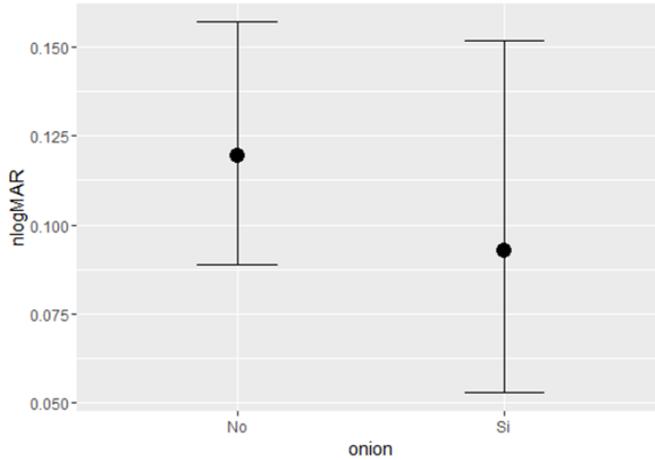
Variable	Error estándar	Efecto estimado	<95%	>95%	p-valor
<b>Media general</b>	0.739	0.074	0.017	0.314	
<b>Onion sign</b>	0.227	0.774	0.495	1.210	0.26
<b>ORT</b>	0.140	2.396	1.821	3.153	<0.001
<b>Pseudoquistes</b>	0.127	1.043	0.812	1.339	0.74
<b>Pseudoswelling</b>	0.192	1.017	0.698	1.482	0.93
<b>Subretinal cleft</b>	0.233	0.659	0.417	1.041	0.07
<b>Atrofia</b>	0.167	0.688	0.496	0.956	0.02
<b>NV-2</b>	0.224	1.891	1.218	2.936	0.004
<b>NV-3</b>	0.170	2.108	1.510	2.944	<0.001
<b>Polipoidea</b>	0.528	1.529	0.543	4.307	0.42
<b>NV mixta</b>	0.182	2.762	1.933	3.947	<0.001
<b>Actividad NV</b>	0.097	1.369	1.131	1.656	0.001
<b>Edad</b>	0.009	1.010	0.991	1.028	0.28
<b>Mujer</b>	0.147	0.894	0.670	1.193	0.45
<b>Tiempo</b>	0.011	1.052	1.030	1.074	<0.001

<b>Pseudoquistes:</b>	0.271	2.179	1.280	3.708	0.004
<b>Pseudoswelling</b>					

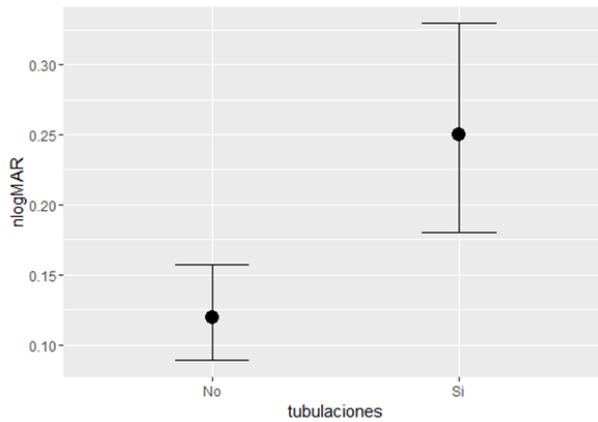
**Tabla 6: Resultados de la regresión lineal beta.**

A continuación, se grafican las distintas variables en relación a la AV, acorde a los resultados de la tabla 6. Como vemos, no hay relación, o ésta no es estadísticamente significativa, entre la AV y el onion sign, la edad, el sexo, los subretinal clefts, los pseudoquistes, el pseudoswelling y la NV polipoidea. Por otro lado, se establece una relación estadística entre la AV y la ORT, la atrofia macular, el tiempo de evolución y la NV de tipo 1, 2, 3 y mixta. Se recuerda que el logMAR está reescalado de 0 a 1 para su interpretación.

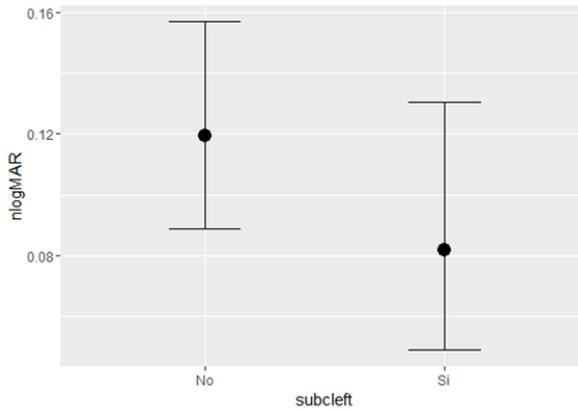
## Resultados y desarrollo argumental



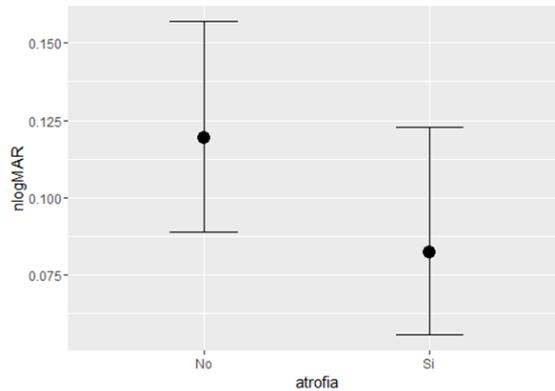
**Figura 39:** No se observa ninguna relación estadísticamente significativa entre el onion sign y la AV [0.495, 1.210],  $p=0.26$ .



**Figura 40:** La presencia de ORT se relaciona de forma estadísticamente significativa con un mayor logMAR, o, lo que es lo mismo, con una peor AV [1.821, 3.153],  $p<0.001$ .

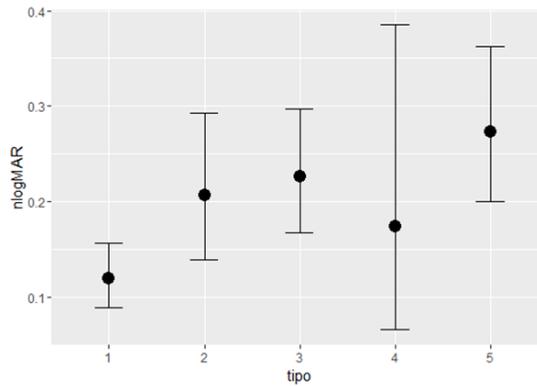


**Figura 41:** La presencia de subretinal cleft se asocia a un menor logMAR (mejor AV), aunque se trata de una relación que no es estadísticamente significativa [0.417, 1.041],  $p=0.07$ .

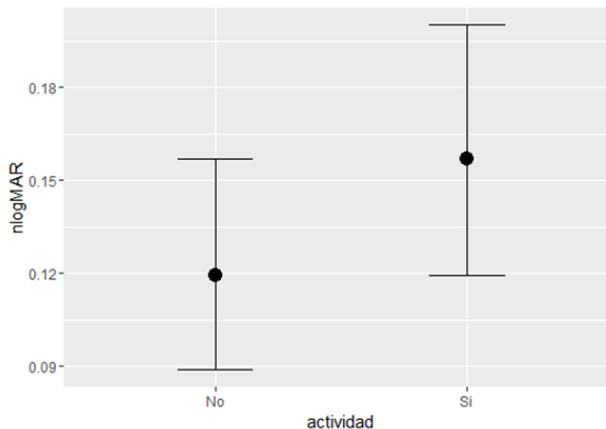


**Figura 42:** La relación de la atrofia macular en nuestro estudio se relacionó significativamente con una mejor AV [0.496, 0.956],  $p=0.02$ .

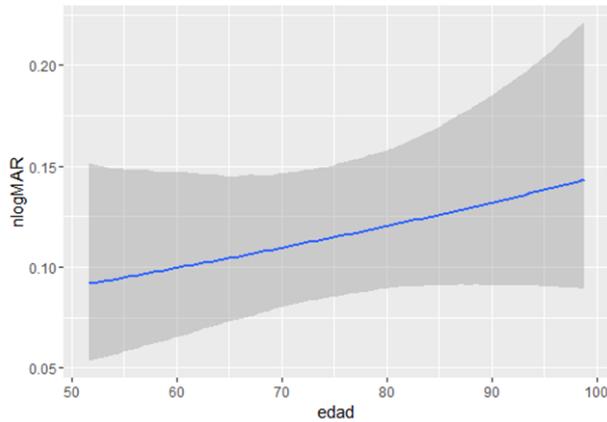
## Resultados y desarrollo argumental



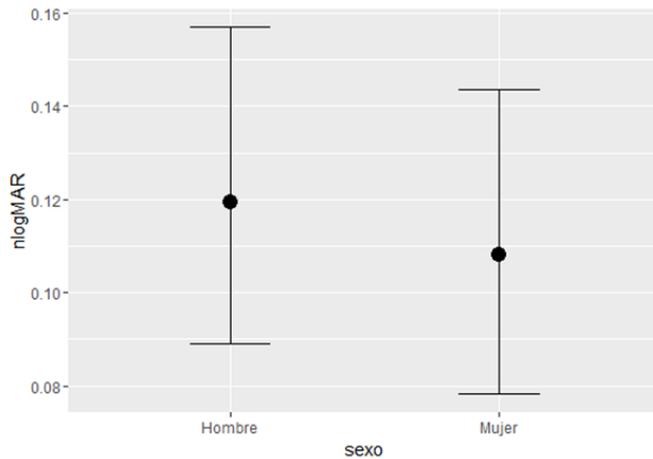
**Figura 43:** En cuanto al efecto del tipo de NV, vemos que es el tipo 1 la que se asocia a una mejor AV. Comparando el tipo 1 con el resto de tipos de NV, existe una relación con significación estadística entre los tipos 1 y 2 [1.218, 2.936],  $p=0.004$ . También está presente este tipo de relación entre la 1 y la 3 [1.510, 2.944],  $p<0.001$ . Igualmente sucede con la NV mixta (5) [1.933, 3.947],  $p<0.001$ . Tanto la NV tipo 2, tipo 3 y mixta, se asocian a una peor AV. No existe suficiente evidencia estadística sobre la presencia de diferencias entre la NV tipo 1 y la denominada en el gráfico como 4 que se corresponde con la polipoidea [0.543, 4.307],  $P=0.42$ .



**Figura 44:** El hecho de que la NV presente actividad se ha asociado con una peor AV significativa [1.131, 1.656],  $p=0.001$ .



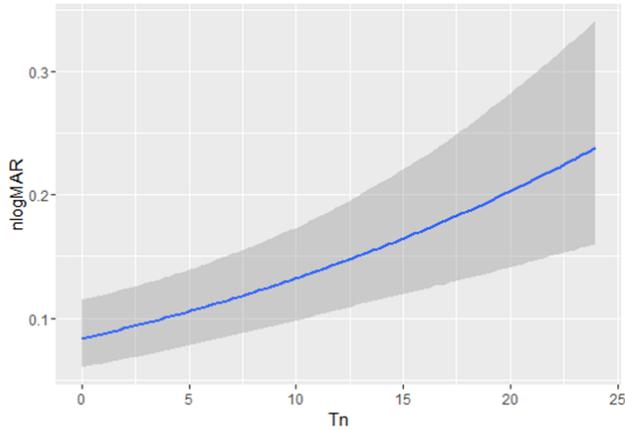
**Figura 45:** A pesar de observarse una tendencia al empeoramiento de AV con la edad, no se establece significación [0.99, 1.03],  $p=0.28$ .



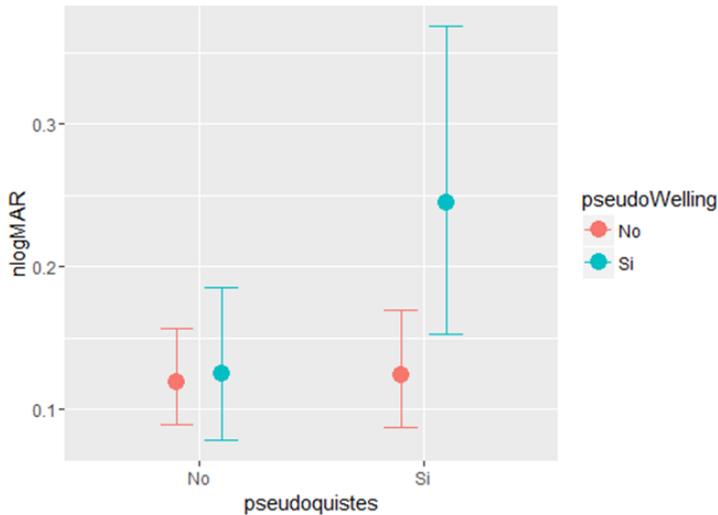
**Figura 46:** No se encontraron diferencias de la AV en función del sexo [0.67, 1.19],  $p=0.45$ .

Observamos también como el tiempo de evolución empeora significativamente la AV [1.03, 1.074],  $p<0.001$ .

## Resultados y desarrollo argumental



**Figura 47:** Empeoramiento de la AV según pasan los meses de seguimiento.



**Figura 48:** Muestra la interacción significativa entre los pseudoquistes y el pseudoswelling [1.28, 3.71],  $p=0.04$ . El efecto del pseudoswelling sobre la AV es dependiente de los pseudoquistes, de tal forma que si no están presentes estos últimos, la AV es mayor, independientemente de la presencia de pseudoswelling. En cambio, ante la presencia de pseudoquistes, si se añade pseudoswelling, la AV empeora.

No se encontraron relaciones entre el resto de signos.

En cuanto a cómo es la evolución de los signos a lo largo del tiempo, y la relación que presentan con otras variables, se obtienen los siguientes resultados, con los intervalos de confianza al 95%:

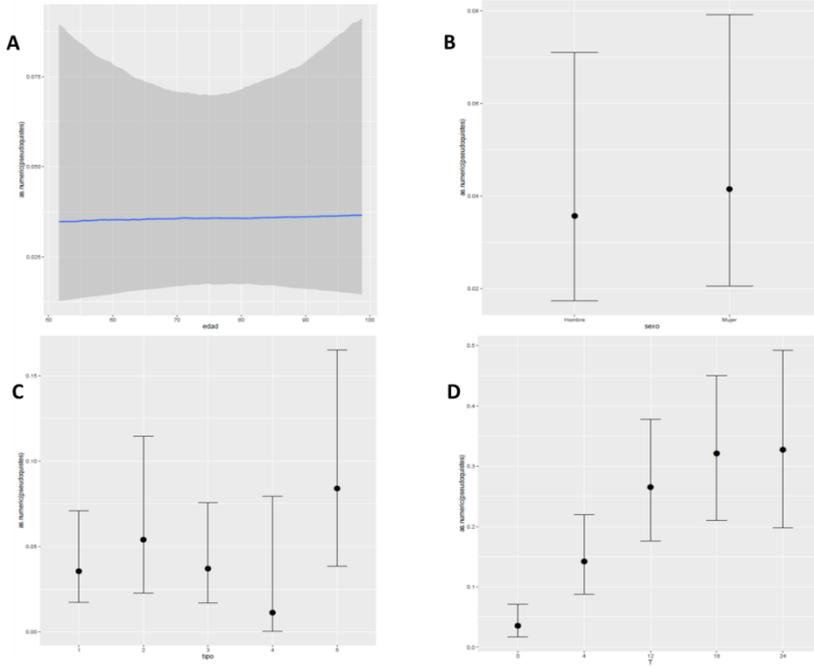
Variab	P- quiste	ORT	Onion sign	P- swelling	Subretinal cleft	Atrofia macular
<b>Edad</b>	-0.03, 0.03	-0.01, 0.06	0.04, 0.14	0.01, 0.08	-0.01, 0.11	0.04, 0.10
<b>Mujer</b>	-0.27, 0.58	-1.21, -0.25	0.51, 2.01	0.43, 1.44	-0.99, 0.81	-0.01, 0.83
<b>NV-2</b>	-0.27, 1.06	1.94, 3.31	-2.99, 0.39	1.33, 2.81	-2.82, 0.50	0.79, 2.06
<b>NV-3</b>	-0.51, 0.55	0.65, 1.90	-0.04, 1.45	0.47, 1.76	-3.02, -0.39	0.52, 1.55
<b>Polip</b>	-4.36, 0.76	-22.53, 0.24	-22.57, -0.03	-22.48, -0.35	-2.96, 2.48	-22.32, -0.93
<b>NV mixta</b>	0.30, 1.48	0.89, 2.25	-1.02, 1.00	-0.58, 1.10	-1.83, 0.62	-1.12, 0.34
<b>T4</b>	0.77, 2.24	0.22, 1.59	-0.26, 1.47	0.15, 1.63	-0.85, 2.72	0.33, 1.48
<b>T12</b>	1.54, 3.01	0.93, 2.29	0.00, 1.86	0.77, 2.24	0.54, 3.80	0.77, 2.02

## Resultados y desarrollo argumental

<b>T18</b>	1.77,	1.26,	-0.70,	0.94,	-0.04,	0.98,
	3.33	2.77	1.58	2.59	3.66	2.35
<b>T24</b>	1.72,	1.56,	-0.79,	0.12,	0.97,	0.26,
	3.45	3.27	1.84	2.20	4.56	1.96

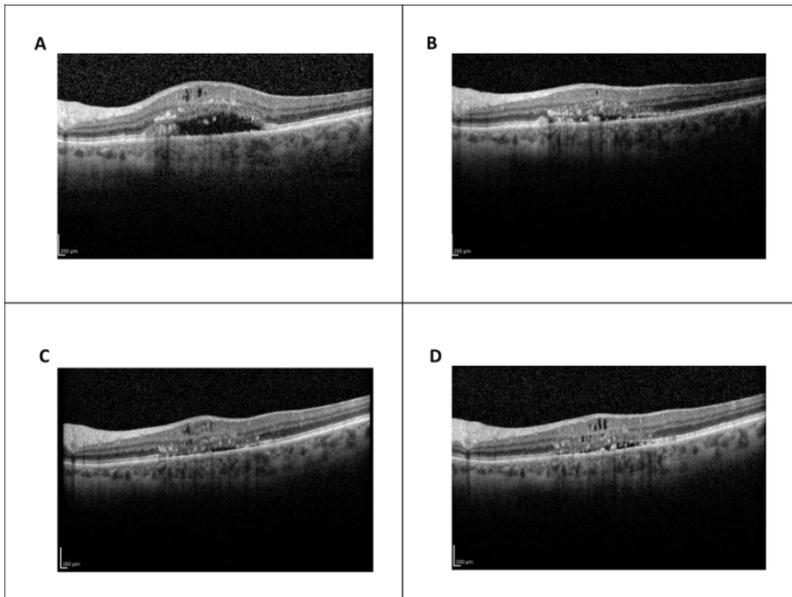
**Tabla 7:** Muestra las asociaciones entre las covariables (filas) y los signos (columnas). Comprobamos que los pseudoquistes y los subretinal clefts tienden a aumentar con el tiempo de evolución. La ORT además de incrementarse con el seguimiento, es más frecuente en las NV tipos 3 y mixta. El onion sign sigue una ligera tendencia positiva con la edad. La probabilidad de pseudoswelling aumenta tanto con la edad como con el tiempo de evolución de la patología. Por último, la atrofia macular, además de aumentar con la edad y el seguimiento, está más presente en los tipos de NV 2 y 3.

Se presentan a continuación los gráficos e imágenes de OCT en relación con la información proporcionada en la tabla 7. El tipo de NV polipoidea se representa como 4 en las gráficas y la mixta como 5.

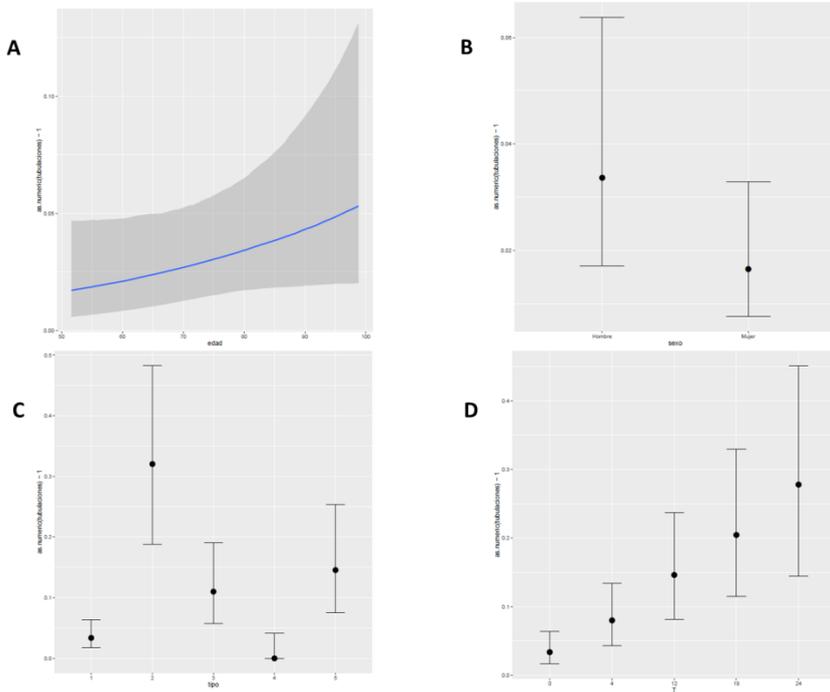


**Figura 49:** Pseudoquistes. En relación a la edad (A); sexo (B); tipo de NV (C); y al tiempo de evolución (D), donde su presentación es cada vez más frecuente.

## Resultados y desarrollo argumental

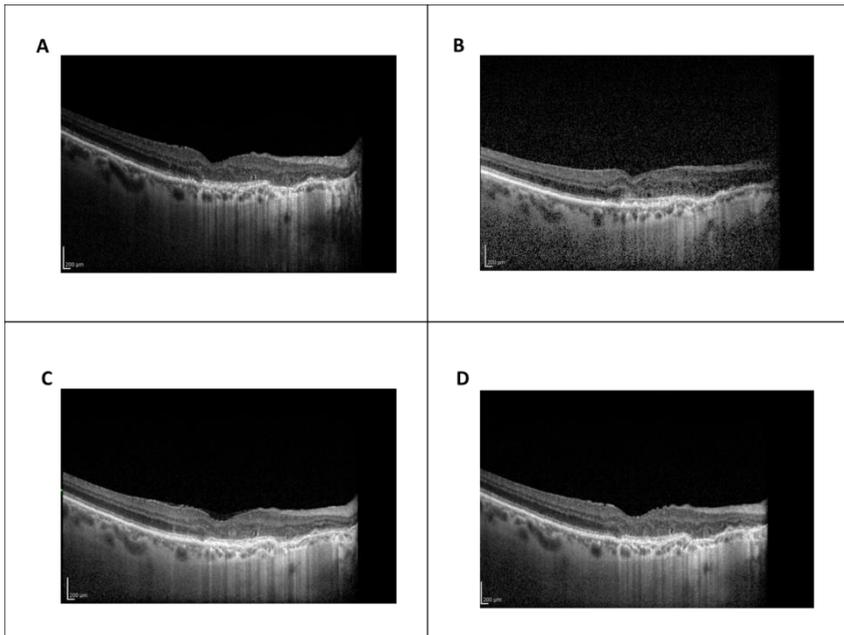


**Figura 50:** Evolución de los pseudoquistes en los tiempos 0 (A), 12 (B), 18 (C) y 24 (D) meses.

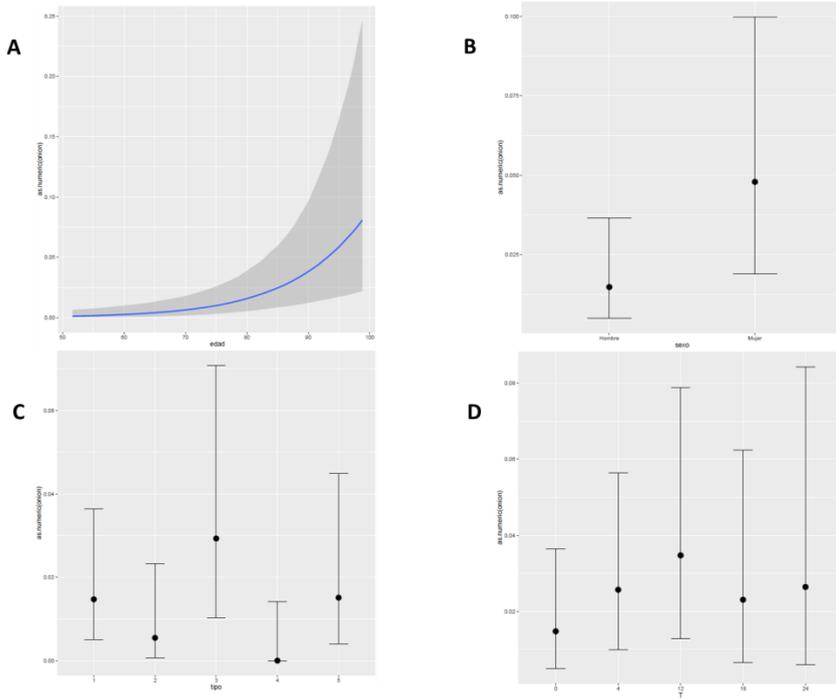


**Figura 51:** ORT. Se observa la relación con la edad (A); sexo (B); tipo de NV (C), siendo más frecuentes en las NV de tipo 3 y mixtas; y al tiempo de evolución (D), siendo cada vez más frecuentes.

## Resultados y desarrollo argumental

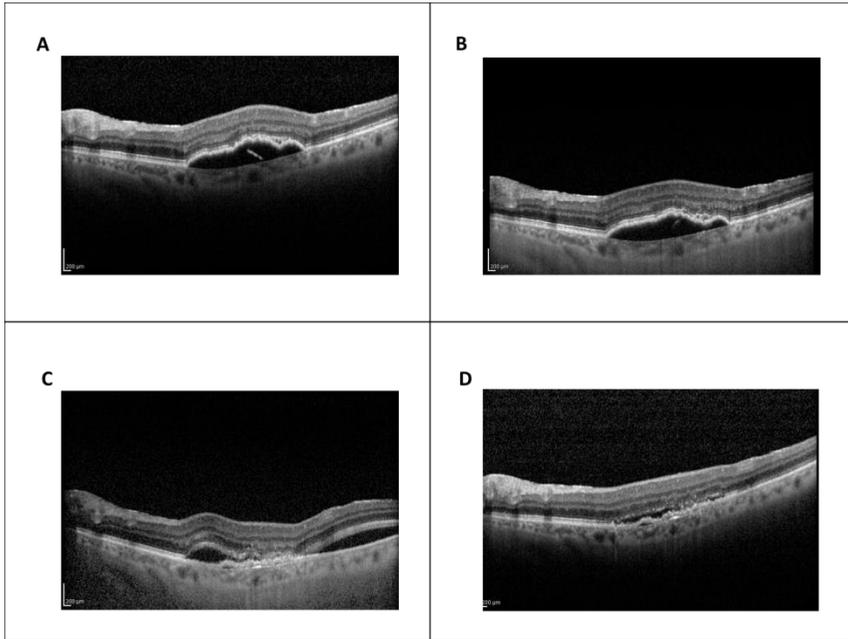


**Figura 52:** Evolución de las áreas de ORT en los tiempos 0 (A), 12 (B), 18 (C) y 24 (D) meses.

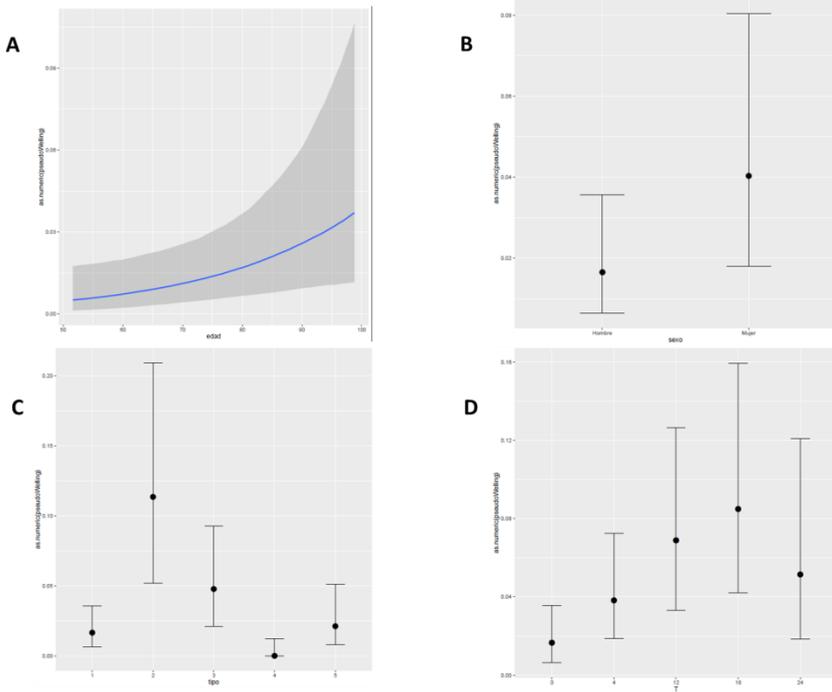


**Figura 53:** Onion sign. Véase la relación con la edad (A) y su aumento gradual; sexo (B); tipo de NV (C); y con el tiempo de evolución (D).

## Resultados y desarrollo argumental

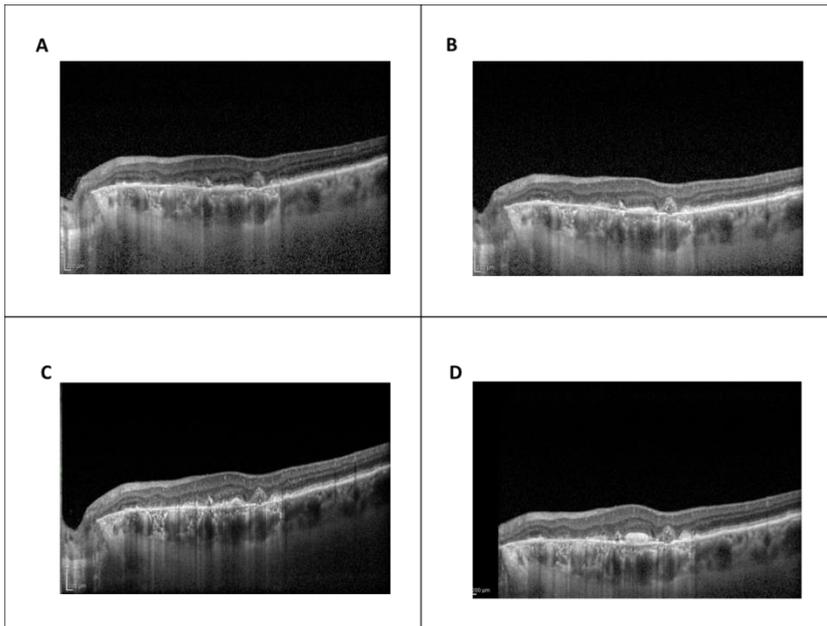


**Figura 54:** Evolución del onion sign. Tiempos 4 (A), 12 (B), 18 (C) y 24 (D) meses.

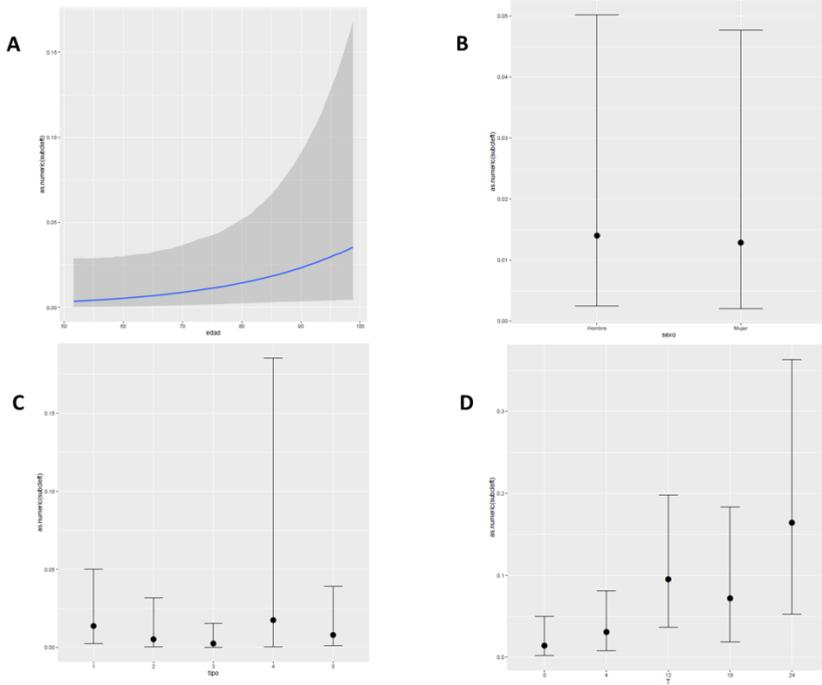


**Figura 55:** Pseudoswelling. Se muestra su aumento con la edad (A); y los resultados en función del sexo (B); del tipo de NV (C); y con el tiempo de evolución (D), existiendo un aumento del signo.

## Resultados y desarrollo argumental

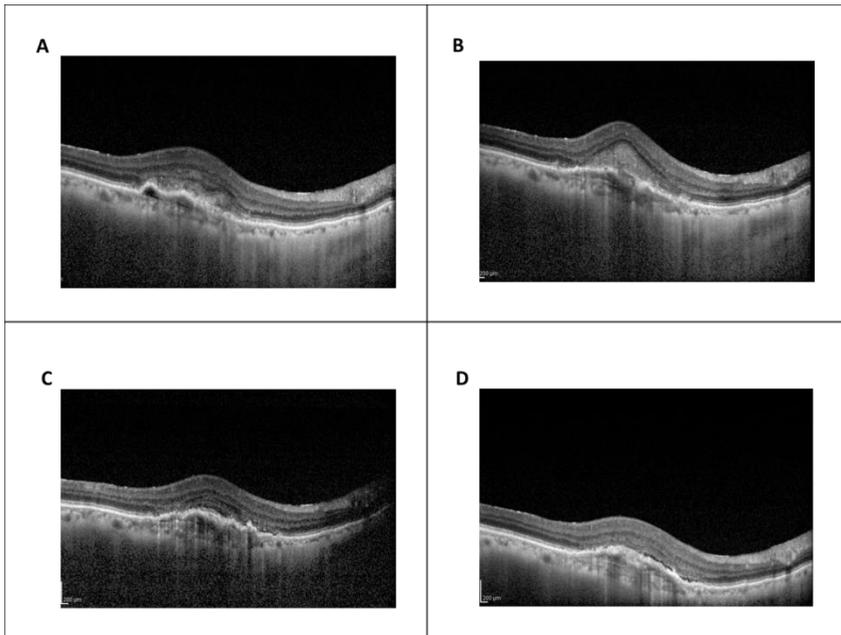


**Figura 56:** Pseudoswelling. Se observa la evolución en los tiempos 4 (A), 12 (B), 18 (C) y 24 (D) meses.

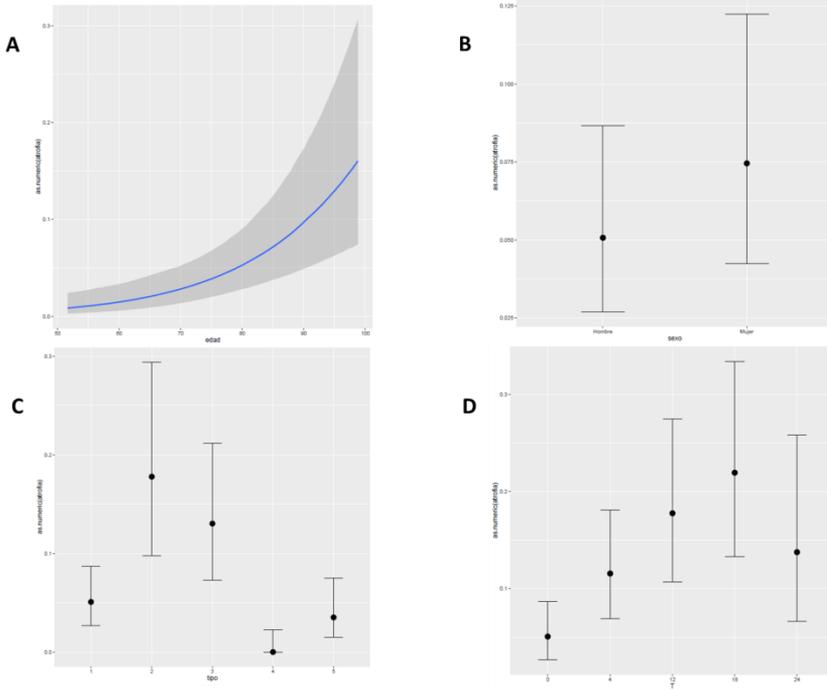


**Figura 57:** Se ve la relación del subretinal cleft con la edad (A); el sexo (B); el tipo de NV (C); y el aumento de la prevalencia con el tiempo de evolución (D).

## Resultados y desarrollo argumental

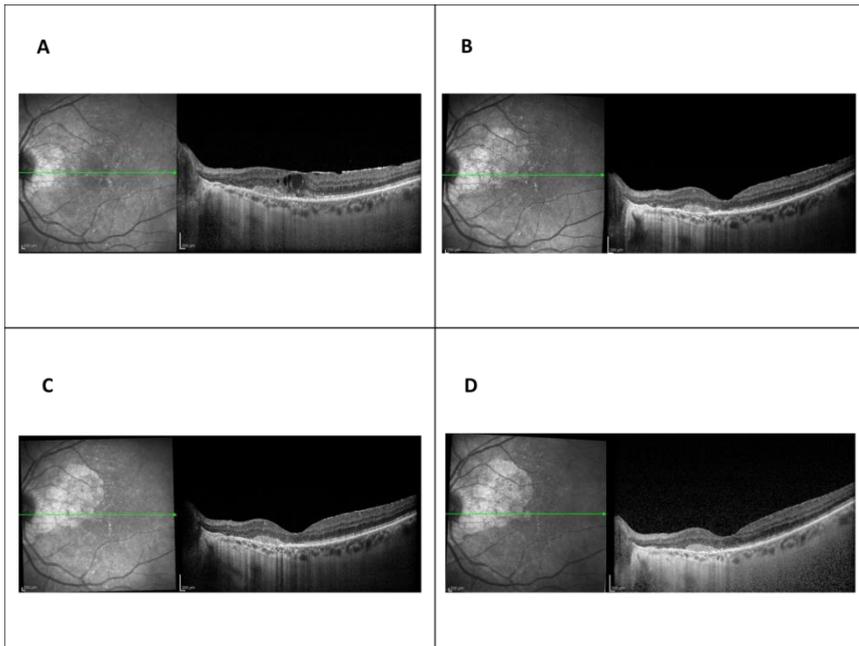


**Figura 58:** Subretinal clefts. Vemos los tiempos 0 (A), 4 (B), 12 (C) y 24 (D) meses.



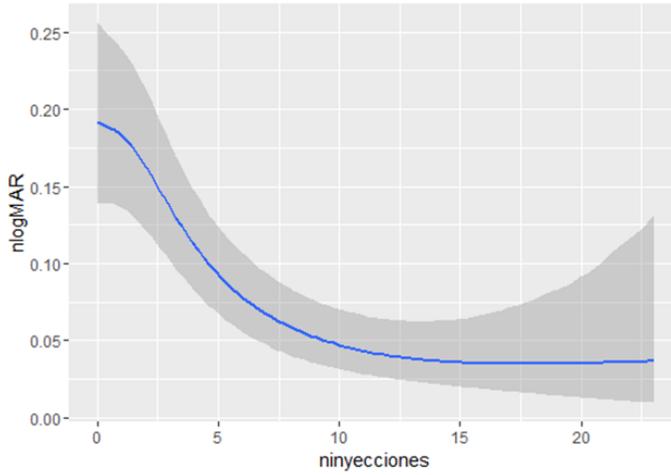
**Figura 59:** Atrofia macular. Se muestra como aumenta con la edad (A); la distribución respecto al sexo (B); la mayor frecuencia en relación con los tipos de NV 2 y 3 (C); y el aumento de la prevalencia con tiempo de evolución (D).

## Resultados y desarrollo argumental



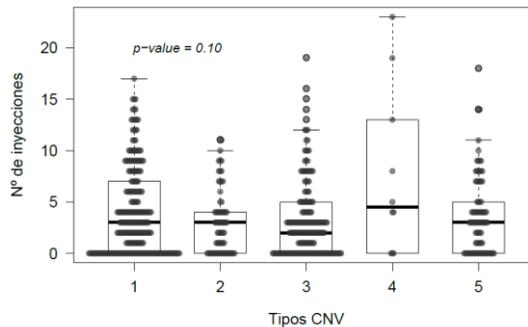
**Figura 60:** Atrofia macular. Se muestra la evolución a lo largo de los tiempos 0 (A), 12 (B), 18 (C) y 24 (D) meses.

En cuanto al número de inyecciones, la relación con la AV no es lineal, pero sí estadísticamente significativa.



**Figura 61:** Un menor número de inyecciones se relaciona con peor AV, mejorando rápidamente a medida que éstas se incrementan.

Por otro lado, se analizó el número de inyecciones en función del tipo de NV, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.10$ ) (gráfico 20).



**Figura 62:** No existen diferencias en el número de inyecciones en los distintos tipos de NV.

## 5. Discusión

La DMAE supone la principal causa de ceguera a partir de los 50 años en países desarrollados (Parier V, 2008).

La introducción y perfeccionamiento de la OCT ha marcado una trayectoria muy positiva en el porvenir de esta patología, al permitir un diagnóstico más exacto y precoz, así como un seguimiento más preciso. Ello ha contribuido a relegar a la AFG a un segundo plano. Surge así una nueva clasificación tomográfica, que nos permite ver el tipo de NV sin necesidad de la administración de un contraste intravenoso, con los beneficios que ello supone.

Observamos que en cuanto a los tipos de NV mediante OCT, hemos obtenido un porcentaje similar al grupo de Jung et al, donde la NV tipo 1 presenta una incidencia del 39.9%, la 2 del 9%, la 3 del 34.2% y un 16.9% presentan NV mixta. Recordamos que en el presente estudio los porcentajes eran del 41 para la NV de tipo 1,

12% la NV de tipo 2, 31% la NV de tipo 3 y 14% las NV mixtas; siguiendo por tanto el mismo orden de frecuencia. No se hace referencia en este artículo (Jung JJ, 2014) al porcentaje de la polipoidea de forma específica.

La OCT nos ha proporcionado también mayor información sobre las distintas drusas (Spaide RF, 2010) y el estado del EPR así como las distintas capas de la retina.

Vimos que en el estudio las drusas blandas fueron las más prevalentes (35.63%). No se ha encontrado mucha información sobre la prevalencia de los distintos subtipos de drusas, sin embargo, los resultados difieren respecto a lo hallado. En un estudio que comparaba pacientes de Singapur y Australia con DMAE (Joachim N, 2014), las drusas blandas se encontraron en el 23.9% de los singapurenses versus al 6.2% de los australianos. Mientras tanto, las pseudodrusas fueron más habituales en australianos (8.3 vs 6.5%). En el estudio Rotterdam (Buitendijk GH, 2016), este subtipo de depósitos sitúa su

## Discusión

prevalencia en un 4.9%, mientras que en nuestros resultados es muy superior, con un 24.71%, pero nuestros pacientes presentan una DMAE neovascular.

En cuanto a las rupturas del EPR, las tasas encontradas difieren ampliamente desde un 0.61% (Smith BT, 2009) a un 35% (Varshney N, 2013). En nuestro caso fue de un 4%, pero sólo recogimos si fue encontrado o no, sin tener en cuenta en qué momento del seguimiento se detectó ni si presentaba relación con el tratamiento intravítreo. A pesar de que la mayoría de los artículos relacionan la aparición de los desgarros del EPR con el tratamiento intravítreo, también forman parte de la evolución natural de la DMAE y el tratamiento no parece entrañar un mayor riesgo, pero sí una aparición más precoz (Cunningham ET Jr, 2011).

Por otro lado, la OCT también ha contribuido a la descripción de los distintos signos que han sido objeto de este trabajo: pseudoquistes, ORT, pseudoswelling,

subretinal cleft y onion sign. En cuanto a la atrofia macular, también parte del estudio, es más fácilmente identificable en el fondo de ojo que el resto de signos analizados, pero la imagen tomográfica proporciona datos complementarios sobre el estado de las distintas capas de la retina.

Estos signos, que pueden estar presentes en DMAE exudativa, no son motivo de tratamiento. Hay poco descrito sobre la mayoría de ellos, a excepción de la atrofia macular y de la ORT, las cuales han sido objeto de más estudios. A pesar de la revisión bibliográfica, no se encontró la descripción de subretinal clefts asociados a casos de DMAE.

En el artículo en el que se describen los pseudoquistes (Cohen SY, 2010), se encontró una prevalencia de estos del 27.2% durante tres meses de seguimiento. Estos porcentajes en nuestro estudio se encuentran entre los 4 y 12 meses de seguimiento. La diferencia podría encontrarse en que en el artículo

## Discusión

descrito los refieren en casos de DMAE atrófica, donde podrían ser más frecuentes.

La frecuencia de la ORT, deja a estos resultados en una posición media, pues un estudio estima un 24.2% durante un seguimiento de 3 meses (Zweifel SA, 2009), mientras que en nuestro caso se hallaron en 17.2% a los 4 meses. En cambio, en otra bibliografía (Iaculli C, 2015), se estima un 20.5% a los 16 meses de seguimiento; sin embargo, obtenemos un 34.6% al año y medio. Mientras que en casos de NV de Giachetti Filho (Giachetti Filho, 2016) durante dos años de seguimiento evidenciaron ORT en el 27.7% y nosotros en el 40.9%.

En el artículo de Zweifel et al, también se describen los diámetros en altura y anchura de la ORT, que oscilan entre 40 y 2260  $\mu\text{m}$ . En este caso, se midió tan solo el diámetro mayor, y osciló entre 76.5 y 391  $\mu\text{m}$ . También en nuestro caso se objetivaron morfologías oscilantes entre

una simple área de ORT a formaciones de complejas tramas.

En lo relativo al onion sign, el estudio de Pang et al lo atribuye entre en 5 y el 7% mientras que el grupo de Mukkamala lo describe en 22 ojos de 20 pacientes consecutivos. Nuestro caso parte de un 5.7% en la primera visita, con un aumento ligero en otras etapas. En el primero de ellos miden el tamaño del DEP donde está contenido el onion sign, pero no se han registrado datos del área hiperrefringente, medida que nosotros recogimos de la imagen en infrarrojo.

El pseudoswelling en nuestra muestra es muy inferior a la del grupo de Monés (24.4% vs. 72.9%), aunque en su caso se trataba de una muestra de pacientes con atrofia geográfica.

En cuanto a la atrofia macular, hay varios estudios y los porcentajes varían de unos a otros, también en función de si es primaria o secundaria. En el estudio CATT la

## Discusión

incidencia descrita es de un 18.3%. Se llega a encontrar un 61% a los 2 años de seguimiento (Schütze C, 2015). Parece ser responsable del 35% de los casos de DMAE avanzada, con un aumento con la edad (Klein R, 2007). En nuestro caso, al inicio un 12.6% de los pacientes examinados con DMAE la presentaban, incrementándose hasta valores alrededor del 30%. No hemos valorado la dirección de la progresión ni el tipo de atrofia macular en función del patrón de AF, aunque sí el área en los distintos tiempos de seguimiento, pero los resultados podrían estar influenciadas por los pacientes con tiempos de seguimiento cortos, ya que no sigue un aumento progresivo, resultado que cabría esperar.

En relación a la AV, se observó que la presencia de ORT la empeoraba, resultados coincidentes con estudios previos (Lee JY, 2014) (Faria-Correia F, 2013). Ello parece estar relacionado con la patogénesis de la formación de las ORT asociada a la presencia de una neurodegeneración avanzada.

Lo mismo ocurre con los tipos de NV 2, 3 y mixta, en comparación con la NV de tipo 1, que es la que con mejor AV se relaciona. Ello se debe al daño que el fluido ocasiona sobre los fotorreceptores, existiendo más obstáculos en la neovascularización sub-EPR (Freund KB, 2010). La actividad de la NV también contribuye al empeoramiento visual (fluido, hemorragias), así como el tiempo de evolución, que va provocando daños irreparables sobre las células retinianas.

No se observa un empeoramiento visual en presencia de onion sign, pseudoquistes ni pseudoswelling, aunque no existen datos comparativos al respecto.

Llama la atención la relación encontrada entre los pseudoquistes y el pseudoswelling. Probablemente sea debido a que ambos son signos de daño neuroretiniano, acentuándose notablemente la repercusión cuando los dos están presentes.

## Discusión

La presencia de los subretinal clefts se asoció con un mejor pronóstico funcional, aunque tampoco existen más datos que los aquí encontrados. No está claro de que forman podrían asociarse a esa mejora visual. Tal vez por un daño focal de receptores y no de uno generalizado.

La atrofia macular también se asociaba a una mejor visión, en comparación con la NV de tipo 1, lo cual puede deberse a un daño estructural más lento, que pudiera preservar algún islote residual hasta etapas más avanzadas.

Hemos visto también como la mayoría de los signos, a excepción de los subretinal cleft, tienden a aumentar con la edad y el tiempo de evolución, lo cual se encuentra acorde a su patogenia. No hay suficientes casos en la muestra de subretinal clefts para obtener datos significativos.

Vemos que los tipos de NV tipo 2, 3 y mixta son las más implicadas en relación a la aparición de nuestros

signos estudiados, lo cual se debería al mayor daño inducido por estos subtipos a nivel retiniano, dando un contacto más directo del fluido.

Este estudio presenta limitaciones, puesto que el tiempo de seguimiento es de máximo dos años. Además, la muestra no es representativa para los subretinal clefts ni la vasculopatía polipoidea. Son necesarios más estudios para completar la información.

## 6. Conclusiones

1. Los pseudoquistes, la ORT y la atrofia macular fueron los signos más prevalentes, mientras que los subretinal clefts fueron los más infrecuentes. La ORT y la asociación de pseudoquistes y pseudoswelling conllevan un peor pronóstico funcional.
2. La atrofia macular se asoció significativamente a las NV de tipo 2 y 3. También hubo una relación significativa entre la presencia de ORT y las NV tipo 3 y mixta.
3. Tanto con onion sign, con el pseudoswelling y con la atrofia macular se da una relación positiva con la edad. No se encontró relación alguna entre los signos estudiados y el sexo de los pacientes.

4. La NV de tipo 2, 3 y mixta se correlacionan con una peor AV. No se encontraron diferencias en el número de inyecciones entre los diferentes subtipos de NV.

## Bibliografía

Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-7.

Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):668-81.

Alan F. Wright, Christina F. Chakarova, Mai M. Abd El-Aziz & Shomi S. Bhattacharya. Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. Figure 4: The photoreceptor connecting cilium. *Nature Reviews Genetics.* 2010; 11, 273–284.

Alexandre de Amorim Garcia Filho C, Yehoshua Z, Gregori G, Farah ME, Feuer W, Rosenfeld PJ. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of drusenoid pigment epithelial detachments. *Retina*. 2013;33(8):1558-66.

American Academy of Ophthalmology (2011). Sección 12: Retina y vítreo. Capítulo 1: Anatomía básica pág. 4-14. Elsevier.

American Academy of Ophthalmology (2011). Sección 2: Fundamentos y principios de oftalmología. Embriología. Capítulo 4: Desarrollo ocular pág. 111-141. Elsevier.

Arévalo JF, Lasave AF, Arias JD, Serrano MA, Arévalo FA. Clinical applications of optical coherence tomography in the posterior pole: the 2011 José Manuel Espino Lecture - Part I. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7:2165-79.

Batioğlu F, Gedik Oğuz Y, Demirel S, Ozmert E. Geographic atrophy progression in eyes with age-related

## Bibliografia

macular degeneration: role of fundus autofluorescence patterns, fellow eye and baseline atrophy area. *Ophthalmic Res.* 2014;52(2):53-9.

Bhatt NS, Al-Shirawi NM, Diamond JG. Krypton laser photocoagulation of peripapillary choroidal neovascular membrane. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30(1):56-8.

Bhutto I, Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012;33(4):295-317.

Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, Einbock W, Holz FG, Jorzik JJ, Keilhauer C, Lois N, Mlynski J, Pauleikhoff D, Staurenghi G, Wolf S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(9):3309-14.

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.

Buitendijk GH, Hooghart AJ, Brussee C, de Jong PT, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CC. Epidemiology of Reticular Pseudodrusen in Age-Related Macular Degeneration: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5593-5601.

Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1046-56.

Cahill MT, Banks AD, Stinnett SS, Toth CA. Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-

## Bibliografía

related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112(1):152-8.

Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, Huang D. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201.

Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol*. 2000;184(3):301-10.

Casaroli-Marano R, Pieñro A, Adan A, Castro J, Armada F, Cervera E, Llopis MD, Abreu P, Esteban E, Arias L, Ferna I, Kim HK, Acebes X, Acosta B, Bahaya Y, Barrios M, Blázquez A, Bueno R, Bures A, Carnota P, Castaños A, Cubillas M, Degollada N, Fernandez C, Fusté C, García P, Gil MA, Graell X, Granados M, Guerra P, Hernández A, Kalitovics N, Llorente S, Mesa JC, Jose J, Mone A, Montero J, Nadal E, Navarro M, Ortiz JV, Ortiz S, Otxoa I, Pereira E, Perez JR, Planas N, Prades S, Rodriguez E, Rosal F, Ruiz A, Sánchez A, Udaondo P, Vargas JC, Villota E, Zarallo J. Prevalence of age-

related macular degeneration in Spain. Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group. Br J Ophthalmol. 2011;95(7):931-6.

Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2006;113(9):1508.e1-25.

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet. 2013;382(9900):1258-67.

Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, Ayrault S, Fajnkuchen F, Guiberteau B, Delahaye-Mazza C, Quentel G,

## Bibliografia

Tadayoni R. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(2):211-217.

Cukras C, Agrón E, Klein ML, Ferris FL, Chew EY, Gensler G, Wong WT; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology.* 2010;117(3):489-99.

Cunningham ET Jr, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2447-52.

Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(7):1236-49.

Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiology of age-related macular degeneration. Situation in Spain. *Aten Primaria*. 2006;38(1):51-7.

Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(2):189-200.

David J. Spalton, Roger A. Hitchings, Paul A. Hunter. *Atlas de Oftalmología clínica*. Capítulo 13: La retina normal pág 398-408. 3ª ed. Elsevier Mosby.

Deli A, Moetteli L, Ambresin A, Mantel I. Comparison of fundus autofluorescence images acquired by the confocal scanning laser ophthalmoscope (488 nm excitation) and the modified Topcon fundus camera (580 nm excitation). *Int Ophthalmol*. 2013;33(6):635-43.

Diagnóstico por la imagen en retina (2014). Capítulo 1: Retinografía. Pág. 1-35. Elsevier.

## Bibliografía

Diagnóstico por la imagen en retina (2014). Capítulo 2: Angiografía. Pág. 41-72. Elsevier.

Dolz-Marco R, Litts KM, Tan ACS, Freund KB, Curcio CA. The Evolution of Outer Retinal Tubulation, a Neurodegeneration and Gliosis Prominent in Macular Diseases. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1353-1367.

Dubovy SR, Hairston RJ, Schatz H, et al. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy: clinicopathologic correlation of three cases. *Retina* 2000;20(6):638–649.

Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-1304.

Faria-Correia F, Barros-Pereira R, Queirós-Mendanha L, Fonseca S, Mendonça L, Falcão MS, Brandão E, Falcão-Reis F, Carneiro AM. Characterization of neovascular age-related

macular degeneration patients with outer retinal tubulations. *Ophthalmologica*. 2013;229(3):147-51.

Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.

Finger RP, Charbel Issa P, Kellner U, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Spectral domain optical coherence tomography in adult-onset vitelliform macular dystrophy with cuticular drusen. *Retina*. 2010;30(9):1455-64.

Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig M, Götting C, Holz FG, Scholl HP. Fundus autofluorescence in Pseudoxanthoma elasticum. *Retina*. 2009;29(10):1496-505.

Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-

## Bibliografía

related macular degeneration? *Retina*. 2010;30(9):1333-49.

Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-72.

Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, Burdon KP, Hebbbring SJ, Wen C, Gorski M, Kim IK, Cho D, Zack D, Souied E, Scholl HP, Bala E, Lee KE, Hunter DJ, Sardell RJ, Mitchell P, Merriam JE, Cipriani V, Hoffman JD, Schick T, Lechanteur YT, Guymer RH, Johnson MP, Jiang Y, Stanton CM, Buitendijk GH, Zhan X, Kwong AM, Boleda A, Brooks M, Gieser L, Ratnapriya R, Branham KE, Foerster JR, Heckenlively JR, Othman MI, Vote BJ, Liang HH, Souzeau E, McAllister IL, Isaacs T, Hall J, Lake S, Mackey DA, Constable IJ, Craig JE, Kitchner TE, Yang Z, Su Z, Luo H, Chen D, Ouyang H, Flagg K, Lin D, Mao G,

Ferreyra H, Stark K, von Strachwitz CN, Wolf A, Brandl C, Rudolph G, Olden M, Morrison MA, Morgan DJ, Schu M, Ahn J, Silvestri G, Tsironi EE, Park KH, Farrer LA, Orlin A, Brucker A, Li M, A Curcio C, Mohand-Saïd S, Sahel JA, Audo I, Benchaboune M, Cree AJ, Rennie CA, Goverdhan SV, Grunin M, Hagbi-Levi S, Campochiaro P, Katsanis N, Holz FG, Blond F, Blanché H, Deleuze JF, Igo RP Jr, Truitt B, Peachey NS, Meuer SM, Myers CE, Moore EL, Klein R, Hauser MA, Postel EA, Courtenay MD, Schwartz SG, Kovach JL, Scott WK, Liew G, Tan AG, Gopinath B, Merriam JC, Smith RT, Khan JC, Shahid H, Moore AT, McGrath JA, Laux R, Brantley MA Jr, Agarwal A, Ersoy L, Caramoy A, Langmann T, Saksens NT, de Jong EK, Hoyng CB, Cain MS, Richardson AJ, Martin TM, Blangero J, Weeks DE, Dhillon B, van Duijn CM, Doheny KF, Romm J, Klaver CC, Hayward C, Gorin MB, Klein ML, Baird PN, den Hollander AI, Fauser S, Yates JR, Allikmets R, Wang JJ, Schaumberg DA, Klein BE, Hagstrom SA, Chowers I, Lotery AJ, Léveillard T, Zhang K, Brilliant MH, Hewitt AW, Swaroop A, Chew EY, Pericak-Vance MA,

## Bibliografia

DeAngelis M, Stambolian D, Haines JL, Iyengar SK, Weber BH, Abecasis GR, Heid IM. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016 Feb;48(2):134-43. Fujitani Y, Fujitani S, Luo H, Qiu F, Burlison J, Long Q, Kawaguchi Y, Edlund H, MacDonald RJ, Furukawa T, Fujikado T, Magnuson MA, Xiang M, Wright CV. Ptf1a determines horizontal and amacrine cell fates during mouse retinal development. *Development.* 2006; 133(22):4439-50.

Fung AT, Pellegrini M, Shields CL. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: enhanced-depth imaging optical coherence tomography in 18 cases. *Ophthalmology.* 2014;121(1):251-6.

Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Díaz-Llopis M. Towards the new spectral-domain optical coherence tomography based classification of age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012;87(8):247-52.

Gass JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(8):513-9.

Giachetti Filho RG, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous.* 2016 Mar 1;2:6.

Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2134-40.

Guías de manejo de la patología degenerativa y vascular retiniana de la SOFCALE. 2015.

Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230(1):11-9.

## Bibliografia

Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.

Heimes B, Farecki ML Jr, Bartels S, Barrelmann A, Gutfleisch M, Spital G, Lommatzsch A, Pauleikhoff D. Retinal pigment epithelial tear and anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration: Clinical Course and Long-Term Prognosis. *Retina*. 2016;36(5):868-74.

Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-91.

Hoskin A, Bird AC, Sehmi K. Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1981;65(6):417-22.

Iaculli C, Barone A, Scudieri M, Giovanna Palumbo M, Delle Noci N. Outer retinal tubulation: Characteristics in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2015;35(10):1979-84.

Joachim N, Mitchell P, Younan C, Burlutsky G, Cheng CY, Cheung CM, Zheng Y, Moffitt M, Wong TY, Wang JJ. Ethnic variation in early age-related macular degeneration lesions between white Australians and Singaporean Asians. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4421-9.

Johnson TM, Glaser BM. Focal laser ablation of retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 2006;26(7):765-72.

Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Klein R, Launer LJ, Harris T, Gudnason V, Cotch MF. Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment

## Bibliografia

susceptibility study. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1766-72.

Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, Boddu S, Freund KB. The incidence of neovascular subtypes in newly diagnosed neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(4):769-779.e2.

Klein ML, Ferris FL, Francis PJ, Lindblad AS, Chew EY, Hamon SC, Ott J. Progression of geographic atrophy and genotype in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1554-9.

Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):253-62.

Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.

Klein R, Knudtson MD, Cruickshanks KJ, Klein BE. Further observations on the association between smoking and the long-term incidence and progression of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(1):115-21.

Klein R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):184-7.

Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, de Jong PT. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(2):154-62.

Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.

## Bibliografía

Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, Fung AT, Slakter J, Sorenson J, Freund KB. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(8):1605-12.

Lai TY, Chan WM, Lam DS. Laser photocoagulation of indocyanine green angiographically identified feeder vessels to idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(4):693-4; author reply 694.

Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.

Lee Ann Remington (2012) *Ocular Embrilogy. Clinical anatomy and physiology of the visual system*, 3<sup>a</sup> ed. Elsevier pág. 123-134.

Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, Ying GS, Toth CA, Martin DF, Jaffe GJ; CATT Research Group. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*. 2014;121(12):2423-31.

Leitritz M, Gelisken F, Inhoffen W, Voelker M, Ziemssen F. Can the risk of retinal pigment epithelium tears after bevacizumab treatment be predicted? An optical coherence tomography study. *Eye (Lond)*. 2008;22(12):1504-7.

Lima LH, Laud K, Freund KB, Yannuzzi LA, Spaide RF. Acquired vitelliform lesion associated with large drusen. *Retina*. 2012;32(4):647-51.

Lindner M, Böker A, Mauschitz MM, Göbel AP, Fimmers R, Brinkmann CK, Schmitz-Valckenberg S, Schmid M, Holz FG, Fleckenstein M; Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration Study Group. Directional Kinetics of Geographic Atrophy Progression in

## Bibliografia

Age-Related Macular Degeneration with Foveal Sparing. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1356-65.

Litts KM, Messinger JD, Dellatorre K, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Clinicopathological correlation of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(5):609-12.

Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(8):1109-14.

Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1242-57.

Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. CATT Research Group. Ranibizumab and

bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897-908.

Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-98.

McAvoy J.W., Chamberlain E.G., Iongh R.U., Hales A.M., Lovicu F.J. Lens development. *Eye* (1999) 13, 425-437.

McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina.* 2011;31(4):654-61.

Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, Schmidt JC, Helb HM, Farah ME. Incidence of

## Bibliografía

rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal anti-vascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):70-5.

Miller JW. Age-related macular degeneration revisited--piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):1-35.e13.

Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1450-60.

Monés J, Biarnés M, Trindade F. Hyporeflective wedge-shaped band in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: an underreported finding. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1412-9.

Moore Persaud (2004) *El ojo y el oído. Embriología Clínica*, 7ª ed. Elsevier pág. 466-477.

Mori K, Abe T, Yoneya S. Dome-shaped detachment of premacular vitreous cortex in macular hole development. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(3):203-9.

Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):387-429.

Mukai R, Sato T, Kishi S. A hyporeflective space between hyperreflective materials in pigment epithelial detachment and Bruch's membrane in neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:159.

Mukkamala SK, Costa RA, Fung A, Sarraf D, Gallego-Pinazo R, Freund KB. Optical coherence tomographic imaging of sub-retinal pigment epithelium lipid. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(12):1547-53.

Nipken LH, Schmidt D. Incidence, localization, length and course of the cilioretinal artery. Is there an effect on the

## Bibliografia

course of temporal retinal arteries? *Klin Monbl Augenheilkd.* 1996; 208(4):229-34.

Pang CE, Messinger JD, Zanzottera EC, Freund KB, Curcio CA. The Onion Sign in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Represents Cholesterol Crystals. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2316-26.

Parier V, Soubrane G. Age related macular degeneration. *La revue de médecine interne* 29 (2008) 215-223.

Querques G, Georges A, Ben Moussa N, Sterkers M, Souied EH. Appearance of regressing drusen on optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(1):173-9.

Rayess N, Houston SK 3rd, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):3-8.

Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2):239-248.

Rocha Bastos R, Ferreira CS, Brandão E, Falcão-Reis F, Carneiro ÂM. Multimodal Image Analysis in Acquired Vitelliform Lesions and Adult-Onset Foveomacular Vitelliform Dystrophy. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6037537.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31.

Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(4):331-5.

## Bibliografia

Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19(3):361-72.

Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, Blodi BA, Bottoni F, Chakravarthy U, Chew EY, Csaky K, Danis RP, Fleckenstein M, Freund KB, Grunwald J, Hoyng CB, Jaffe GJ, Liakopoulos S, Monés JM, Pauleikhoff D, Rosenfeld PJ, Sarraf D, Spaide RF, Tadayoni R, Tufail A, Wolf S, Staurenghi G. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology.* 2018;125(4):537-548.

Saito M, Iida T, Freund KB, Kano M, Yannuzzi LA. Clinical findings of acquired vitelliform lesions associated with retinal pigment epithelial detachments. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):355-365.

Sarks SH. Drusen patterns predisposing to geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Aust J Ophthalmol.* 1982;10(2):91-7.

Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1144-67.

Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology.* 2011;118(5):831-9.

## Bibliografia

Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurenghi G, Chew EY, Fleckenstein M, Holz FG; CAM (Classification of Atrophy Meeting)-Group. GEOGRAPHIC ATROPHY: Semantic Considerations and Literature Review. *Retina*. 2016;36(12):2250-2264.

Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to seasick to rock and rolling topography--the 2013 Francesco Orzalesi Lecture. *Retina*. 2014;34(8):1495-512.

Schütze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hitztenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):1100-1114.e1.

Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, Seres A, Gekkieva M, Nieweg A, Pilz S; SECURE Study Group. The SECURE study: long-term safety of

ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):130-9.

Singh SR, Dogra A, Stewart M, Das T, Chhablani J. Intravitreal Ziv-Aflibercept: Clinical Effects and Economic Impact. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(6):561-568.

Smith BT, Kraus CL, Apte RS. Retinal pigment epithelial tears in ranibizumab-treated eyes. *Retina*. 2009;29(3):335-9.

Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.

Spaide R. Autofluorescence from the outer retina and subretinal space: hypothesis and review. *Retina*. 2008;28(1):5-35.

## Bibliografía

Spaide RF. Deposition of yellow submacular material in central serous chorioretinopathy resembling adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2004;24(2):301-4.

Spaide RF. Outer retinal atrophy after regression of subretinal drusenoid deposits as a newly recognized form of late age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(9):1800-8.

Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina*. 2010;30(9):1441-54.

Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.

Tomografía de coherencia óptica. Ponencia de la SEO. Capítulo 1. Pág. 27-32. 2011.

Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic

therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Arch Ophthalmol. 1999;117(10):1329-45.

Valentin Dragoi. Chapter 14: Visual Processing: Eye and Retina. Figura 18. Neuroscie online. <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s2/chapter14.html>.

(Citado el 14 de abril de 2014).

Varshney N, Jain A, Chan V, Yu L, Sarraf D. Anti-VEGF response in macular hemorrhage and incidence of retinal pigment epithelial tears. Can J Ophthalmol. 2013;48(3):210-5.

Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology. 1995;102(2):205-10.

## Bibliografia

Whitney Heavner, Larysa Pevny. Eye development and retinogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4:a008391.

Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2011;42 Suppl:S75-84

Ye X, Wang Y, Nathans J. The Norrin/Frizzled4 signaling pathway in retinal vascular development and disease. Trends Mol Med. 2010;16(9):417-25.

Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. Arch Ophthalmol. 2009;127(12):1596-602.

Zweifel SA, Spaide RF, Yannuzzi LA. Acquired vitelliform detachment in patients with subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen). Retina. 2011;31(2):229-34.

## Anexo I



Dña. Laura Monje Fernandez  
Servicio de Oftalmología

Asunto: Autorización Inicio Estudio.

Valencia, 27 de septiembre de 2016

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el Proyecto de Tesis titulado "EVALUACIÓN DE SIGNOS TOMOGRÁFICOS NO EXUDATIVOS EN CASOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD DE TIPO EXUDATIVO" por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,

Instituto de Investigación Sanitaria La Fe  
José María Millán Salvador  
Director General

# Anexos



Valencia a 27 de septiembre de 2016

El **Dr. Rafael Botella Estrada**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

## INFORMA:

Que el Proyecto de Tesis titulado: "EVALUACIÓN DE SIGNOS TOMOGRÁFICOS NO EXUDATIVOS EN CASOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD DE TIPO EXUDATIVO" siendo el Director de la Tesis y el Tutor del Hospital el Dr. Roberto Gallego Pinazo del Servicio / Unidad / Grupo Acreditado de Oftalmología del Hospital U. i P. La Fe, y el Doctorando **Dña. Laura Monje Fernandez**, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad.



**Rafael Botella Estrada**  
Presidente de la Comisión de Investigación



P3



#### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **14 de junio de 2016**, el Proyecto de Tesis:

Título: **"EVALUACIÓN DE SIGNOS TOMOGRÁFICOS NO EXUDATIVOS EN CASOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD DE TIPO EXUDATIVO."**

Nº de registro **2016/0069**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **PROYECTO DE TESIS**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **I/ 26 de enero de 2015**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el Director de la Tesis y Tutor del Hospital el/la **Dr. / Dra. ROBERTO GALLEGU PINAZO** del servicio/unidad/grupo de investigación de **OFTALMOLOGÍA**, y el **DOCTORANDO D./ Dña. LAURA MONJE FERNANDEZ**.

Miembros del CEIB:

**Presidente:**

Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

**Vicepresidente:**

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

**Secretario:**

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

**Miembros:**

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dr. LUIS ALMENAR BONET (Cardiología)

Dra. ESTHER ZORIO GRIMA (Cardiología)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatology Experimental)

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatology Experimental)

# Anexos



FPNT-CEIB-07 (A)

Dr. JOSE LOPEZ ALDEGUER (Enfermedades Infecciosas)  
Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)  
Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)  
Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)  
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA ( )  
Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL (Gastroenterología Pediátrica)  
Dr. ISIDRO VITORIA MINANA (Pediatría)  
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)  
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)  
Dra. PILAR SEPULVEDA SANCHIS (Cardiocrinología)  
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)  
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)  
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)  
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Cirugía General y Digestivo)  
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)  
Dr. OSCAR DIAZ CAMBRONERO (Anestesia y Reanimación)

Lo que firmo en Valencia, a 14 de junio de 2016



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capelán  
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica