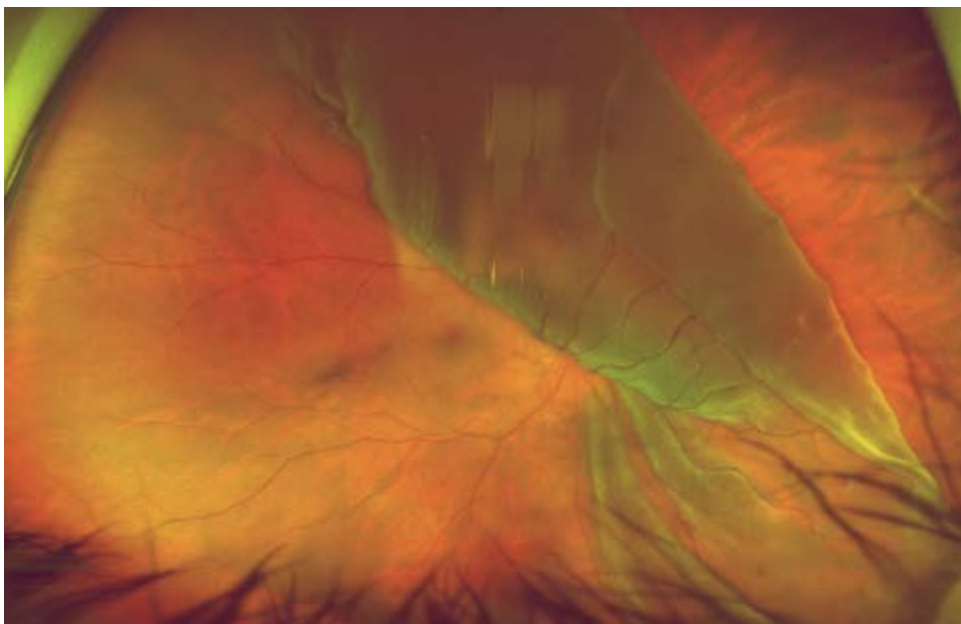


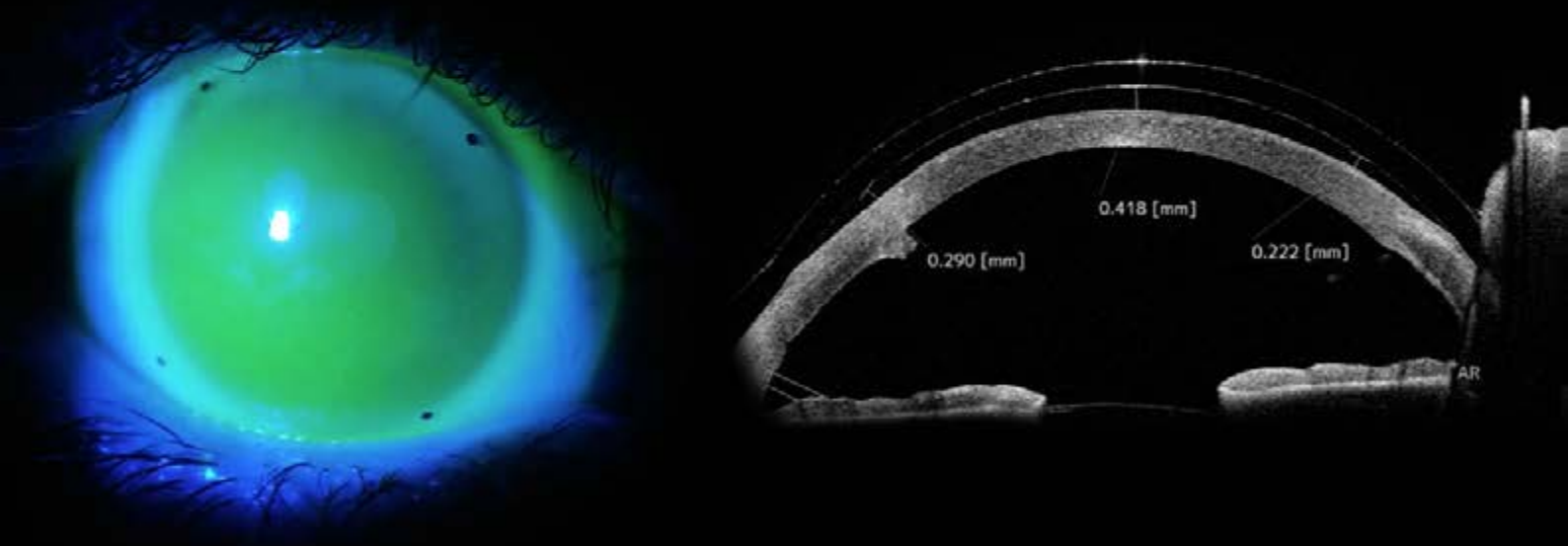
Archivos Argentinos de Oftalmología

N ° 19 - Diciembre, 2021



- Aprendizaje profundo ¿la atención oftalmológica del futuro?
- Asociación entre biomarcadores en tomografía de coherencia óptica y agudeza visual en pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénicos
- Comparación de un nuevo biómetro óptico con un biómetro estándar: Optical Biometer ESY-01 y IOLMaster 500
- Misterio ciliar. A propósito de un caso
- Síndrome de Stickler: Reporte de caso familiar
- Hallazgos clínicos y genéticos en una familia con retinosis pigmentaria recesiva ligada al X
- Metástasis orbitaria de adenocarcinoma semidiferenciado de origen pulmonar
- Oxígeno por favor
- Desgarro gigante
- Desprendimiento coroideo
- Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

¿Caso complejo?



Queratocono con lente escleral. Control con OCT Casia 2

Primero su receta, luego

PFÖRTNER
CONTACTOLOGÍA - ÓPTICA

CASA CENTRAL · Av. Pueyrredón 1706. Buenos Aires, Argentina

☎ 011 4827-8600 | 📞 +54 9 11 5639-7969 | ✉ info@pfortner.com | 📷 @pfortner.news

www.pfortner.com

SUMARIO

1. Editorial

Palabras del Dr. Julio Fernández Mendy
| Pág. 3

Palabras de la Dra. Susana Gamio | Pág. 4

2. Trabajos libres

Aprendizaje profundo ¿la atención oftalmológica del futuro? | Pág. 7

Asociación entre biomarcadores en tomografía de coherencia óptica y agudeza visual en pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénicos | Pág. 11

Comparación de un nuevo biómetro óptico con un biómetro estándar: Optical Biometer ESY-01 y IOLMaster 500 | Pág. 24

Misterio ciliar. A propósito de un caso | Pág. 32

Síndrome de Stickler: Reporte de caso familiar | Pág. 37

Hallazgos clínicos y genéticos en una familia con retinosis pigmentaria recesiva ligada al X | Pág. 43

3. Revisión sistemática

Metástasis orbitaria de adenocarcinoma semidiferenciado de origen pulmonar | Pág. 53

4. Iconografías

Oxígeno por favor | Pág. 60

Desgarro gigante | Pág. 61

Desprendimiento coroideo | Pág. 62

5. Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV) | Pág. 63

Revista Archivos Argentinos de Oftalmología. Información general

La Revista "Archivos Argentinos de Oftalmología" de la Sociedad Argentina de Oftalmología se dedica a difundir los resultados de las investigaciones y conocimientos, por medio de la publicación de artículos originales que contribuyan al estudio de la Oftalmología y disciplinas relacionadas, y a su utilización como herramienta para mejorar la calidad de vida de la población. La audiencia de la revista la conforman profesionales que comparten intereses con la oftalmología. La publicación se inició en el año 1925 con el nombre de "Archivos de Oftalmología de Buenos Aires" y se editó hasta el 2009.

En el año 2013 la publicación cambió su nombre por el actual "Archivos Argentinos de Oftalmología", y se envía gratuitamente a todos los oftalmólogos miembros de la S.A.O. y a entidades (sociedades, universidades, clínicas, hospitales) designadas por el Comité Ejecutivo de la S.A.O. o el Consejo Editorial. También puede ser consultada en la página web de la Sociedad www.sao.org.ar

El reglamento para publicar en Archivos Argentinos de Oftalmología está disponible en www.sao.org.ar

Archivos Argentinos de Oftalmología N° 19 Diciembre, 2021

Director: Dr. Marcelo Zas

Editores: Dra. María José Cosentino - Dr. Daniel Domínguez - Dr. Eduardo Jorge Premoli - Dra. María Fernanda Sánchez - Dra. Ana Sanseau - Dr. Patricio Schlottmann

Secretaría de redacción: Dra. Paula Serraino Barberis

Comité Editorial Nacional

Dr. Arturo Alberto Alezzandrini
Dr. Joaquín Bafalluy
Dra. María José Cosentino
Dr. Alejandro Coussio
Dr. Martín Charles
Dr. Leonardo D'Alessandro
Dra. Mariana De Virgiliis
Dr. Nicolás Fernández Meijide
Dr. Pablo Javier Franco
Dr. Guillermo Fridich
Dr. Ramón Galmarini
Dra. Carolina Gentile
Dra. Rosana Gerometta
Dr. Guillermo Iribarren
Dr. Fabian Lerner
Dr. José Luna Pinto
Dra. Iole Inés Cristina Mariani
Dr. Gabriel Masenga
Dr. Alejo Peyret
Dr. Fernando Prieto Diaz
Dra. Lidia Sarotto
Dr. Rafael Tissera
Dra. María Cristina Ugrin de Ballester
Dr. Daniel Weil
Dr. Roberto Zaldivar

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Arévalo (EE.UU.)
Dr. José Manuel Benitez del Castillo (España)
Dra. María Berrocal (Puerto Rico, EE.UU.)
Dr. Virgilio Centurión (Brasil)
Dr. Julián García Feijóo (España)
Dr. André Gomes (Brasil)
Dr. José Manuel Larrosa (España)
Dra. Karina Julian (Emiratos Árabes)
Dr. Mauricio Maia (Brasil)
Dr. Eugenio Maul (Chile)
Dr. José María Martínez de la Casa (España)
Dr. Miguel Materín (USA)
Dra. Andrea Molinari (Ecuador)
Dr. Virgilio Morales Cantón (México)
Dra. Cristina Muccioli (Brasil)
Dr. Dino Natteri (Perú)
Dr. Luis Pablo (España)
Dr. Víctor Pérez (USA)
Dr. José Antonio Roca (Perú)
Dr. Francisco Rodríguez (Colombia)
Dr. Remo Susana (Brasil)
Dr. José Luis Tovilla Canales (México)
Dra. Alejandra Valenzuela (USA)
Dr. Eduardo Viteri (Ecuador)
Dr. Lihteh Wu (Costa Rica)

Comité Ejecutivo SAO (2021-2022)

Presidente: Dr. Julio Fernández Mendy

Vicepresidente: Dr. Marcelo Zas

Secretario: Dr. Daniel Scorsetti

Tesorero: Dr. Patricio Grayeb

Secretaría de Actas: Dra. Carolina Gentile

Vocales: Dres. Ariel Biain, Guido Bregliano, Mariana De

Virgiliis y Rosana Gerometta

ISSN 2362-4736

Publicación semestral

Esta publicación es propiedad de la Sociedad Argentina de Oftalmología. Propiedad Intelectual Nro. 5208155
Viamonte 1465 Piso 7°, C.A.B.A., Argentina
Tel: (54 11) 4373-8826/27
www.sao.org.ar - info@sao.org.ar
Edición y diseño editorial: dromdiseno@outlook.com

EDITORIAL

Estimados socios:

Finalmente, pudimos realizar el **Congreso Anual SAO 100+1**, de forma presencial, como el primer Congreso de oftalmología institucional luego de la pandemia del COVID 19.

Durante estos días de prolongada cuarentena hemos aprendido muchísimo del formato virtual, y con este Congreso hemos incorporado este formato presencial híbrido, con aforo limitado, muy diferente también a la modalidad virtual completa, con 1200 inscriptos, 700 presentes y con más de 400 conectados en vivo virtualmente.

Todos aquellos colegas que no pudieron asistir en vivo, pueden hacerlo ingresando a la página web de la SAO: <https://sao.org.ar> en el botón del Congreso Anual SAO 2021 todas las veces que quieran. El Congreso completo va a estar disponible durante varios meses.

Este Congreso del 100+1 aportó otra novedosa particularidad: la de comenzar en Buenos Aires con un Congreso presencial y virtual, y continuar con una Reunión SAO Federal en Tucumán, organizada por la Comisión del NOA.

La presencia en el Hilton, con limitaciones de aforos muy estrictos, permitió revivir algunas experiencias pasadas y volver al contacto personal.

Agradezco muy especialmente a los directores científicos: Dres. Alejandro Coussio, Gabriel Masenga, Daniel Weil, Marcelo Zas y Dra. Susana Gamio; a los directores ejecutivos: Dres. Rafael Tisera y Daniel Scorsetti; a los secretarios académicos: Dra. María José Cosentino, Dres. Guillermo Iribarren, Eduardo Jorge Premoli y Ricardo Wainsztein por la tarea en el desarrollo del programa científico completo.

Un siglo en la vida de una entidad científica significa un compromiso profundo con la educación médica continua de los oftalmólogos. La SAO ha sido una de las primeras de Latinoamérica y ha privilegiado la formación académica desde sus inicios, manteniendo tesoneramente sus principios en cuanto a impulsar la calidad educativa en la formación de numerosas generaciones de médicos oftalmólogos.

Esta condición implica también una gran responsabilidad, un desafío por estar a la altura, en estos momentos tan difíciles, ante exigencias y circunstancias novedosas que están provocando cambios paradigmáticos.

Agradezco a todos los miembros de la Comisión Directiva de la SAO, por su trabajo para ofrecer a todos los socios un Congreso del 100+1 que sea un verdadero reencuentro y que nos mantenga en contacto.

El primer siglo de la SAO debería ser el motivador de la pertenencia y el motor de la participación más significativa.

Esperamos que hayan disfrutado el Congreso de la Sociedad Argentina de Oftalmología, nuestro deseo es que absolutamente todos los socios seamos protagonistas.



Dr. Julio Fernández Mendy
*Presidente de la Sociedad
Argentina de Oftalmología*

EDITORIAL

Estimados socios:

La Sociedad Argentina de Oftalmología cumple 100 + 1 años brindando material científico y educativo a los oftalmólogos y, así como el año pasado festejó su centenario con un excelente congreso virtual, este octubre pasado organizó el primer congreso presencial y virtual en simultáneo, al que fui invitada como directora científica.

La pandemia generó una emergencia de salud pública mundial y como profesionales de la salud nos vimos afectados en nuestra práctica. Debimos adaptarnos a las nuevas condiciones tanto para seguir brindando atención a nuestros pacientes, como para continuar la tarea docente y de actualización de conocimientos. Este cambio obligado por las circunstancias aceleró procesos que las plataformas digitales anunciaban y cuya modalidad promete llegar a ser el medio de información médica predominante, tanto con relación a los congresos como a las revistas científicas.

El acceso rápido a la información, para todos y desde cualquier dispositivo, es una oportunidad para explorar nuevas formas de comunicación. Es así como la revista Archivos Argentinos de Oftalmología tiene ahora la oportunidad de seguir siendo útil e interesante: realizando diálogos con sus lectores, incluyendo videos donde antes podían incluirse únicamente imágenes, expresando controversias activas respecto a tratamientos, opiniones de diferentes expertos, comunicando novedades y discutiendo las ventajas y desventajas de la innovación.

En los congresos tenemos la oportunidad de escuchar la opinión de expertos internacionales que provienen incluso de sitios muy distantes, establecer relaciones de amistad que faciliten luego las interconsultas y dialogar para enriquecer nuestra formación. Así fue como en nuestro primer congreso híbrido, presencial y virtual pudimos interactuar con más de 60 invitados internacionales que nos deleitaron con sus exposiciones. Tuvimos debates, charlas *on demand* de diferentes temas, con todas las subespecializaciones presentes y una grata camaradería.

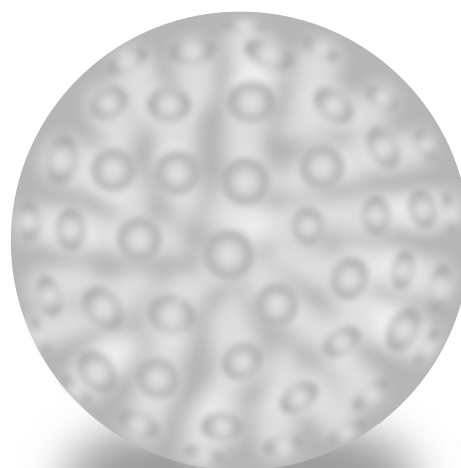
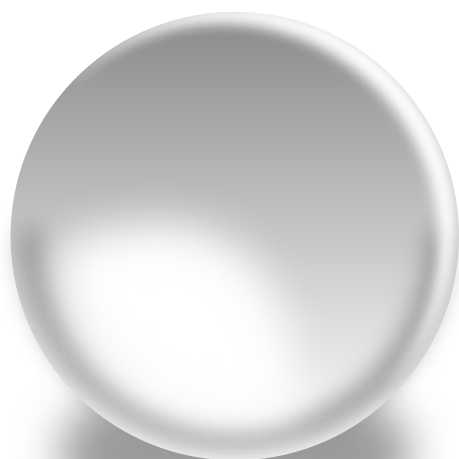
Confío en que la SAO y Archivos de Oftalmología de Buenos Aires en particular aproveche la oportunidad de contar con nuevas herramientas para navegar hacia el futuro.



Dra. Susana Gamio
*Directora Científica del
Congreso SAO 100+ 1*



Acrimplant®



- *Implantes aprobados para cirugías de evisceración, enucleación y como implante secundario*
- *Material de polimetilmetacrilato*
- *Alternativas de diseño liso o multiperforado de exclusivo diseño que permite la fibrovascularización*
- *Envasado listo para ser esterilizado*
- *Tamaños disponibles: 14mm 16mm 18mm 20mm y 22mm*

Producto aprobado por ANMAT



● Ayacucho 228, Capital Federal
4950-0000 / 4953-4810 ● +54911-6271-4357
www.foucault.com.ar

Aprendizaje profundo ¿la atención oftalmológica del futuro?

Autores:

Prof. Dr. Leopold Schmetterer, Dr. Luciano Daniel Scorsetti y Prof. Dr. Daniel H. Scorsetti

Contacto: scorsettu@gmail.com

Recibido: 29/10/2021

Aceptado: 29/11/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 7-10



Introducción

El aprendizaje profundo es un tipo de inteligencia artificial computarizada que tiene como objetivo entrenar a una computadora para que realice tareas que normalmente realizan los humanos basándose en redes neuronales artificiales. Los avances tecnológicos recientes han demostrado que las redes neuronales artificiales se pueden aplicar a campos como el reconocimiento de voz y audio, la traducción automática, los juegos de mesa, el diseño de fármacos y el análisis de imágenes médicas. El desarrollo de estas técnicas ha sido extremadamente rápido en los últimos años y las redes neuronales artificiales hoy en día superan a los humanos en muchas de estas tareas. Las redes neuronales artificiales se inspiraron en la función de sistemas biológicos como el cerebro y los nodos conectados dentro de estas redes que modelan las neuronas. El principio de tales redes es que están capacitadas con conjuntos de datos donde se conoce la verdad fundamental. Como ejemplo, la red debe estar capacitada para identificar imágenes donde se representa una bicicleta. Esto requiere una gran cantidad de imágenes

donde las bicicletas se etiquetan manualmente (la llamada verdad fundamental) que luego son analizadas por la computadora. Si se utilizan suficientes imágenes con bicicleta o sin bicicleta, la red neuronal artificial puede entrenarse para identificar bicicletas en otros conjuntos de imágenes.

En las imágenes médicas, los enfoques clásicos incluyen la extracción de características semánticas definidas por expertos humanos o características agónicas definidas por ecuaciones. Las características semánticas pueden proporcionar una buena especificidad para el diagnóstico de enfermedades, pero pueden diferir entre diferentes médicos dependiendo de su nivel de experiencia, requieren mucho tiempo y son costosas. Las características agónicas pueden tener una especificidad limitada, pero ofrecen la ventaja de una alta reproducibilidad. El aprendizaje profundo tiene un enfoque diferente. Se requiere un conjunto de datos de entrenamiento donde se conoce la verdad básica, en este caso el diagnóstico. El número de datos necesarios es elevado y, por lo general, se utilizan 100.000 imágenes o más. Una vez que se

entrena la red neuronal artificial, se puede aplicar a un conjunto de datos de validación en el que también se conoce el diagnóstico, pero no se informa a la computadora. La salida de la red neuronal artificial es, en el caso más simple, una enfermedad o ninguna enfermedad que pueda compararse con la verdad fundamental. La concordancia con la verdad del terreno se cuantifica utilizando medidas como el área bajo la curva (AUC, puede tomar valores entre 0 y 1, siendo 1 la discriminación perfecta entre salud y enfermedad), especificidad (puede tomar valores entre 0% y 100% y la proporción de negativos reales que se identifican correctamente) y la sensibilidad (puede tomar valores entre 0% y 100% y cuantifica la proporción de positivos reales que se identifican correctamente). Si se requiere una alta sensibilidad o una alta especificidad depende de la enfermedad, la prevalencia de la enfermedad, así como el entorno clínico real donde se debe emplear esta red.

Aprendizaje profundo en enfermedades oculares

Mediante el uso de fotografías del fondo de ojo de la retina de pacientes diabéticos, varios autores han demostrado que los algoritmos basados en el aprendizaje profundo proporcionan un rendimiento excelente para detectar la retinopatía diabética referible. El primer estudio que mostró un alto rendimiento fue publicado por Google e incluyó más de 120000 imágenes en el conjunto de datos de entrenamiento (Gulshan et al. 2016). Posteriormente, varios autores informaron sobre redes neuronales convolucionales que mostraban un alto poder discriminativo para la retinopatía diabética basándose en fotografías del fondo de ojo (Ting et al.2017, Gargeya y Leng 2017). Sin embargo, la comparación directa entre el desempeño informado en esta publicación es difícil, ya que esto puede depender en gran medida de las características de la población de estudio, incluida la etnia, la gravedad de la enfermedad, el estándar de referencia definido como calificado por los especialistas en retina (verdad básica) y la calidad de las fotografías del fondo de ojo. Recientemente, también se demostró que las redes neuronales convolucionales también pueden reemplazar la clasificación humana en estudios clínicos que incluyen conjuntos de datos epidemiológicos (Ting et al. 2019a). Mientras que la mayoría de las características de la retinopatía diabética se pueden descubrir a partir de fotografías del fondo de ojo,

el edema macular diabético puede requerir enfoques basados en la tomografía de coherencia óptica (OCT) (Roy et al.2017, Schlegl et al.2018).

En la degeneración macular relacionada con la edad, la definición de enfermedad referible no es tan sencilla como en la retinopatía diabética, porque varios sistemas de clasificación de la enfermedad se han propuesto (Ferris et al. 2013, Klein et al. 2014). Los sistemas de clasificación basados en aprendizaje profundo fueron propuestos para la referenciabilidad (Burlina et al., 2017), así como la estimación del riesgo de conversión a 5 años a AMD en etapa tardía (Burlina et al.2018). Se requieren más esfuerzos para aclarar cómo tales sistemas se puede implementar en la práctica clínica. Un estudio utilizó el aprendizaje profundo para predecir el resultado después del tratamiento anti-VEGF y encontró que la cantidad de líquido intrarretiniano está asociada con agudeza visual basal, así como el resultado visual después de 12 meses (Schmidt-Erfurth et al. 2018a). Aún no se ha demostrado si los criterios de retratamiento basados en inteligencia artificial para inyecciones de anti-VEGF pueden ser utilizado para orientar la frecuencia del tratamiento.

En el glaucoma, los enfoques de inteligencia artificial aún están en sus inicios. Esto está parcialmente relacionado con las dificultades para definir la enfermedad en base a medidas estructurales y funcionales (Casson et al. 2012) y se refleja en la incertidumbre del diagnóstico clínico que define a los pacientes como sospechosos de glaucoma y les hace un seguimiento longitudinal para determinar el diagnóstico. Se publicaron enfoques basados en fotografías del disco óptico que muestran suficiente especificidad y sensibilidad (Shibata et al.2018), pero es poco probable que los complejos cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico que son característicos del glaucoma puedan detectarse adecuadamente con una técnica de imagen bidimensional. Para los enfoques de inteligencia artificial basados en OCT para el glaucoma se han utilizado tanto exploraciones maculares (Asaoka et al. 2019) como exploraciones del disco óptico (Maetschke et al. 2019), pero el número de imágenes incluidas es relativamente pequeño y los algoritmos aún no se han validado en poblaciones multiétnicas a gran escala. Alternativamente, los datos del campo visual se pueden usar para entrenar redes neuronales convolucionales y se han propuesto diferentes enfoques (Cai et al.2017, Wang et al.2018), pero la alta variabilidad de los datos aún limita la aplicabilidad clínica. Las apli-

caciones de los enfoques de inteligencia artificial para el glaucoma no son sencillas. Hasta ahora, la detección del glaucoma se ha considerado poco rentable (Momont y Mills 2013) y aún no se ha demostrado si se pueden emplear enfoques de aprendizaje profundo para programas rentables. Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico en el glaucoma es una tarea clínica compleja que incluye muchas modalidades de examen diferentes y es poco probable que sea reemplazada por aprendizaje profundo en un futuro próximo. El análisis de progresión puede ser un área atractiva para el uso de enfoques de aprendizaje profundo, pero basar las decisiones de tratamiento en la inteligencia artificial requerirá principalmente ensayos controlados aleatorios.

Los algoritmos de inteligencia artificial no solo se pueden utilizar para la clasificación de enfermedades, sino también para la segmentación de imágenes y la mejora de la calidad de la imagen. Para el desarrollo de algoritmos de segmentación de aprendizaje profundo, se requiere un conjunto de datos a gran escala de imágenes anotadas manualmente que puedan servir como verdad fundamental. Se han descrito algoritmos para la segmentación del líquido intrarretiniano en imágenes de OCT (Lee et al., 2017) y la segmentación del desprendimiento del epitelio pigmentario (Xu et al., 2017, Schmidt-Erfurth et al., 2018a). También se han propuesto algoritmos de segmentación para la región de la cabeza del nervio óptico con especial énfasis en el glaucoma (Devalla et al. 2018a, b) y la córnea en un esfuerzo por la detección temprana del queratocono (Bata et al. 2016, D'Aranha et al. 2019). El aprendizaje profundo también se ha utilizado para eliminar el ruido de las imágenes OCT (Halupka et al. 2018), produciendo así artificialmente imágenes de alta calidad a partir de escaneos OCT de baja calidad. Dado que estas redes se han entrenado en exploraciones de sujetos sanos, todavía no está claro si se pueden aplicar con éxito a imágenes de pacientes con patología de la retina y / o la cabeza del nervio óptico.

Conclusiones

La inteligencia artificial revolucionará la atención oftalmológica en el siglo XXI. Sigue siendo necesario definir mejor cómo se utilizarán estas redes neuronales convolucionales en la rutina clínica. La aplicación más avanzada es el uso en programas de detección de retinopatía diabética para identi-

ficar a los pacientes que tienen un alto riesgo de ceguera. Para obtener más información, se remite al lector a algunas revisiones en profundidad recientes que brindan más detalles sobre los detalles técnicos y las aplicaciones clínicas de esta innovación (Schmidt Erfurth et al. 2018b, Ting et al. 2019b, c).

BIBLIOGRAFÍA

- Asaoka R, Murata H, Hirasawa K, Fujino Y, Matsuura M, Miki A, Kanamoto T, Ikeda Y, Mori K, Iwase A, Shoji N, Inoue K, Yamagami J, Araie M. (2019) Using deep learning and transfer learning to accurately diagnose early-onset glaucoma from macular optical coherence tomography images. *Am J Ophthalmol.* 198:136-145.
- Bata AM, Witkowska KJ, Wozniak PA, Fondi K, Schmidinger G, Pircher N, Szegedi S, Aranha Dos Santos V, Pantalon A, Werkmeister RM, Garhofer G, Schmetterer L, Schmidl D. (2016). Effect of a matrix therapy agent on corneal epithelial healing after standard collagen cross-linking in patients with keratoconus: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 134:1169-1176.
- Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. (2017) Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol.* 135:1170-1176.
- Burlina PM, Joshi N, Pacheco KD, Freund DE, Kong J, Bressler NM. (2018) Use of deep learning for detailed severity characterization and estimation of 5-year risk among patients with age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 136:1359-1366.
- Cai S, Elze T, Bex PJ, Wiggs JL, Pasquale LR, Shen LQ. (2017) Clinical correlates of computationally derived visual field defect archetypes in patients from a glaucoma clinic. *Curr Eye Res.* 42:568-574.
- Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. (2012) Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 40:341-349.
- Devalla SK, Renukanand PK, Sreedhar BK, Subramanian G, Zhang L, Perera S, Mari JM, Chin KS, Tun TA, Strouthidis NG, Aung T, Thiéry AH, Girard MJA. (2018a) DRUNET: a dilated-residual U-Net deep learning network to segment optic nerve head tissues in optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express.* 9:3244-3265.
- Devalla SK, Chin KS, Mari JM, Tun TA, Strouthidis NG, Aung T, Thiéry AH, Girard MJA. (2018) A deep learning approach to digitally stain optical coherence tomography images of the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 59:63-74
- Dos Santos VA, Schmetterer L, Stegmann H, Pfister M, Messner A, Schmidinger G, Garhofer G, Werkmeister RM. (2019) CorneaNet: fast segmentation of cornea OCT scans of healthy and keratoconic eyes using deep learning. *Biomed Opt Express.* 10:622-641.
- Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. (2013) Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 120:844-851.
- Gargeya R, Leng T. (2017) Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning. *Ophthalmology.* 124:962-969.

- Halupka KJ, Antony BJ, Lee MH, Lucy KA, Rai RS, Ishikawa H, Wollstein G, Schuman JS, Garnavi R. (2018) Retinal optical coherence tomography image enhancement via deep learning. *Biomed Opt Express*. 9:6205-6221.
- Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, Venugopalan S, Widner K, Madams T, Cuadros J, Kim R, Raman R, Nelson PC, Mega JL, Webster DR. (2016) Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*. 316:2402-2410.
- Lee CS, Tyring AJ, Deruyter NP, Wu Y, Rokem A, Lee AY. (2017) Deep-learning based, automated segmentation of macular edema in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 8:3440-3448.
- Maetschke S, Antony B, Ishikawa H, Wollstein G, Schuman J, Garnavi R. (2019) A feature agnostic approach for glaucoma detection in OCT volumes. *PLoS One*. 14:e0219126.
- Momont AC, Mills RP. (2013) Glaucoma screening: current perspectives and future directions. *Semin Ophthalmol*. 28:185-90.
- Roy AG, Conjeti S, Karri SPK, Sheet D, Katouzian A, Wachinger C, Navab N. (2017) ReLayNet: retinal layer and fluid segmentation of macular optical coherence tomography using fully convolutional networks. *Biomed Opt Express*. 13:3627-3642.
- Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip AM, Podkowinski D, Gerendas BS, Langs G, Schmidt-Erfurth U. (2018a) Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*. 125:549-558.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Klimescha S, Sadeghipour A, Hu X, Gerendas BS, Osborne A, Bogunovic H. (2018a) Prediction of individual disease conversion in early AMD using artificial intelligence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 59:3199-3208.

- Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. (2018b) Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 67:1-29
- Shibata N, Tanito M, Mitsuhashi K, Fujino Y, Matsuura M, Murata H, Asaoka R. (2018) Development of a deep residual learning algorithm to screen for glaucoma from fundus photography. *Sci Rep*. 8:14665.
- Ting DSW, Cheung CY, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, Hamzah H, Garcia-Franco R, San Yeo IY, Lee SY, Wong EYM, Sabanayagam C, Baskaran M, Ibrahim F, Tan NC, Finkelstein EA, Lamoureux EL, Wong IY, Bressler NM, Sivaprasad S, Varma R, Jonas JB, He MG, Cheng CY, Cheung GCM, Aung T, Hsu W, Lee ML, Wong TY. (2017) Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 318:2211-2223.
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, Tan GSW, Schmetterer L, Keane PA, Wong TY. (2019b) Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 103:167-175.
- Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, Keane PA, Burlina PM, Chiang MF, Schmetterer L, Pasquale LR, Bressler NM, Webster DR, Abramoff M, Wong TY. (2019c) Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res*. 72:100759.
- Wang M, Pasquale LR, Shen LQ, Boland MV, Wellik SR, De Moraes CG, Myers JS, Wang H, Baniasadi N, Li D, Silva RNE, Bex PJ, Elze T. (2018) Reversal of glaucoma hemifield test results and visual field features in glaucoma. *Ophthalmology*. 125:352-360.
- Xu Y, Yan K, Kim J, Wang X, Li C, Su L, Yu S, Xu X, Feng DD. (2017) Dual-stage deep learning framework for pigment epithelium detachment segmentation in polypoidal choroidal vasculopathy. *Biomed Opt Express*. 8:4061-4076.

Asociación entre biomarcadores en tomografía de coherencia óptica y agudeza visual en pacientes con edema macular diabético tratados con antiangiogénicos

Autores:

Dres. Camila Iris Dorrego MD^a; Silvana Pellice MD^a; Ana Lisa Carauni MD^a; Luciana Chiapella PhD^b; Gimena Dapena MD^a; Pablo Chamartin MD^a; Franco Daniel Rocco MD^a; Arturo Alberto Alezzandrini MD PhD^c

^a Sanatorio Otamendi y Miroli, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. ^b Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario - CONICET, Argentina. ^c Oftalmos Centro Oftalmológico de Alta Complejidad, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: camiladorrego@hotmail.com

Recibido: 23/8/2021

Aceptado: 11/10/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 11-23



Resumen

Objetivos

Evaluar la asociación entre los principales biomarcadores del Edema Macular Diabético (EMD) y la Agudeza Visual (AV), y determinar su importancia

como herramienta pronóstica a la hora de iniciar un tratamiento antiangiogénico en cada paciente.

Métodos

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y longitudinal. Se analizaron 25 escaneos de OCT de

23 pacientes con edema macular diabético (EMD) y se registró la Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) al inicio, y a los 3, 6 y 9 meses de tratamiento. Las imágenes basales se evaluaron para el tipo predominante de edema macular (Cistoide, espongiiforme, con desprendimiento seroso subfoveal o con compromiso traccional); presencia de daño en la retina externa (considerado como cualquier discontinuidad en la Membrana Limitante Externa, Zona Elipsoide y/o Zona de Interdigitación); presencia de desorganización de las Capas Internas de la Retina (DRIL) y cantidad de Puntos Hiperreflectivos (PH) así como del Espesor Macular Central (EMC). Las correlaciones entre cada biomarcador y la ganancia de Agudeza Visual se analizaron utilizando modelos longitudinales de efectos mixtos.

Resultados

Se incluyeron veinticinco ojos con EMD NAIVE de tratamiento. La AVMC basal se encontraba entre 0,3 y 1,3 en un logaritmo del gráfico visual de ángulo mínimo de resolución (LogMAR). El tipo de edema macular, la presencia de DRIL y el EMC presentaron un efecto estadísticamente significativo sobre la modificación de la AV a lo largo del tiempo ($p < 0,001$ en todos los casos). Los pacientes con DRIL mostraron menor ganancia de AV en términos LogMAR a los 9 meses que los pacientes sin DRIL, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,026$), y mostraron menor mejoría en la AV a lo largo de los nueve meses de tratamiento (efecto de interacción $p = 0,007$). Los subtipos de edema con desprendimiento seroso subfoveal, y con componente traccional por otro lado, ganaron menos visión que los pacientes que sólo presentaban edema macular de tipo cistoide. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de PH y la alteración de las capas retinianas externas con la AV a lo largo del tiempo de tratamiento.

Conclusión

Es de gran utilidad evaluar el EMC inicial, aunque no de manera aislada, así como es primordial evaluar y considerar la presencia de DRIL como biomarcador pronóstico, que en el presente estudio resultó ser el aquel con mayor potencial como predictor de respuesta clínica en términos de AV.

Palabras clave: Edema macular diabético, biomarcadores, OCT, DRIL.

Abstract

Purpose

To evaluate the association between the main biomarkers of Diabetic Macular Edema (DME) and the Visual Acuity (VA), and determine its importance as a prognostic tool at time to start an antiangiogenic treatment in each patient.

Methods

Retrospective, observational and longitudinal cohort study. 25 OCT scans of 23 patients with diabetic macular edema (DME) were analyzed, and the Best Corrected Visual Acuity (BCVA) at baseline and at 3, 6 and 9 months of treatment was registered. Baseline images were evaluated for predominant type of macular edema (cystoid, spongiform, with subfoveal serous detachment, or tractional compromise); presence of outer retinal damage (ORD, considered as any discontinuity in Limiting Extern Membrane, Ellipsoid Zone, and/or Interdigitation Zone); presence of disorganization of the Inner Retinal Layers (DRIL), and Hyperreflective Foci (HF) quantity, as well as Central Macular Thickness (CMT). Correlations between each OCT biomarker and visual acuity gain were analyzed using longitudinal mixed-effects models.

Results

Twentyfive eyes with NAIVE DME were included. Baseline best-corrected visual acuity (BCVA) was between 0.3 and 1.3 on a logarithm of minimum angle of resolution visual chart (logMAR). Type of macular edema, DRIL presence, and CMT presented a statistically significant effect on the VA modification along the time ($p < 0,001$ in all cases). Patients with DRIL showed worse VA in logMAR terms at 9 months than patients without DRIL, being the difference statistically different ($p = 0,026$), and showed less improvement in VA along the nine months treatment (interaction effect $p = 0,007$). Eyes with subfoveal serous detachment and eyes with tractional component gained less vision than patients with only cystoid macular edema. There were no statistically significant differences between presence of hyperreflective foci, extern retinal layers alteration and VA along the treatment time.

Conclusion

This study showed that it is useful to assess the initial CMT but not in isolation, and above all the

presence of DRIL, which proved to be the tomographic biomarker with the greatest potential as a predictor of clinical response in terms of VA.

Key words: Diabetic macular edema, OCT, biomarkers, DRIL.

Introducción

El Edema Macular Diabético (EMD) representa una acumulación de líquido dentro de la porción central de la retina, que surge como consecuencia de la falla de la barrera hematorretiniana y sigue siendo una causa importante de pérdida visual en pacientes con diabetes mellitus.¹ La clasificación del EMD es importante para establecer la gravedad de la patología, así como para seleccionar el tratamiento más adecuado para el paciente. Han sido descritos diferentes patrones de edema macular hasta la fecha: el edema espongiiforme está presente en el 88% al 96% de todos los EMD. Es una fuga de líquido en las capas más externas de la retina, y si se presenta de forma aislada, tiene una buena respuesta al tratamiento. El de tipo cistoide está presente en 47% a 57% de todos los EMD; son cambios quísticos intrarretinianos y representan formas más graves de fuga asociada a peor AV; el tratamiento con láser en estos casos es menos eficaz, pero tienen buena respuesta al tratamiento farmacológico. El edema macular traccional ocurre en el 15% de todos los EMD, no responde a la terapia con láser o al tratamiento farmacológico aislado, y requiere vitrectomía.^{2, 3}

Por su parte, el desprendimiento seroso subfoveal (DSS) tiene una incidencia del 11% al 15% en los EMD; la terapia láser se ha mostrado ineficaz en estos casos y se ha propuesto la existencia de un componente inflamatorio asociado que podría explicar una mejor respuesta a los esteroides.^{3, 4} Sin embargo, a pesar de estas asociaciones, en los últimos años, los avances en la tecnología de la OCT han permitido ampliar el estudio del EMD para centrarse en otros biomarcadores que con frecuencia lo acompañan. Se ha demostrado que éstos se relacionan en diferentes medidas con la estructura y respuesta terapéutica funcional. Los más estudiados incluyen: alteraciones de las capas externas de la retina, desorganización de las capas internas de la misma (signo conocido en los últimos años como "DRIL"), la presencia de puntos hiperreflectivos (PH) en las capas internas o externas de la retina, y también el espesor macular central (EMC), siendo uno de los primeros en ser estu-

diados en relación a la agudeza visual, mostrando resultados contradictorios, lo que condujo a la necesidad de encontrar parámetros más confiables al hablar con el paciente de un pronóstico visual. Los biomarcadores encontrados en la OCT nos ayudan a identificar alteraciones ultraestructurales en etapas tempranas de la enfermedad. Su presencia se ha relacionado con la gravedad de la retinopatía diabética, lo que los hace útiles para plantear un pronóstico y evaluar la respuesta a la terapia. Es importante destacar que se están estudiando nuevos biomarcadores, como el índice de vascularización coroidea en OCT, anomalías vasculares periféricas en la angiografía de campo amplio, o en la angiografía por OCT, donde se evalúa la zona avascular foveal (FAZ) o la dimensión fractal. La utilidad de estas técnicas es que podrían detectar enfermedades subclínicas y cambios vasculares de la retina incluso antes de producirse cambios clínicamente detectables o el desarrollo de síntomas visuales.⁸

Materiales y métodos

El estudio fue designado como de cohorte, retrospectivo, observacional y longitudinal. Veintitrés pacientes (25 ojos) afectados por EMD referidos al Departamento de Retina del Instituto de Alta Complejidad Oftalmos, desde noviembre de 2018 a julio de 2019, fueron considerados para el estudio. Para ser incluidos en el análisis, los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios: (1) edad entre 24 a 84 años; (2) diabetes mellitus tipo 1 o 2; (3) y EMD naïve, que ocasione pérdida visual (edema macular clínicamente definido, y por un espesor macular central EMC >250 micras, así como fluido intra o subretinal en la SD-OCT).

Todos los pacientes recibieron un tratamiento mensual con un antiangiogénico intravítreo en un lapso de nueve meses. Para pacientes que recibieron un tratamiento bilateral, ambos ojos fueron incluidos (dos pacientes).

Los criterios de exclusión fueron: cualquier otra patología oftalmológica que provoque opacidad significativa, como una catarata densa o hemorragia vítrea, pobre calidad de imágenes por OCT, inhabilidad del paciente para colaborar con la examinación o la adquisición de imágenes de OCT, así como cualquier terapia previa recibida para el EMD.

Se analizaron veinticinco escaneos de OCT de 23 pacientes con EMD y su Agudeza Visual Mejor Co-

regida (AVMC) al inicio y a los 3, 6 y 9 meses de tratamiento.

La AVMC inicial de los pacientes se encontraba entre 0,3 y 1,3 en unidades logMAR.

Se evaluaron imágenes basales para determinar el tipo predominante de edema macular (cistoide, espongiiforme, con desprendimiento seroso subfoveal o de tipo traccional), así como la presencia de biomarcadores como alteraciones en la retina externa (incluyendo aquí aquellos con discontinuidad de la membrana limitante externa, de la zona elipsoide y/o de la zona de interdigitaciones en el área macular), la presencia de DRIL, y la cantidad de PH, así como el EMC (Fig. 1). La correlación entre cada biomarcador y la ganancia de agudeza visual se analizó utilizando modelos longitudinales de efectos mixtos. Cada paciente se sometió a un examen oftalmológico, que incluyó la AVMC medida en unidades logMAR, biomicroscopía con lámpara de hendidura y OCT de dominio espectral (SD-OCT; HRA Heidelberg, Alemania).

Análisis estadístico

Para representar la distribución de la AVMC de los 25 ojos en los cuatro momentos de medición, según el tipo de edema y la presencia o ausencia de los biomarcadores en estudio, se utilizaron dia-

gramas de caja y bigotes. Para evaluar la posible diferencia en la AVMC media entre los grupos en cada momento de medición, se realizó un análisis ANOVA.

Para analizar la evolución temporal de la AVMC según el tipo de edema y la presencia o ausencia de los biomarcadores, se ajustaron modelos longitudinales univariados con efectos mixtos, considerando como efectos fijos el tiempo de tratamiento, la covariable a estudiar y la interacción entre ellos y, como efectos aleatorios anidado, los pacientes y los ojos. Para evaluar la significación de los efectos fijos, se calculó la probabilidad asociada al test tipo II de Wald y se estimaron los coeficientes del modelo. Se calculó el valor de criterio de informa-

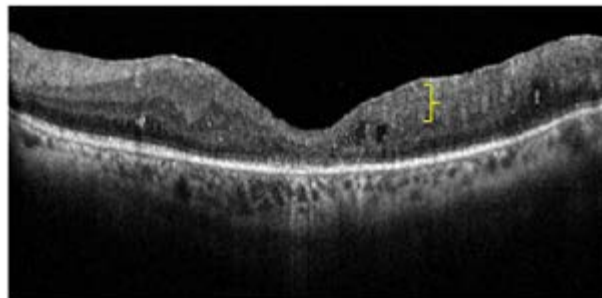


Figura 1: Presencia concomitante de DRIL y alteración de la retina externa en el área subfoveal en un paciente con EMD de predominio espongiiforme. (DRIL: llave amarilla).

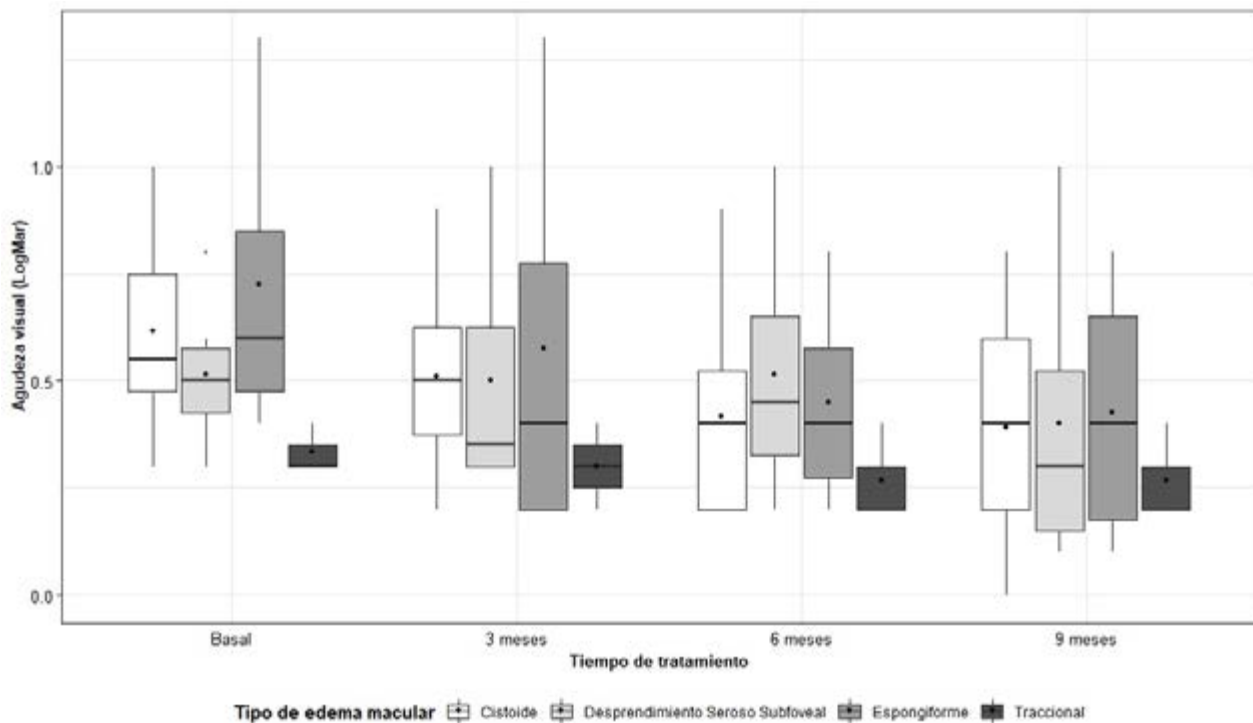


Figura 2: Distribución de la AV (logMar) de acuerdo al tiempo de medición y tipo de edema.

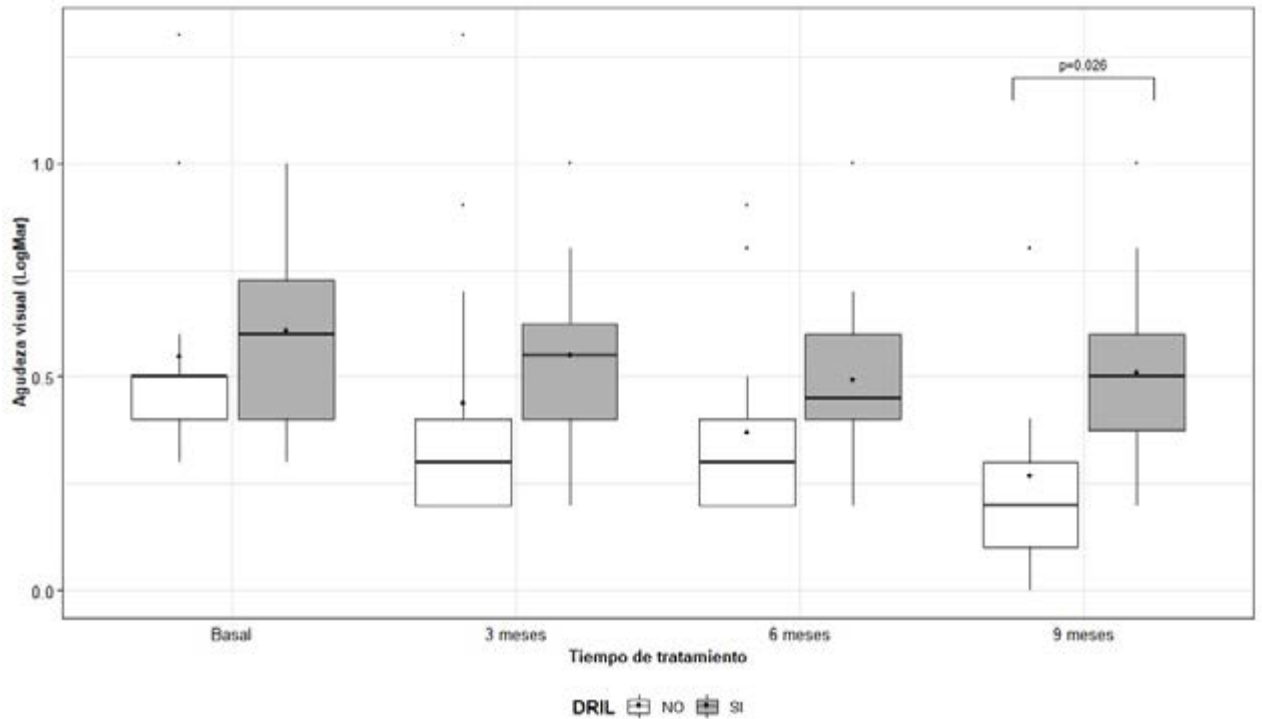


Figura 3: Distribución de la AV (LogMar) de acuerdo al tiempo de medición y presencia de DRIL.

Posteriormente, se ajustó un modelo longitudinal de efectos mixtos multivariado, incluyendo todos los biomarcadores, ajustado por tipo de edema. Se empleó el algoritmo de eliminación hacia atrás según el valor de AIC para obtener un conjunto de covariables explicativas de la evolución temporal de la AVMC.

En todos los casos, se consideró significativa una probabilidad asociada p menor a 0.05. El análisis se llevó a cabo con el software R v.3.6.2 y RStudio v. 1.2.5033.

Resultados

Tipo de edema

Al comparar la AVMC media en cada momento de medición, según el tipo de edema macular diabético, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de dichos momentos (Fig. 2).

DRIL

La agudeza visual media no resultó estadísticamente distinta según presencia o ausencia de

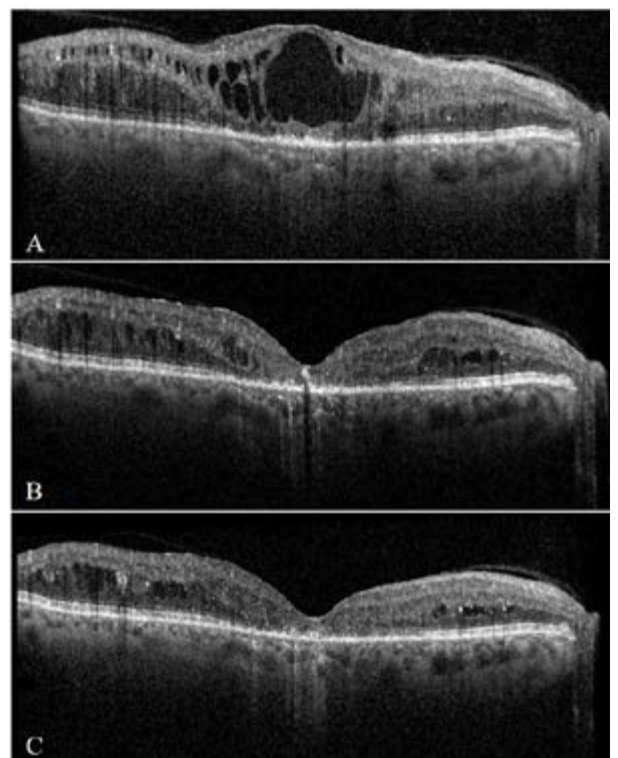


Figura 4: Tomografía de Coherencia Óptica: signos en presencia de EMD. EMD cistoide con alteración en las capas de la retina externa y pobre ganancia de AV a pesar de una marcada reducción del EM a los nueve meses de tratamiento. AVMC: A) Línea de base: LogMAR 0,9 (Eq. Snellen: 20/160); B) Mes 3: LogMAR 0,7 (Eq. Snellen: 20/100); C) Mes 6: LogMAR 0,7 (Eq. Snellen: 20/100).

DRIL en las tres primeras mediciones. Sin embargo, se encontró una diferencia significativa al comparar ambos grupos a los 9 meses ($p=0.026$), dado que los casos con presencia de DRIL mostraron un valor medio de LogMar mayor a aquellos con ausencia de DRIL (Figura 3).

Al considerar la modificación longitudinal de la agudeza visual, se encontró que la misma resultó significativa en función del tiempo ($p < 0.001$) y de la presencia de DRIL (efecto interacción: $p=0.007$). Los casos con DRIL presentaron un menor decremento en la agudeza visual que los casos sin DRIL (Tabla 1).

Alteración de la retina externa

La agudeza visual media resultó estadísticamente diferente entre los casos con alteración de la retina externa y los casos sin ésta, cuando se midió a los 6 meses de tratamiento ($p=0.035$). (Fig. 4). No se encontraron diferencias significativas en los otros momentos de medición (Fig. 5). Al analizar el comportamiento de la agudeza visual, según escala LogMar, en forma longitudinal, se encontró que la misma presentó un decrecimiento estadís-

ticamente significativo en función del tiempo de tratamiento ($p < 0.001$), sin diferir de acuerdo la presencia o ausencia de alteraciones en la retina externa (efecto interacción: $p=0.912$) (Tabla 1).

Cantidad de puntos hiperreflectivos (PH)

La agudeza visual media, comparada según el número de PH, no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los momentos de medición (Figura 6).

Al analizar el comportamiento de la agudeza visual, según escala LogMar, en forma longitudinal, se encontró que la misma presentó un decrecimiento estadísticamente significativo en función del tiempo de tratamiento ($p < 0.001$), sin diferir de acuerdo al número de puntos hiperreflectivos (efecto interacción: $p=0.082$) (Tabla 1).

Espesor macular central (EMC)

La correlación entre la agudeza visual y el espesor macular central no resultó estadísticamente distinta de cero en ninguno de los tiempos de medición (Fig. 7). Sin embargo, se encontró que la modifica-

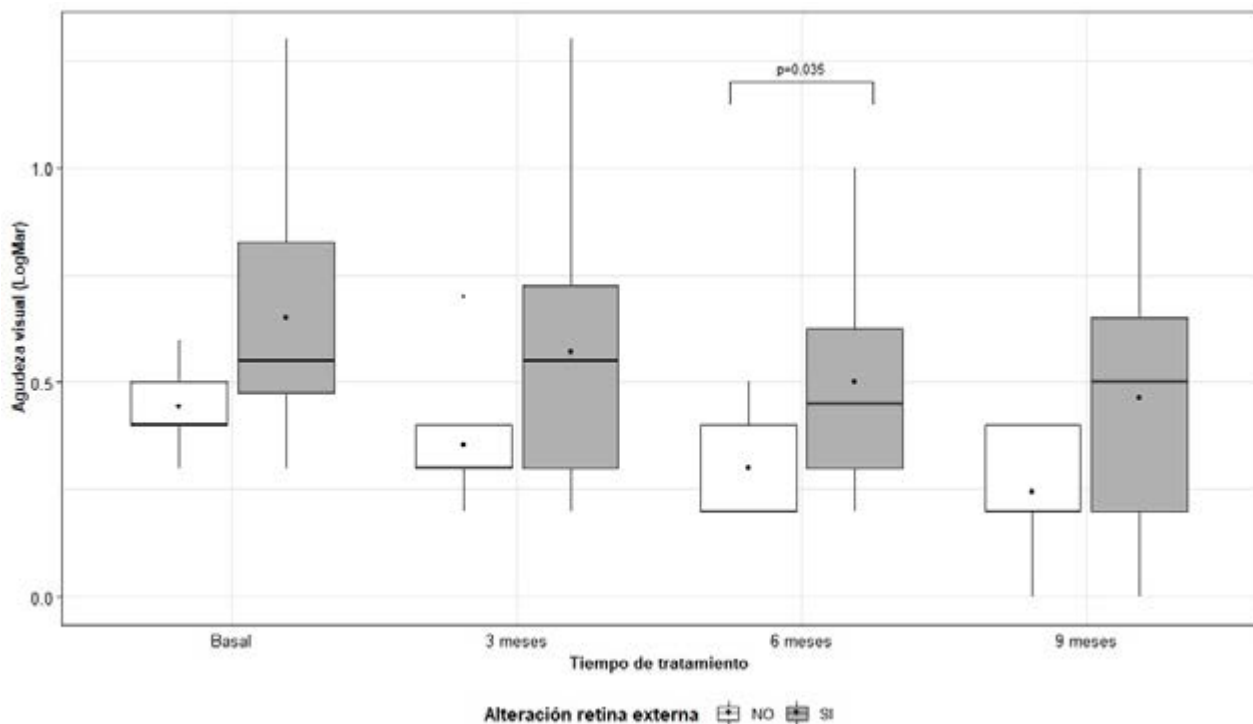


Figura 5: Distribución de AV (LogMar) de acuerdo al tiempo de medición y alteración de la retina externa.

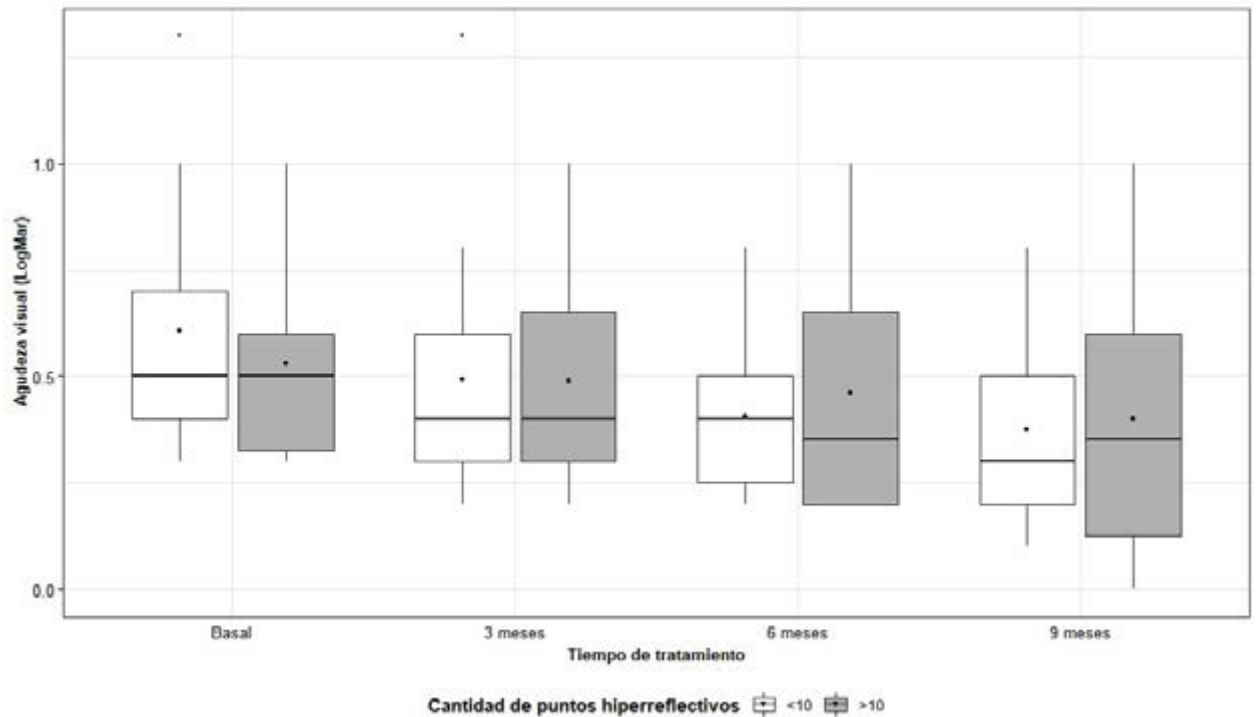


Figura 6: Distribución de AV (LogMar) de acuerdo al tiempo de medición y al número de puntos hiperreflectivos.

ción en la agudeza visual a lo largo del tiempo fue diferente en función del espesor macular central, siendo menor la disminución del valor LogMar a mayor espesor macular central (efecto interacción: $p=0.005$) (Tabla 1).

De acuerdo a los análisis longitudinales univariados. Según los valores de AIC, se obtiene un mejor ajuste de los datos cuando se considera la presencia o ausencia de DRIL como factor predictivo (Tabla 1).

Variable	Efecto sobre la línea de base		Efecto a través del tiempo		AIC
	Estimado (EE)	p	Estimado (EE)	p	
Tipo de edema macular (ref.: Cistoide)					
Desprendimiento Seroso Subfoveal	-0.215 (0.103)	0.039	0.014 (0.008)	0.079	-43.452
Espongiforme	0.034 (0.208)	0.871	-0.009 (0.009)	0.362	
Traccional	-0.427 (0.234)	0.083	0.018 (0.010)	0.094	
DRIL (Sí vs. No)	0.188 (0.141)	0.090	0.018 (0.007)	0.009	-50.964
Alteración de la retina externa (Sí vs. No)	0.166 (0.148)	0.276	0.001 (0.007)	0.913	-41.847
Cantidad de puntos hiperreflectivos					
(>10 vs. <=10)	-0.114 (0.158)	0.477	0.012 (0.007)	0.087	-43.614
Espesor macular central (Estandarizado)	-0.066 (0.079)	0.417	0.009 (0.003)	0.007	-48.034

Tabla 1: Resultado de los modelos univariados según el efecto de cada factor predictivo sobre la medición de AV en la línea de base y a través del tiempo.

EE= ERROR ESTÁNDAR

Finalmente, se propuso un modelo longitudinal mixto considerando todos los biomarcadores en estudio, ajustados por el tipo de edema macular. En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos tras el proceso de eliminación hacia atrás (backward). El tipo de edema macular, la presencia de DRIL y el espesor macular central fueron los factores que permanecieron en el modelo final, mostrando un efecto estadísticamente significativo sobre la modificación de la agudeza visual a lo largo del tiempo de tratamiento (efecto de las interacciones: $p < 0.001$ en todos los casos). Para valores fijos de DRIL y espesor macular central, presentar desprendimiento seroso de la retina

en lugar de edema macular cistoideo produce menor descenso en la medición de LogMar, al igual que sucede si se presenta compromiso traccional en lugar de edema macular cistoideo. El cambio en la agudeza visual no difiere entre los tipos de edema cistoideo y esponjiforme.

Para valores fijos de tipo de edema y espesor macular central, la presencia de DRIL se asocia a un menor descenso en la medición de LogMar. Finalmente, un mayor espesor macular central se relaciona con menor descenso en la medición de LogMar, considerando fijos el tipo de edema macular y la presencia de DRIL.

Variable	Efecto en la línea de base		Efecto sobre el cambio a lo largo del tiempo	
	Estimado (EE)	p	Estimado (EE)	p
Tipo de edema macular (ref.: Cistoideo)				
Desprendimiento seroso subfoveal	-0.249 (0.089)	0.006	0.018 (0.007)	0.011
Esponjiforme	-0.135 (0.242)	0.583	0.012 (0.009)	0.200
Traccional	0.540 (0.250)	0.042	0.037 (0.009)	< 0.001
DRIL (Sí vs. No)	0.129 (0.150)	0.402	0.024 (0.006)	< 0.001
Espesor macular central (estandarizado)	-0.108 (0.098)	0.281	0.013 (0.003)	< 0.001

EE= ERROR ESTÁNDAR

Tabla 2: Resultados del modelo multivariado que evalúa el efecto de cada factor predictivo en las mediciones de LogMar AV al inicio y a lo largo del tiempo (resultado de eliminación hacia atrás).

Discusión

DRIL

Como es sabido, las capas plexiformes interna, nuclear interna y plexiforme externa de la retina contienen estructuras anatómicas críticas para la transmisión de datos visuales desde los fotorreceptores a las células ganglionares. La incapacidad de distinguir los límites entre estas capas, descrita recientemente como DRIL, sugiere probablemente una desorganización de algunos axones y núcleos de células amacrin, bipolares y/u horizontales situados en estas zonas, y conduce a resultados visuales deficientes, como se puede observar en

éste y otros estudios. También se ha planteado la hipótesis de que la desorganización se produce cuando los axones bipolares se rompen después de que se haya superado su límite elástico debido al edema.^{9, 2, 10, 11, 12}

Este estudio demostró de forma consistente que, en el EMD existe una correlación entre la presencia de DRIL al inicio y la AV posterior aun tras la resolución del EMD. La AV final fue significativamente menor en comparación con los casos que no presentaban DRIL al inicio del tratamiento antiangiogénico. Los casos con presencia de DRIL mostraron un valor medio de LogMar a los 9 meses mayor que los que no tenían DRIL. También la

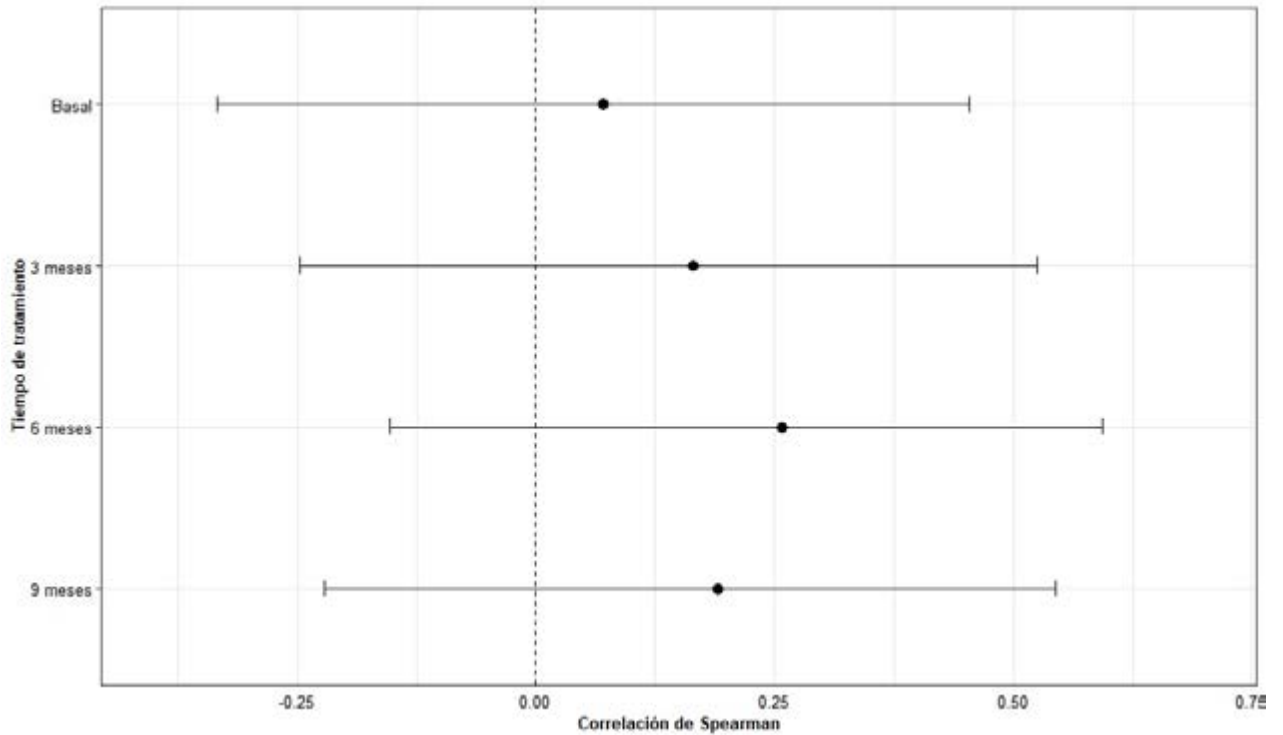


Figura 7: Distribución de AV (LogMar) de acuerdo al tiempo de medición y espesor macular central.

modificación longitudinal de la AV fue significativa en función del tiempo y de la presencia de este biomarcador. Sun et al., describió la desorganización de las capas internas de la retina hallando una correlación negativa con la AV en ojos con EMD actual y, lo que es más importante, también en ojos en los que el EMD ya se ha resuelto; este fenómeno también se observó en nuestro estudio. También demostró que una mayor extensión del DRIL en la línea de base se correlaciona con una peor AV en la línea de base; en promedio, dentro de la zona foveal central de 1 mm, un aumento temprano de la DRIL de $300\mu\text{m}$ se asoció con un empeoramiento de la AV en 1 línea durante el período de seguimiento de 12 meses.²

En 2015, Salma H. Radwan et al., también describió cuatro patrones de resolución del DRIL en pacientes con EMD, mostrando que la resolución temprana y tardía del DRIL mostraba una mayor reducción positiva del déficit de AV a los 8 meses, en comparación a los que no resolvieron, lo cuales mostraban una reducción negativa. Los mejores resultados de visión a los 8 meses se observaron en los ojos sin DRIL basal a lo largo de los 9 meses de tratamiento, incluso en los pacientes en los que el edema macular no se resolvió en su totalidad, en línea con nuestro estudio.¹⁰

Aunque en el presente trabajo las modificaciones en la extensión del DRIL a lo largo del tiempo no fueron consideradas, está claro que su presencia al inicio de la retinopatía es un predictor importante de pobre pronóstico visual más allá del tratamiento, y debería tenerse en cuenta a la hora de discutir las expectativas visuales con el paciente.

Tipos de edema macular diabético

Diversos estudios hasta la fecha han reportado diferentes categorías morfológicas de EMD basados en la OCT. Otani et al. reportó tres tipos morfológicos: esponjoso, cistoideo y desprendimiento seroso macular, mientras que Kim et al. consideró además la presencia de EMD de tipo traccional. Panozzo et al. por su lado identificó tres principales patrones morfológicos: un engrosamiento "simple" en el área macular, el subtipo cistoideo, y el de "desprendimiento neuroepitelial", y clasificó la tracción epirretinal en cuatro tipos.^{3, 4, 13}

En contraste a lo reportado por los estudios realizados por Yamamoto y Otani, en los cuales el subtipo esponjiforme fue el patrón hallado con mayor frecuencia (88% y 60% respectivamente, vs. 47% y 40% respectivamente para el tipo cistoideo), en el presente estudio el predominio fue del patrón

cistoideo (48% vs. 20% espongiiforme). Como sea, no debe considerarse clínicamente significativo como consecuencia de la pequeña población estudiada.^{4,14}

El comportamiento longitudinal de la AV de acuerdo a la escala LogMAR mostró un decremento significativo en función del tiempo para todos los tipos de edema, sin notables diferencias entre ellos. En un estudio realizado por Kim et al., la AV media varió entre los diferentes subgrupos de EMD, aunque sólo de manera significativa para el de tipo cistoideo, que se asoció a peores resultados visuales.³

Este estudio demostró que tanto el EMD asociado a un componente traccional de tipo vitreo-macular, así como la presencia de edema seroso subfoveal (que es visible en el OCT como un área hiporreflectiva debajo de la neurorretina), tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la modificación de la AV a lo largo de los 9 meses de tratamiento. En el componente traccional, la indicación de vitrectomía para liberar la tracción se hace imperiosa, mientras que el DSS ha tenido un rol controvertido como predictor de AV y cambios anatómicos finales y aún no quedan claros.

La prevalencia de DSS es de aproximadamente 15-30% en ojos con EMD, y se ha estudiado que tiene un importante componente inflamatorio, lo que lleva a considerar a los corticoesteroides intravítreos como una muy buena opción.¹⁵

Un estudio en pacientes con EMD y DSS tratados con antiangiogénicos durante 12 meses, evidenció que no hubo diferencias en la AV en comparación con el grupo sin DSS, sin embargo, otros trabajos han mostrado que la presencia de este biomarcador se asocia con buena ganancia de AV y recuperación de la anatomía de la mácula. Los hallazgos del estudio RESTORE y el análisis post hoc del estudio RISE/RIDE mostraron un rol protector del SSD, evidenciando que la presencia del mismo en la línea de base se asoció con mejores resultados visuales al cabo de un año.^{16,17}

Puntos hiperreflectivos (PH)

Los puntos hiperreflectivos son definidos como "lesiones discretas, bien circunscritas, con igual o mayor reflectividad que la banda del epitelio pigmentario de la retina".¹⁸

También descritos como manchas o focos hiperreflectivos, los PH se presentan en los ojos diabéticos incluso cuando la retinopatía es clínicamente indetectable; su número incrementa con el progreso de la retinopatía, y muestran una migración

desde la retina interna a la retina externa. Una hipótesis bien aceptada, basada en algunos estudios histopatológicos, es la de la activación de células microgliales con la consecuente secreción de moléculas inflamatorias a nivel de la retina, asociado con muerte neuronal y endotelial.^{15,19}

En el presente estudio, la AV media, comparada de acuerdo al número de PH, no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los puntos de medición. Asimismo, se observó una reducción en el número de PH en la medida en que disminuyó el edema, siendo marcada en aquellos cuyo edema resolvió por completo. Esto se encuentra en línea con el estudio realizado por Carsten Framme et al., que evidenció buena respuesta al tratamiento antiangiogénico en términos anatómicos con desaparición de los PH, pero no necesariamente con buenos resultados visuales.²⁰ Sun et al. no encontró relaciones entre la presencia de PH y AV.²

La naturaleza exacta de la relación entre PH y AV es todavía desconocida. Algunos estudios como aquellos llevados a cabo por Schreur et al. mostraron resultados contradictorios: mientras que en 2018 se vinculó la presencia de PH a malos resultados en AV (a pesar de no estar claro si el decremento en la AV fue secundario a la presencia de edema o no), en un estudio realizado en 2020 se demostró una potencial relevancia clínica de los PH como predictores de buena respuesta al tratamiento anti-VEGF o terapia corticoidea en EMD. Nuestro estudio no demostró una buena relación entre PH y AV, por lo que consideramos que deben ser tenidos en cuenta en combinación con biomarcadores de mayor fiabilidad para predecir la AV final.^{7,21}

Alteraciones en las capas de la retina externa

Spaide et al. realizó una correlación de las bandas observadas en la retina externa por OCT, identificando cuatro: 1) Membrana Limitante Externa (MLE), 2) unión entre el segmento interno (SI) y externo (SE) de fotorreceptores (SE/SI), 3) membrana de Verhoeff (definida como una línea hiperrefringente por debajo de la SE/SI), y 4) EPR, posiblemente incluyendo a la membrana de Bruch y a la coriocapilaris.²²

En los estadios recientes del EMD, la ruptura de la barrera hematorretiniana puede ocurrir, resultando en una acumulación de proteínas plasmáticas, lípidos, y fluido extracelular en la mácula. Este proceso podría estar relacionado con el daño a la MLE y SI/SE. La integridad de las capas de la reti-

na externa es un indicador directo de salud de los fotorreceptores y el EPR.²²

Diversos estudios indican que una falta de integridad de las mismas en la OCT se relaciona a una peor AV post tratamiento, así como una mayor ganancia de AV final se ha encontrado en aquellos con un SI/SE indemnes. También un incremento en la visibilidad de la punta de segmento de los conos (también denominados en inglés cost: "cone outer segment tips") a través del tiempo fue asociado con mejores AV.^{2, 23, 24, 25}

Con la ayuda del OCT, Shinichiro Ito et al. también describió una relación directamente proporcional entre la AV y el estado de la MLE, de los SE/SI, y de los segmentos externos de los conos, concluyendo en que debe ser usado como un biomarcador predictor de AV.²³

A pesar de esto, en nuestro estudio la AV mostró una mejoría estadísticamente significativa en función del tratamiento, sin diferir de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones en la retina externa. Sin embargo, se halló una relación estadísticamente significativa al mes 6, en donde la ganancia de visión fue menor en el grupo con alteración de alguna de las capas externas (Fig. 1). Por su parte, Sun et al. tampoco encontró una relación consistente entre la AV y alteraciones reflectivas o cambios a nivel de la MLE o de la ZE, en contraste con los resultados que obtuvieron para el DRIL, en línea con nuestro estudio.²

Por lo tanto, creemos que la integridad de las capas de la retina externa debe ser tomada en cuenta como una herramienta complementaria para el pronóstico de la visión del paciente al iniciar el tratamiento.

Espesor Macular Central (EMC)

El espesor retinal fue determinado como la distancia entre la superficie interna de la retina, definida como la interfase entre el vítreo oscuro y el reflejo brillante de la membrana limitante interna, y la superficie de la retina externa.²⁷

La relación entre éste y la AV reducida es bien conocida y ha sido foco de atención y estudio en las últimas décadas, convirtiéndose en una herramienta clínica ciertamente útil. Asimismo otros biomarcadores le han ido ganando lugar a la par de la evolución de la tecnología OCT. Si bien se ha estudiado que un EMC aumentado se asociaría a un decremento en la AV, y que aquellos tratamientos que lo reducen mejorarían la visión, la evaluación cuantitativa de esta relación demostró ser

controversial, y otros biomarcadores tienen en la actualidad más prominencia.

También se ha demostrado que la respuesta de la AV al tratamiento con láser focal al disminuir el grosor macular tras el tratamiento es paradójica hasta en un 26% de los ojos tratados, con una relación no más que moderada entre ambos, y afirmando que, aunque las mediciones del grosor retiniano con OCT representan un instrumento importante, no podrían reemplazar de manera confiable la AV frente a las distintas opciones terapéuticas.²⁸

ITO et al. demostró que pacientes con un EMC mayor a 250µm presentaron una correlación negativa con la AV, predisponiendo a una AV final más baja a pesar del tratamiento antiangiogénico. Pero también observaron que el espesamiento del EMC tal vez no tenga un efecto inmediato sobre la AV. De hecho, se observó que algunos pacientes mantuvieron una buena AV con un espesor macular aumentado y una capa de retina externa intacta en fases tempranas del EMD. Otani y asociados también demostraron que la AVMC está moderadamente correlacionada con el EMC, independientemente de las características tomográficas, sean pacientes con o sin EMD.^{23, 28}

En el presente estudio, el EMC también demostró una asociación significativa con los cambios en la AV. A lo largo del tratamiento, los que presentaron un aumento de EMC superior al promedio no lograron grandes mejoras en la AV en comparación con los que presentaron un EMC inicial inferior al promedio.

Debe considerarse al EMC una herramienta precisa e importante que puede ayudarnos a predecir una respuesta, aunque no sin asociar y considerar simultáneamente la presencia de otros biomarcadores que, en éste, y en estudios con mayor número de participantes, demostraron una asociación con la AV mayor a la del EMC.

Conclusión

Es importante realizar una evaluación clínica detallada y un detenido análisis diagnóstico y pronóstico mediante la OCT, a través de la visualización de los diferentes biomarcadores estudiados hasta la actualidad.

El estudio demostró que al momento de proveer un pronóstico visual al paciente en contexto de iniciar un tratamiento antiangiogénico, es ciertamente útil evaluar el espesor macular central, aun-

que no de manera aislada; y, sobre todo, evaluar la presencia o ausencia de DRIL, que demostró ser el biomarcador tomográfico con mayor potencial para determinar una pobre ganancia de AV final a pesar del tratamiento antiangiogénico y resolución del EMC. Esto lo convierte en una excelente herramienta para, prospectivamente, determinar cuáles pacientes podrían tener una respuesta favorable o desfavorable, ayudaría a la selección terapéutica y reduciría el número de pacientes que se someten a tratamientos invasivos y prolongados e ineficaces. Se necesitan más estudios que incorporen el análisis de los distintos biomarcadores en conjunto, incluyendo el de las nuevas tecnologías como el de la angiografía por OCT con biomarcadores tales como la densidad capilar, remodelamiento vascular, o el estudio de la zona avascular foveal, que, así como el DRIL, parecen prometedores como biomarcadores en el edema macular diabético.

Declaraciones

Aprobación de ética

Este estudio fue aprobado por el IRB del Instituto de Alta Complejidad Oftalmos, Buenos Aires, Argentina.

Consentimiento para publicación

No aplica

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos utilizados y/o analizados durante el presente estudio están disponibles a petición del autor correspondiente

Conflictos de interés

CID, SP, ALC, LC, GD, PC y FDR declaran tener intereses contrapuestos.

AAA ha participado en consejos asesores de Roche, Alcon, Bayer y Novartis.

Financiación

No aplica

Autoría

CID Concepción del proyecto, diseño del estudio, adquisición de datos, redacción del artículo, aprobación de la versión final.

SP Redacción del artículo, revisión crítica intelectual, aprobación de la versión final.

ALC Análisis e interpretación de datos, redacción del estudio, y aprobación definitiva de la versión final.

LC Diseño del estudio, análisis estadístico e interpretación de los datos, aprobación definitiva de la versión final.

GD Diseño del estudio, revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión.

PC Análisis e interpretación de los datos, revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión final.

FDR Adquisición de imágenes de OCT, revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión final.

AAA Diseño del estudio, revisión crítica del contenido intelectual, aprobación definitiva de la versión final.

Todos los autores se comprometen a responder personalmente de sus propias contribuciones y a garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte del trabajo, incluso aquellas en las que el autor no haya participado personalmente, se investiguen y resuelvan adecuadamente, y la resolución se documente en la bibliografía.

REFERENCIAS

- Schmidt-Erfurth U, García-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi: 10.1159/000458539. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28423385.
- Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, Silva PS, Aiello LB, Aiello LP. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2560-70. doi: 10.2337/db14-0782. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25633419; PMCID: PMC4477364.
- Chung YR, Kim YH, Ha SJ, Byeon HE, Cho CH, Kim JH, Lee K. Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography. *J Diabetes Res*. 2019 Dec 20;2019:8164250. doi: 10.1155/2019/8164250. PMID: 31930145; PMCID: PMC6939426.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jun;127(6):688-93. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00033-1. PMID: 10372879.
- Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jan;131(1):44-9. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00872-2. PMID: 11162978.
- Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai TY, Meyer CH, Elliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomog-

- raphy imaging based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous*. 2017 Jan 9;3:1. doi: 10.1186/s40942-016-0054-7. PMID: 28078103; PMCID: PMC5220620.
7. Schreur V, de Breuk A, Venhuizen FG, Sánchez CI, Tack CJ, Klevering BJ, de Jong EK, Hoyng CB. Retinal Hyperreflective Foci in 1 diabetes mellitus. *Retina*. 2020 Aug;40(8):1565-1573. doi: 10.1097/IAE.0000000000002626. PMID: 31356496; PMCID: PMC7392582.
8. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020 Sep 4;12:2515841420950513. doi: 10.1177/2515841420950513. PMID: 32954207; PMCID: PMC7475787.
9. Fickweiler W, Schauwvlieghe AME, Schlingemann RO, Maria Hooymans JM, Los LI, Verbraak FD; BRDME Research Group. Predictive value of optical coherence tomographic features in the bevacizumab and ranibizumab in patients with diabetic macular edema (BRDME) study. *Retina*. 2018 Apr;38(4):812-819. doi: 10.1097/IAE.0000000000001626. PMID: 28406860.
10. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers with Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jul;133(7):820-5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0972. PMID: 25950417.
11. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Feb 1;136(2):202-208. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256. PMID: 29327033; PMCID: PMC5838716.
12. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Apr 25;52(5):2741-8. doi: 10.1167/iovs.09-4493. PMID: 20538987.
13. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, Pignatto S. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004 Mar-Jun;19(1-2):13-20. doi: 10.1080/08820530490519934. PMID: 15658007.
14. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jan;135(1):14-9. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01819-6. PMID: 12504691.
15. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res*. 2013;2013:491835. doi: 10.1155/2013/491835. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24386645; PMCID: PMC3872101.
16. Giocanti-Aurégan A, Hrarat L, Qu LM, Sarda V, Boubaya M, Levy V, Chaine G, Fajnkuchen F. Functional and Anatomical Outcomes in Patients With Serous Retinal Detachment in Diabetic Macular Edema Treated With Ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1;58(2):797-800. doi: 10.1167/iovs.16-20855. PMID: 28152140.
17. Reddy RK, Pieramici DJ, Gune S, Ghanekar A, Lu N, Quezada-Ruiz C, Bauml CR. Efficacy of Ranibizumab in Eyes with Diabetic Macular Edema and Macular Nonperfusion in RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1568-1574. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.002. Epub 2018 May 8. PMID: 29752001.
18. Ho J, Witkin AJ, Liu J, Chen Y, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Documentation of intraretinal retinal pigment epithelium migration via high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):687-93. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.010. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21093923; PMCID: PMC3070873.
19. Jousseaume AM, Doehmen S, Le ML, Koizumi K, Radetzky S, Krohne TU, Poulaki V, Semkova I, Kociok N. TNF-alpha mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Mol Vis*. 2009 Jul 25;15:1418-28. PMID: 19641635; PMCID: PMC2716944.
20. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 24;53(9):5814-8. doi: 10.1167/iovs.12-9950. PMID: 22836760.
21. Schreur V, Altay L, van Asten F, Groenewoud JMM, Fauser S, Klevering BJ, Hoyng CB, de Jong EK. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema. *PLoS One*. 2018 Oct 31;13(10):e0206482. doi: 10.1371/journal.pone.0206482. PMID: 30379920; PMCID: PMC6209345.
22. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011 Sep;31(8):1609-19. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182247535. PMID: 21844839; PMCID: PMC3619110.
23. Ito S, Miyamoto N, Ishida K, Kurimoto Y. Association between external limiting membrane status and visual acuity in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb;97(2):228-32. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301418. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23172879.
24. Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, Chew EY, Wong WT, Cukras C, Meyerle CB, Ferris FL 3rd. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina*. 2010 Jan;30(1):63-70. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2c5a. PMID: 19952996; PMCID: PMC3021331.
25. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jul;150(1):63-67.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.039. Epub 2010 May 10. PMID: 20451897; PMCID: PMC2900476.
26. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011 Feb;151(2):310-7. doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.022. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21145531.
27. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Sep;142(3):405-12. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.023. PMID: 16935584.
28. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, Bressler NM, Danis RP, Kinyoun JL, Nguyen QD, Bhavsar AR, Gottlieb J, Pieramici DJ, Rauser ME, Apte RS, Lim JI, Miskala PH. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.052. Epub 2006 Nov 21. PMID: 17123615; PMCID: PMC2585542.

Comparación de un nuevo biómetro óptico con un biómetro estándar: Optical Biometer ESY-01 y IOLMaster 500

Autores:

Franco Rocco D. MD., Arturo A. Alezzandrini MD., PhD., María V. Cibrán MD., Valentina Cortina Revelli MD., María C. Argibay

*Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad Oftalmos, 1830 Avenida Córdoba, C1120 AAN, CABA, Argentina.

Comparison of a new optical biometer and a standard biometer: Optical Biometer ESY-01 y IOLMaster 500

Contacto: frandrocco@gmail.com

Recibido: 21/9/2021

Aceptado: 24/10/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 24-31



Abstract

Objective

Cataract surgery with intraocular lens placement is the most performed ophthalmological surgery in the world. Previously, it was necessary to obtain biometric data for an adequate measurement of the intraocular lens power, taking into account that any mistake in its calculation may alter the refractive result. The purpose of this study is to compare the obtained values for axial length, mean corneal power, anterior chamber depth and power calculation of a standard intraocular lens between the IOLMaster 500 and Optical Biometer ESY-01 devices.

Methods

Prospective comparative study, cataract patients who had effective measurements with both biometers were included. 100 eyes of 66 patients were evaluated in the period from October to December 2019 at the Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad Oftalmos. Axial Length (AL), Mean Keratometry (K), Anterior Chamber Depth (ACD) and Intraocular Lens (IOL) power were obtained with both biometers. The equipment used were Optical Biometer ESY-01 (Unique Optics, China) and IOLMaster 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Biometric data were compared and variables analyzed. Values were analyzed using Pearson's correlation coefficient, Bland-Altman graphs,

and Wilcoxon test to assess differences between teams.

Results

Using Pearson's correlation coefficient, a strong positive association was observed between both teams for the measurement of AL and mean K ($p < 0.05$). For ACD, there was no agreement between the measurements of both teams using the Wilcoxon Test with a $p > 0.5$ and 95% statistical significance. For the calculation of the IOL power, a $p > 0.05$ was obtained, without sufficient evidence to conclude that the median of the samples differs.

Conclusions

Both biometers were comparable in terms of axial length and mean keratometry. There could be a correlation between the values of the intraocular lens calculation, but not in the measurement of the anterior chamber depth between the two teams, so it is suggested that they should not be used interchangeably.

Key words: Optical Biometrics, Intraocular Lens, IOL Master 500, Optical Biometer ESY-01.

Resumen

Objetivos

La cirugía de cataratas con colocación de lente intraocular es la cirugía oftalmológica más realizada en el mundo. De forma previa es necesario obtener datos biométricos para una medición adecuada de la potencia de la lente intraocular, teniendo en cuenta que cualquier error en el cálculo de la misma, puede alterar el resultado refractivo. El fin de este estudio es comparar los valores obtenidos de largo axial, potencia corneal media, profundidad de cámara anterior y cálculo de potencia de una lente intraocular estándar entre los dispositivos IOL Master 500 y Optical Biometer ESY-01.

Materiales y métodos

Estudio comparativo prospectivo: se incluyeron pacientes con catarata que tuvieron mediciones efectivas con ambos biómetros. Se evaluaron 100 ojos de 66 pacientes en el período comprendido entre los meses de octubre a diciembre de 2019 en el Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad

Oftalmos. Se obtuvieron datos de Longitud Axial (LA), Queratometría media (K), Profundidad de Cámara Anterior (DCA) y potencia de la Lente Intraocular (LIO) con ambos biómetros. Los equipos utilizados fueron Optical Biometer ESY-01 (Unique Optics, China) y IOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania). Se compararon datos biométricos y analizaron variables. Los valores se analizaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, gráficas de Bland-Altman y Test de Wilcoxon para evaluar las diferencias entre los equipos.

Resultados

Se evaluaron 100 ojos de 66 pacientes con una edad media de 69,16 años (rango 42 a 88 años). Los valores medios de LA, K media, DCA y potencia de la LIO fueron (IOL Master 500, 23.5 mm, 43.3 dioptrías (D), 3.11 mm y 21.5 D, respectivamente; Biometer ESY-01, 23.6 mm, 43.1 D, 2.87 mm y 21.5 D, respectivamente). Mediante el coeficiente de correlación de Pearson se observó una fuerte asociación positiva entre ambos equipos para la medición de LA y K media ($p < 0.05$). Para el DCA no hubo acuerdo entre las mediciones de ambos equipos mediante el Test de Wilcoxon con una $p > 0.5$ y 95% de significancia estadística. Para el cálculo de la potencia de la LIO se obtuvo una $p > 0.05$, sin evidencia suficiente para concluir que la media de las muestras difieran.

Conclusiones

Los dos biómetros fueron comparables en cuanto al largo axial y queratometría media. Podría haber acuerdo en el valor del cálculo de la lente intraocular. No hay acuerdo en la medición de la profundidad de la cámara anterior entre los dos equipos, por lo que se sugiere que no deben utilizarse indistintamente.

Palabras clave

Biometría óptica, IOL Master 500, Optical Biometer ESY-01, lente intraocular.

Conflicto de interés

Ningún autor tiene interés financiero o de propiedad en ningún material o método mencionado.

Introducción

La biometría óptica es un procedimiento esencial, utilizado para calcular el poder dióptrico de la

lente intraocular que reemplaza al cristalino tras la cirugía de facoemulsificación. Uno de los factores más importantes que determinan el éxito refractivo es la correcta adquisición de datos biométricos, precisos y confiables.

Se ha probado que el mayor peso en todas las fórmulas para conseguir la emetropía al implantar un lente intraocular lo tienen, además de la posición efectiva de la lente, el cálculo fiable de la longitud axial y la queratometría. Estas variables constituyen las principales fuentes de error biométrico que deriva en un poder incorrecto del lente intraocular. Debido a su facilidad de uso, precisión y reproducibilidad, la biometría óptica se considera el *gold standard* para el cálculo de la potencia de la LIO en la práctica clínica y es una herramienta indispensable para la evaluación preoperatoria de pacientes con cataratas.

Existen diversos dispositivos y tecnologías para la obtención de estos datos, en este trabajo se busca comparar los datos obtenidos mediante dos biómetros ópticos, tomando al IOL Master 500 como *gold standard*.³

Objetivo

Comparar las mediciones biométricas y cálculo de la potencia en dioptrías de una lente intraocular estándar, entre dos dispositivos de biometría óptica, IOL Master 500 y Optical Biometer -ESY-01 en pacientes en plan de cirugía de cataratas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio comparativo prospectivo de 100 ojos de 66 pacientes en plan de cirugía de catarata. Las mediciones se llevaron a cabo en el Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad Oftalmos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, en el período comprendido entre los meses de octubre a diciembre de 2019.

El reclutamiento de los sujetos en estudio fue realizado según los términos de la Declaración de Helsinki. Se informó a los sujetos participantes sobre los objetivos del estudio, el diseño y propósito de las mediciones, solicitando el consentimiento para la realización de las mismas. La obtención de las mediciones fueron realizadas todas por el mismo operador.

Los criterios de exclusión, incluyeron menores de 18 años, antecedentes de cirugía refractiva, cualquier patología corneal, traumatismo ocular u otra cirugía, y ojos con catarata que no permitan realizar la medición en ambos equipos.

El IOL Master 500 es un método de no contacto, que utiliza un haz de láser coherente de 160 μ , infrarrojo, con longitud de onda de 780 nm, para medir la longitud axial a través del principio de interferometría de coherencia parcial, desde la córnea hasta el epitelio pigmentado subfoveal. También incorpora un dispositivo para medir la curvatura anterior de la córnea mediante la reflexión de seis puntos de luz (2.3 mm de diámetro con patrón hexagonal) sobre la superficie corneal, midiendo la separación y por lo tanto el radio corneal de curvatura. La medición de la profundidad de cámara anterior se realiza proyectando una luz de haz de hendidura de 0.7 mm de ancho a 30° de ángulo hacia el segmento anterior. El dispositivo luego calcula la profundidad de cámara anterior basada en la posición del epitelio corneal y la reflexión lenticular. Este dispositivo fue ampliamente utilizado y estudiado, demostrando ser uno de los menos operador dependiente, como consecuencia demuestra tener menor variabilidad inter e intraoperador. Con un error de 0.02 mm, cinco veces menor que el ultrasonido.

El Optical Biometer ESY-01 utiliza tecnología de Reflectometría Óptica de Baja Coherencia (OLCR) con una longitud de onda de 840 +/- 10 nm. Mediante el esquema de fibras completas mide la posición de los picos de interferencia de la superficie corneal, superficie del cristalino y la retina. Permite medir el espesor corneal central, profundidad de cámara anterior, espesor del cristalino, largo axial, queratometría, radio corneal, distancia blanco a blanco y diámetro pupilar.

Se obtuvo una muestra de 100 ojos de 66 pacientes, a los cuales se les realizaron mediciones con ambos equipos. Los datos obtenidos se volcaron a una base de datos. Como parámetro se utilizó la lente AcrySof Multi-Piece MA60AC de la casa Alcon Laboratories Inc. El poder del LIO fue calculado mediante la fórmula de tercera generación SRK/T, seleccionando la potencia negativa más cercana a la emetropía con un límite máximo de -0.50 dioptrías.

El análisis estadístico de los datos fue realizado con el software estadístico R versión 3.5.1. Un valor de p 0.05 fue definido como estadísticamente significativo.

Se realizó análisis de Bland-Altman para calcular el sesgo de medias entre los dos métodos de medición, que se representa en función de la diferencia entre las mediciones y los límites de acuerdo del 95%.^{4,5} Para evaluar la normalidad de la distribución se utilizó el test Shapiro-Wilk.

Para evaluar los resultados obtenidos, en primer lugar se procedió a importar los datos crudos en formato CSV, depurarlos y estandarizar tanto los tipos de datos como los nombres de las columnas. Como resultado se obtuvo una base de datos donde las filas corresponden a observaciones (ojo/paciente) y las columnas, a los resultados de las mediciones. El prefijo "A" representa al equipo IOL Master 500 y el prefijo "B", al equipo Biometer ESY-01. En el conjunto de datos se identifican cuatro variables: Largo axil (L axil), Queratometría media de la córnea (K media), Profundidad de Cámara Anterior (DCA) y Valor de la lente en dioptrías (LIO). Para el valor de K media, no se tuvo en cuenta el eje de la misma.

Resultados

Se evaluaron 100 ojos de 66 pacientes con una edad media de 69,16 años (rango 42 a 88 años). Con 40 mujeres (60.6%) y 26 hombres (39.4%) (Tabla 1)

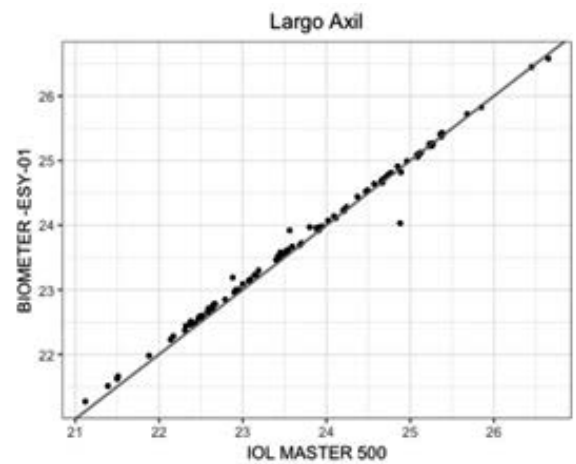
Se representan los datos en un gráfico de dispersión.

Luego de la identificación de *outliers* se realiza la *winsorization* para normalizar el conjunto de muestras y eliminar valores atípicos para las cuatro variables estudiadas. Se realiza el test de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad del conjunto de muestras de la diferencia entre los valores pareados.

Tabla 1. Se evalúan para las cuatro mediciones sus resultados por separado, media, desvío estándar (DS) y rango intercuartil de los datos entre ambos equipos.

Resultados de largo axil

Gráfico 1. Gráfico de Dispersión. Largo axil



Se aplica el coeficiente de correlación de Pearson = 0.996, valor $p = 2,2 \cdot 10^{-16}$. Mostrando una fuerte asociación positiva entre ambas variables.

Gráfico 2. Diagrama de caja-bigotes. Largo axil

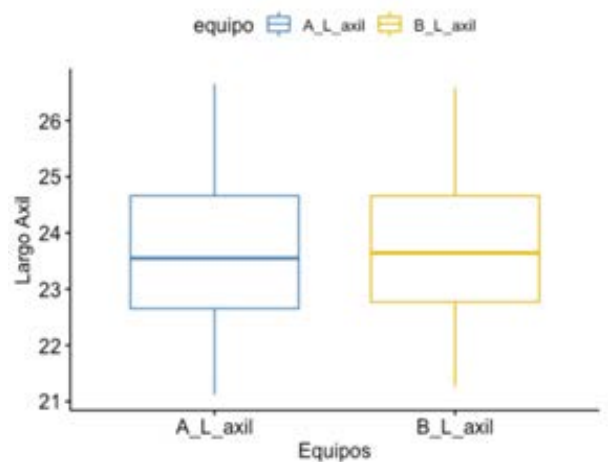
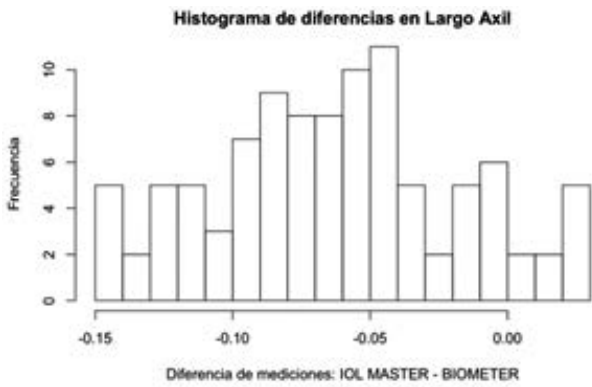


Tabla 1. Parámetros biométricos obtenidos

Equipo	Largo Axil			Queratometría Media			Profundidad de Cámara Anterior			Valor de Lente Intraocular en Dioptrías		
	MEDIA	DE	RI	MEDIA	DE	RI	MEDIA	DE	RI	MEDIA	DE	RI
IOL Master 500	23.55	1.18	2.01	43.33	1.49	1.76	3.11	0.41	0.61	21.5	3.01	4.0
Biometer ESY-01	23.64	1.13	1.89	43.14	1.53	1.93	2.87	0.51	0.61	21.5	2.89	3.5

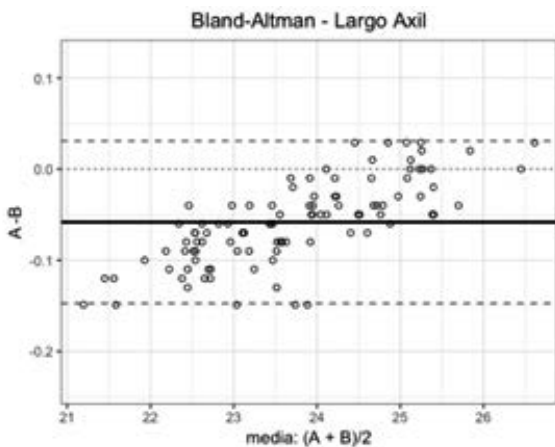
DE Desvío Estándar
RI Rango Intercuartil

Gráfico 3. Histograma con distribución de las diferencias entre ambos equipos. Largo axil



Test Shapiro-Wilk: p-value = 0.088.
 Los resultados demuestran que la diferencia entre las muestras pareadas de ambos métodos tienen una distribución normal, por lo que se cumple la hipótesis nula del método de Bland-Altman.

Gráfico 4. Gráfico Bland-Altman. Largo axil



Resultados de queratometría media

Gráfico 5. Gráfico de Dispersión. Queratometría media

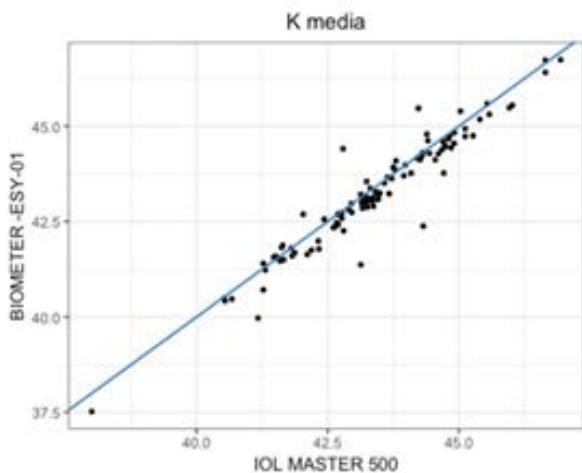


Gráfico 6. Diagrama de caja-bigotes. Queratometría media

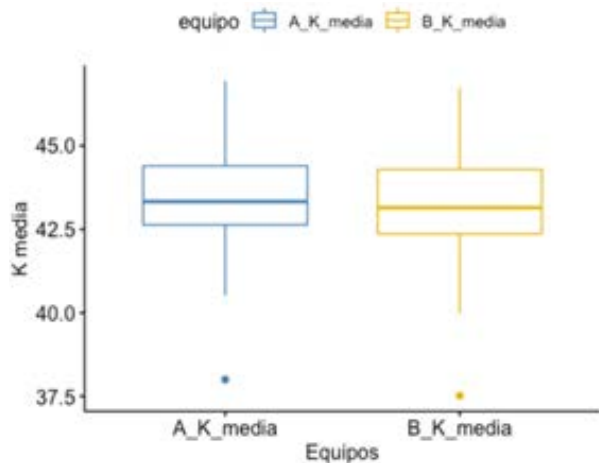
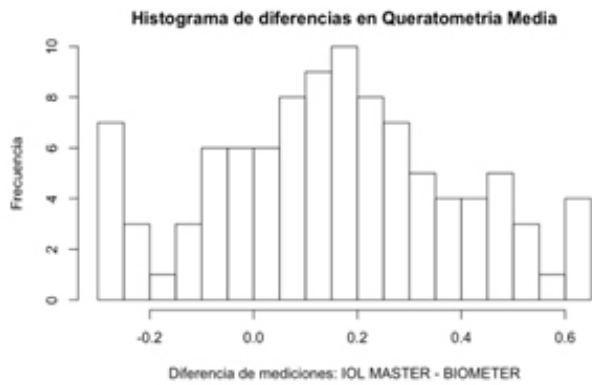
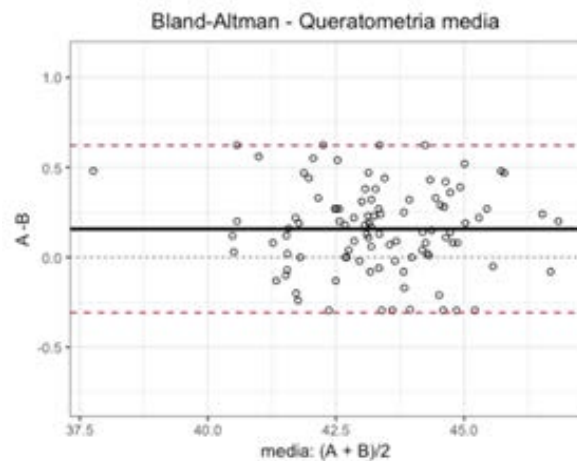


Gráfico 7. Histograma con distribución de las diferencias entre ambos equipos. Queratometría media



Test Shapiro-Wilk: p-value = 0.115

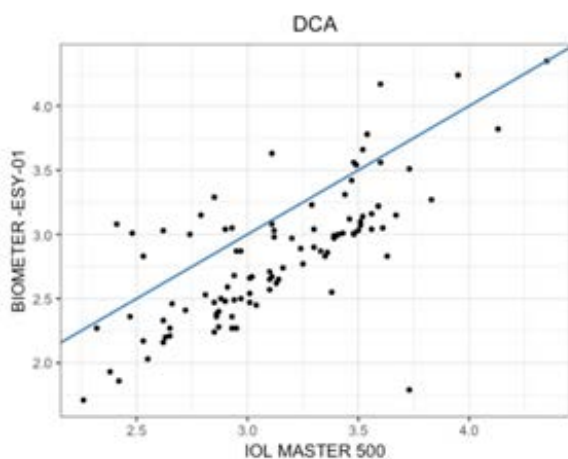
Gráfico 8. Gráfico Bland-Altman. Queratometría media



Coefficiente de correlación de Pearson = 0.962, valor $p = 2,2 \cdot 10^{-16}$

Resultados Profundidad de Cámara Anterior (DCA)

Gráfico 9. Gráfico de dispersión. Profundidad de cámara anterior



Coefficiente de correlación de Pearson = 0.721, valor $p = 2,2 \cdot 10^{-16}$

Gráfico 10. Diagrama de caja-bigotes. Profundidad de cámara anterior

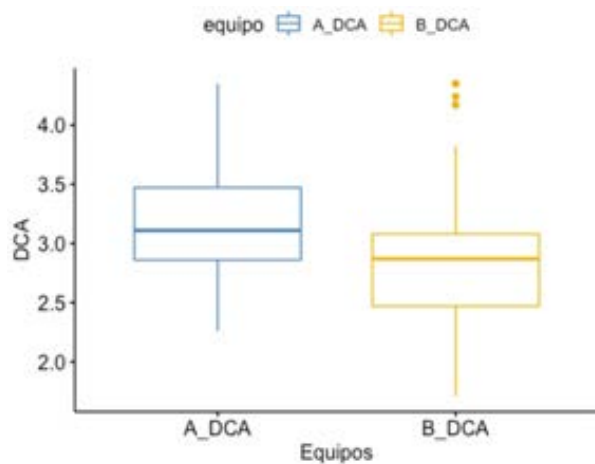
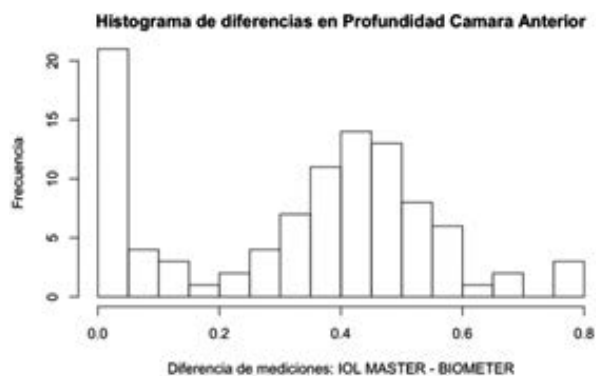


Gráfico 11. Histograma con distribución de las diferencias entre ambos equipos. Profundidad de cámara anterior.



Shapiro-Wilk: $p\text{-value} = 4.892 \cdot 10^{-6}$

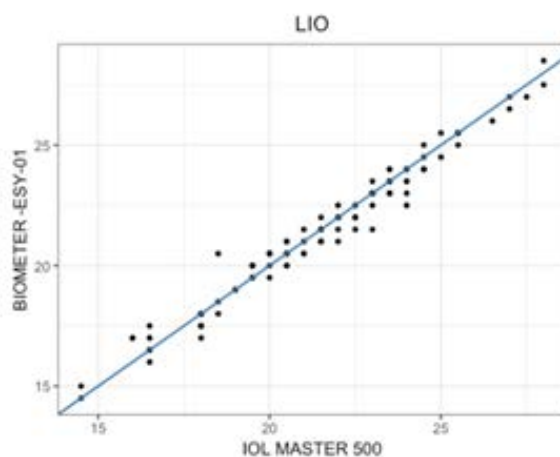
En este caso la distribución no es normal, por lo que no se cumple la hipótesis de Bland-Altman. Se procede a realizar un análisis no paramétrico con el test de Wilcoxon de muestras pareadas.

Test de Wilcoxon DCA: $p\text{-value} = 1.31 \cdot 10^{-10}$

Al aplicar el Test de Wilcoxon se observa un resultado de p menor a 0.5, por lo cual se rechaza la hipótesis nula; la mediana de las diferencias entre las observaciones pareadas es distinta de 0, con un 95% de significancia estadística. No hay acuerdo entre las mediciones de ambos equipos.

Resultados de valor de la lente intraocular en dioptrías

Gráfico 12. Gráfico de dispersión. Valor de LIO en dioptrías



Coefficiente de correlación de Pearson = 0.985, valor $p = 2,2 \cdot 10^{-16}$.

Gráfico 13. Diagrama de caja-bigote. Valor de la LIO

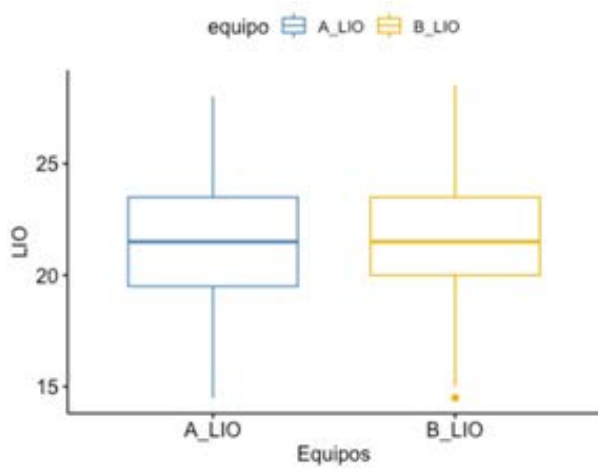
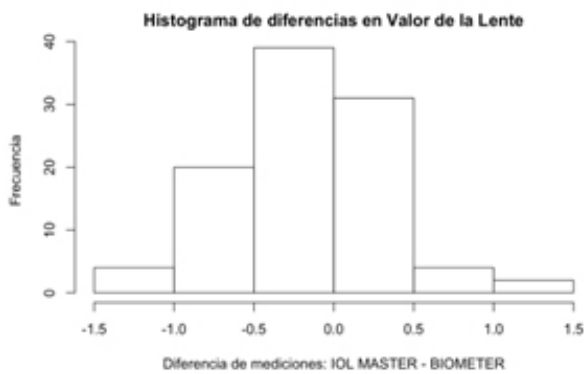


Gráfico 14. Distribución de diferencias del poder de LIO en dioptrías



Test Shapiro-Wilk: $p\text{-value} = 4.748 \cdot 10^{-6}$

El test de Shapiro-Wilk muestra que la distribución de las diferencias en las mediciones no es normal, por lo que se realiza el test de Wilcoxon para muestras pareadas. En este caso, el valor $p > 0.05$ indica que no se puede rechazar la hipótesis nula.

Test de Wilcoxon valor de la LIO en dioptrías: $p\text{-value} = 0.123$

Los datos no arrojan evidencia suficiente para concluir que la mediana de la muestra difiere de la mediana de la población.

Discusión

La biometría óptica se ha convertido en el *gold standard* para realizar el cálculo de la potencia de la lente intraocular a implantar, el desarrollo de nuevos biómetros y su introducción en el mercado

hacen preciso determinar la confiabilidad de los datos obtenidos.

En los resultados obtenidos observamos una fuerte correlación positiva entre ambos equipos con respecto a la medición del largo axil y queratometría media. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos equipos para la medición de la profundidad de cámara anterior según el test de Wilcoxon.

En cuanto al resultado final del cálculo de la potencia de la lente intraocular de acuerdo a los resultados obtenidos se podría observar un acuerdo entre ambos equipos, pero esto no es equivalente a concluir que las distribuciones son iguales.

Según los resultados obtenidos para el largo axial mediante el test de Bland-Altman se observa que hay un bias negativo, lo que indica que en promedio el Biometer ESY-01 mide menos que el método IOL Master 500. También, a medida que aumentan o disminuyen las mediciones, el acuerdo entre ambos equipos varía. Específicamente el Biometer ESY-01 realiza mediciones más largas en ojos con largo axil de característica corta; y mediciones más cortas en ojos con largo axil por encima de la media.

Ambos equipos presentan una curva de aprendizaje rápida. A diferencia del IOL Master 500 que mide cada variable por separado, el Biometer ESY-01 realiza todas las mediciones automáticamente sin necesidad de realineación, lo que simplifica el procedimiento y acorta el tiempo de adquisición. Sin embargo, utilizan diferentes métodos ópticos y longitudes de onda para obtener los datos.

En cuanto a la diferencia obtenida en DCA, una posible explicación es que el Optical Biometer ESY-01 utiliza la misma técnica para medir todos los parámetros, es decir OLCR, y el IOL Master 500 utiliza iluminación de hendidura lateral para determinar el DCA.²⁰

Es necesario realizar estudio de comparabilidad entre Optical Biometer ESY-01 y otros instrumentos que utilicen el mismo principio óptico (OLCR), como Lenstar LS 900 (Haag-Streit AG), que se introdujo en 2008 y tiene una predicción de potencia de LIO y datos biométricos comparable a la del IOL Master 500 y 700²¹. Este es el primer estudio en la literatura que compara Optical Biometer ESY-01 y el IOL Master 500.

Conclusiones

No hubo diferencias significativas entre ambos biómetros en la medición del largo axil y querato-

metría media. Se observó una diferencia significativa en la medición de la profundidad de la cámara anterior. Podría haber acuerdo en el valor de la potencia de la lente según la fórmula que se utilice. Debido a la diferencia en principios de medición biométrica y resultados, se sugiere la realización de más estudios para evaluar la eficacia en el cálculo de la potencia dióptrica de la lente intraocular en el equipo Biometer ESY-01.

BIBLIOGRAFÍA

- Kielhorn, I., Rajan, M. S., Tesha, P. M., Subryan, V. R., & Bell, J. A. Clinical assessment of the Zeiss IOL Master. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2003; 29(3), 518-522.
- Landers, J., & Goggin, M. Comparison of refractive outcomes using immersion ultrasound biometry and IOL Master biometry. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2009; 37(6), 566-569.
- Chen, Y. A., Hirschschall, N., & Findl, O. Evaluation of two new optical biometry devices and comparison with the current gold standard biometer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2011; 37(3), 513-517.
- Bland J.M. and Altman D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, *Lancet*, vol. 1, no. 8476,1986; pp. 307-310.
- Giavarina, D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem. Med.*, 2015; vol 25, no 2, pp. 141-151.
- Fernández Mendy, J. Tecnologías para la emetropía. *Relato anual 2017. Sociedad Argentina de Oftalmología*. 2017; 16-22.
- Ventura, B. V., Ventura, M. C., Wang, L., Koch, D. D., & Weikert, M. P. Comparison of biometry and intraocular lens power calculation performed by a new optical biometry device and a reference biometer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2017; 43(1), 74-79.
- Muzyka-Woźniak, M., & Oleszko, A. Comparison of anterior segment parameters and axial length measurements performed on a Scheimpflug device with biometry function and a reference optical biometer. *International Ophthalmology*. 2018; 39, 1115-1122.
- Ortiz, A., Galvis, V., Tello, A., Viaña, V., Corrales, M. I., Ochoa, M., & Rodriguez, C. J. Comparison of three optical biometers: IOL Master 500, Lenstar LS 900 and Aladdin. *International Ophthalmology*. 2018.
- Wang ZY, Yang WL, Li DJ, et al. Comparison of biometry with the Pentacam AXL, IOL Master 700 and IOL Master 500 in cataract patients. *Zhonghua yan ke za Zhi. Chinese Journal of Ophthalmology*. 2019; Jul; 55(7):515-521.
- Hill, Warren MD; Angeles, Raymond MD; Otani, Todd OD. Evaluation of a new IOL Master algorithm to measure axial length. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*; 2008; p 920-924.
- Watson PF; Petrie A. Method agreement analysis: a review of correct methodology, *Theriogenology*, 2010; vol. 73, no. 9, pp. 1167-1179.
- A. Babaei Jandaghi et al. Application of bland-altman method in comparing transrectal and transabdominal ultrasonography for estimating prostate volume. *Iran. J. Med. Sci*. 2015; vol. 40, no. 1, pp. 34-39.
- Kwak SK, Kim JH. Statistical data preparation: management of missing values and outliers. *Korean J Anesthesiol*; 2017; 70(4):407-411.
- Marino MJ. Chapter 3 - Statistical Analysis in Preclinical Biomedical Research. In *research in the Biomedical Sciences*, M. Williams, M. J. Curtis, and K. Mullane, Eds. Academic Press, 2018; pp. 107-144.
- Kongsap P. Comparison of a new optical biometer and a standard biometer in cataract patients. *Eye Vis (Lond)*. 2016; 3:27.
- Retzlaff, J. A., Sanders, D. R., & Kraff, M. C. Development of the SRK/T intraocular lens implant power calculation formula. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 1990; 16(3), 333-340.
- Hoffer K.J., Savini G. Comparison of AL-Scan and IOL Master 500 Partial Coherence Interferometry Optical Biometers. *J Refract Surg*. 2016;32(10):694-698.
- Hoffer KJ, Shammas HJ, Savini G, Huang J. Multicenter study of optical low-coherence interferometry and partial-coherence interferometry optical biometers with patients from the United States and China. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(1):62-67.
- Rabsilber, Tanja M. MD; Jepsen, Charlotte; Auffarth, Gerd U. MD; Holzer, Mike P. MD Intraocular lens power calculation: Clinical comparison of 2 optical biometry devices, *Journal of Cataract & Refractive Surgery*: February 2010 - Volume 36 - Issue 2 - p 230-234.
- Kunert K.S., Peter M., Blum M, et al. Repeatability and agreement in optical biometry of a new swept-source optical coherence tomography-based biometer versus partial coherence interferometry and optical low-coherence reflectometry. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(1):76-83.

Misterio ciliar. A propósito de un caso

Autores:

Dres. Melanie Camejo, María Victoria Cibran y Pablo Chamartin

Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad Oftalmos - Sanatorio Otamendi Miroli

Contacto: melanie2804@hotmail.com

Recibido: 18/9/2021

Aceptado: 4/11/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 32-36



Resumen

Paciente masculino de 61 años con antecedentes oncológicos de relevancia (melanoma cutáneo, cáncer renal y metástasis pulmonar y ósea), acudió al servicio de oftalmología derivado por diagnóstico de tumor de cuerpo ciliar en ojo izquierdo de 3 años de evolución sin tratamiento previo. Concurrió a la consulta con estudios imagenológicos y anatomopatológicos previos sugestivos de melanoma de cuerpo ciliar. Se realizó examen oftalmológico completo, pruebas complementarias y toma de biopsia incisional con resultados compatibles con lesión melanocítica altamente pigmentada sugestiva de melanocitoma. Frente a esta controversia y teniendo en cuenta los antecedentes oncológicos del paciente, se decidió colocar una placa de braquiterapia como conducta más apropiada para lograr el control local de la enfermedad y prevenir riesgo de metástasis.

Abstract

61 years old male patient with a relevant oncological history (cutaneous melanoma, kidney cancer and lung and bone metastases) was admitted to our ophthalmology service with the diagnosis of

ciliary body tumor in the left eye. The diagnosis was made 3 years ago and since then he has not received treatment.

The patient brought previous images and pathological studies suggestive of ciliary body melanoma. After performing a complete ophthalmological examination, complementary studies and an incisional biopsy; the results were compatible with a highly pigmented melanocytic lesion suggestive of melanocytoma. Faced with this controversy and taking into account the patient's oncological history, it was decided to place a brachytherapy plaque as the most appropriate approach to achieve local control of the disease and prevent the risk of metastasis.

Palabras clave: tumor pigmentado de cuerpo ciliar, melanoma, melanocitoma, braquiterapia.

Key words: pigmented ciliary body tumor, melanoma, melanocytoma, brachytherapy.

Introducción

Los tumores pigmentados del cuerpo ciliar son poco frecuentes, siendo el melanoma el tumor

primario pigmentario maligno más común en dicha localización^{1,2}. El melanoma del cuerpo ciliar representa el 5-8% de los melanomas del tracto uveal^{1,3}. El melanocitoma o nevus magnocelular es una lesión inusual y de lento crecimiento indistinguible clínicamente del melanoma⁴. Generalmente no se detectan en forma temprana, sino hasta que tienen un tamaño considerable. Estos tumores son de difícil diagnóstico debido a su localización^{5,6}, lo que hace complicada su exploración siendo necesario la solicitud de estudios por imágenes, como ser la ultra biomicroscopía (UBM) y la ecografía ocular, las cuales aportan datos importantes para establecer un diagnóstico.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 60 años de edad, con antecedentes oncológicos de melanoma cutáneo, cáncer renal, metástasis en pulmón y en hueso; concurrió a la consulta oftalmológica al Instituto de Alta Complejidad Oftalmos derivado por tumor en cuerpo ciliar en ojo izquierdo de 3 años de evolución.

Se realizó un examen oftalmológico completo donde se constató: agudeza visual sin corrección en ojo derecho de 20/20 y en ojo izquierdo de 20/200 que no mejoraba con corrección. Presión intraocular 13 mm Hg en ojo derecho y 15 mm Hg en ojo izquierdo.

A la biomicroscopía en ojo izquierdo se apreciaba una lesión pigmentada retrocristalineana de coloración amarroada en hora 12. No se observaba deformidad pupilar, lesiones satélites ni vasos centinela. La transiluminación fue negativa. Bajo midriasis farmacológica se podía evidenciar el desplazamiento del cristalino hacia temporal inferior producido por esta masa (Fig. 1).

En la gonioscopia se detectó invasión del ángulo iridocorneal desde hora 10 hasta hora 12 (Fig. 2). Al fondo de ojos se apreciaba una masa de tamaño considerable en sector temporal superior que protruía hacia segmento posterior.

El paciente concurrió a la consulta con estudios previos: pet scan, ecografía ocular, ultra biomicroscopía (UBM) y una punción aspiración con aguja fina. El pet scan (abril-2018) evidenciaba alteraciones a nivel pulmonar, mediastinal, óseo y peritoneal (Fig. 3). La ecografía (junio-2018) constataba una lesión sólida proveniente de segmento anterior que protruía hacia cavidad vítrea (Fig. 4). Las medidas eran de 13.08 mm de base por 11.06 mm

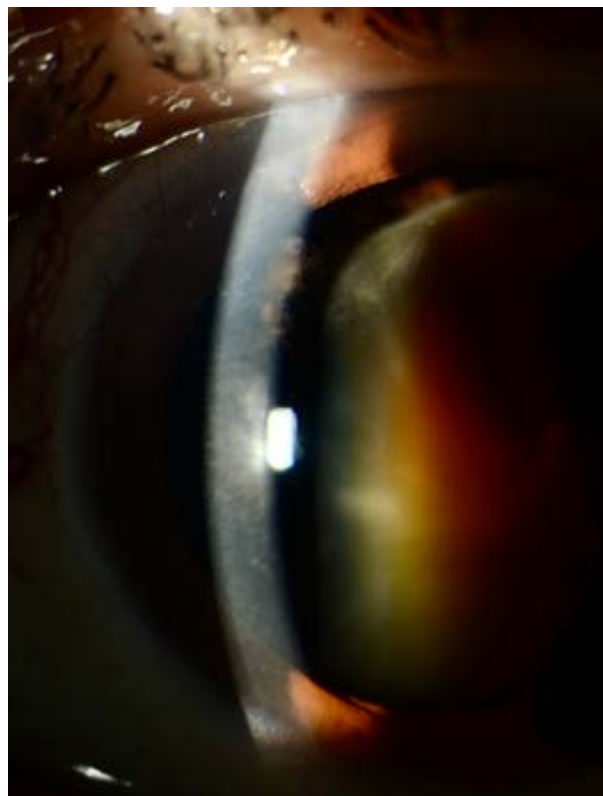


Fig. 1. Imagen de biomicroscopía donde se observa desplazamiento temporal del cristalino en ojo izquierdo.



Fig. 2. Imagen de gonioscopia donde se observa invasión del ángulo iridocorneal por masa tumoral en ojo izquierdo.

de altura. La citología de aspirado con aguja fina (2018) evidenciaba aisladas células atípicas sugestivas de melanoma. La UBM (abril-2020) mostraba un ángulo ecográficamente cerrado en hora 12 y abierto en el resto de los cuadrantes. Se observaba una lesión sólida en cuerpo ciliar de reflectivi-

dad media baja con áreas anecoicas compatibles con vacuolas y/o necrosis (Fig. 5). En cuanto a las medidas; en el eje longitudinal la lesión medía 5.99 mm por 8.16 mm y en el eje transversal de 12.91 mm por 8.00 mm.

Cuando el paciente concurre a nuestro servicio no había recibido tratamiento previo para su patología ocular.

Debido a sus antecedentes y la antigüedad de sus estudios, se decidió solicitar: laboratorio completo de sangre, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, una nueva UBM y biopsia incisional.

El laboratorio y la TAC de tórax, abdomen y pelvis permanecieron estables con respecto a los estudios anteriores.

En la UBM, se evidenciaba una lesión sólida a nivel del cuerpo ciliar con áreas anecoicas compatibles con necrosis (Fig. 6). Dicha lesión presentaba una reflectividad media baja, desplazaba al cristalino e invadía el ángulo en hora 12. Las medidas eran de 7.48 mm de base por 7.93 mm de altura. Ecográficamente la lesión sería compatible con un melanoma de cuerpo ciliar. En base a lo sugerido, se decidió realizar una biopsia incisional. Se tomaron cinco fragmentos del cuerpo ciliar y se constató por anatomopatología el diagnóstico de neoplasia melanocítica intensamente pigmentada sin signos de atipia sugestivos de melanocitoma (Fig. 7 y 8). Teniendo en cuenta la historia oncológica del paciente, la clínica, los estudios complementarios, las biopsias realizadas y el tamaño tumoral, se decidió colocar una placa de braquiterapia con semillas de yodo radioactivo 125 por ser considerada la conducta más adecuada. La placa más grande disponible tiene 22 mm de diámetro, por lo que está indicada para tumores con un diámetro basal ≤ 18 mm (ya que el margen de seguridad debe ser de 2 mm) como es el caso de nuestro paciente^{9,10}. Actualmente, el paciente concurre a controles periódicos con ecografía y UBM para seguimiento y evaluar respuesta al tratamiento.

Discusión

Se expone la siguiente controversia: por un lado se cuenta con una punción con aguja fina realizada en otro centro en el año 2018 donde se encontraron signos aislados de atipia que eran sugestivos de un melanoma del cuerpo ciliar y, por el otro lado, con una biopsia realizada en 2021 donde se evidenciaba una neoplasia melanocítica intensamente pigmentada sin signos de malignidad que

podría orientarnos a pensar en un melanocitoma. Con respecto a los estudios complementarios: en la UBM se constata una lesión sólida de reflectividad media-baja con áreas de necrosis que podrían ser compatibles tanto con melanoma como con melanocitoma⁶. Por lo tanto, no son

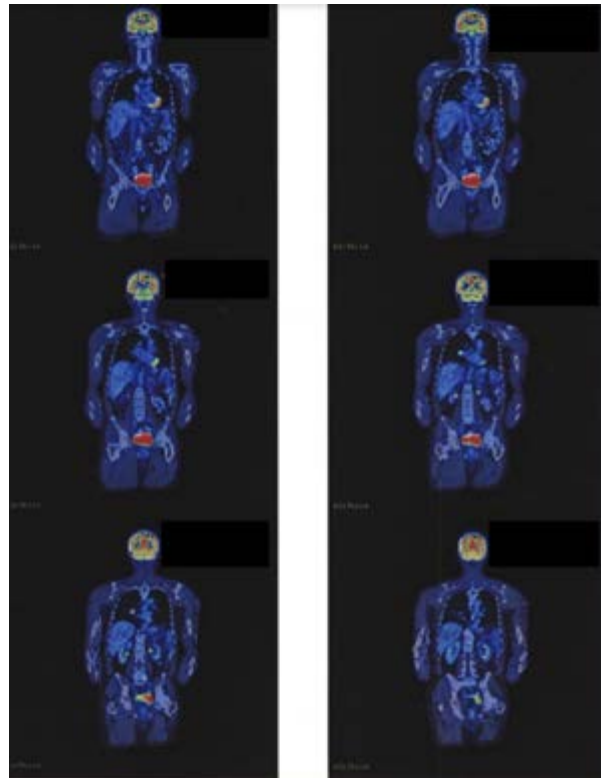


Fig. 3. Pet-Scan (Abril 2018).

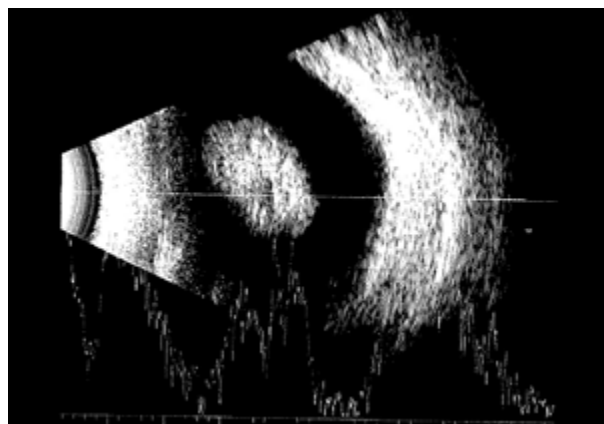


Fig. 4. Ecografía ocular realizada en ojo izquierdo (Junio 2018).

concluyentes ni las imágenes ni los estudios histopatológicos.

Frente a estos hallazgos, se plantea el diagnóstico diferencial entre tumores benignos y malignos. En cuanto a la incidencia, el melanocitoma es un tumor inusual, mientras que el melanoma del cuerpo ciliar si bien tiene una baja incidencia (7% de los melanomas del tracto uveal), es el tumor maligno pigmentado del cuerpo ciliar más frecuente². En relación a la clínica, es difícil distinguir al melanocitoma del melanoma de cuerpo ciliar ya que a pesar de su baja agresividad, el melanocitoma puede simular un melanoma uveal que causa hipema, correctopia, invasión del ángulo iridio corneal, necrosis y glaucoma refractario al tratamiento. En cuanto a la conducta, al melanocitoma se lo puede observar pero ante la sospecha de transformación maligna o la aparición de complicaciones oculares, se debe descartar la presencia concomitante de un melanoma y tratarlo como tal⁵.

Por lo tanto, se postula el siguiente interrogante: ¿qué pasa si no lo tratamos?

Los melanomas que surgen del cuerpo ciliar son muy agresivos y tienen alta tendencia a metastatizar, lo que resulta en una elevada mortalidad. Los lugares comunes de metástasis son hígado (89%), pulmón (29%), hueso (17%), piel y tejido subcutáneo (12%) y ganglios linfáticos (11%)⁷. La presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico es baja (1-3%) pero, a lo largo del seguimiento, el porcentaje de metástasis aumenta sustancialmente llegando a un 50% a los 25 años^{7,8,9}.

Conclusión

Es necesario realizar una evaluación oftalmológica completa iniciándola con una detallada anamnesis, toma de agudeza visual, examen minucioso en la lámpara de hendidura, transiluminación, gonioscopia y fondo de ojos. A pesar de que la exploración clínica orienta al diagnóstico, es necesario tener en consideración estudios complementarios por imágenes como ser la UBM y la ecografía. En determinadas situaciones de dificultad diagnóstica, también se deben considerar estudios anatomopatológicos como en este paciente.

Es fundamental solicitar estudios sistémicos para evaluar al paciente de manera integral y verificar si hay extensión tumoral. El trabajo multidisciplinario es primordial. En nuestro caso, se trabajó en

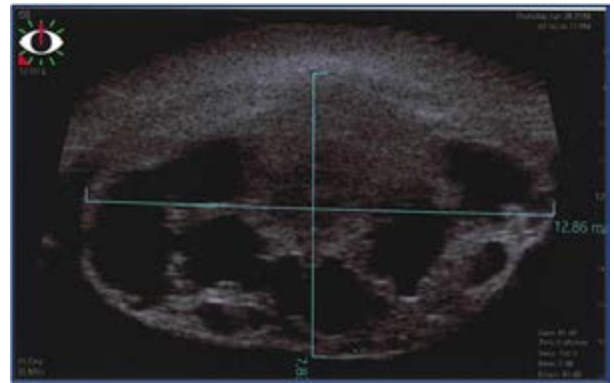


Fig. 5. UBM de ojo izquierdo (abril 2020).
Cortesía Dra. Fernanda Sánchez.

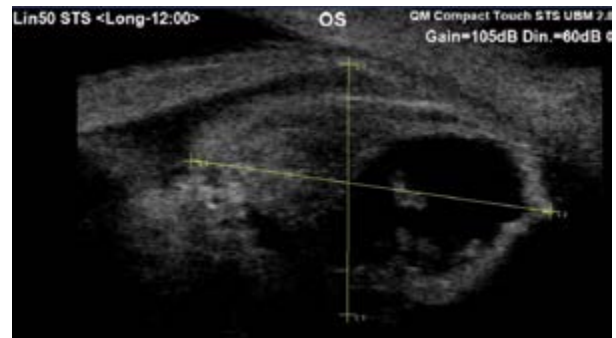


Fig. 6. UBM de ojo izquierdo (2021).
Cortesía Dra. Fernanda Sánchez

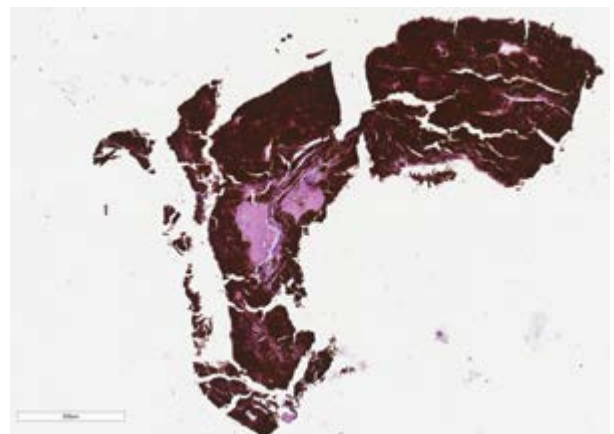


Fig. 7. Corte histológico de lesión intensamente pigmentada (2021).
Cortesía Dr. Jorge Zarate

conjunto con su oncólogo clínico de cabecera y de esta manera conseguimos abordarlo de forma integral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279-289.
2. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A Review of the Literature. *Oncol Ther*. 2018 Jun;6(1):87-104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8. Epub 2018 Feb 6.
3. Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma: the 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)* 2012;26(9):1157-1172.
4. LoRusso FJ, Boniuk M, Font RL. Melanocytoma (magno-cellular nevus) of the ciliary body: report of 10 cases and review of the literature. *Ophthalmology* 2000; 107: 795-800.
5. Shammas HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:63-69.
6. Lee CS, Kim DK, Lee SC. A case of ciliary body melanocytoma presenting as a painful iris mass. *Korean J Ophthalmol*. 2010;24(1):44-46.
7. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93-102.
8. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-98.
9. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2013;120:2066-71.
10. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Mar-Apr;6(2):186-196. doi: 10.22608/APO.201734. Erratum in: *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 May-Jun;6(3):305.

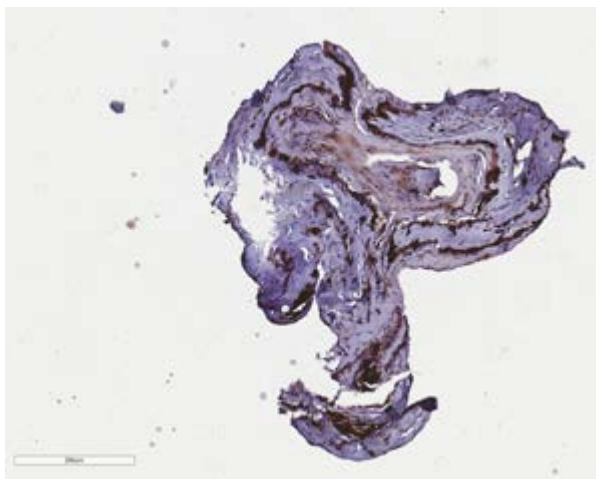


Fig. 8. Corte histológico (H-E) que muestra neoplasia sólida con intensa pigmentación melánica citoplasmática (2021) Cortesía Dr. Jorge Zárate

Síndrome de Stickler: Reporte de caso familiar

Autores:

Dres. Juliana Paino^a, Javier Vales^b, Mariela Rodríguez Famá^c, Marcelo Pirolo^d, Flavio Pieruccini^e, Gabriel Masenga^f

^a Jefe de Residentes ^b Médico de Planta, Sección Retina y Vítreo ^c Médico de Planta, Sección Retina y Vítreo ^d Médico de Planta, Sección Retina y Vítreo ^e Médico de Planta, Sección Pediatría y Estrabismo ^f Jefe de Servicio de Oftalmología

Contacto: juli.paino@gmail.com

Recibido: 18/8/2021

Aceptado: 17/11/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 37-42



Resumen

Objetivos

Describir los hallazgos en fondo de ojos y clínica de dos hermanos con síndrome de Stickler.

Materiales y métodos

Se describe una evaluación completa oftalmológica de un paciente con desprendimiento de retina bilateral donde en la evaluación clínica se encuentran las manifestaciones típicas del síndrome de Stickler. Ante el interrogatorio familiar surge el antecedente de desprendimiento de retina en el hermano mayor sin diagnóstico establecido y que comparte el mismo fenotipo del hermano.

Conclusión

Frente a un paciente en edad pediátrica que presenta un desprendimiento de retina sin antecedentes de traumatismo, el síndrome de Stickler debe ser descartado como diagnóstico diferencial. El correcto seguimiento y consejo genético permitirá el diagnóstico temprano de las lesiones típicas en

otros miembros de la familia, lo que podría resultar en un oportuno tratamiento y en un mejor pronóstico visual. La crioterapia 360° profiláctica parecería ser segura, sin efectos visuales a largo plazo y efectiva en reducir el riesgo de desprendimiento de retina.

Palabras claves

Desprendimiento de retina bilateral, Desprendimiento de retina en pediatría, síndrome de Stickler.

Abstract

Purpose

To describe the main characteristics of fundus examination and clinical findings of Stickler's Syndrome in two brothers.

Materials and methods

We describe complete ophthalmologic findings in a patient with bilateral rhegmatogenous retinal detachment and systemic characteristics of Stickler's

Syndrome. When interrogating ancillary records an older brother presented unilateral retinal detachment without diagnosis and similar phenotypic morphologic features.

Conclusion

All pediatric patients presenting retinal detachment without a story of trauma, Stickler's Syndrome must be suspected. The correct follow up and genetic counseling will allow an early diagnosis in other family members which could result in prompt treatment and better visual prognosis. Prophylaxis with 360° cryotherapy appears to be safe, with no long-term visual effect, and effective in reducing the risk of retinal detachment.

Keywords:

Bilateral retinal detachment; Pediatrician retinal detachment; Stickler's Syndrome

Introducción

Generalidades

El Síndrome de Stickler es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo que afecta ojos, craneofacial, oído, esqueleto y articulaciones con una incidencia de 1: 7.500- 1: 9.000. Es la forma de presentación más frecuente de las alteraciones del colágeno tipo II y XI y es la principal causa hereditaria de desprendimiento de retina ^{1,2,3,4}.

Fenotipos

El síndrome de Stickler engloba 5 fenotipos distintos^{2,3}:

- Tipo 1: Gen COL2A1. Vítreo membranoso. Megalofthalmos congénito. Sordera. Artropatía. Paladar hendido.
- Tipo 2: Gen COL11A1. Vítreo en cuentas. Megalofthalmos congénito. Sordera. Artropatía. Paladar hendido.
- Tipo 3: Gen COL11A2. Vítreo normal. Fenotipo ocular normal. Sordera. Artropatía. Paladar hendido.
- Tipo 4: Gen COL9A1/COL9A2. Herencia recesiva. Sordera neurosensorial. Miopía. Vitreorretinopatía. Displasia epifisiaria.
- Ocular: Gen COL2A1. Vítreo membranoso congénito. Megalofthalmos. Sin alteraciones sistémicas.

Clínica

- Ocular: La característica patognomónica es un anormal desarrollo del vítreo, lo que da una arquitectura anormal visible en la biomicroscopía del segmento posterior. Pueden presentarse 4 tipos de configuración: 1) Vítreo membranoso, 2) Vítreo en "cuentas", 3) Vítreo hipoplásico, 4) Vítreo normal³.
Es característica una miopía congénita, no progresiva, de alto grado, frecuentemente asociada a astigmatismo elevado. Sin embargo, hasta un 20% de los pacientes no son miopes ³.
Algunos pacientes presentan además cataratas lamelares y anomalías en el segmento anterior del ojo que aumentan el riesgo de desarrollo de glaucoma ³.
Las anomalías retinales presentes son: degeneración lattice, agujeros retinales, desprendimiento de retina, desgarros de retina³.
El riesgo de desprendimiento de retina regmatógeno secundario a desgarros gigantes es mayor al 50% en todos los tipos de Stickler ³.
- Orofacial: Los pacientes presentan paladar hendido y anomalías en el paladar duro y blando, hipoplasia malar, puente nasal ancho, micro y retrognatia. El retroceso mediofacial es más pronunciado en niños, en adultos la apariencia puede ser normal ².
- Auditivo: El compromiso auditivo es variable en los distintos subgrupos; pudiendo presentar hipoacusia neurosensorial con alteración de frecuencias específicas (generalmente frecuencias altas), audiometría plana o sin compromiso alguno.
También se presentan anomalías en la membrana timpánica y se postula que las anomalías craneofaciales producen otitis a repetición en estos pacientes llevando a hipoacusia de conducción ².
- Musculo-esquelético: Cerca del 90% de los pacientes presentan anomalías en la columna vertebral (cifosis, escoliosis, vértebras planas,) y alteraciones en la cabeza del fémur. También presentan hiperlaxitud articular que se va reduciendo con el paso de los años ².

Criterios diagnósticos:

Anormalidades	Puntos
Orofacial	
Paladar hendido	2

Características faciales típicas:	1
- hipoplasia malar	
- puente nasal ancho	
- micro/retrognatia	
Auditivo	
Hipoacusia neurosensorial:	2
- < 20 años: umbral > 20 dB en 4- 8 Hz	
- 20- 40 años: umbral > 30 dB 4-8 Hz	
- > 40 años: umbral > 40dB 4-8 Hz	
Membrana timpánica supermóvil	1
Ocular	
Características del vítreo y retina periférica:	2
- Degeneración lattice	
- Agujero retinal	
- Desprendimiento de retina	
- Desgarro retinal	
Osteoarticular	
Osteoartritis demostrada radiológicamente en < 40 años	1
Alteraciones en la epífisis de la cabeza del fémur	1
Otras:	1
- Escoliosis	
- Espondilolistesis	
Familiar de primer orden con Stickler confirmado	1

Considerar Stickler en pacientes con >5 pts y al menos uno debe ser un criterio mayor (2 pts)²

Manejo del desprendimiento de retina y profilaxis

El manejo del desprendimiento de retina regmatógeno en estos casos es todo un desafío ya que estamos frente a un paciente en edad pediátrica, donde es mayor la incidencia de proliferación vitreoretinal, compromiso macular y cronicidad, además de la dificultad en la evaluación y diagnóstico oportuno; se suman las dificultades propias del síndrome de Stickler, una patología que produce adhesiones anormales del vítreo, miopía magna y desgarros gigantes.

En el tratamiento del desprendimiento de retina secundario a desgarros gigantes, si bien no hay

un tratamiento unificado, la mayoría de los autores coinciden que las mayores tasas de éxito se encuentran cuando se realiza un procedimiento combinado de vitrectomía con colocación de aceite más buckling para los casos avanzados. Un reporte del Moorfields Eye Hospital donde compara los procedimientos realizados entre 1986 y 2003 encontraron una tasa de éxito del 67% para el buckling escleral y 84,2% en la vitrectomía primaria siendo la agudeza visual final de 0.33 y 0.32 respectivamente en la escala de LogMar⁵.

Los pacientes con Stickler tienen alto riesgo de pérdida visual por el DR por lo que la clave estaría en la prevención del desarrollo de desgarros gigantes. Snead et al. publica en 2008 un estudio de cohorte con 200 pacientes para demostrar la eficacia de la crioterapia como profilaxis; del grupo sin tratamiento el 73% sufrió desprendimiento de retina siendo el 48% bilateral, solo el 8% de los que se realizó profilaxis bilateral con crioterapia tuvieron un DR y un 10% en aquellos que habían tenido un DR contralateral y se realizó crioterapia en el ojo sano.

Caso clínico

Hermano 1

Concurre al servicio de oftalmología del Hospital Churrucá-Visca un niño de 10 años de edad derivado con disminución de agudeza visual de un mes de evolución. Presentaba a la evaluación oftalmológica una agudeza visual mejor corregida de ambos ojos (AO) de 2/10, biomicroscopía normal, al fondo de ojos presentaba en AO: desprendimiento de retina inferior que comprometía mácula, asociado a diálisis inferotemporal y áreas de fibrosis (imágenes 1 y 2). Se decide la rápida intervención quirúrgica realizándose vitrectomía con colocación de aceite de silicona comenzando por ojo izquierdo y luego ojo derecho. El ojo izquierdo con buena evolución continúa actualmente con aceite de silicona (imagen 3). Requirió una segunda intervención en ojo derecho para colocación de buckling y facoemulsificación el cual a pesar de las intervenciones evolucionó con desarrollo de proliferación vitreoretinal (PVR) en polo posterior (imagen 4). Realizando un examen sistémico más profundo se evidencia que el paciente presentó desde la primera infancia otitis medias a repetición que requirió la colocación de diábolos, hipoacusia de tipo mixto que fue tratada con colocación de audífonos, pa-

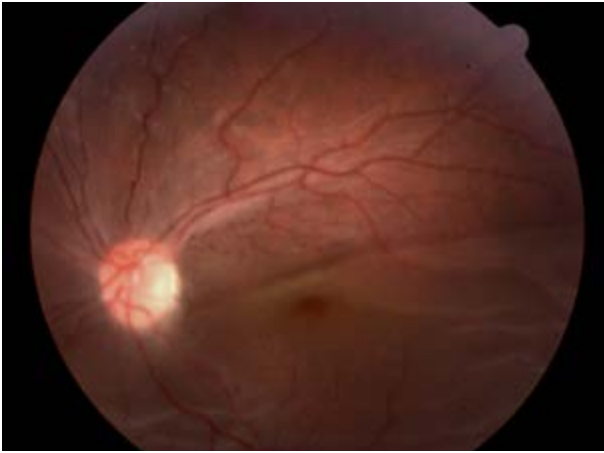


Imagen 2: Retinografía donde se observa desprendimiento de retina inferior con compromiso foveal ojo izquierdo.

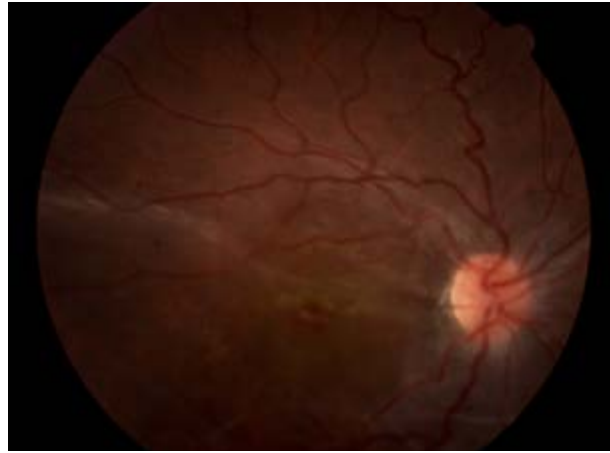


Imagen 1: Retinografía donde se observa desprendimiento de retina inferior con compromiso foveal ojo derecho.

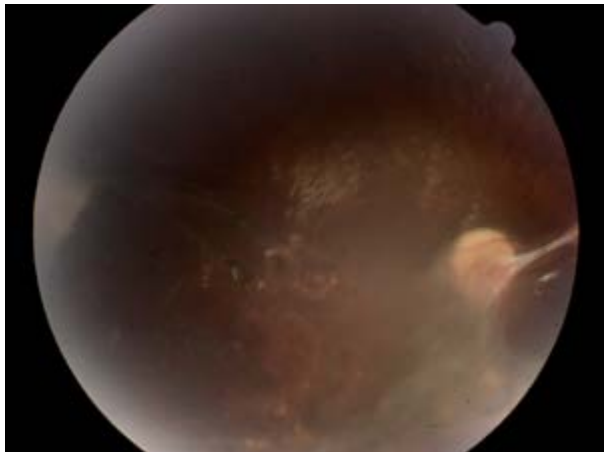


Imagen 3: Retinografía de ojo derecho posterior a las intervenciones. Área de PVR papilar

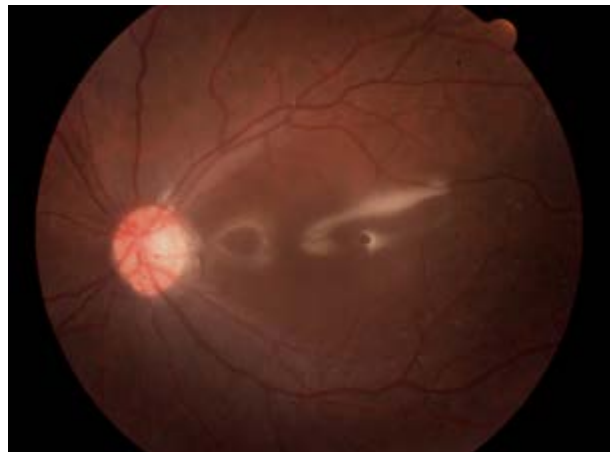


Imagen 4: Retinografía del polo posterior post vitrectomía con aceite de silicon. Polo posterior aplicado

ladar hendido y úvula bífida. En seguimiento por endocrinología por criptorquidia y baja talla. Al examen físico general presenta frente alta, hipertelorismo ocular con proptosis, nariz redondeada, ambas orejas desplegadas, retrognatía, manos con dedos ahusados. Por encontrarse fenotipo compatible con Síndrome de Stickler se decide derivación a servicio de genética donde se realiza estudio de aCGH (PROGENITEST) siendo el mismo informado como cariotipo normal XY y se solicita completar estudio con WES trio aún pendiente.

Hermano 2

Paciente que al momento de la evaluación de su hermano tenía 18 años de edad, había presentado un desprendimiento de retina total en ojo derecho que había requerido la colocación de explante en otra institución a los 11 años. Al momento de la evaluación presentaba: AVMC de NPL en OD y 10/10 en OI, biomicroscopía del segmento anterior OD: seclusión pupilar, catarata completa, ojo izquierdo sin particularidades. Fondo de ojos no evaluable en OD por falta de transparencia de medios y en OI, zonas de adhesiones vítreas en la

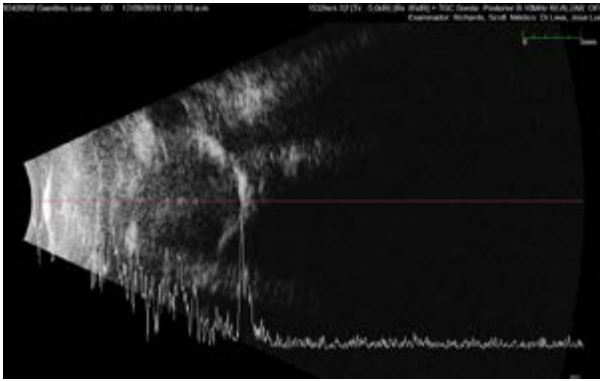


Imagen 5: Ecografía ojo derecho. Largo axial disminuido, pliegues conoideos, ecos de alta reflectividad con poca movilidad compatible con desprendimiento de retina crónico.

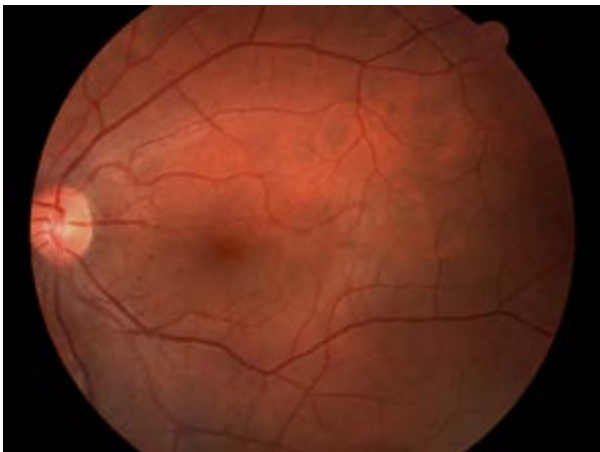


Imagen 6: Retinografía polo posterior ojo izquierdo sin alteraciones.

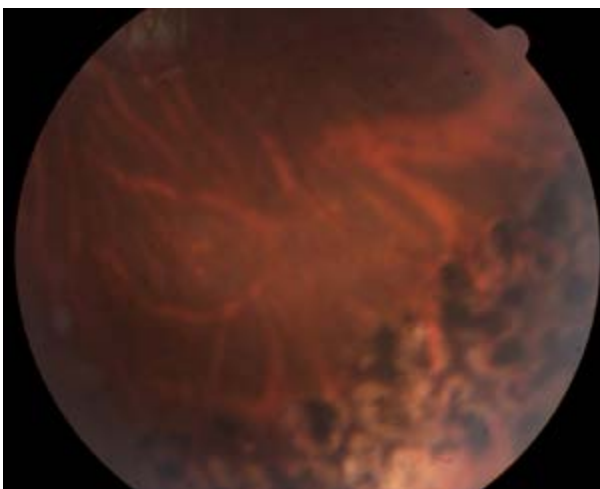


Imagen 7: Retinografía de retina periférica donde se observan áreas de atrofia coriorretinal compatibles con disparos de láser.

base. Ecografía OD: acortamiento del largo axial y desprendimiento de retina con poca movilidad (imagen 5). Dado el antecedente de desprendimiento de retina en ojo contralateral, más el antecedente de desprendimiento de retina bilateral en su hermano se decide la realización de fotocoagulación láser diodo 360° en periferia (imágenes 6 y 7). Se realiza seguimiento del paciente por 3 años donde no presenta lesiones nuevas en periferia y la retina continúa aplicada.

En la evaluación sistémica usaba audífonos por hipoacusia neurosensorial y facies típicas del síndrome de Stickler.

Discusión

Todo paciente en edad pediátrica que se presente con desprendimiento de retina no traumático debe ser considerado un posible síndrome de Stickler, sobre todo en presencia de miopía elevada, alteraciones del vítreo y lesiones en retina periférica; aunque si bien esas son las características más distintivas del cuadro, el mismo engloba un importante número de pacientes con manifestaciones leves, que presentan el compromiso ocular como única manifestación³. Por tratarse de una colagenopatía con manifestaciones sistémicas el abordaje interdisciplinario es fundamental. Los criterios diagnósticos clínicos fueron propuestos para el síndrome de Stickler tipo I pero aun no están validados², aún así el diagnóstico sigue siendo clínico si bien los estudios genéticos permiten confirmar el diagnóstico y así poder establecer el pronóstico y el correcto seguimiento del paciente y sus familiares. Los desprendimientos de retina en edad pediátrica tienen un peor pronóstico que los adultos debido a la alta incidencia de proliferación vitreoretinal, compromiso macular y curso crónico¹. El manejo es igualmente complejo debido a la dificultad en la evaluación de los pacientes, retraso en el diagnóstico y dificultad en el cumplimiento de la terapéutica¹.

Los pacientes con síndrome de Stickler, sobre todo los tipo I tienen alta prevalencia de desprendimiento de retina bilateral, siendo la principal causa de morbilidad del síndrome y pudiendo llevar a la ceguera^{1,4}. La profilaxis con crioterapia 360° posterior al ecuador parece ser una alternativa segura, efectiva, con pocos efectos adversos⁴.

Si bien el abordaje quirúrgico del desprendimiento de retina sigue siendo complejo y muchas veces requiere más de un procedimiento, buenos re-

sultados anatómicos y visuales pueden ser conseguidos con las técnicas modernas de cirugía vitreoretinal⁵. Por último, cabe destacar que el diagnóstico y tratamiento oportuno permitirán mejores resultados visuales disminuyendo la morbilidad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Razek Georges Coussa, Jonathan Sears, and Elias I. Traboulsi; Stickler syndrome: exploring prophylaxis for retinal detachment; *Curr Opin Ophthalmol* 2019, 30:306-313 DOI:10.1097/ICU.0000000000000599.
2. Nathaniel H Robin, Rocio T Moran, Leena Ala-Kokko, Margaret P Adam, Holly H Ardinger, Roberta A Pagon, Stephanie E Wallace, Lora JH Bean, Ghayda Mirzaa, Anne

Amemiya; Stickler Syndrome; GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. 2000 Jun 9 [updated 2021 May 6].

3. MP Snead, AM McNinch, AV Poulson, P Bearcroft, B Silverman, P Gomersall, V Parfect, AJ Richards; Stickler syndrome, ocular-only variants and a key diagnostic role for the ophthalmologist; *Eye* (2011) 25, 1389-1400; doi:10.1038/eye.2011.201.
4. Alan Ang, Arabella V Poulson, Sandy F Goodburn, Allan J Richards, John D Scott, Martin P Snead; Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome; *Ophthalmology* 2008 Jan;115(1):164-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.059. Epub 2007 Aug 2.
5. Poorna Abeyesiri, Catey Bunce, Lyndon da Cruz; Outcomes of surgery for retinal detachment in patients with Stickler syndrome: a comparison of two sequential 20-year cohorts; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 Nov;245(11):1633-8. doi: 10.1007/s00417-007-0609-2. Epub 2007 Jun 20.

Hallazgos clínicos y genéticos en una familia con retinosis pigmentaria recesiva ligada al X

Autores:

Dres. M. A. Moussalli (1), M. Ontivero (3), A. Bastien (2), G. Gossn (1,2), M. Redal (4)

¹ División Genética Ocular. Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires. ² División Retina. Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires. ³ Residente. Oftalmología. Hospital Italiano de Buenos Aires. ⁴ División Genética. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires. MED genómica.

Contacto: maria.moussalli@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 17/8/2021

Aceptado: 8/12/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 43-52



Resumen

La retinosis pigmentaria (RP) es una de las formas más comunes de distrofia retiniana hereditaria. Está causada por la pérdida de fotorreceptores y caracterizada por depósitos de pigmento retiniano. Afecta predominantemente los campos visuales periféricos, mientras que la agudeza visual central puede disminuirse por edema macular. Este tipo de padecimiento condiciona una discapacidad visual, suele ser progresivo y comenzar durante la adolescencia.

Presentamos el caso clínico de una familia con diagnóstico de retinosis pigmentaria con herencia recesiva ligada al X. Paciente masculino de 23 años (probando), quien consultó por nictalopía, fotofobia y disminución del campo visual. Su sobrino de 8 años, consultó por trastornos de conducta, sin embargo, por su antecedente familiar se realizó un examen oftalmológico completo que determinó, asociado a la RP, una maculopatía bilateral. Tam-

bién se estudió a la madre (hermana del paciente probando) quien resultó ser portadora del mismo fenotipo.

Las mutaciones que afectan al gen regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria (RPGR) son la causa más común de RP recesiva ligada al cromosoma X. El fenotipo es uno de los más graves entre todas las formas de RP, característico por su inicio temprano y rápida progresión a la ceguera en personas jóvenes.

Palabras clave: Retinitis pigmentosa, enfermedad hereditaria, gen RPGR

Abstract

Retinitis pigmentosa (RP) is one of the most common forms of inherited retinal dystrophy. It is caused

by the loss of photoreceptors and characterized by retinal pigment deposits. It predominantly affects the peripheral visual fields, whereas central visual acuity can be decreased by macular edema. This type of condition conditions a visual disability, it is usually progressive and begins during adolescence.

The clinical case of a family with a diagnosis of retinitis pigmentosa with X-linked recessive inheritance is presented. 23-year-old male patient (proband), who consulted with nyctalopia, photophobia and dissemination of the visual field. His 8-year-old nephew consulted for conduct disorders; however, due to his family history, a complete ophthalmological examination was performed, which determined a bilateral maculopathy associated with RP. The mother was also studied (sister of proband patient) who turned out to be a carrier of the same phenotype.

Mutations affecting the retinitis pigmentosa GTPase regulatory gene (RPGR) are the most common cause of recessive X-linked RP. The phenotype is one of the most serious among all causes of RP, characteristic for its early onset and rapid progression to blindness in young people.

Key Words: Retinitis pigmentosa, hereditary disease, RPGR gene

Introducción

Las degeneraciones retinianas hereditarias (DRH) se refieren a un grupo heterogéneo de trastornos mendelianos causados por mutaciones en más de 200 genes. En esta afección existe una disfunción visual debido a la pérdida de estructura y función de fotorreceptores (bastón y/o cono).¹

Entre las causas genéticas más comunes de DHR se encuentran las mutaciones en el gen RPGR ubicado en el cromosoma X. Existen mutaciones en todo el gen, sin embargo, la mayoría de las mutaciones RPGR se localizan en el exón ORF15. La pérdida de su función puede causar retinosis pigmentaria (RP).

A partir del siguiente trabajo describiremos a una familia con RP de herencia recesiva ligada al X con compromiso del gen RPGR, cuya particularidad es la localización poco frecuente de la mutación del gen en el exón 11, una variante no reportada en las bases de datos consultada. (Global Variome shared leiden open variation database (LOVD): all variants in the RPGR gene).

Caso clínico

Paciente masculino de 23 años es derivado a la sección de genética ocular. Consultó por nictalopía precoz, fotofobia y disminución del campo visual periférico. Como antecedente general presentaba sinusitis, bronquiectasias y asma, sin tratamiento médico. Además, presentaba como antecedente familiar de importancia compromiso por retinitis pigmentaria, su primo materno, había sido secuenciado con resultado positivo para la mutación del gen RPGR; su hermano, fallecido, también presentaba, al igual que su abuelo materno, el diagnóstico fenotípico de retinosis pigmentaria.

Al examen oftalmológico, su agudeza visual mejor corregida era en el ojo derecho de 20/50 y en ojo izquierdo de 20/60. El examen biomicroscópico, motilidad ocular, examen pupilar era sin particularidades. En el fondo de ojos presentaba en ambos

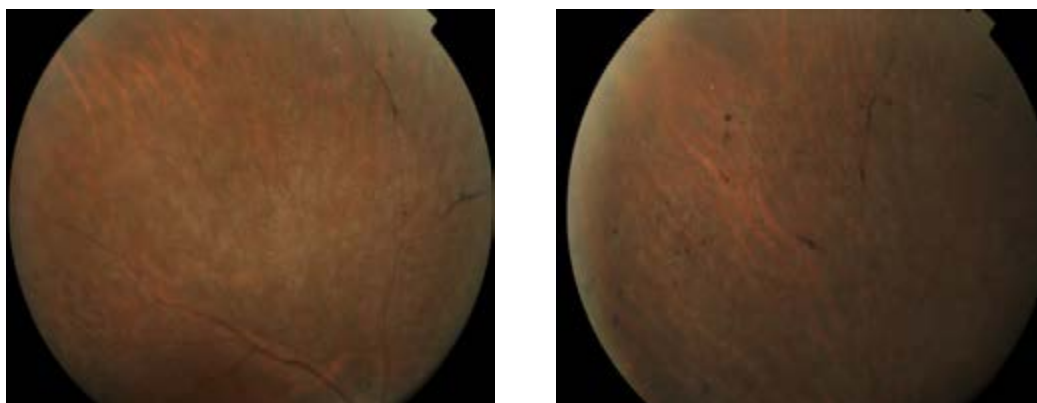


Figura 1 - RG: espículas óseas periféricas y afinamiento vascular.

ojos cambios miópicos, afinamiento vascular generalizado y espículas óseas. (Fig. 1 y 2) Se realizó una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) donde se evidenciaba la atrofia de capas externas extrafoveales. (Fig. 3) También se solicitó un Campo Visual Computarizado (CVC) donde se observaba un escotoma anular bilateral. (Fig. 4) Se solicitaron estudios electrofisiológicos, un electroretinograma (ERG) y electrooculograma metabólico (EOG), ambos con resultados abolidos. (Fig. 5 y 6) También se realizó un potencial evocado (PEV) damero cuyo resultado fue de forma anormal y latencias prolongadas en ambos ojos. (Fig. 7). Las pruebas electrofisiológicas se basan en las reacciones químicas que se producen al excitar las células visuales retinianas. Estas reacciones químicas desencadenan fenómenos eléctricos que propagan los influjos sensoriales a lo largo de las vías ópticas hasta la corteza occipital.

Los estudios electrofisiológicos solicitados son de suma importancia para evaluar la función eléctrica de la retina y de acuerdo a los registros de los mismos podemos saber si es una distrofia de conos, de bastones, de conos y bastones, e incluso la respuesta de células ganglionares. La respuesta anormal pone en evidencia la disfunción de la retina, la falta de respuesta son casos irreversibles. El descenso de amplitud en el ERG, en algunos casos, indica disfunción de la mácula previa a las células ganglionares. Nos ayuda al diagnóstico y seguimiento de las distrofias hereditarias de la retina y en cuadros en donde se solapan con otras afecciones hereditarias, como glaucoma o neuropatías ópticas o trastornos tóxicos que afectan a la retina, y el nervio óptico se altera también el potencial evocado visual. El EOG es dato de valor diagnóstico en las distrofias maculares como la viteliforme de Best y en patologías difusas como la retinosis pigmentaria se altera también.²

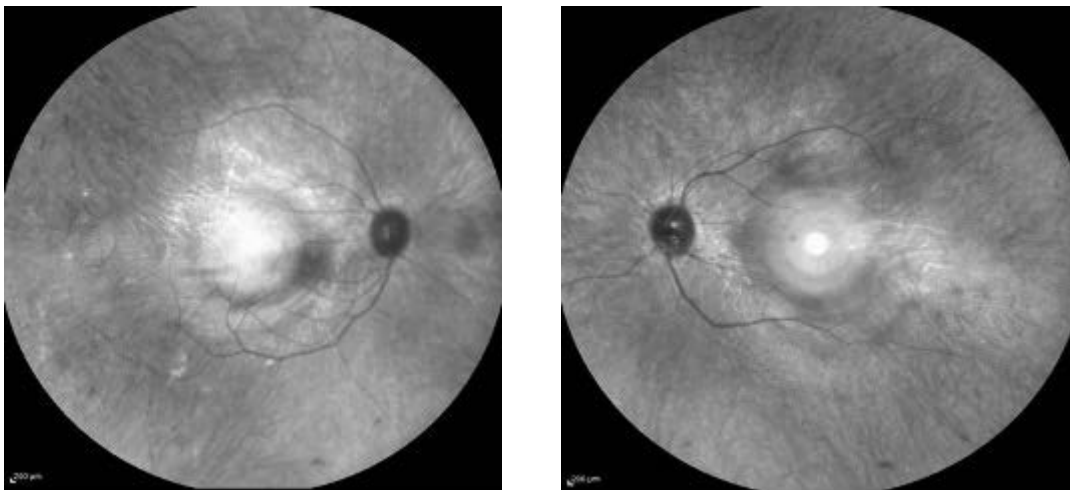


Figura 2 - AF: afinamiento vascular a predominio periférico.

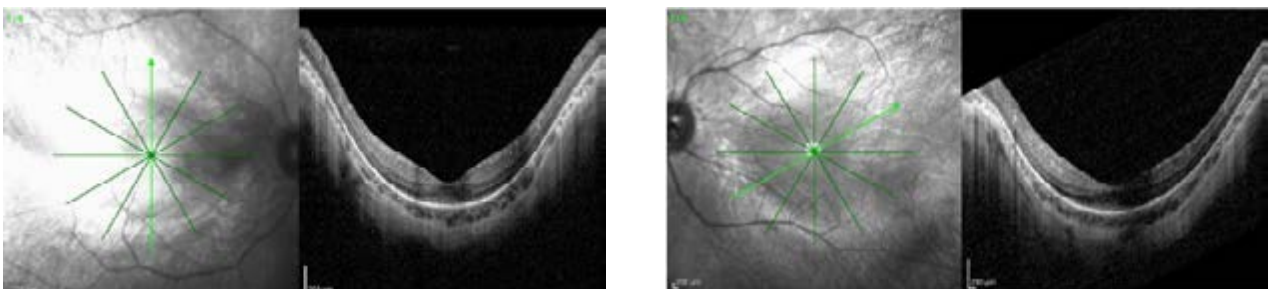


Figura 3 - OCT: atrofia de capas externas extrafoveales

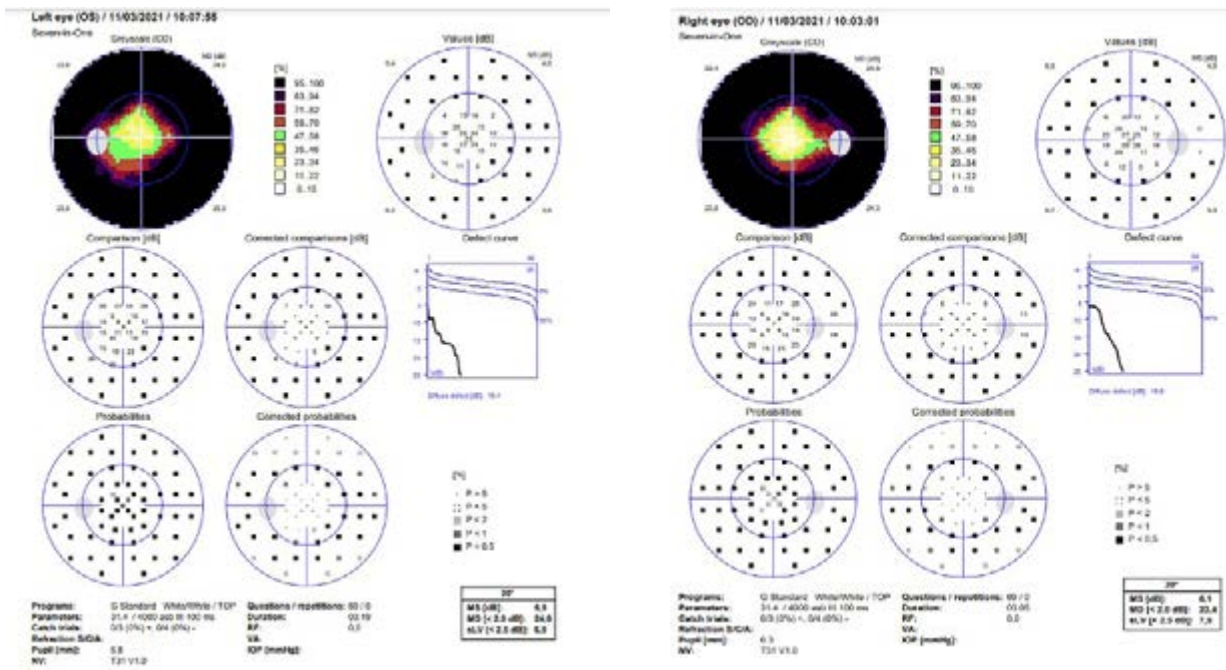


Figura 4 - CVC: escotoma anular.

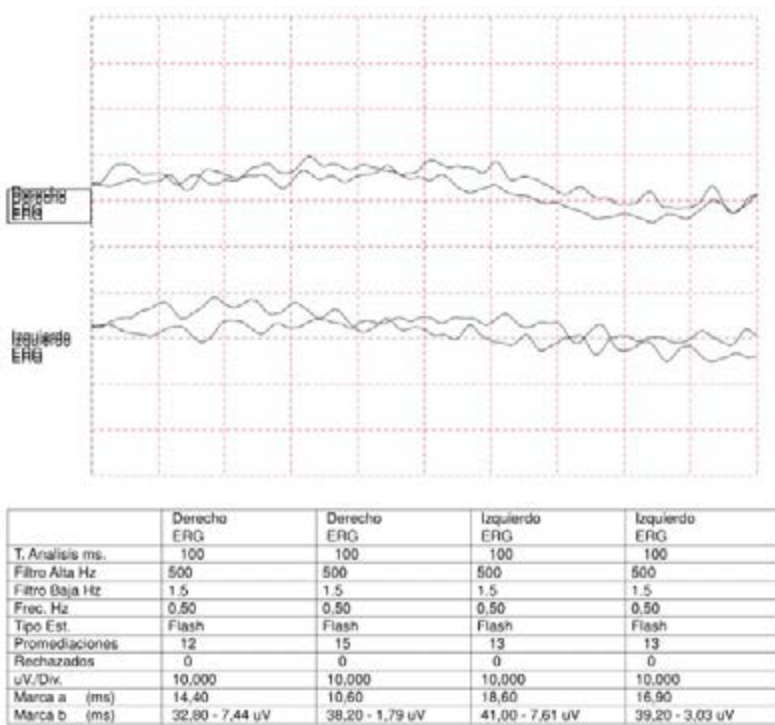


Figura 5 - ERG: forma anormal, sin flexiones mensurables.

El PEV es la respuesta producida en la corteza cerebral por los estímulos visuales. La respuesta obtenida está originada por las fibras que provienen de la retina central; por tanto, depende de la integridad del ojo, retina, nervio óptico, quiasma, radiaciones ópticas y córtex occipital. El registro simultáneo del PEV y ERG-es muy útil para diferenciar si la alteración es macular o del nervio óptico.² Si el PEV da bien en un paciente con amaurosis en algunos casos los pacientes pueden ser candidatos a terapias como las de retina artificial en desarrollo o colocación de implantes de retina como el Argus II.

Hoy en día para ser candidato a una terapia génica son requisitos fundamentales antes de reclutar un paciente que desee participar en ensayos o aplicar la misma. Asimismo, para enfocar el consejo genético y asesorar al paciente sobre su pronóstico y evolución de su enfermedad.

Se propuso realizar estudio molecular para hacer la correlación del fenotipo y genotipo. Se realizó un exoma dirigido completo para retina con un panel diseñado de 581 genes relacionados con las patologías de la visión. Teniendo en cuenta los antecedentes familiares de una mutación detectada en el gen RPGR se realiza en primera instancia la búsqueda de esta variante mediante la extracción y purificación del ADN de una muestra de sangre periférica. El paciente presentó la variante hemicigota c.1345C>T p.(Arg449Ter) en el exon 11 del gen

RPGR (NM_000328.2), compatible con el cuadro clínico de retinosis pigmentaria ligada al X. En contexto de sus hallazgos y por sus antecedentes familiares se realizó examen oftalmológico y estudio genético al resto de la familia.

Su sobrino, paciente masculino de 8 años de edad consultó en la sección de genética ocular. Se encontraba en estudio por sospecha de discapacidad intelectual y trastorno de la conducta.

El paciente fue nacido a término de un embarazo controlado, sin complicaciones. La madre refería que presentaba trastornos de motricidad fina y del aprendizaje. Con respecto a sus antecedentes oftalmológicos presentaba miopía y los mismos antecedentes familiares de compromiso de RP que su tío, y además su padre presentaba discromatopsia.

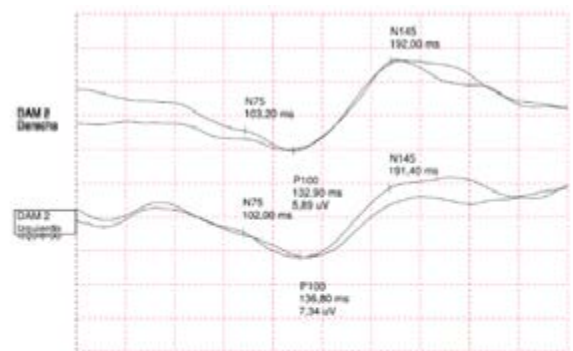
Al examen oftalmológico, la agudeza visual mejor corregida del ojo derecho era de 20/40 y del ojo izquierdo de 20/50. El examen biomicroscópico no presentaba particularidades. La motilidad ocular y el examen pupilar eran normales. En el fondo de ojos se observaban en ambos ojos la retina aplicada con espículas óseas en periferia, afinamiento vascular generalizado y además se observaba maculopatía en ojo de Buey. (Fig. 8 y 9)

Se solicitó un OCT donde se observaban cambios miópicos y atrofia de la capa de fotorreceptores. (Fig. 10) A nivel de los nervios ópticos se observaba en ojo izquierdo disminución del espesor de la capa



	Derecho EOG	Izquierdo EOG	Derecho EOG	Izquierdo EOG
T. Analisis ms.	10000	10000	10000	10000
Filtro Alta Hz	30	30	30	30
Filtro Baja Hz	1.5	1.5	1.5	1.5
Frec. Hz	Manual	Manual	Manual	Manual
Tipo Est.	Flash	Flash	Flash	Flash
Promediaciones	1	1	1	1
Rechazadas	0	0	0	0
uV. Div.	80.000	80.000	80.000	80.000

Figura 6 - EOG: plano bilateral.



	DAM 2 Derecho	DAM 2 Derecho	DAM 2 Izquierdo	DAM 2 Izquierdo
T. Analisis ms.	300	300	300	300
Filtro Alta Hz	100	100	100	100
Filtro Baja Hz	0.5	0.5	0.5	0.5
Frec. Hz	2.00	2.00	2.00	2.00
Tipo Est.	Damers	Damers	Damers	Damers
Promediaciones	25	25	25	25
Rechazadas	0	0	0	0
uV. Div.	10.000	10.000	10.000	10.000
Marca N75 (ms)	91.80	103.20	103.80	102.00
Marca P100 (ms)	102.00 - 0.13 uV	132.90 - 5.89 uV	99.60 - 0.56 uV	136.80 - 7.34 uV
Marca N145 (ms)	132.60	192.00	138.60	191.40

Figura 7 - PEV: forma anormal y latencias prolongadas para ambos ojos.

de fibras nerviosas. (Fig. 11) Se solicitó un ERG flash en condiciones fotópicas el cual presentaba registros abolidos en ambos ojos. Sin embargo, el PEV damero presentó como resultado valores de onda p100 de latencia y amplitud conservada.

También se realizó un electroencefalograma donde se evidenciaba espigas ondas temporo-occipitales bilaterales a predominio derecho sincrónicas y asincrónicas con difusión a regiones anteriores. Se solicitó una resonancia de órbitas y cerebro, cuyo resultado informó focos de gliosis inespecíficas y leve dilatación de las astas occipitales de los ventrículos laterales.

Se solicitaron diversos laboratorios, con resultados normales, entre ellos hemograma, hepatograma, glucemia, insulina, ionograma, estado ácido-base, función renal, ácido láctico, amonio, CPK, fosfato

cálcico, perfil tiroideo, cupremia, isoelectroforesis de transferrina, ceruloplasmina, aminoácidos plasmáticos, carnitinas, acilcarnitinas, homocisteína, vitamina b12, ácido fólico, uricemia, y GAGS en orina que presentaban patrón de excreción normal. Se descartó lipofuscinosis tomándose muestra de sangre en papel de filtro para determinar actividad enzimática.

Otros estudios solicitados, considerando posibles alteraciones metabólicas, fueron una ecografía abdomino-renal y un ecocardiograma, cuyos resultados fueron normales.

Se realizó un manejo interdisciplinario junto con el servicio de neurología pediátrica, psico-neurología y pediatría clínica.

La conducta clínica, ante un fondo de ojos característicos a esta edad amerita descartar otras

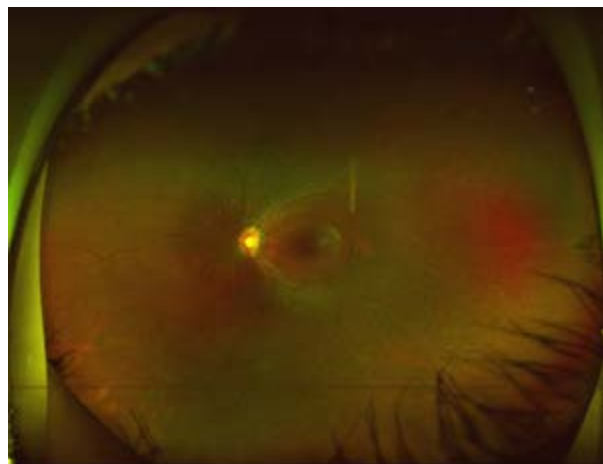
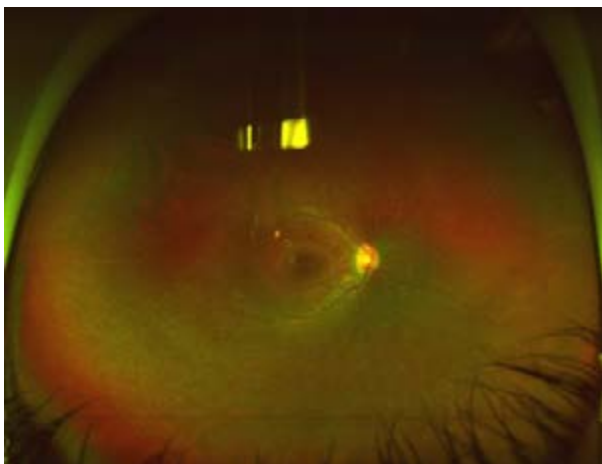


Figura 8 - RG: maculopatía en ojo de buey y espículas óseas.

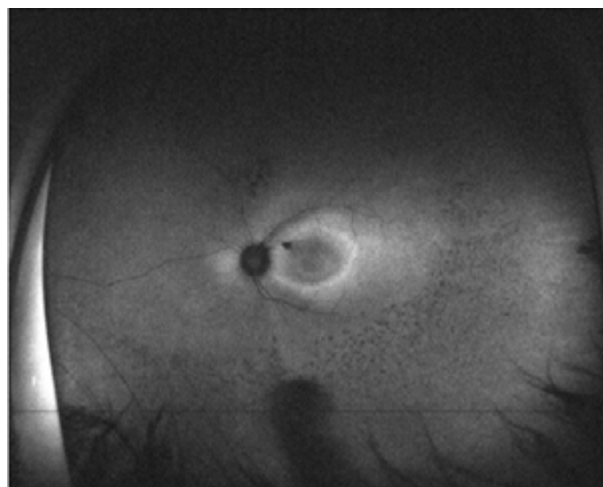
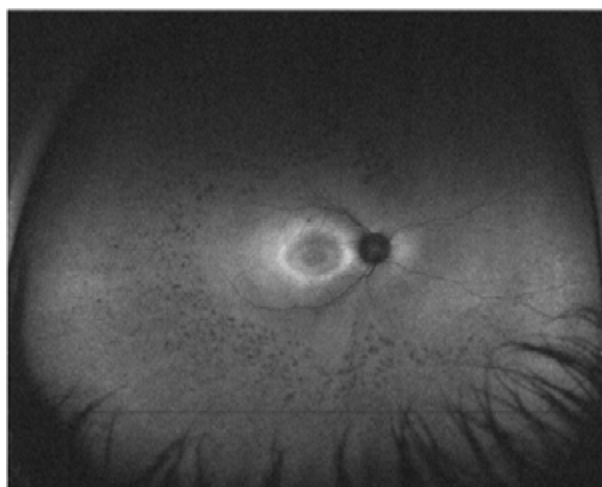


Figura 9 - AF: a nivel macular hipoautofluorescencia central rodeada de un halo hiperautofluorescente típico de una maculopatía en ojo de buey. Puntos hipoautofluorescentes por fuera de las arcadas vasculares.

patologías asociadas, que pueden manifestarse de la misma manera o solaparse, dada la diversidad de fenotipos y genotipos asociados a las distrofias hereditarias de la retina. En las mutaciones del gen RPGR de inicio temprano severo se puede asemejar a amaurosis congénita de Leber.

Su madre, es decir, la hermana del paciente probando, tenía 32 años, era asintomática. Al examen oftalmológico presentaba miopía elevada, se constata agudeza visual mejor corregida en cada ojo de 20/20. El resto del examen oftalmológico era normal. En el fondo de ojos también presentaba espículas óseas a predominio inferior en ambos

ojos, con mácula conservada. (Fig. 12 y 13) Se realizó un CVC en donde se observaban defectos campimétricos correspondientes a los hallazgos en la periferia en la retina. (Fig. 14) Sus hallazgos clínicos corresponden al fenotipo de una RP.

Discusión

Esta familia presentaba Retinosis Pigmentaria con herencia recesiva ligada al X. Se encontraba afectado el gen RPGR, regulador de la GTPasa de RP, el cual se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp21.1). Es uno de los genes más frecuentes (10-

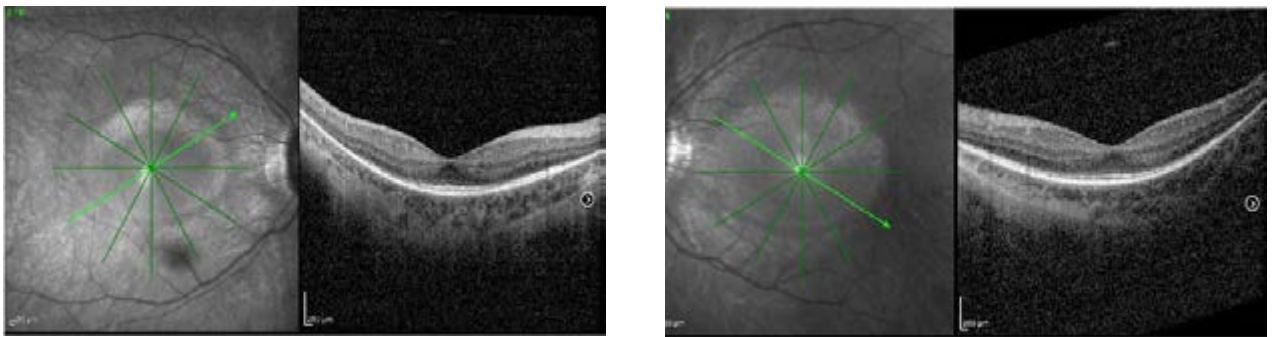


Figura 10 - OCT macular: cambios miópicos y atrofia de la capa de fotorreceptores, línea elipsoidal en centro foveal conservada.

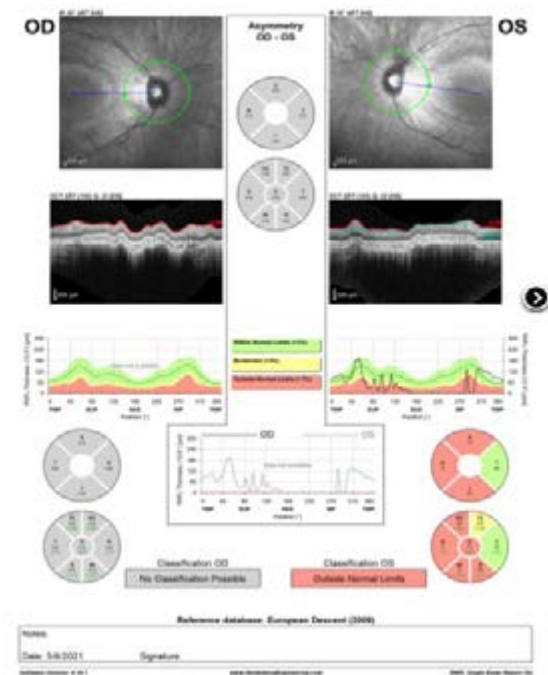


Figura 11 - OCT discos: OI disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas, OD no confiable.

20%) causantes de esta enfermedad y explica el 70-90% de los casos ligados al cromosoma X.^{2,3} La proteína RPGR se encuentra en los cilios de conexión especializados que conectan los segmentos internos con los externos de los fotorreceptores, por lo que este gen juega un papel en la función de la puerta ciliar, que controla el acceso de las proteínas solubles al segmento externo del fotorreceptor.^{3,5}

También se expresa dentro del revestimiento epitelial de los tejidos bronquiales y sinusales humanos, y en la cóclea fetal humana, incluidas la estría vascular, las células suprastriales y la región apical, porción del limbo espiral.^{6,4}

La mutación sustituye la función RPGR. Existen 240 mutaciones diferentes en el gen RPGR, el 95% se asocia con XLRP, el 3% con distrofia de conos, conos-bastones o atrofia macular atrófica, y el 2% con distrofias retinianas sindrómicas con discinesia ciliar e hipoacusia.^{4,7}

El gen exhibe un patrón de expresión complejo con 10 isoformas. Las dos principales isoformas de proteínas RPGR asociadas con RP ligada al X son el RPGREx1-19, la cual tiene 19 exones y la variante RPGRORF15 específica de la retina contiene 15 exones.^{2,6} Nuestro paciente presentó la variante hemicigota c.1345C>T p. (Arg449Ter) en el exón 11 del gen RPGR (NM_000328.2).

Dicha variación corresponde a una mutación *non-sense*, producida por una transición de una citosina por una timidina, generando un codón de terminación temprano en la posición 449 de la proteína RPGR. Esto produciría la generación de una proteína trunca. Esta mutación está reportada en Clin-

Var (Allele ID 857048, Variation ID 866558) como "variante patogénica". La variante hallada de esta mutación c.1345C>T p. (Arg449Ter), no se encuentra hasta la fecha reportada.

El fenotipo expresado por mutaciones en el gen RPGR es una de las causas más graves de la RP, suelen progresar rápidamente a la ceguera a edades más jóvenes debido a su inicio temprano.⁸ La valoración de la enfermedad hereditaria de la retina incluye estudios como las pruebas electrofisiológicas entre otros, como el campo visual, la refracción, test de contrastes, visión de los colores, microperimetría y OCT de campo amplio y autofluorescencia.

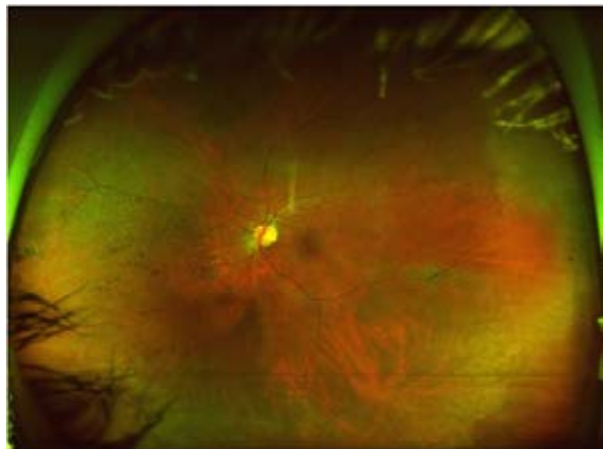
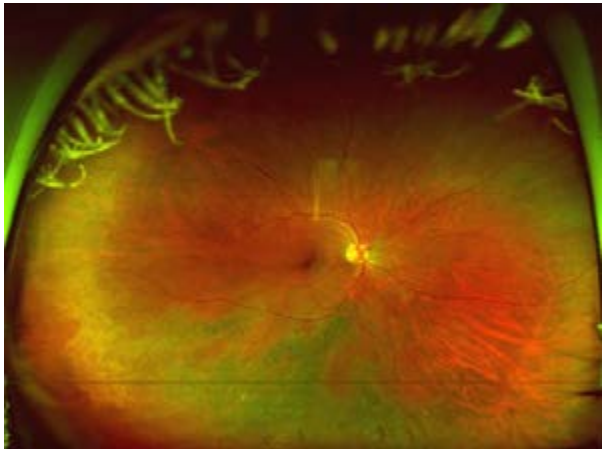


Figura 12 - RG: espículas óseas a predominio inferior en ambos ojos.

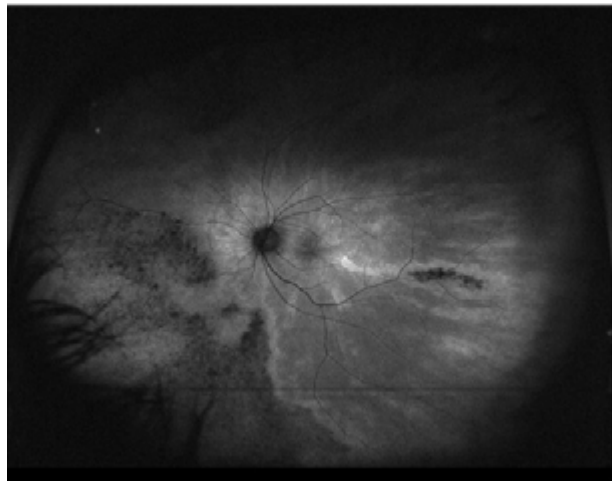
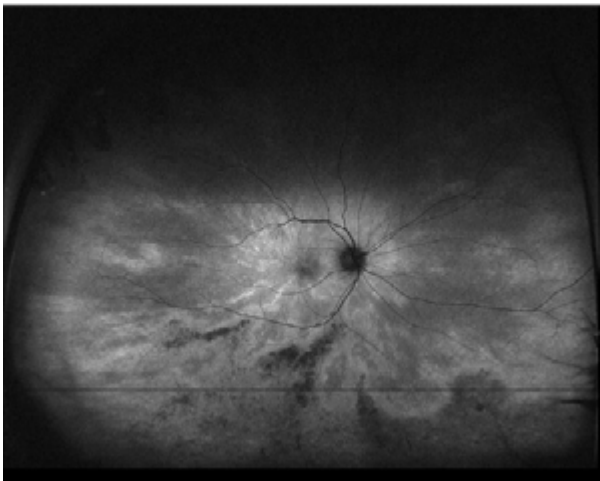


Figura 13 - AF: lesiones autofluorescentes a predominio inferior en ambos ojos.

Conclusión

Las mutaciones en RPGR son responsables del 10-20% de todos los pacientes con RP y causan una enfermedad grave para la que no hay tratamiento.^{4,9}

Las retinopatías ligadas al cromosoma X representan una proporción significativa de enfermedades retinianas monogénicas. Incluyen afecciones progresivas y estacionarias, con y sin características sindrómicas.

Muchos son recesivos ligados al cromosoma X, pero varios exhiben un fenotipo en mujeres portadoras, lo que puede ayudar a establecer el diagnóstico y brindar información sobre los mecanismos de la enfermedad. La presencia de portadores afectados puede sugerir de manera engañosa una herencia autosómica dominante.

Las distrofias hereditarias de la retina, ligada al cromosoma X, surgen con frecuencia de la pérdida de función, lo que implica un potencial de beneficio de las estrategias de reemplazo de genes.¹⁰

La valoración en el niño de estudios neurológicos ante la sospecha de la mutación RPGR y la marcada alteración de la conducta y motricidad es porque este gen se expresa en los cilios de todo el organismo, incluso el cerebro, alterando el estado cognitivo. A más temprana edad el pronóstico es sombrío y requiere un estudio detallado para encaminar la rehabilitación. Esta enfermedad se considera una ciliopatía, con graves trastornos de la audición, renales y neurológicos.¹¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Duncan, J. L. et al. Inherited Retinal Degenerations: Current Landscape and Knowledge Gaps. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 7, 6 (2018).
2. Fishman GA. The electroretinogram, en Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway.* (2ª ed). Ophthalmology Monograph 2. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, San Francisco 2001: 1-155.
3. Cehajic Kapetanovic, J, McClements, M E, Martinez-Fernandez de la Camara, C. & MacLaren, R E Molecular Strategies for RPGR Gene Therapy. *Genes* 10, (2019).

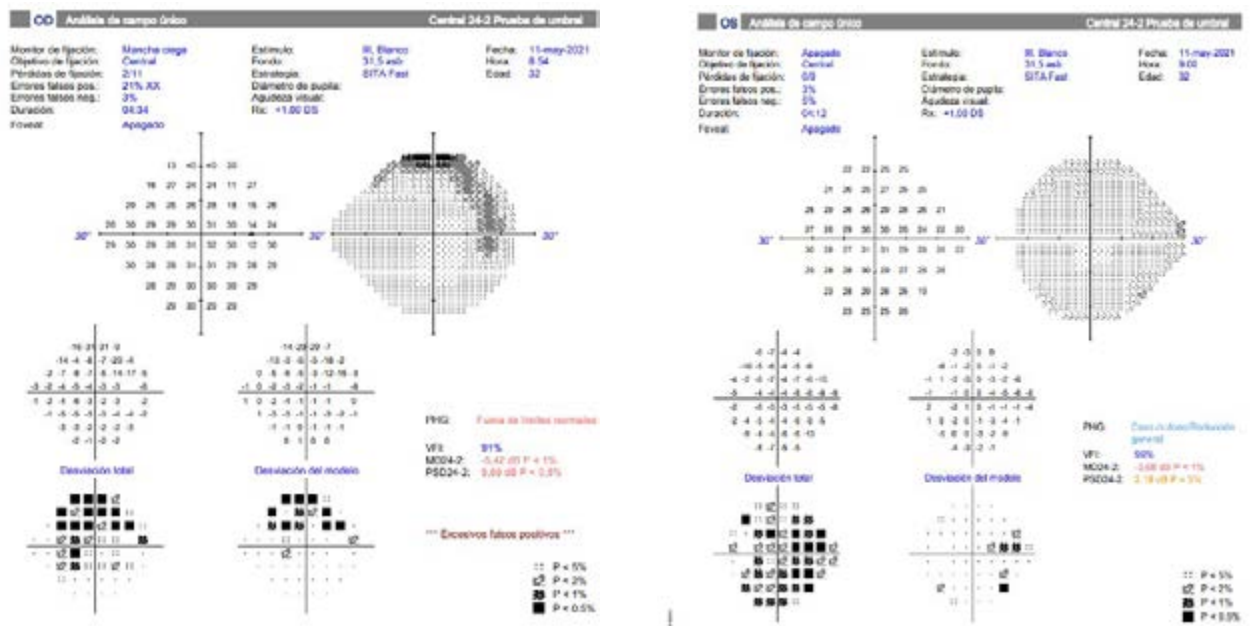


Figura 14 - CVC con defectos campimétricos correspondientes a los hallazgos en la periferia en la retina.

4. Megaw, R. D., Soares, D. C. & Wright, A. F. RPGR: Its role in photoreceptor physiology, human disease, and future therapies. *Exp. Eye Res.* 138, 32–41 (2015).
5. He, S. et al. Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator (RPGR) protein isoforms in mammalian retina: insights into X-linked Retinitis Pigmentosa and associated ciliopathies. *Vision Res.* 48, 366–376 (2008).
6. Hong, D. H. et al. RPGR isoforms in photoreceptor connecting cilia and the transitional zone of motile cilia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44, 2413–2421 (2003).
7. Sharon, D. et al. RP2 and RPGR mutations and clinical correlations in patients with X-linked retinitis pigmentosa. *Am. J. Hum. Genet.* 73, 1131–1146 (2003).
8. Talib, M. et al. Clinical and genetics characteristics of male patients with RPGR-associated retinal dystrophies: A Long-Term Follow-up Study. *Retina* 39, 1186–1199 (2019).
9. Pelletier, V. et al. Comprehensive survey of mutations in RP2 and RPGR in patients affected with distinct retinal dystrophies: genotype-phenotype correlations and impact on genetic counseling. *Hum. Mutat.* 28, 81–91 (2007).
10. Silva, S. R. D. et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 82 100898 (2021).
11. Focşa IO, Budişteanu M, Bălgrădean M. Clinical and genetic heterogeneity of primary ciliopathies (Review). *Int J Mol Med.* 2021.

Metástasis orbitaria de adenocarcinoma semidiferenciado de origen pulmonar

Autores:

Dres. Ximena F. Carrera, Agustina Galmarini, María L. Taverna, Ivana E. Dubokovic y Gabriel A. Masenga

Colaboraciones:

Dres. Graciela Carabajal (Servicio de Anatomía Patológica); Antonio Chiacchietta (Servicio de Oncología)

Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churrucá-Visca, Servicio de Oftalmología, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: galmariniagustina@gmail.com

Recepción: 18/10/2021

Aprobación: 29/11/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 53-59



Objetivo: Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un caso de metástasis de adenocarcinoma semidiferenciado de origen pulmonar en el reborde orbitario nasal superior derecho.

Métodos: Reporte de un caso clínico de paciente masculino de 65 años de edad que presentó una masa tumoral en reborde orbitario nasal superior derecho. Fue estudiado con tomografía computada y resonancia magnética de órbita con y sin contraste. Se le realizó biopsia incisional diagnóstica con resección parcial del tumor.

Conclusión: La metástasis orbitaria de origen pulmonar debe sospecharse en pacientes con una masa tumoral orbitaria de rápido crecimiento, adherida a planos profundos, con o sin antecedentes

de enfermedad oncológica. Se deberá remitir a oncología luego del diagnóstico para tratamiento del tumor primario.

B) Palabras claves: Adenocarcinoma pulmonar semidiferenciado, Tumor maligno de órbita, Metástasis orbitarias.

Semi-differentiated adenocarcinoma metastasis of lung origin.

Abstract

Objective: To report a case of a patient with right superior nasal orbital metastasis from a semi-differentiated pulmonary adenocarcinoma.

Methods: Report of a clinical case of a 65-year-old male patient with a tumor mass in the right supe-

rior nasal orbital rim. It was studied with computed tomography and magnetic resonance imaging of the orbit with and without contrast. A diagnostic incisional biopsy was performed with partial resection of the tumor.

Conclusion: Any patient presenting with an orbital mass, with deep tissue adherence, with rapid growth, with or without other clinical manifestations suggestive of neoplasia, should be suspected as a metastasis of pulmonary origin. A prompt oncology referral of these patients is mandatory.

Keywords: Semi-differentiated adenocarcinoma, malignant orbital tumor, Orbital metastasis.

Introducción

La órbita y su contenido constituyen una entidad anatómicamente compleja. Es precisamente su anatomía e histología variada lo que hace a esta cavidad un asiento importante de patologías tanto benignas como malignas.(1) Las causas neoplásicas representan un 35-61% de la patología orbitaria.(2)(5)(12) El 80% de los tumores que afectan la órbita son benignos y el 20 % son malignos. Las metástasis orbitarias del cáncer son raras y comprenden alrededor del 3% al 12% de las lesiones orbitarias y alrededor del 10% de los tumores orbitarios. (12)(18).

El hecho de que un 35-50% de los casos con metástasis orbitarias acuden al servicio de oftalmología sin conocer todavía la existencia de un tumor primario (3)(17), enfatiza el papel del oftalmólogo en el diagnóstico de esta patología.

En los adultos de sexo masculino y en los niños se da con frecuencia que al momento de la metástasis orbitaria, no está reconocido el tumor primario. (3)(4) Por el contrario, en el sexo femenino suele estar ya diagnosticado, siendo el carcinoma de mama el tumor primario más frecuente en originar metástasis orbitarias, alrededor del 39-49% del total de los casos.(13) Se presenta un caso de metástasis orbitaria proveniente de un adenocarcinoma semidiferenciado de origen pulmonar.

Presentación del caso

Paciente masculino de 65 años de edad que consultó al servicio de oftalmología por tumoración en el reborde orbitario nasal superior derecho de dos meses de evolución.

Antecedentes personales: enfisema, tabaquismo. Antecedentes de enfermedad actual: lesión pulmonar lóbulo superior izquierdo de tres años de evolución sin diagnóstico etiológico. Al examen oftalmológico presentó una agudeza visual sin corrección ojo derecho (OD) 10/10; ojo izquierdo (OI) 10/10. A la inspección y la palpación se observó una masa palpable en el reborde orbitario nasal superior derecho, dolorosa, adherida a planos profundos, de consistencia duro pétrea, con presencia de edema y eritema palpebral, sin desplazamiento del globo ocular (Fig. 1). Los movimientos oculares se encontraban conservados. A la biomicroscopía presentaba lente intraocular en ambos ojos (AO); una presión intraocular de 15 mmHg (AO), reflejo



Figura 1. Tumoración palpable y dolorosa a nivel de la región supraciliar frontal derecha.



Figura 2. TC. Lesión de densidad de partes blandas en el reborde orbitario nasal superior derecho.

fotomotor conservado (AO). El fondo de ojos estaba dentro de parámetros normales para la edad en AO. Al examen físico presentó adenopatías en región cervical derecha (submaxilar y yugular superior) y preauriculares ipsilaterales. La tomografía computada (TC) con y sin contraste informó una lesión de densidad de partes blandas que protruía hacia el septum orbitario, de un tamaño de 32 mm x 20 mm. En ventana ósea se observó erosión del hueso lagrimal y del hueso etmoides derecho. (Fig. 2). En la resonancia magnética (RMN) de órbitas se identificó la misma lesión de límites difusos, isointensa, heterogénea y sin compromiso de músculo recto interno. (Fig. 3)

Se realizó una biopsia incisional transpalpebral (Fig. 4) con fines diagnósticos y el material fue enviado para su análisis al servicio de anatomía patológica, quien hizo el diagnóstico de adenocarcinoma semidiferenciado de origen pulmonar: IHQ: CK7 + fuerte y difuso, CK8/18 + fuerte y difuso, CK5/6 escasas células positivas, TTF1 negativo, CEA + en borde citoplasmático. (Fig. 5-9)

Ante el diagnóstico se realizó estudio de extensión mediante RMN con y sin contraste, donde se observaron múltiples lesiones nodulares subcorticales en ambos hemisferios cerebrales y una lesión con edema perilesional a nivel del lóbulo frontal izquierdo. En la TC se observó una opacidad de 31 mm x 48 mm en el lóbulo superior del pulmón izquierdo y múltiples adenopatías mediastinales. (Fig. 6). El servicio de oncología indicó la realización de radioterapia 3D conformada de sistema nervioso central, incluyendo órbita derecha, en dosis de 3000 CGY DD 300 CGY.

Discusión

Se puede clasificar a los tumores orbitarios en primarios y secundarios. Los tumores primarios de la órbita dependen de sus estructuras, éstas pueden ser vasculares, linfoides, nerviosas y mesenquimatosas. En el estudio de Henderson de la Clínica Mayo, los cinco tumores primarios más frecuentes fueron: el hemangioma, el linfoma no-Hodgkin, los tumores inflamatorios, el meningioma y el glioma del nervio óptico.(5) La incidencia de tumores orbitarios ha sido estudiada en varias series. En una serie de 4563 lesiones orbitarias, Wilson y Grossniklaus encontraron que las neoplasias (primarias y secundarias) y las lesiones inflamatorias (enfermedad de Graves y pseudotumor) reportaban el 50% y 25% de los casos respectivamente.(5)(14) Shields

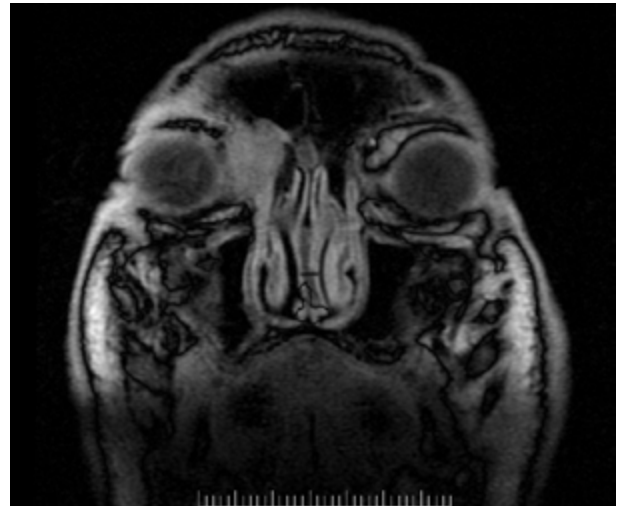


Figura 3: RMN. Masa tumoral de bordes difusos, isointensa, que no involucra el recto medial.



Figura 4: Biopsia con resección quirúrgica parcial de la masa, con fines diagnósticos.

y colaboradores en un estudio de 645 biopsias orbitarias, encontraron que las lesiones más comunes fueron: las quísticas (30%), seguidas de masas inflamatorias (13%), las lesiones de la fosa lagrimal (13%), los tumores secundarios (11%), los tumores linfoides (10%) y las lesiones vasculares (6%).(5) La proximidad anatómica de la órbita con otras estructuras importantes como los senos paranasales, el cráneo, conjuntiva, saco y glándula lagrimal, párpados y el globo ocular, hacen que la invasión secundaria, de estos sitios, sea la causa más común de tumores orbitarios.(5)(14)

Los tumores metastásicos del globo ocular y los anexos representan entre el 4-12 % de los tumores orbitarios. De éstos, el 64% se desarrollan en estructuras intraoculares, un 29% en órbita y un 2% en párpados.(18) Las metástasis oculares suelen ocurrir por diseminación hematógena ya que existe mucha irrigación vascular a nivel ocular y periocular.(12) El sitio más frecuente para la aparición de las mismas es el tracto uveal (coroides, iris y cuerpo ciliar) precisamente por su irrigación, especialmente la porción posterior de la coroides, con una relación 7:1 con las metástasis de segmento posterior, órbita y nervio óptico.(9) En el caso presentado, no se encontraron lesiones intraoculares, la única lesión que presentó el paciente fue la masa orbitaria.

El cáncer de pulmón ocasionalmente da metástasis orbitarias.(15) Una revisión de González y Lopez Couto indica que la mama supone el 48 % de los casos de tumores primarios que metastatizan a órbita, seguida por la próstata y el melanoma (12%), el pulmón (8%), el riñón (7%) y en un porcentaje de los casos (10%) no se logra determinar el origen.(2)(20) Debido al incremento en el número de casos de carcinoma de pulmón, la probabilidad de diagnosticar una metástasis orbitaria de origen pulmonar también está en aumento.(12) (13) Cabe destacar que entre el 30-50 % de los pacientes al momento de la consulta desconocen el tumor primario (9)(16)(17). La razón por la que los signos oculares muchas veces preceden al diagnóstico del tumor primario pulmonar podría ser porque las metástasis de pulmón migran fácilmente hacia cualquier órgano a través de la circulación sistémica central.(12) Asimismo sucedió en el caso descrito, al momento de la presentación orbitaria el paciente desconocía el tumor primario.

La edad media de presentación de las metástasis orbitarias es de 60 años discurriendo entre un rango de 42-82 años.(2)(16) Generalmente, son unilaterales y suelen afectarse por igual ambas órbitas

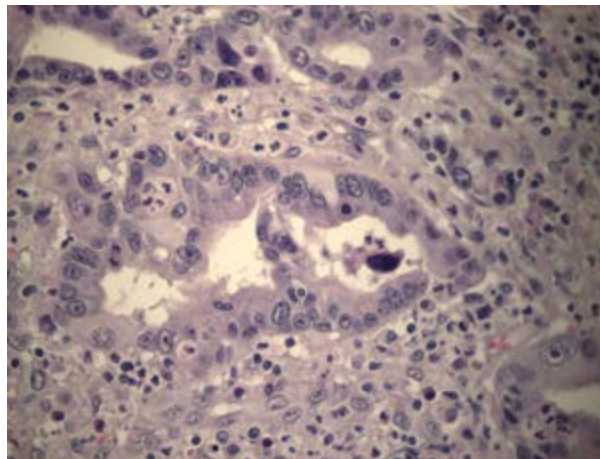


Figura 5: Hematoxilina-eosina. 40X. A mayor aumento las lucas están revestidas por células cilíndricas, con estratificación focal. Presenta núcleos con aniso-discariosis, nucleolomegalia, cromatina agrumada, citoplasmas eosinofílicos con límites indefinidos. Estroma con infiltrado inflamatorio mixto.

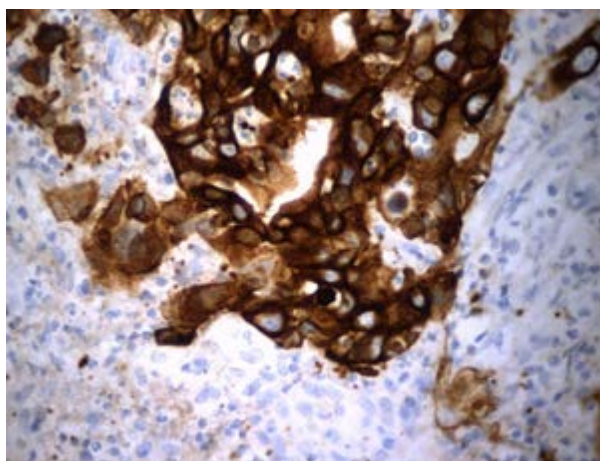


Figura 6: IHQ 40X. Citoqueratina 7. Positivo fuerte y difuso.

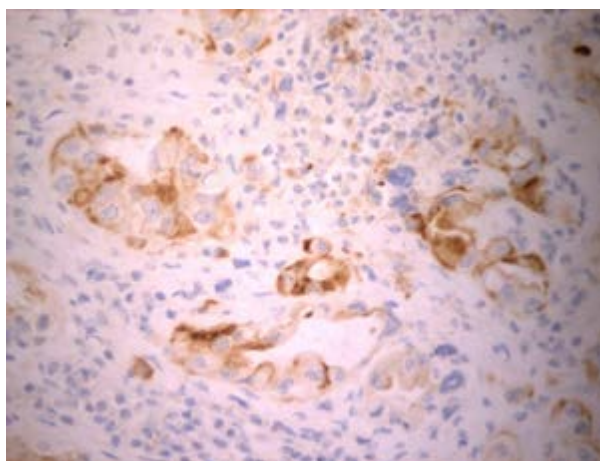


Figura 7: IHQ 40X. Citoqueratina 5/6 (alto peso molecular): positivo variable.

(16), solo el 10% de las metástasis orbitarias tiene afectación bilateral.(17) Si bien su localización en la órbita es variable, aparecen más frecuentemente en la parte lateral (39%) y superior (32%) que en la medial (20%) e inferior (12%) (5), localizándose el componente principal en la parte anterior de la órbita, siendo mayoritariamente lesiones solitarias.(1) El cuadro clínico producido por las metástasis orbitarias ha sido clasificado en cinco tipos según su forma de presentación.(2)(6) El síndrome de masa aparece en un 66% de casos y se caracteriza por tener como signo fundamental el desplazamiento del globo. El segundo tipo es el infiltrativo, que aparece en un 24% de los casos y se caracteriza por la aparición de enoftalmos y la restricción de los movimientos oculares. Este es particularmente frecuente en las metástasis de carcinoma de mama escirro. El tercer tipo es el inflamatorio, que aparece en un 5% de casos. El cuarto tipo es el funcional, con afectación de la agudeza visual, en un 5% de casos, y normalmente ocurre porque la metástasis asienta en un lugar de la órbita, normalmente el ápex, en el que ocupando poco espacio produce una alteración funcional importante. Finalmente, el quinto tipo, el silente, se caracteriza por no producir sintomatología y su hallazgo suele ser casual.(2)(6)

Los síntomas más frecuentes de presentación pueden incluir diplopía (48%), dolor (42%), proptosis (26%) y disminución de la visión (16-30%), similares a otros tumores orbitarios o al pseudotumor inflamatorio.(12) Otros signos y síntomas descriptos son: aparición de una masa palpable, ptosis palpebral, dolor, desplazamiento del globo, quemosis conjuntival, enoftalmos, edema de pápila, pliegues retinianos, parestesias y pulsación.(2) (4)(8) La aparición de visión borrosa como primer síntoma de metástasis orbitaria es muy infrecuente.(9)(17) Cuando la clínica del cuadro genera sospecha de malignidad, se debe proceder a una investigación sistémica y multidisciplinaria para detectar una posible lesión primaria y otros sitios adicionales de metástasis.(12)

En el caso que presentamos, el paciente concurrió con un cuadro de síndrome de masa tipo I, presentando una lesión solitaria superomedial, en la órbita anterior como único síntoma. Además, presentó adenopatías en región cervical derecha (submaxilar y yugular superior) y preauriculares ipsilaterales.

El diagnóstico del tumor primario puede ser un desafío cuando los síntomas iniciales son debido a metástasis a distancia.(12) En los casos de cáncer

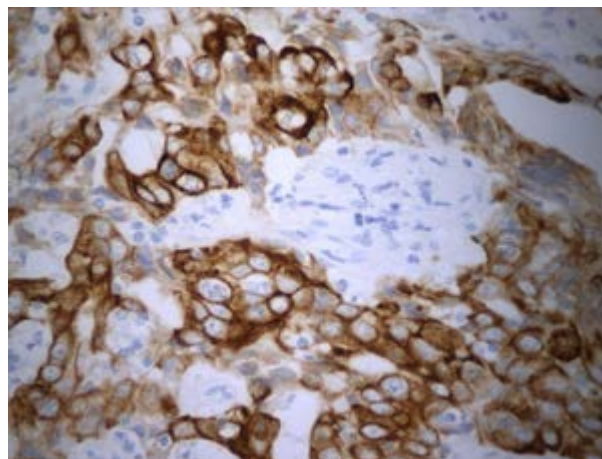


Figura 8: CAM 5.2: (citoqueratina de bajo peso molecular-CK8-18): Positivo fuerte y difuso

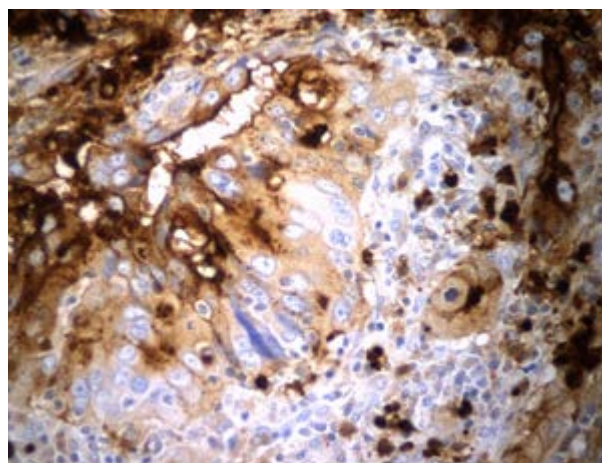


Figura 9: IHQ-40X. CEA (Antígeno carcinoembrionario): positivo más fuerte en el borde apical de las células.

de pulmón avanzado se debe realizar screening para descartar metástasis en huesos (39%), cerebro (25%), hígado (16%) y glándulas suprarrenales (13%).(12)

La mayoría de los tipos histológicos de metástasis orbitarias provenientes de pulmón corresponden a adenocarcinoma (65%) y dentro de este más de la mitad al tipo pobremente diferenciado.(10) (11) El curso clínico de los pacientes con metástasis orbitarias provenientes de cáncer de pulmón,

depende de la naturaleza del tumor primario, así como también del tipo histológico.(10)(11) Frente a un tumor orbitario puede utilizarse la TC como primer estudio de imágenes(4) puesto que permite detectar afecciones óseas mejor que la RMN y es útil identificando metástasis dentro de la grasa orbitaria. La forma más común de presentación es como una masa (58%), seguida de alteración ósea (25%), muscular (9%) y alteración difusa (8%).(2) La RMN tiene la característica de presentar un mayor contraste de tejidos blandos y también tiene la ventaja de la falta de exposición a la radiación ionizante sobre la TC.(12) Las lesiones metastásicas en la RMN se manifiestan como una masa de baja señal no homogénea en T1, con una mayor intensidad de la señal en T2.

Los diagnósticos diferenciales más importantes de las metástasis orbitarias incluyen: pseudotumor inflamatorio, celulitis orbitaria, oftalmopatía distiroidea, tumor linfoide, linfangioma, sarcoidosis, hemangioma cavernosos, etc.(1)

El diagnóstico de certeza se establece a través de la biopsia directa de la tumoración. Desde el punto de vista anatómico-patológico no hay diferencia entre las lesiones metastásicas y las primarias(8). En los casos en los que se detecta afección sistémica o cuando la lesión es fácilmente accesible pero el paciente se niega a una cirugía abierta, la biopsia -aspiración con aguja fina (PAAF)- puede ser útil como un procedimiento mínimamente invasivo, efectivo y de bajo costo, que incrementa los resultados al guiarse con imágenes.(19) La biopsia obtenida quirúrgicamente presenta como beneficio principal que suele dar resultados de certeza, en contraposición, puede acarrear complicaciones severas como daño al globo ocular, nervio óptico, vasos, e incluso diseminación tumoral dependiendo de la situación. Algunos de estos riesgos también lo tiene la PAAF (como por ejemplo la diseminación tumoral) siendo muchas veces insuficiente para el diagnóstico de cáncer si se quiere saber el tipo de la lesión.(12)

El tratamiento de las metástasis orbitarias de pulmón suele ser paliativo, el objetivo es controlar la diseminación del tumor y preservar la visión (12), por lo general está a cargo del servicio de oncología aunque son pacientes que requieren un seguimiento multidisciplinario.(20) La quimioterapia sistémica es fundamental para tratar el tumor primario en los casos quimio sensibles.(20) La radioterapia puede ser importante en el tratamiento de las metástasis orbitarias mejorando la calidad de vida, en primer lugar, por disminuir el tamaño de

las lesiones y el dolor asociado a ellas, y en segundo lugar, por la posibilidad de mejorar la agudeza visual(20). En los casos en los que el nervio óptico esté comprometido, la radioterapia puede lograr descomprimirlo sin la necesidad de una intervención quirúrgica.(12) La misma, debe administrarse con precaución para evitar la pérdida de pestañas, la lesión del aparato lagrimal y la generación de cataratas. Otras opciones de manejo, como la observación y la administración de hormonas, dependen de las circunstancias clínicas. La terapia hormonal se utiliza principalmente en el cáncer de mama o de próstata.(12) Otros tratamientos para las metástasis intraoculares consisten en termoterapia transpupilar, quimioterapia intravítrea y uso de antiangiogénicos.(20) La resección quirúrgica generalmente se reserva para pacientes seleccionados, con el objetivo de aliviar los síntomas, mejorar y conservar las funciones orbitarias y oculares durante el mayor tiempo posible.(3)(12) Las lesiones orbitarias son consideradas como lesiones preterminales, que ocurren en el último estadio de la enfermedad en el carcinoma de pulmón (12), por lo que el pronóstico es reservado con un promedio de supervivencia de 5 a 15 meses(4) (17), variando según la estirpe del tumor primario(1). El paciente tratado en nuestro servicio recibió tratamiento con radioterapia para reducir la sintomatología, pero finalmente falleció a los 9 meses del diagnóstico.

Conclusión

La posibilidad de una metástasis orbitaria debe tenerse en cuenta en cualquier proceso orbitario. Las metástasis orbitarias predominan en adultos, presentándose de forma unilateral en la mayoría de los casos. El diagnóstico se obtiene a través de una historia clínica dirigida, exploración oftalmológica completa, pruebas de imágenes, toma de biopsia y un enfoque interdisciplinario del paciente. La resección completa en pacientes seleccionados con tumores resecables puede estar indicada, así como también el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. El oftalmólogo puede ser el primer médico al que consulte un paciente con un cuadro orbitario causado por metástasis y por esto cobra importancia la sospecha del profesional ante estos cuadros. A pesar de que no es de buen pronóstico, un diagnóstico precoz puede derivar en tratamientos paliativos beneficiosos.

REFERENCIAS

1. Pérez Moreiras JV. Orbit: examination, diagnosis, microsurgery and pathology. *Highlights of Ophthalmology*; 2004.
2. González F, López-Couto C. Metástasis orbitarias. Serie de cuatro casos y revisión de la literatura. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 451-462.
3. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004; 111: 997-1008.
4. Anemyll, T, et al. Metastatic orbital tumors in japan: a review of the literature ophthalmic epidemiol.2002. Feb;9(1):35-47.
5. González-Gomar Montesano A, Tovilla-Canales JL y col. Tumores orbitarios, frecuencia, distribución por edad y correlación clínica-histopatológica. Durante un período de cinco años en un centro de referencia. *Rev Mex Oft.* Vol 86:3: 171-176. Julio 2012.
6. Goldberg RA, Rootman J, Cline RA, Tumors metastatic to the orbit: a changing picture. *Surv Ophthalmol* 1990; 35: 1-24. Review.
7. Holland D, Maune S, Kovacs G, Behrendt S. Metastatic tumors of the orbit: a retrospective study. *Orbit* 2003; 22: 15-24.
8. T Civit, S Colnat-Coulbois, S Freppel. Orbital metastasis. *Rapport 2010 : Les tumeurs de l'orbite Neurochirurgie* 56 (2010) 148-151.
9. Zarogoulidis P, Terzi E, Kouliatsis G, et al.: Orbital metastases as the first manifestation of lung adenocarcinoma. *Case Report Ophthalmol* 2011, 2:34-38.
10. Mori H, Maekawa N, Satoda N, et al.: A case of primary lung cancer with initial symptoms due to orbital metastases. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2003, 41:19-24.
11. Koma et al.: Orbital metastasis secondary to pulmonary adenocarcinoma treated with gefitinib: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012 6:353.
12. Soeroso NN, Tarigana SP, Saragiha W et al. Lung adenocarcinoma presenting with an orbital metastasis. *Case report. Respiratory Medicine Case Reports* 25 (2018) 116-118.
13. Porrello C, Gullo R, Gagliardo, CM, et al., Choroidal metastasis from lung adenocarcinoma: a rare case report, *G. Chir Vol. 40- n2- 137-140. March-April 2019.*
14. Wilson M, Grossniklaus HE. Orbital disease in North America. *Ophtalmol. Clin N Am* 1996;4:539-547.
15. Victor A, Eng, BS*Jonathan H Lin, M.D., Ph.D.†, Prithvi Mruthyunjaya, M.D., M.H.S.*, Benjamin P. Erickson, M.D., Metastasis of Lung Adenocarcinoma to the Lacrimal Sac *Ophthalmic Plast Reconstr Surg, Vol. 37, No. 3S, 2021.*
16. R. Montejano-Milner, A López-Gaona, P Fernández-Pérez, M Sánchez-Orgaz, R Romero-Martín, A Arbizu-Duralde, Orbital metastasis: Clinical presentation and survival in a series of 11 cases *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, Available online 29 November 2020.
17. Fernandex Berdasco K, Fernandez Díaz L, Jimenez-Fonseca P, et al., Exoftalmos unilateral secundario a metástasis en músculo recto interno de adenocarcinoma de esófago, *Arch Soc Esp Oftalmol* 2019: 94(10:510-513).
18. Sanchez Orgaz, M, González Perssolani, T, Pozo JJ, et al. Orbital and conjunctival metastasis from lobular breast carcinoma. *Orbit Apr 2017. Aug; 36(4):197-200.*
19. Cruzado Sanchez D, Sanchez Ortiz J, Peralta CI, et al. Metástasis de la órbita diagnosticada por biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido: reporte de caso de sitio primario desconocido. *Arch. Soc. Oftalmol.* 2019; 94 (11:566-570).
20. ondal D, Jana M, Julka PK, Roy S. Synchronous orbital and mandibular metastases from squamous cell carcinoma of lung as initial disease presentation in a young female: First report of a rare occurrence. *J Can Res Ther* 2018;14:1425-7.

Oxígeno por favor

Autor:

Dr. Franco Rocco

Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad - Oftalmos

Contacto: frandrocco@gmail.com

Recepción: 27/8/2021

Aprobación: 30/8/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 60



Se presentan imágenes de ultra campo amplio en color y angiografía con fluoresceína. Paciente diabético de 56 años de edad, naive de tratamiento, que presenta severo compromiso vascular, grandes áreas de isquemia periférica, filtración y neovascularización papilar. Equipo Optos California.



Desgarro gigante

Autores:

Dres. Agustina Piczman, Gonzalo Zárate, Mariano Cotic, Eugenia Páez Soria, Madeleine Saint Martin, Adriana Nieva, Prof. Dr. Marcelo Zas

Consultorio Prof. Dr. Marcelo Zas

Contacto: aguspiczman@gmail.com

Recepción: 12/9/2021

Aprobación: 7/10/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 61



Retinografía de campo amplio donde se observa un desgarro retinal nasal superior en el ojo derecho.

Desprendimiento coroideo

Autores:

Dres. Adriana Nieva, Fabián Lerner, Madeleine Saint Martin, Mariano Cotic, Eugenia Páez Soria, Agustina Piczman, Prof. Dr. Marcelo Zas

Consultorio Prof. Dr. Marcelo Zas

Contacto: adri_nieva12@hotmail.com

Recepción: 12/9/2021

Aprobación: 7/10/2021

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2021; 19: 62



Retinografía de campo amplio. Se observa un desprendimiento coroideo en OD post trabeculectomía.

Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Publicación realizada de forma conjunta y simultánea entre las revistas Archivos Argentinos de Oftalmología y Oftalmología Clínica y Experimental.

“De forma conjunta, en común acuerdo y con la finalidad de otorgarle mayor visibilidad y difusión en la comunidad oftalmológica de habla hispana, las publicaciones científicas del Consejo Argentino de Oftalmología (CAO) y la Sociedad Argentina de Oftalmología (SAO) han decidido publicar como “Suplemento”, al trabajo realizado por la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV), que es una guía consensuada y actualizada sobre el diagnóstico y el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE).

Dicho material estará disponible de forma en el sitio web de cada revista, para poder ser leído y descargado gratuitamente.”



**SOCIEDAD ARGENTINA
DE RETINA Y VITREO**

Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Autores:

Dres. Arturo Alezzandrini, Joaquín Bafalluy, Andrés Bastien, Juan Manuel Cortalezzi, Camila Challiol, Martín Charles, Pablo Franco, Gabriela Gay, Guillermo Iribarren, Mariano Irós, Andrés F. Lasave, Alejandro Lavaque, José Luna Pinto, Pedro J. Nuova, Daniel Mauricio Martín, Fernando Pellegrino, María Carolina Pozzoni, Patricio Schlottmann, Eduardo Zabalo, Marcelo Zas, Carlos Zeolite, Ignacio Zeolite

Resumen

Objetivo

El presente documento fue realizado por la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV) con la finalidad de brindar recomendaciones para unificar la nomenclatura, la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en Argentina.

Materiales y métodos

Dentro de un panel de expertos de la SARyV se armaron subgrupos que trabajaron diferentes temas entre marzo y mayo de 2021, y generaron un informe sobre el tema asignado que posteriormente fue discutido (reunión virtual) entre todos los participantes para obtener un primer consenso. Se produjo un borrador de cada capítulo que fue trabajado y discutido de forma asincrónica hasta lograr la versión final y redactar el presente informe. Los temas desarrollados fueron: epidemiología, genética, diagnóstico, clasificación, biomarcadores, tratamiento y prevención de infecciones. La

obtención de la información surgió de búsquedas bibliográficas electrónicas considerando principios de medicina basada en la evidencia, priorizando las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos randomizados y controlados.

Resultados

Se actualizaron los conceptos principales de epidemiología y genética. Se describieron los métodos de diagnóstico recomendados, los biomarcadores de imagen utilizados, unificando criterios para su clasificación y su nomenclatura. Tras revisar las opciones terapéuticas se describieron los esquemas disponibles y finalmente se establecieron conceptos para la prevención de infecciones en la aplicación de inyecciones intravítreas.

Conclusión

La SARyV ha desarrollado un consenso sobre DMAE que está orientado a los oftalmólogos de la Argentina y que brinda conceptos concretos para la práctica clínica basados en evidencia científica.

Consensus guidelines of the Argentinian Vitreo-Retinal Society for age-related macular degeneration diagnosis and treatment

Abstract

Objective

The present document was developed by the Argentinian Vitreo-Retinal Society (SARyV) with the goal of offering recommendations in order to unify nomenclature, classification, diagnosis, and treatment of Age-Related Macular Degeneration (AMD) in Argentina.

Methods

A panel of SARyV experts working in subgroups on different AMD topics between March and May of 2021 produced reports of the designated topic, which were later discussed (in a virtual meeting) among all participants in order to get an early consensus. After that, a first draft of each chapter was drawn up, which was worked on and discussed in an asynchronous manner, until the final version was obtained, which led to the production of the present report. The topics discussed were epidemiology, genetics, diagnosis, classification, biomarkers, treatment, and the prevention of infections. The content information was obtained from an electronic search considering medical evidence-based principles, prioritizing systematic reviews, and randomized controlled clinical trials.

Results

The main concepts of epidemiology and genetics were updated. The recommended diagnostic methods and imaging biomarkers were described, unifying criteria for their classification and nomenclature. After reviewing the therapeutical options, the different available therapeutics schemes were also described. Finally, concepts for infection prevention of intravitreal injections procedures were established.

Conclusion

The SARyV has developed an AMD consensus-oriented for the Argentinian ophthalmologist, giving them clear and updated concepts for clinical practices based on scientific evidence.

Introducción, justificación y objetivos

Ante el aumento de la expectativa de vida, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) continúa siendo una enfermedad incurable, crónica, con gran potencial discapacitante, que afecta a personas mayores a los 50 años y que está ligada a distintos factores de riesgo. Por lo tanto existe gran motivación y necesidad, tanto en el ámbito académico-científico como en la industria y en los gobiernos de los países más avanzados, para destinar cada vez más recursos orientados a investigar sobre el tema, generando avances y cambios continuos en métodos de diagnóstico y en tratamientos. Esto genera información médica de diversa jerarquía que debe evaluarse y jerarquizarse resaltando la importancia de aplicar conceptos de medicina basada en la evidencia. A su vez, se debe estimular una actualización médica continua que adopte estos nuevos conocimientos. Pero gran parte de los principales estudios se realizan en poblaciones potencialmente diferentes a la propia. ¿Es entonces la “evidencia científica” producida en otra región y sobre otra población completamente valedera para ser *traspolada a un grupo diferente*? Pueden existir aspectos muy diferentes entre poblaciones, sean sociales, culturales, económicos, ambientales y principalmente étnicos y genéticos. Asimismo, pueden existir temas que generen controversia. Una forma de resolver estos aspectos es buscar el consenso de opiniones de un panel de expertos que se encarguen de procesar la información en su propio contexto de la práctica clínica. De este modo, la realización de informes científicos que surgen luego de que un grupo de profesionales expertos evaluó la evidencia científica disponible, permite aprovechar la experiencia de estos médicos trasladada a la realidad de su área de impacto asistencial. La Sociedad Argentina de Retina y Vítreo tiene dentro de sus objetivos contribuir a la formación del resto de los colegas buscando como fin último el beneficio de los pacientes. Por lo tanto, decidió realizar el presente trabajo, denominado *Guías consensuadas sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad*, orientado hacia el médico oftalmólogo con el fin de acercar conceptos y conocimientos científicos que permitan tomar la decisión más acertada frente a cada paciente. Para lograr tal propósito, el objetivo del presente trabajo ha sido revisar temas en relación con la epidemiología, genética, factores de riesgo, diagnóstico, clasificación y biomarcadores basados en imágenes. También se trataron los di-

ferentes tratamientos disponibles y se describieron las nuevas terapéuticas, para finalmente abordar el tema de la prevención de infecciones, teniendo en cuenta que al día de hoy la mayoría de los fármacos se administran mediante inyecciones intravítreas.

Metodología

Bajo la dirección y coordinación de los doctores A. Bastien, G. Igribarren y C. Zoelite, un grupo de médicos oftalmólogos subespecialistas en retina de la SARyV definió los temas relevantes a tratar respecto de la DMAE, quienes se dividieron en diferentes subgrupos que realizaron la revisión del tema, buscaron información en publicaciones científicas, priorizaron la jerarquía de los datos obtenidos acorde con sus niveles de evidencia hasta fines de mayo de 2021.

Cada subgrupo confeccionó un informe escrito y se realizó un primer encuentro virtual entre todos

donde un representante expuso el tema que se debatió luego por el resto de los participantes. Posteriormente, un asesor científico externo ajeno a la agrupación de expertos recolectó todos los informes y redactó un primer borrador del texto, revisando también la grabación del encuentro virtual para aprovechar las discusiones que surgieron ante situaciones controvertidas. Ese primer borrador fue revisado, modificado y aprobado por los autores de los subgrupos y se generó a continuación la versión final del contenido del presente consenso.

Agradecimientos

A los laboratorios Bayer, Novartis y Roche.
Al Dr. Rodrigo M. Torres por su asesoramiento científico.

Epidemiología y factores de riesgo de la degeneración macular asociada con la edad

Autor:

Dr. Eduardo Zabalo

Director de la Clínica de Ojos Privada Nueva Visión, Río Cuarto, Córdoba, Argentina

Epidemiología

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es la tercera causa de ceguera en todo el mundo; la primera en los países industrializados y es la fuente más frecuente de pérdida visual central e irreversible en uno o ambos ojos en las personas mayores de 50 años de edad en Europa y en los Estados Unidos¹⁻⁴. El 80% de los pacientes afectados tiene la forma atrófica o no exudativa de la enfermedad. La forma neovascular o exudativa, con su historia natural, es responsable de cerca del 90% de los casos de severa pérdida de agudeza visual (20/200 o peor)²⁻³.

En 2004 se estimó que aproximadamente 1,75 millones de personas mayores de 40 años en los Estados Unidos tenían una forma avanzada de DMAE. Unos 7,3 millones de personas tienen características de alto riesgo así como drusas grandes (≥ 125 micras de diámetro) en uno o ambos ojos. La prevalencia de DMAE en los Estados Unidos aumentaría a 22 millones para el año 2050, mientras que la global se espera que ascienda a 288 millones en 2040 (se proyectaron 196 millones para 2020)¹. La prevalencia de DMAE en la forma temprana aumentó al 3,5% en la edad de 55-59 años a 17,6% en pacientes de ≥ 85 años; para las formas tardías fueron del 0,1% y 9,8% respectivamente. Según Wong y colaboradores, hacia el año 2040 el número de individuos en Europa con DMAE temprana oscilaría entre 14,9 y 21,5 millones, y para la forma tardía, entre 3,9 y 4,8

millones¹. Pero en una revisión sistemática publicado a mediados del 2020 sobre la prevalencia e incidencia de la DMAE en Europa, se arriban a conclusiones numéricas diferentes a lo publicado por Wong en 2014, estimando que aproximadamente 67 millones de personas en Europa están actualmente afectadas por DMAE y se espera que por el envejecimiento de la población ese número ascienda a 77 millones hacia el 2050⁴. Aunque no en todo el mundo esta patología está progresando de igual forma, y aunque un estudio ha mostrado una disminución de la prevalencia en las últimas dos décadas en Europa quizás por adherencia a un estilo de vida más saludable⁵, de forma controlada, otro estudio más reciente⁶ que evaluó las disparidades existentes en 195 países entre el 1990 al 2015, encontró que hubo mayor afectación en relación a la DMAE en los países de mayores ingresos, ya que posiblemente, a pesar de existir más recursos terapéuticos y mejores condiciones para disminuir factores de riesgo asociados a aspectos tóxico-nutricionales, el factor de riesgo más relevante sigue siendo el incremento en la edad, como se verá a continuación.

Factores de riesgo

Si bien la etiología exacta de esta enfermedad es aún desconocida y se ha descrito como multifactorial, sus factores de riesgo se pueden dividir entre aquellos “no modificables” y aquellos que pueden ser “modificables”.

Dentro de los *no modificables* tenemos a la edad, el género, la genética, la raza, el color del iris y la refracción del ojo.

En relación con los factores de riesgo *modificables*, se consideran los aspectos tóxicos, alimenticios y nutricionales que son conocidos factores de riesgo de otras enfermedades generales, como el hábito de fumar, la exposición a la luz solar, la ingesta de alcohol, el índice de masa corporal, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia. A continuación se profundizará en conceptos relevantes sobre los factores de riesgo que tienen evidencia científica.

Edad

La edad es el factor de riesgo de mayor relevancia y más fuertemente asociado para el desarrollo de la DMAE avanzada^{2, 4, 6-7}. La incidencia de adquirir la fase temprana es del 30% en personas mayores a los 50 años, con incidencia de manifestar la fase tardía del 4%-8% en personas mayores de los 70 años y la prevalencia se incrementa a 19,6% en los adultos mayores de 85 años^{4, 7}. Asimismo, se conoce que el riesgo en relación con el grado de severidad y discapacidad también se asocia al incremento de la edad y éste parece tener diferente relevancia acorde con las características genéticas de cada individuo⁸⁻⁹.

Raza

En el trabajo de Klein y colaboradores del año 2006¹⁰ acerca de la prevalencia en cuatro grupos raciales, observaron una mayor prevalencia en personas de raza blanca que en los de raza negra. A su vez, respecto de la presencia de drusas, en relación a su tamaño, encontraron que eran mayores a 63 micras en el 20% tanto en personas de raza blanca como de raza negra, pero las drusas mayores 125 micras fueron más comunes en blancos (15% para blancos *versus* 9% en raza negra) de más de 70 años. Asimismo, se encontraron más anomalías pigmentarias en personas de raza blanca (7,9%) que en los de raza negra (0,4 %), siempre mayores a 70 años. En esta misma publicación, al evaluar cuatro grupos étnicos, observaron que la prevalencia de cualquier forma de DMAE fue de 2,4% en negros, 4,2% en hispanicos, 4,6% chinos y 5,4% en raza blanca. Respecto de la forma tardía de DMAE, 0,3%, 0,2%, 1,0% y 0,6% respectivamente, siendo la forma neovascular de DMAE mayor en chinos y más común en caucásicos que en

afroamericanos¹¹. En una nueva versión del trabajo multiétnico publicado por Klein, Fisher et al. confirmaron en el 2016 los datos publicados resaltando que las personas de raza negra tienen un 70% menos de probabilidades de desarrollar DMAE¹².

Iris, refracción y género

El pigmento del iris podría proteger más a la retina de los efectos oxidativos de la luz solar, reduciendo el daño fotooxidativo directo y así el riesgo de DMAE, pero los estudios son controvertidos¹¹. A su vez, sobre el tema de la refracción y su asociación con la DMAE, si bien hay estudios que han encontrado relación entre estadios tempranos, en el rango de los 50 a 60 años de personas con miopía¹³, hay un estudio muy interesante que deja en claro que al día de hoy el grado de refracción debería considerarse un factor de riesgo¹⁴.

Los factores estrogénicos también se han discutido ya que el factor de riesgo es de 2,5 mayor en el sexo femenino en relación con el masculino de presentar la fase tardía de la enfermedad²⁻⁴. Los estrógenos podrían tener una acción protectora por propiedades antioxidantes; en mujeres con terapia de reemplazo hormonal se constató menor riesgo y en mujeres con menopausia precoz se encontró mayor riesgo, sumado a esto la mayor expectativa de vida de las mujeres sobre los hombres^{2-4, 11}. Recientemente, Hwang y colaboradores publicaron un estudio donde en una población de más de 4.000 mujeres que fueron diagnosticadas con DMAE exudativa y que tuvieron un seguimiento medio de 7 años¹⁵. Concluyeron que la mayor exposición a estrógenos, sean endógenos o exógenos (terapias farmacológicas) se asoció con mayor incidencia de DMAE exudativa en mujeres de la República de Corea.

Aspectos hereditarios

La evidencia muestra que al menos el 60% de los pacientes con forma tardía tiene familiares con cambios maculares similares y, a su vez, hay gran concordancia en gemelos homocigotas en la apariencia del fondo, forma de presentación y en el empeoramiento visual. Es que el aspecto genético claramente es un factor de riesgo altamente relevante ya confirmado por el estudio de Colijn y colaboradores (2021)⁹; pero respecto del contexto de la genética se profundizará en otro capítulo dentro de este mismo texto.

Tabaquismo

El cigarrillo es el factor de riesgo mejor caracterizado para DMAE. El riesgo de contraerla aumenta con el número de cigarrillos fumados por día y el número de paquetes fumados al año (indicador de acumulación)^{2-4, 11, 16-17}. El riesgo para DMAE en sujetos que han dejado de fumar por más de 20 años fue similar al de los que nunca fumaron, y la relación “dosis-respuesta” y la disminución del riesgo cuando se deja de fumar, junto con los resultados de los diferentes estudios poblacionales, son argumentos a favor del rol causal que ejerce el tabaquismo en la DRME^{11, 16-17}.

El riesgo para DMAE tardía fue multiplicado por 2,5 a 4,5 en fumadores. El estudio The Blue Mountains Eye Study, realizado en Australia, concluye que el tabaquismo puede contribuir con más del 20% de nuevos casos de ceguera en personas mayores de 50 años¹¹.

Se sabe que el cigarrillo contiene componentes tóxicos que podrían tener efectos nocivos a través de diferentes vías bioquímicas, produciendo estrés oxidativo retinal, inflamación en las células del EPR y cambios vasculares en los vasos coroideos¹⁸. Estaría vinculado con cualquier forma de DMAE: temprana, tardía, neovascular y más rápida progresión de la atrofia geográfica. A su vez, al asociar factores como el cigarrillo y el polimorfismo genético, el riesgo es particularmente alto (polimorfismo en los genes CFH o LOC387715)¹⁹.

Nutrición

La luteína y la zeaxantina son dos carotenoides localizados en el pigmento macular en las células ganglionares, axones de los conos y células de Müller de la mácula²⁰. Estos carotenoides provienen de la dieta; ambos tienen propiedades antioxidantes y un efecto protector en la absorción de la luz azul y ultravioleta antes que ésta alcance los fotorreceptores, actuando como un filtro contra los efectos fototóxicos de la luz solar y ejerciendo de esta forma también un rol protector contra la DMAE²⁰⁻²¹. El hábito de fumar y la obesidad disminuyen la biodisponibilidad de los carotenoides; el tejido adiposo (adipocito) es un sitio de almacenamiento de los carotenoides protectores¹⁹.

Con respecto de los ácidos grasos poliinsaturados, la síntesis de derivados de cadena larga es muy limitada y deberían incluirse en la dieta (aceite de pescado y mariscos) ya que tienen una importante función protectora y estructural en la retina, algo que se pone énfasis en la conocida “dieta mediterránea”²²⁻²³. Los alimentos incluidos en esta dieta

son ricos en antioxidantes y se caracteriza por alto consumo de frutas, vegetales, legumbres, granos y frutos secos; moderado consumo de pescado, aves de corral, lácteos, vino tinto y un limitado consumo de carnes rojas, pero con el uso habitual del aceite de oliva rico que contiene abundante cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Dentro de estos últimos, es relevante la función protectora contra la ceguera que se le atribuye al ácido docosahexaenoico, que a su vez es el mayor componente de los fotorreceptores -como se menciona en la trabajo del año 2021 de Lafuente, M. y colaboradores²⁴⁻, ya que tienen una importante función antiinflamatoria sistémica, antiangiogénica y antiapoptótica, aumentando la lipasa ácida lisosomal y facilitando la degradación lipídica en el EPR^{21, 24-25}. Por lo anteriormente expresado es que se postula que la alta adherencia a la dieta mediterránea reduce el riesgo de desarrollar DMAE avanzada y que el consumo de pescado y omega 3 reduce el riesgo de progresión de la enfermedad, es rico en DHA y EPA, ácidos grasos protectores²²⁻²⁶.

Exposición a la luz solar

Existe clara evidencia de que la luz tiene un efecto fototóxico sobre la retina y que el pigmento retinal tiene una función fotoprotectora, ya que la acumulación de horas en exposición a la luz solar producirían especies de oxígeno reactivas, así como también hay evidencia de que la luz azul intensa induce daño retinal²⁷⁻²⁹. A su vez, ya se ha descrito la importancia de la nutrición en este aspecto. Se debe remarcar que el cristalino absorbe parte de la luz azul y es por ello que se han propuesto lentes intraoculares con filtros para ella. Su efecto en la potencial reducción de la incidencia no se ha demostrado³⁰⁻³².

Otros factores de riesgo

Existen otros factores de riesgo considerados “modificables” como son las dietas ricas en grasas saturadas que elevan los lípidos séricos y la presencia de hipertensión arterial³³⁻³⁴; aunque otros autores no han encontrado evidencia concreta de que las alteraciones cardiovasculares estén en relación con el aumento de la DMAE³⁵. Si bien sucede algo similar concretamente con la obesidad y un alto índice de masa corporal, la diabetes y el exceso en la ingesta de alcohol -donde los estudios epidemiológicos no han sido tan consistentes hasta la actualidad-, la tendencia de las últimas publicaciones se orienta en confirmar que son con-

diciones que con diferente fuerza podrían actuar como factores de riesgo prevenibles^{7, 9, 23-24, 36}.

Conclusiones

Ante la evidencia presentada se refuerzan los siguientes conceptos: el incremento de la edad sigue siendo el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la DMAE y en relación con el incremento en la expectativa de vida, la DMAE es la principal causa de ceguera en los países económicamente más desarrollados.

Pero la edad es un factor de riesgo no modificable al igual que el género, la etnicidad y la constitución genética de la persona. Ahora existen factores de riesgo que pueden ser modificables que están en relación al estilo de vida, donde el médico debe cumplir un rol educativo con los pacientes, destacando las recomendaciones que realmente estén fundamentadas sobre evidencia científica, como la importancia de ciertos nutrientes en la dieta y el efecto deletéreo que ejerce el tabaquismo.

REFERENCIAS

1. Wong WL, Su X, Li X et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e106-e116.
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257-293.
3. Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-704.
4. Li JQ, Welchowski T, Schmid M et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1077-1084. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314422
5. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology* 2017; 124: 1753-1763.
6. Wang D, Jiang Y, He M et al. Disparities in the global burden of age-related macular degeneration: an analysis of trends from 1990 to 2015. *Curr Eye Res* 2019; 44: 657-663. doi:10.1080/02713683.2019.1576907
7. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB et al. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40: 140-170. doi:10.1111/opo.12675.
8. Schick T, Lorés-Motta L, Altay L et al. The effect of genetic variants associated with age-related macular degeneration varies with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 17. doi:10.1167/iovs.61.14.17.
9. Colijn JM, Meester-Smoor M, Verzijden T et al. Genetic risk, lifestyle, and age-related macular degeneration in Europe: the EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology* 2021; 128:

- 1039-1049. doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.024.
10. Klein R, Klein BE, Knudtson MD et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 373-380. doi:10.1016/j.ophtha.2005.12.013.
11. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 2482-2489. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.002
12. Fisher DE, Klein BE, Wong TY et al. Incidence of age-related macular degeneration in a multi-ethnic United States population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2016; 123: 1297-1308. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.026.
13. Li Y, Wang J, Zhong X et al. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90897. doi:10.1371/journal.pone.0090897.
14. Wood A, Guggenheim JA. Refractive error has minimal influence on the risk of age-related macular degeneration: a mendelian randomization study. *Am J Ophthalmol* 2019; 206: 87-93. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.018.
15. Hwang S, Kang SW, Han J et al. Female reproductive factors and the risk of exudative age-related macular degeneration: a nationwide cohort study [published online ahead of print, 2021 Mar 3]. *Retina* 2021; 41: 2088-2097. doi:10.1097/IAE.0000000000003164.
16. Thornton J, Edwards R, Mitchell P et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)* 2005; 19: 935-944. doi:10.1038/sj.eye.6701978.
17. Neuner B, Komm A, Wellmann J et al. Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration: results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addict Behav* 2009; 34: 938-947. doi:10.1016/j.addbeh.2009.05.015.
18. Rohrer B, Frazer-Abel A, Leonard A et al. Association of age-related macular degeneration with complement activation products, smoking, and single nucleotide polymorphisms in South Carolinians of European and African descent. *Mol Vis* 2019; 25: 79-92.
19. Seddon JM, Widjajahakim R, Rosner B. Rare and common genetic variants, smoking, and body mass index: progression and earlier age of developing advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 32. doi:10.1167/io.61.14.3.2.
20. Mares J. Lutein and zeaxanthin isomers in eye health and disease. *Annu Rev Nutr* 2016; 36: 571-602. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-051110.
21. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 171-201. doi:10.1146/annurev-nutr.23.011702.073307.
22. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1196-1206. doi:10.3945/ajcn.115.111047.
23. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Gregoire A et al. Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: the EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology* 2019; 126: 381-390.
24. Lafuente M, Rodríguez González-Herrero ME, Romeo Villadóniga S, Domingo JC. Antioxidant activity and neuroprotective role of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in eye diseases that can lead to blindness: a narrative review. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10: 386. doi:10.3390/antiox10030386.

25. Saenz de Viteri M, Hernández M, Bilbao-Malavé V et al. A higher proportion of eicosapentaenoic acid (EPA) when combined with docosahexaenoic acid (DHA) in omega-3 dietary supplements provides higher antioxidant effects in human retinal cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9: 828. doi:10.3390/antiox9090828.
26. Rutledge GA, Pratt SG, Richer SP et al. Foveal macular pigment dip in offspring of age-related macular degeneration patients is inversely associated with omega-3 index. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 473. doi:10.1186/s12886-020-01742-0.
27. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R et al. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study [corrección en: *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 362]. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 750-757. doi:10.1001/archophth.122.5.750.
28. Klein BE, Howard KP, Iyengar SK et al. Sunlight exposure, pigmentation, and incident age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5855-5861.
29. Alaimo A, Liñares GG, Bujjamer JM et al. Toxicity of blue led light and A2E is associated to mitochondrial dynamics impairment in ARPE-19 cells: implications for age-related macular degeneration. *Arch Toxicol* 2019; 93: 1401-1415. doi:10.1007/s00204-019-02409-6.
30. Downie LE, Busija L, Keller PR. Blue-light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD011977. doi:10.1002/14651858.CD011977.pub2.
31. Downie LE, Wormald R, Evans J et al. Analysis of a systematic review about blue light-filtering intraocular lenses for retinal protection: understanding the limitations of the evidence. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 694-697. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.0019.

32. Achiron A, Elbaz U, Hecht I et al. The effect of blue-light filtering intraocular lenses on the development and progression of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 410-416. doi:10.1016/j.ophtha.2020.07.039.
33. Cheung CM, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med* 2014; 276: 140-153. doi:10.1111/joim.12227.
34. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* 2016; 3: 34. doi:10.1186/s40662-016-0063-5.
35. Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K et al. Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 2011; 118: 1082-1088. doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.012.
36. Christen WG, Cook NR, Manson JE et al. Effect of vitamin D and -3 fatty acid supplementation on risk of age-related macular degeneration: an ancillary study of the VITAL randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 1280-1289. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.4409.

Genética de la degeneración macular

Autor:

Dr. José Luna Pinto

Jefe del Servicio Vitreorretinal del Centro Privado de Ojos Romagosa/Fundación V.E.R., Córdoba, Argentina

Introducción

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una enfermedad cuya etiología es compleja y, como ya se ha mencionado, es multifactorial con un muy importante componente genético. Sin dudas, el antecedente de afección de esta enfermedad en los familiares directos de los pacientes es, además de la edad, uno de los factores de riesgo más importantes. Esto quedó demostrado en los estudios que señalan una mayor concordancia en gemelos afectados por esta anomalía en aquellos que eran monocigóticos (37%) contra los que eran dicigóticos (19%)¹. También los estudios demostraron que la agrupación de familias con DMAE tienen las características parecidas, lo que ayuda a sustentar que se trata de una enfermedad con herencia compleja, siendo estos estudios los primeros en subrayar la base genética para DMAE²⁻³. A su vez, se ha demostrado que una persona con un hermano o un padre con DMAE es entre 12 a 27 veces más susceptible a desarrollar DMAE que alguien de la población en general⁴.

Estudios y evidencias actuales

Los estudios de genética molecular de DMAE comenzaron en la década de 1990 con la asociación inicial de variantes de apolipoproteína E (ApoE) con la enfermedad⁵. Pero sin lugar a dudas el descubrimiento de "loci" genéticos asociados con la DMAE fue uno de los primeros grandes éxitos de los estudios de asociación de todo el genoma⁶. Éste y otros hallazgos se realizaron gracias a los estudios genómicos de asociación amplios, conocidos por sus siglas en inglés como GWAS

(*Genome-Wide Association Studies*) iniciales, que han llevado a que la DMAE se convierta en la enfermedad compleja arquetípica para el uso de estudios de asociación basados en poblaciones y cohortes⁷⁻⁹.

El estudio del International AMD Genomics Consortium (IAMDGC) ha llevado a cabo el mayor experimento de genotipado centralizado de DMAE, recolectando muestras de ADN de 43.566 sujetos de ascendencia predominantemente europea⁷. Estos comprenden 16.144 pacientes con DMAE avanzada y 17.832 sujetos de control con ascendencia europea utilizados en el análisis primario, así como 6.657 sujetos con enfermedad intermedia con ascendencia europea y 2.933 sujetos con ascendencia no europea.

El estudio IAMDGC es un meganálisis de datos genéticos de participantes individuales en ~12 millones de variantes obtenidas mediante genotipado directo utilizando la matriz "HumanCoreExome" modificada a medida por "Illumina" (~ 440.000 variantes, después del control de calidad), así como la imputación al panel de referencia del "Proyecto 1000 Genomas". Se destaca que en el estudio IAMDGC se identificaron 52 variantes asociadas de forma independiente a $P \leq 5 \times 10^{-8}$ (es decir, significativo en todo el genoma) distribuidas en 34 loci, de los cuales 16 eran nuevos⁷. Si bien, el 50% o más de la heredabilidad de DMAE ya se explica por dos loci principales que albergan variaciones codificantes y no codificantes en los cromosomas 1q (CFH) y 10q (ARMS2/HTRA1). Este hallazgo que fue comunicado por estudios previos al reporte del estudio del IAMDGC no hizo más que confirmar este resultado con mayor contundencia^{7,10-15}. Después de nuevos estudios, solo las variantes raras en los genes DMAE previamente asociados, CFI y TIMP3 alcanzaron una amplia importancia en el genoma.

Sin embargo, esto destacó la importancia de CFI y TIMP3 para la fisiopatología de la DMAE¹⁶⁻¹⁷.

La identificación de estos genes y loci sugirió la participación de las vías y la regulación de la activación del complemento, síntesis de colágeno, metabolismo de lípidos/transporte de colesterol, endocitosis mediada por receptores, diferenciación de células endodérmicas y organización de la matriz extracelular^{6-7, 18}. Esto permitió tener un mayor conocimiento de todas las vías que podrían estar involucradas de alguna forma en el desarrollo de la DMAE. El análisis de las vías descubiertas también sugiere que pueden existir reguladores y moduladores “vía arriba” para el gen, variantes de interés que son importantes como “targets” terapéuticos.

El conocimiento de todos estos factores genéticos que podrían analizarse en los pacientes con DMAE nos asoma a un nuevo concepto de pensamiento o razonamiento médico que es el de la posibilidad de una medicina personalizada. Esta personalización no sólo está enfocada al tratamiento sino que también está dirigida hacia un probable futuro que permita la identificación y detección de cada paciente que pueda presentar una distinta forma de DMAE.

El objetivo de la medicina personalizada es predecir el riesgo de enfermedad individual basándose en el análisis de su entorno y la variación genética.

¿Qué es la variación genética?

La variación genética se refiere a la diversidad en las frecuencias de los genes. Se describe a la variación en el material genético de una población o especie. La mutación es la fuente última de variación genética, pero también contribuyen a ella mecanismos como la reproducción sexual y la deriva genética.

Los polimorfismos de nucleótidos únicos o comúnmente denominados SNPs es la forma más común de variación genética entre las personas. Es la variación en un solo nucleótido en el DNA (Ejemplo: C x T). Ocurren uno cada 300 nucleótidos por lo que en el genoma hay unos 10 millones de nucleótidos y las posibilidades son prácticamente infinitas¹⁹. La variación en el genoma humano puede tomar otras variadas formas que no tendría sentido abarcar en este escrito.

Wray y colaboradores afirmaron que el “valor de los SNPs predictivos podría cosecharse mucho

antes de que se pueda determinar el mecanismo causal de cada variante contribuyente”²⁰.

Un aspecto de GWAS que muchos esperaban que produjera era un beneficio traslacional significativo en relación con el uso de factores genéticos putativos para predecir y detectar enfermedades (especialmente en personas con antecedentes familiares de la afección), con miras a influir en la elección del tratamiento o el estilo de vida del paciente²¹.

Se han diseñado varios modelos para predecir el riesgo de que una persona desarrolle DMAE; uno reciente en particular afirmó tener una precisión de hasta el 90%²²⁻²³. Sin embargo, el uso de pruebas genéticas para predecir la DMAE en el entorno clínico no ha demostrado ser útil como herramienta aislada y no está recomendado por la Academia Estadounidense de Oftalmología²⁴⁻²⁶. Además, un escollo importante es la actual falta de intervenciones disponibles para combatir la aparición prevista de la enfermedad. Por lo tanto, el impacto clínico de la detección en el caso de la DMAE depende del desarrollo de terapias viables para influir en la progresión de la anomalía o la capacidad de los médicos para recomendar cambios efectivos en el estilo de vida para modular el riesgo.

Varios estudios han investigado variantes genéticas (particularmente CFH, ARMS2/HTRA1) y los genes de la vía VEGF, junto con la respuesta de un paciente al tratamiento anti-VEGF²⁷⁻³¹; sin embargo, hasta la fecha no se han identificado asociaciones farmacogenómicas consistentemente para anti-VEGF u otros tratamientos que sean aún convincentes.

Por último, los hallazgos de los estudios de GWAS sugirieron por completo las diversidades fenotípicas en la genética de la DMAE y, una vez más, destacaron la importancia del fenotipado refinado en los estudios genéticos de la DMAE. Para esto se han realizado estudios de diseño de casos y controles para identificar genes y loci de la DMAE avanzada y se realizaron algunos otros GWAS para identificar genes que se asocien con la etapa temprana, la bilateralidad y/o la progresión de la DMAE (características fenotípicas). Así hay algunos estudios donde se encontraron genes y loci asociados con estadios tempranos DMAE como CFH, ARMS2-HTRA1 y ApoE o la bilateralidad DMAE como los genes STON1-GTF2A1L-LH-CGR-FSHR, ARMS2-HTRA1 y LHFP^{8, 32}. Pero aún queda mucho recorrido por realizar en esta área de investigación.

Muchos aspectos restan estudiar para poder medir el verdadero y final impacto de todos estos hallazgos genéticos en una enfermedad tan compleja como lo es la DMAE en todas sus formas.

El nuevo diseño de nuevos modelos genéticamente modificables animales o *in vitro* permitirá conocer más los mecanismos fisiopatológicos como las respuestas a nuevos tratamientos. La identificación y descripción más detalladas de los tiempos y la fenotipicidad de esta enfermedad permitirá diseñar nuevos estudios que resultarán en la identificación de biomarcadores genéticos que ayudarán a predecir comportamientos y respuestas terapéuticas. Así, quizás, se cambie el paradigma de tratamiento de estos pacientes utilizando la evidencia científica basada en los estudios clínicos randomizados en el presente a una medicina de precisión basada en algoritmos en el futuro.

Conclusiones

La DMAE es una enfermedad cuya etiología es compleja, multifactorial y tiene un importante componente genético. Una persona con un hermano o un padre con DMAE es de 12 a 27 veces más susceptible que alguien de la población general a desarrollar DMAE.

El 50% o más de la heredabilidad de DMAE ya se explica por dos loci principales que albergan variaciones codificantes y no codificantes en los cromosomas 1q (CFH) y 10q (ARMS2/HTRA1).

Los hallazgos genéticos obtenidos hasta el momento nos han permitido interiorizarnos de las vías fisiopatogénicas que pueden afectar en las distintas fases y tipos de DMAE. Así también, abrir un futuro para probables test diagnósticos y terapias para abordar a estos pacientes.

El uso de pruebas genéticas para predecir la DMAE en el entorno clínico no ha demostrado ser útil como herramienta aislada y no está recomendado por la Academia Estadounidense de Oftalmología. Esto se debe a que el impacto clínico de la detección en el caso de la DMAE no tiene sentido debido a que el desarrollo de terapias viables para influir en la progresión de la enfermedad o la capacidad de los médicos para recomendar cambios efectivos en el estilo de vida para modular el riesgo no existe aún.

Referencias

1. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H et al. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002; 109: 730-736. doi:10.1016/s0161-6420(01)01049-1.
2. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye (Lond)* 1994; 8: 564-568. doi:10.1038/eye.1994.138.
3. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 199-206. doi:10.1016/s0002-9394(14)71036-0.
4. Shahid H, Khan JC, Cipriani V et al. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 427-431. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300193.
5. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration [corrección en *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1252]. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 200-206. doi:10.1086/301901.
6. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D et al. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014; 15: 151-171. doi:10.1146/annurev-genom-090413-025610.
7. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016; 48: 134-143. doi:10.1038/ng.3448.
8. Yan Q, Ding Y, Liu Y et al. Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 929-940. doi:10.1093/hmg/ddy002.
9. Winkler TW, Grassmann F, Brandl C et al. Genome-wide association meta-analysis for early age-related macular degeneration highlights novel loci and insights for advanced disease. *BMC Med Genomics* 2020; 13: 120. doi:10.1186/s12920-020-00760-7.
10. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 385-389. doi:10.1126/science.1109557.
11. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7227-7232. doi:10.1073/pnas.0501536102.
12. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 419-421. doi:10.1126/science.1110359.
13. Deangelis MM, Ji F, Adams S et al. Alleles in the HtrA serine peptidase 1 gene alter the risk of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1209-1215.e7. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.032.
14. Dewan A, Liu M, Hartman S et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 989-992. doi:10.1126/science.1133807.
15. Yang Z, Camp NJ, Sun H et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 992-993. doi:10.1126/science.1133811.
16. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 100-104. doi:10.1038/ejhg.2008.140.
17. Chen W, Stambolian D, Edwards AO et al. Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular dege-

neration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7401-7406. doi:10.1073/pnas.0912702107.

18. Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013; 45: 433-439. doi:10.1038/ng.2578.

19. Collins FS. Genetic variation [en línea]. En *Talking glossary of genetic terms*. Bethesda: National Institute of Health. National Human Genome Research Institute. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genetic-Variation>

20. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 257-263. doi:10.1016/j.gde.2008.07.006.

21. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y et al. Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011; 118: 2203-2211. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.029.

22. Hageman GS, Gehrs K, Lejnine S et al. Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum Genomics* 2011; 5: 420-440. doi:10.1186/1479-7364-5-5-420.

23. Perlee LT, Bansal AT, Gehrs K et al. Inclusion of genotype with fundus phenotype improves accuracy of predicting choroidal neovascularization and geographic atrophy. *Ophthalmology* 2013; 120: 1880-1892. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.007.

24. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 162-169. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.049

25. Awh CC, Zanke BW. Re: Chew et al. No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38 (*Ophthalmology* 2014; 121: 2173-80). *Ophthalmology* 2015; 122: e46. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.042.

26. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV et al. Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology* 2012; 119: 2408-2410. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.047.

27. Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K et al. Complement factor H and high-temperature requirement A-1 genotypes and treatment response of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 93-100. doi:10.1016/j.ophtha.2010.04.007.

28. McKibbin M, Ali M, Bansal S et al. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 208-212. doi:10.1136/bjo.2010.193680.

29. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJT et al. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2013; 120: 593-599. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.037.

30. Cruz-González F, Cabrillo-Estévez L, López-Valverde G et al. Predictive value of VEGF A and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 469-475. doi:10.1007/s00417-014-2585-7.

31. Cascella R, Straffella C, Caputo V et al. Towards the application of precision medicine in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2018; 63: 132-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.004.

32. Kawashima-Kumagai K, Yamashiro K, Yoshikawa M et al. A genome-wide association study identified a novel genetic loci STON1-GTF2A1L/LHCGR/FSHR for bilaterality of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017; 7: 7173. doi:10.1038/s41598-017-07526-9.

Diagnóstico de la DMAE

Autores:

Dres. Joaquín Bafalluy^{a,b}, Camila Challiol^c, Gabriela Gay^d, Alejandro Lavaque^e, Carolina Pozzonif, Ignacio Zeolite^g

^a Director del Departamento de Mácula, Servicio de Oftalmología, Hospital Centenario, Rosario, Argentina. ^b Director Médico Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario, Argentina. ^c Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ^d Departamento de Imágenes del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina. ^e Jefe del Servicio de Retina y Vítreo en el Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán, Argentina. ^f Jefa de la Sección Estudios Complementarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ^g Director médico de Integravisión, Mendoza, Argentina.

Conceptos básicos

Más allá de la sintomatología del paciente, en esta enfermedad el diagnóstico se realiza por imágenes, donde inicialmente la observación del fondo del ojo en lámpara de hendidura con la asistencia de una lupa sigue siendo fundamental, asociada a la exploración completa mediante la oftalmoscopia binocular indirecta. Pero es necesario utilizar métodos complementarios cuya relevancia resulta fundamental, sobre todo ante inconsistencias entre los hallazgos “clínicos” y las manifestaciones del paciente.

Medir la agudeza visual de lejos y de cerca es algo indispensable, además de realizar el control

oftalmológico completo del segmento anterior y posterior. Pero hay síntomas sobre los cuales el médico oftalmólogo debe acostumbrarse a indagar como son las metamorfopsias, ya que puede suceder que si no se pregunta directamente eso pase inadvertido sobre todo en estadios iniciales de la patología.

La metamorfopsia es “el” síntoma clave en la evaluación del paciente con DMAE y puede ponerse de manifiesto utilizando métodos sencillos como la rejilla de Amsler¹. La introdujo el oftalmólogo suizo Marc Amsler en 1947 y continúa vigente ya que es una herramienta económica y útil en la evaluación clínica de los pacientes con enfermedad macular, además de servirle al paciente para realizar un



Figura 1. Fondo de ojo derecho e izquierdo. A) Presencia de múltiples drusen de tamaño intermedio en la región central. B) Lesión tipo desprendimiento drusenoide del EPR.

autocontrol. La rejilla consiste en un cuadrado de fondo negro de 10 × 10 cm subdividido en 400 cuadrados por líneas horizontales y verticales de color blanco y con un punto específico de fijación en el centro.

Este instrumento se usa sistemáticamente en la consulta oftalmológica y como método de autoevaluación por el paciente durante el seguimiento. El test pone de manifiesto dos tipos de defectos básicos: los escotomas y las metamorfopsias¹.

Ante cualquier sospecha de maculopatía, sea por sintomatología y/o por la detección de una alteración en la rejilla de Amsler, es conveniente profundizar la evaluación del paciente mediante estudios complementarios como se verá a continuación.

Es muy importante realizar la detección precoz de la enfermedad, estableciendo el correcto diagnóstico como también su clasificación para de esta forma poder generar la rápida instauración del tratamiento. Esto puede resultar esencial en la evolución de la enfermedad ya que el manejo oportuno y correcto podría evitar una rápida progresión de la DMAE neovascular.

Se ha descrito que las membranas pueden llegar a tener un crecimiento de 18 μm al día². En esta etapa, la mayoría de los pacientes sufren una importante pérdida de AV en el primer año (en especial en los primeros 3 a 6 meses; el 15% llega a presentar una pérdida visual grave en 4 semanas). Asimismo, la aparición de DMAE neovascular en un ojo se asocia con una mayor prevalencia del desarrollo de la complicación en el otro ojo, con un riesgo >40% en 5 años³.

Retinografía

Resulta muy útil dejar un registro fotográfico durante las visitas del paciente; por lo tanto en el control se sugiere la realización de retinografía color del fondo de ojo que permite la visualización en detalle de las lesiones básicas asociadas a DMAE, como la presencia de drusen o redistribución del EPR (Fig. 1). También pueden ser evidentes otras lesiones como elevaciones del EPR, presencia de exudados y hemorragias⁴.

Tomografía de coherencia óptica

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es un estudio que aporta información valiosa y re-

sulta muy útil para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Por otro lado, la angiografía fluoresceínica podría indicarse ante la sospecha de membrana neovascular coroidea, pero claramente en todo paciente que en cuya primera visita se diagnosticó DMAE es aconsejable la realización de una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

Este método de diagnóstico por imágenes tiene grandes ventajas, ya que es incruento, repetible, no invasivo para el paciente y aporta información de alto valor al profesional médico, incrementando significativamente los diagnósticos precoces, evitando derivaciones innecesarias y su implantación en centros de atención especializada supondría mejoras sustanciales⁵.

Angiografía por OCT

En los últimos años la introducción de la angiografía por OCT (OCTA) aporta datos sobre la circulación a nivel de la coroides además de los diferentes plexos intrarretinales (superficial y profundo). Es especialmente útil en la detección de neovasos. Gracias a esta tecnología es posible detectar la presencia de membranas neovasculares inactivas en pacientes de alto riesgo⁶. Su utilización estaría indicada en casos seleccionados siempre y cuando esté disponible.

Retinofluoresceinografía

La angiografía con fluoresceína o retinofluoresceinografía (RFG) es un estudio que sigue vigente pero que tiene menos relevancia que el OCT y que estaría indicada en los casos donde se requiera para confirmar el diagnóstico, aunque si en el centro se tuviera la posibilidad de realizar un OCTA -teniendo en cuenta la necesidad de inyectar contraste en la RFG frente a la no invasividad y mayor aporte de información-, la sugerencia sería realizar el OCTA directamente.

Claramente para el seguimiento del paciente suele ser suficiente la realización de un OCT como único estudio complementario.

Autofluorescencia

De especial interés es el análisis de imágenes de autofluorescencia macular (FAF, por sus siglas en

inglés), que es un estudio basado en análisis de fluorescencia emitida por sustancias fluorescentes localizadas en el interior del EPR (lipofucsina). Las alteraciones en la concentración de esta sustancia varían la autofluorescencia del fondo de ojo y representan cambios en el funcionamiento del EPR. Básicamente se distinguen dos tipos de lesiones: hiperautofluorescentes (HFAP) e hipoautofluorescentes (hFAP)⁷.

Conclusiones

La examinación del paciente debe incluir un examen de la agudeza visual y un examen de fondo de ojo con dilatación pupilar. Asimismo, sería ideal la realización de retinografías y un OCT. Este último debe tener características mínimas para ser aceptable. Se recomienda la realización de un mapa de espesores centrado en la fóvea y al menos la presentación de dos cortes, uno horizontal y otro vertical, igualmente centrados. Resulta recomendable la entrega de un disco compacto (CD) con las imágenes principales y un video que contenga el cubo de la región macular. Si la norma de la institución es entregar los estudios en formato impreso se sugiere que las líneas se encuentren en blanco y negro. La interconsulta con un especialista de retina es siempre recomendable, especialmente en los casos donde existan dudas diagnósticas.

Referencias

1. Faes L, Bodmer NS, Bachmann LM et al. Diagnostic accuracy of the Amsler grid and the preferential hyperacuity perimetry in the screening of patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2014; 28: 788-796. doi:10.1038/eye.2014.104.
2. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008; 372 (9652): 1835-1845. doi:10.1016/S0140-6736(08)61759-6.
3. Wong WL, Su X, Li X et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
4. Nusinowitz S, Wang Y, Kim P et al. Retinal structure in pre-clinical age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2018; 43: 376-382. doi:10.1080/02713683.2017.1401646.
5. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS et al. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 1956-1965. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.020.
6. De Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB et al. Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology* 2018; 125: 255-266. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.030.
7. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28: 385-409. doi:10.1097/IAE.0b013e318164a907.

Clasificación de la DMAE

Autores:

Dres. Joaquín Bafalluy^{a-b}, Camila Challiol^c, Gabriela Gay^d, Alejandro Lavaque^e, Carolina Pozzoni^f, Ignacio Zeolite^g

^a Director del Departamento de Mácula, Servicio de Oftalmología, Hospital Centenario, Rosario, Argentina. ^b Director Médico Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario, Argentina. ^c Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ^d Departamento de Imágenes del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina. ^e Jefe del Servicio de Retina y Vítreo en el Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán, Argentina. ^f Jefa de la Sección Estudios Complementarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ^g Director médico de Integravisión, Mendoza, Argentina.

Introducción

La tecnología que se utiliza actualmente y específicamente gracias al OCT ha permitido mejorar la visualización de las estructuras de la retina *in vivo* y es de gran ayuda para el diagnóstico, pero a su vez ha generado algunos cambios en la clasificación, estadificación y seguimiento de la enfermedad. A continuación nos enfocaremos en unificar la clasificación de acuerdo con conceptos universales científicamente aceptados, actualizados y de esta forma poder utilizar una nomenclatura en común entre todos los médicos oftalmólogos.

En la actualidad, la clasificación de la DMAE define tres estadios según la gravedad de la patología: precoz, intermedia y avanzada. Esta última incluye la forma atrófica y la exforma húmeda que expresa la presencia de neovasos y exudación¹.

Ferris y colaboradores propusieron la clasificación clínica de la DMAE basada en la evidencia y obtenida a partir del consenso de expertos². La adopción de esta nueva clasificación sirvió para unificar la terminología, la definición, la escala de gravedad y los tipos de patología de la DMAE usados anteriormente. El sistema final de clasificación, consensuado por un grupo de expertos en DMAE, un neurooftalmólogo, dos presidentes del comité y un metodólogo, se basa en las lesiones observadas en el examen del fondo de ojo localizadas dentro de dos diámetros de disco respecto del centro de la fóvea en personas mayores de 55 años.

Como conclusiones principales:

- Establece como nomenclatura única el término degeneración macular asociada a la edad (DMAE) para definir la enfermedad.
 - Diferencia claramente entre la patología y situaciones no consideradas patológicas, como la presencia de drusas pequeñas asociadas al envejecimiento natural de la retina.
 - Las drusas se clasifican en tres estadios de gravedad de acuerdo con su tamaño en pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$), medianas (>63 y $\leq 125 \mu\text{m}$) y grandes ($>125 \mu\text{m}$)³. Se aconseja utilizar como referencia aproximada el tamaño de la vena principal de la retina a nivel del margen del disco óptico ($125 \mu\text{m}$).
 - En relación con las alteraciones pigmentarias se determina como hiperpigmentación o hipopigmentación presentes dentro de los dos diámetros de disco respecto del centro de la mácula sin ninguna otra enfermedad asociada (Fig. 1).
- En resumen, se clasifica la DMAE precoz como la presencia de drusas medianas sin alteraciones pigmentarias; la DMAE intermedia como la presencia de drusas grandes y/o alteraciones pigmentarias; y la DMAE avanzada como la presencia de atrofia geográfica o neovascularización (Fig. 2)⁴. Esta clasificación -ampliamente aceptada y de fácil aplicación en la práctica clínica- se basa en hallazgos claramente identificables (tamaño de las drusas, cambios pigmentarios). Además, permite estimar el riesgo de progresión a DMAE avanzada en los próximos cinco años, lo cual es esencial para establecer el pronóstico

y mejorar la performance terapéutica de forma individualizada⁵.

La clasificación que se describe a continuación es en base a los hallazgos encontrados en el OCT.

DMAE no neovascular

Es la forma atrófica de la enfermedad y se define como “atrofia geográfica” a la presencia de lesiones atróficas bien delimitadas de la retina externa, con pérdida de fotorreceptores, EPR y coriocapilar. Generalmente el cuadro evoluciona a la pérdida progresiva de la visión⁶. Se puede estudiar con diferentes métodos de imágenes, cada uno de los cuales revela características específicas. La lesión característica es la presencia de áreas bien demarcadas de hipopigmentación con visibilidad aumentada de los vasos coroideos subyacentes por ausencia de EPR (la autofluorescencia de fondo revela zonas hFAF)⁶⁻⁷. El OCT muestra áreas de hipertransmisibilidad de la luz. La RFG revela hiperfluorescencia temprana sin aumento en tiempos tardíos (efecto ventana) (Fig. 3)⁸.

Clasificación de la forma atrófica según OCT

La clasificación de la forma atrófica mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ofrece ciertas ventajas en relación con otros métodos de imágenes⁹. Con respecto de la foto color, los límites de la región atrófica no siempre son claramente visibles. En la autofluorescencia de fondo (FAF) las áreas de atrofia geográfica aparecen claramente delimitadas, sumado a que esta técnica

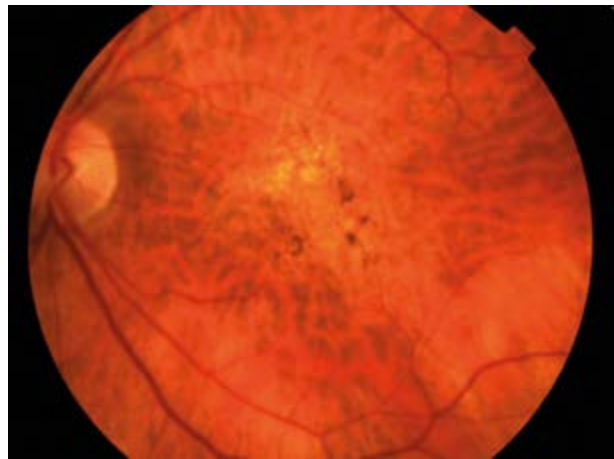


Figura 1: Área de despigmentación del EPR asociada a probable zona de atrofia superior a la fóvea. Evidente redistribución con acúmulo de EPR a ambos márgenes foveales.

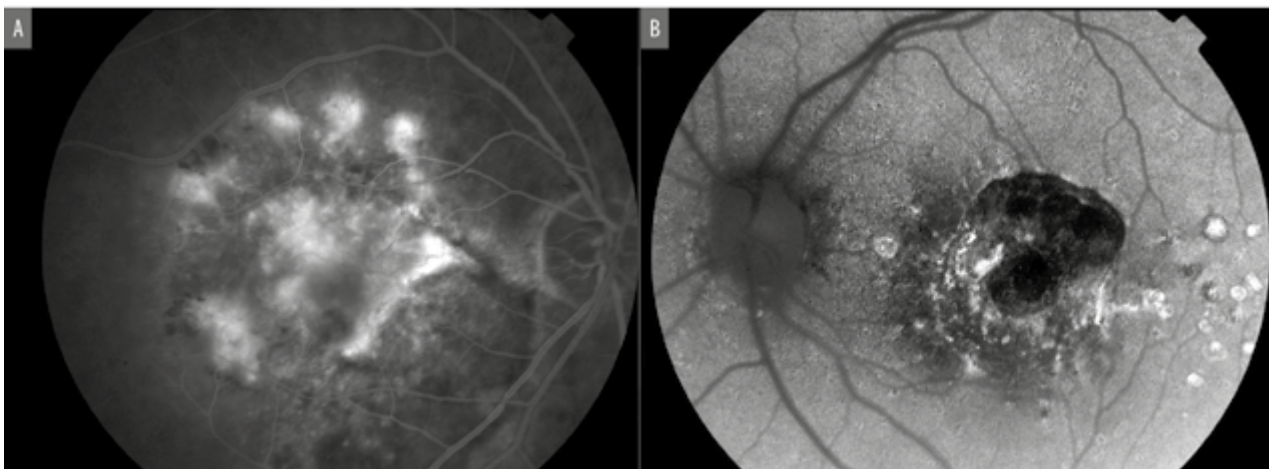


Figura 2: Formas avanzadas de DAME. A) Angiografía con fluoresceína, tiempos tardíos, muestra exudación de medio de contraste secundario a la presencia de una membrana neovascular coroidea. B) Autofluorescencia macular que muestra atrofia geográfica avanzada. Se observa un área de ausencia del EPR (hipoautofluorescencia) que alterna con lesiones hiperautofluorescentes secundarias a alteraciones del funcionamiento del EPR en diferentes estadios.

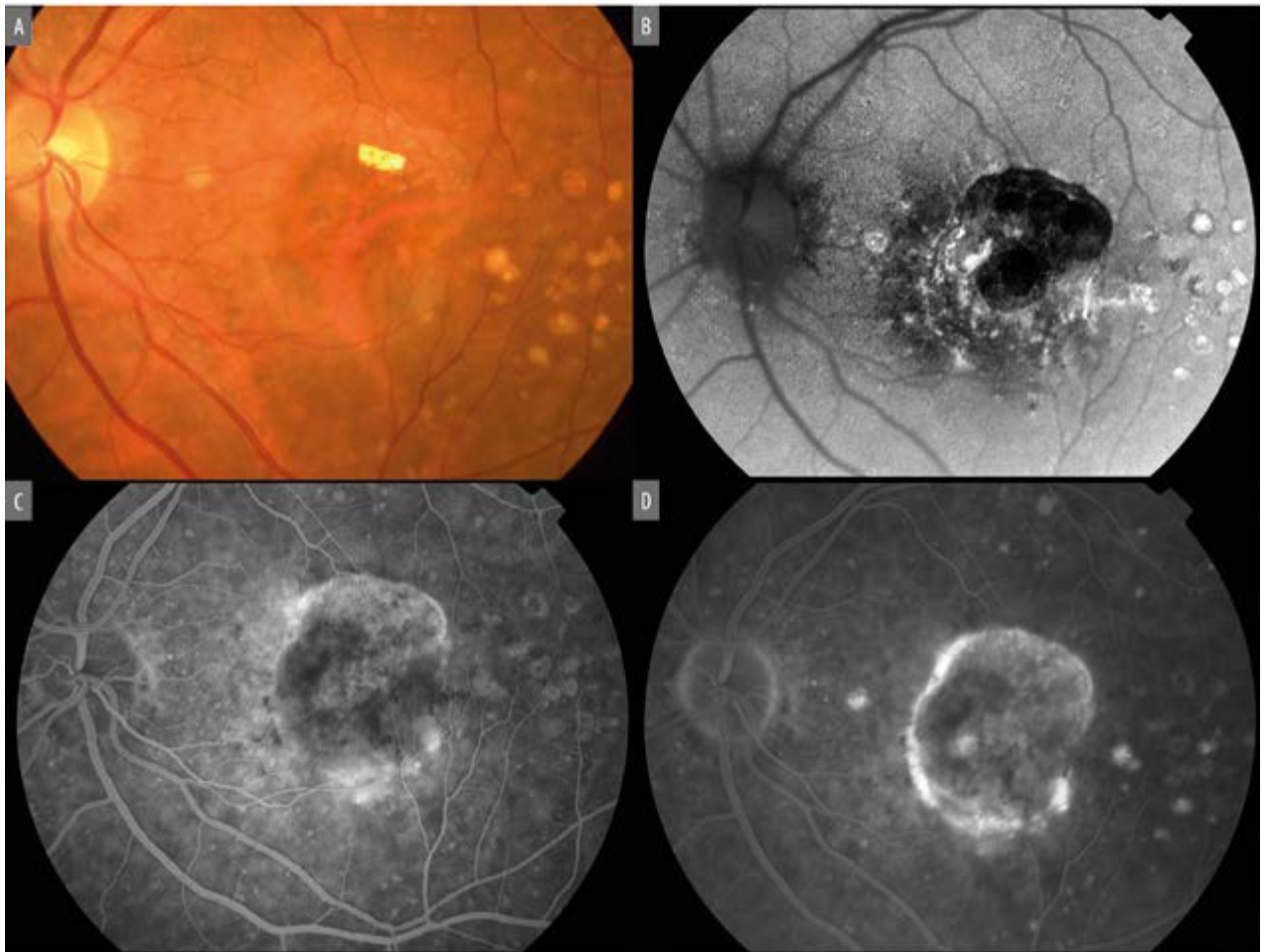


Figura 3: Atrofia geográfica. A) Zona de ausencia del EPR a través de la cual destacan los vasos coroideos. Drusas especialmente localizadas temporal a la fovea. Presencia de lesión hiperrefringente superior a la fovea refleja la cronicidad del cuadro. B) Autofluorescencia macular revela amplia área de hipoafluorescencia por ausencia del EPR. Alrededor, áreas puntuales de hiperautofluorescencia debido a disfunción en diferentes estadios. C y D) Tiempos tempranos y tardíos de la evaluación por medio de angiografía con fluoresceína revela patrón de “defecto en ventana” en el área de ausencia de EPR.

permite el análisis semiautomático de las imágenes y la cuantificación, pero el uso de la longitud de onda en el rango de los azules es absorbida parcialmente por el pigmento lúteo, lo que dificulta el análisis de la zona foveal. Se puede usar en combinación con la reflectancia cercana al rojo, de manera de poder evaluar la zona foveal¹⁰.

La clasificación basada en la OCT tiene varias ventajas. La primera de ella es la posibilidad de evaluar la atrofia en tres dimensiones, incluso permite su estudio a través del modo “en Face”¹¹. Por otro lado, facilita el análisis cualitativo de los cambios y se pueden visualizar lesiones tempranas o precursoras de atrofia, incluso antes que en la foto color o la FAF. La principal desventaja es que brinda información solo del sitio por donde atraviesa el esca-

neo sin brindar una idea general de la lesión. Una de las características más comunes relacionadas con la atrofia es la transmisión aumentada de la señal por debajo de la línea del EPR y hacia la coroides. Esto se define como hipertransmisión (Fig. 4).

Evaluación por medio de la tomografía de coherencia óptica (OCT)

i: incompleta

c: completa

r: implica cambios en el EPR (*Retinal Pigment Epithelium*)

Si no hay cambios en el EPR no se pone la “r”⁹⁻¹²

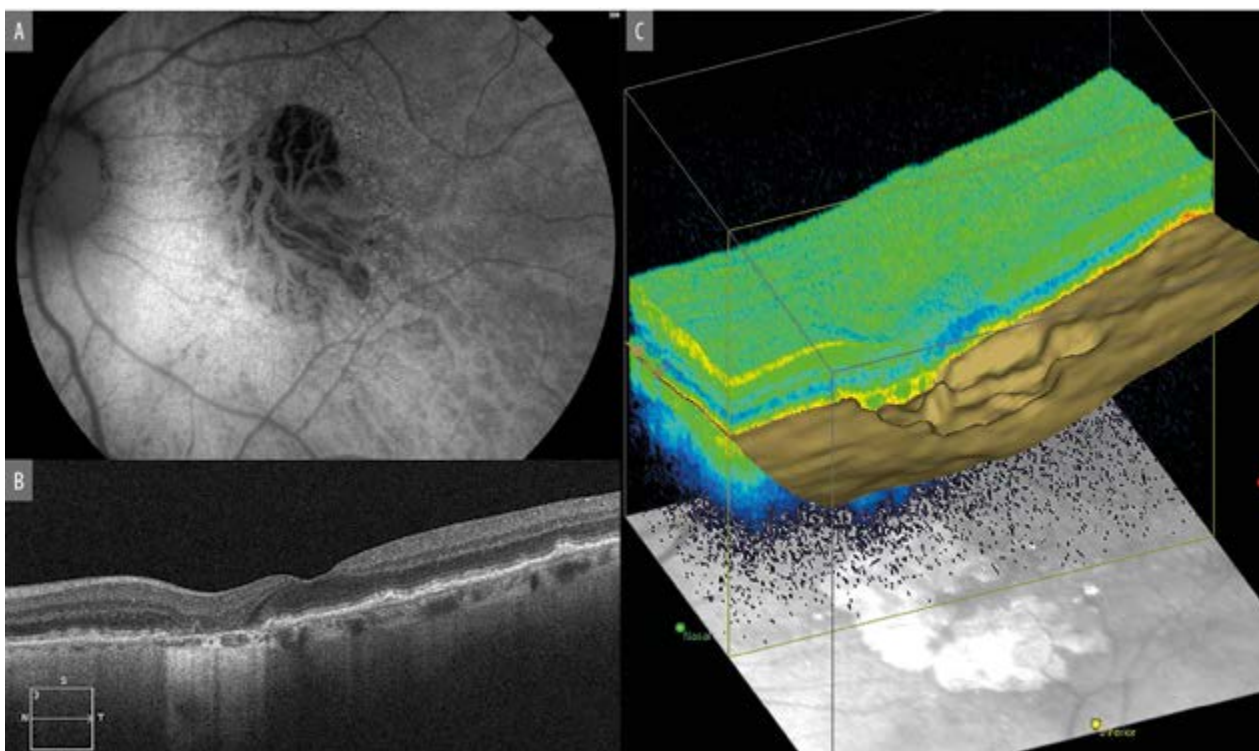


Figura 4: A) Autofluorescencia macular revela visualización de los vasos coroideos en el sector afectado por la atrofia geográfica. B) OCT muestra alteración de la retina externa con hipertransmisión de la luz. C) "EnFace" OCT donde se observa con claridad el sector con ausencia del EPR.

ORA: siglas que derivan de *outer retinal atrophy* para expresarse sobre la atrofia de los componentes de la membrana externa de la retina sin afectar el EPR.

Son aspectos visibles en el OCT.

iRORA

Atrofia incompleta del EPR y la retina externa. En este caso la hipertransmisión se presenta en forma evidente pero discontinua (no homogénea). El EPR está presente pero es irregular o está interrumpido y no se cumplen todos los criterios para definirla como atrofia completa (Fig. 5).

cRORA

Atrofia completa del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la retina externa. Se define como una zona de hipertransmisión homogénea y ausencia del EPR que mida al menos 250 micras con adelgazamiento de la retina exter-

na suprayacente y pérdida de fotorreceptores. Los criterios de inclusión consisten en:

La presencia de una región de hipertransmisión homogénea de al menos 250 micras de diámetros en cualquier dimensión lateral.

Una zona de atenuación o interrupción del EPR de al menos 250 micras de diámetro.

Evidencia de degeneración de los fotorreceptores suprayacentes (pérdida de la zona de interdigitación, pérdida de la zona elipsoidal y adelgazamiento de la capa nuclear externa).

Los criterios de exclusión son la presencia de desplazamiento del EPR o de otros signos de rotura del EPR.

cORA

Atrofia completa de la retina externa. Se caracteriza por el adelgazamiento de la retina externa con interrupción de la MLE y la zona de interdigitación, pero con preservación del EPR. En este caso la hipertransmisión es intermitente.

iORA

Atrofia incompleta de la retina externa. En este caso hay adelgazamiento de la retina externa, pero la membrana limitante externa se encuentra indemne. Presenta disrupción de la zona elipsoidal. El EPR se encuentra intacto y no existe hipertransmisión.

Cabe aclarar que estos términos pueden usarse tanto en presencia como en ausencia de neovascularización. Las diferentes formas de atrofia se pueden ver combinadas en una misma línea de OCT.

DMAE neovascular

La DMAE neovascular se caracteriza por la aparición de neovasos en la retina, en el espacio subre-

tinal o por debajo del epitelio pigmentario¹³. El crecimiento neovascular es considerado como una reacción de la retina a fenómenos isquémicos probablemente originados en la coroides. La localización anatómica de los neovasos se utiliza para clasificar los diferentes tipos de membranas (Fig. 6).

Neovascularización macular tipo 1 (antiguamente “oculta”): por debajo del EPR

Consiste en áreas de complejos neovasculares que surgen desde la coroides y por OCT se observa como una elevación del EPR con material de hiperreflectividad heterogénea. Los neovasos provenientes del área coriocapilar se localizan por debajo del EPR produciendo generalmente un desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario. Acompañando al crecimiento vascular aparecen fibroblastos, miofibroblastos y macrófagos que

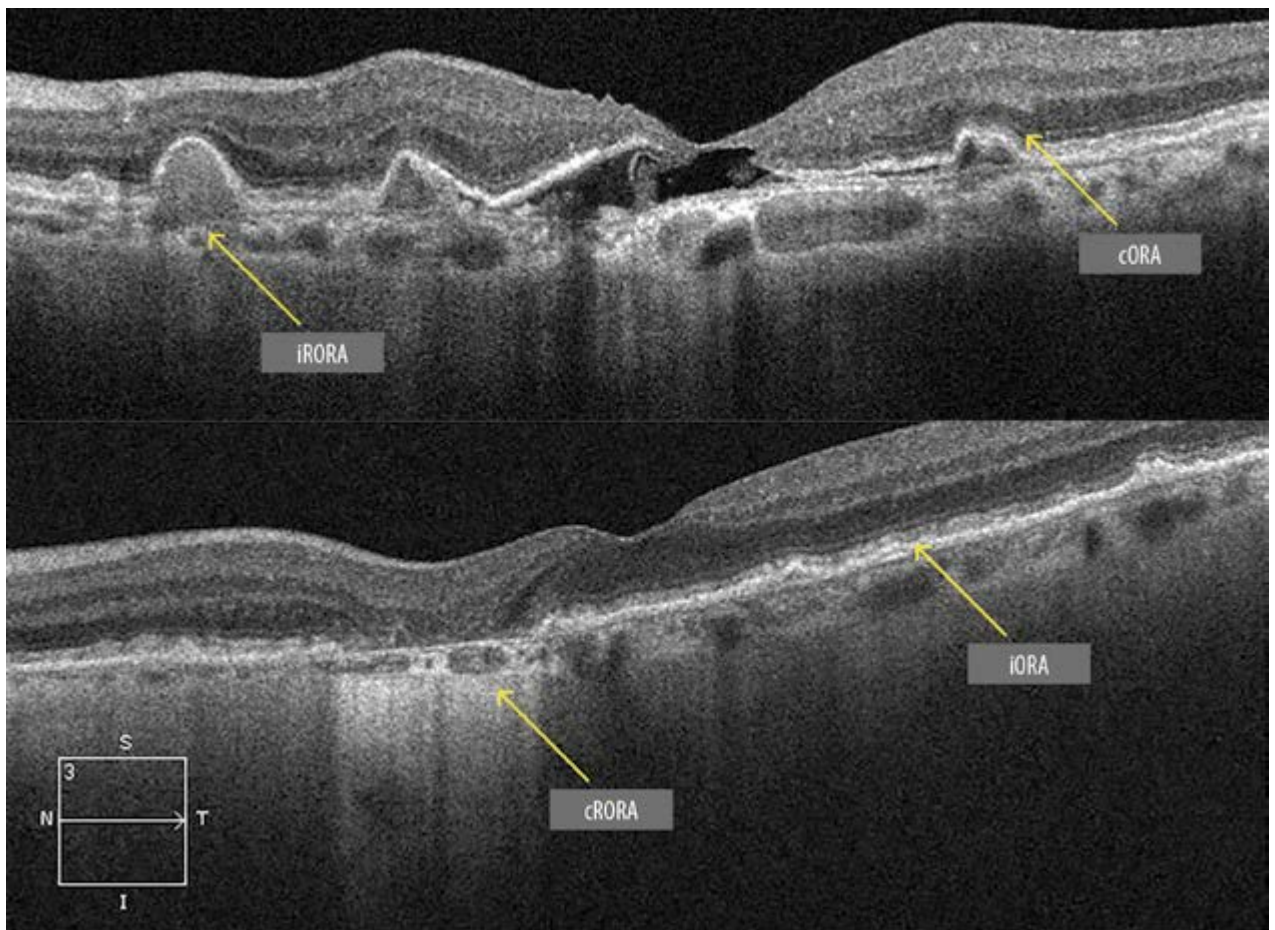


Figura 5: Formas atróficas de DMAE. El escaneo B del OCT ejemplifica las diferentes lesiones relacionadas con DMAE seca y atrofia geográfica.

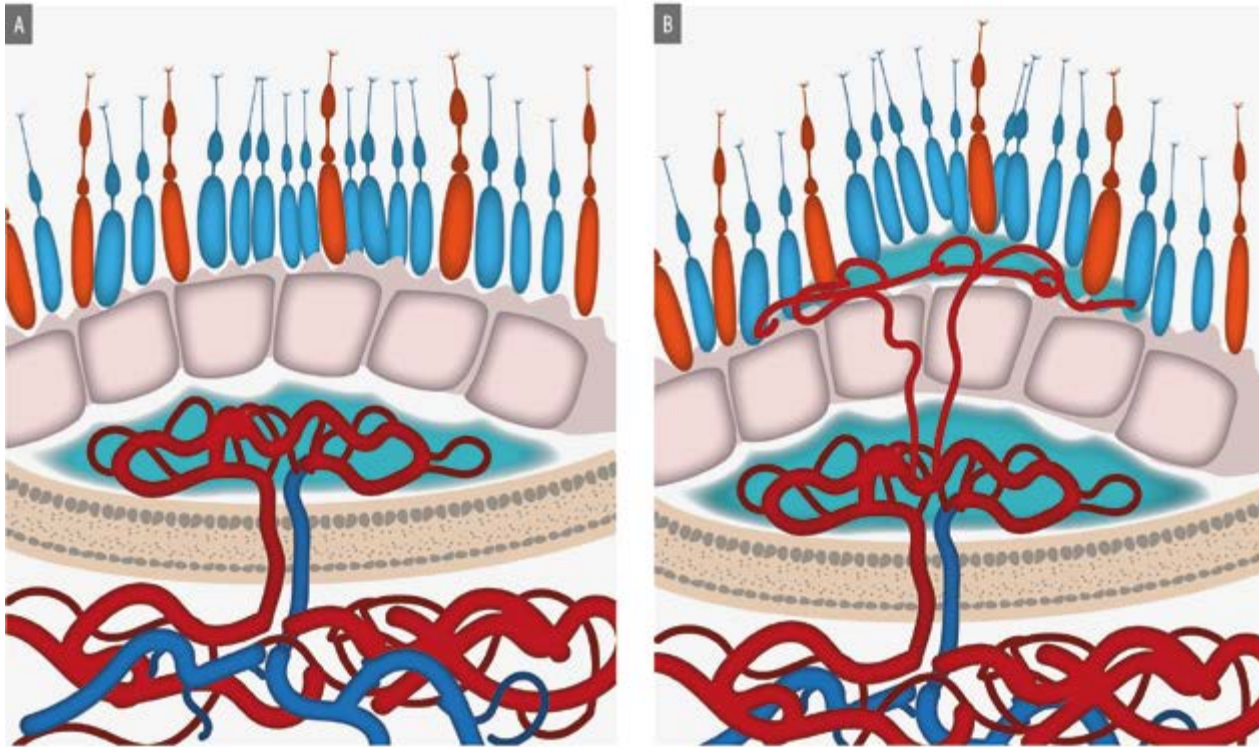


Figura 6: A) Esquema de membrana neovascular tipo I donde los neovasos están localizados por debajo del EPR. B) Los neovasos alcanzan el espacio subretinal por debajo del neuroepitelio (membrana neovascular tipo II).

participan del desarrollo de la enfermedad y que pueden favorecer la formación de tejido fibroso¹⁴. En la retinofluoresceinografía (RFG) estas lesiones muestran filtración en la región donde el EPR está elevado y esto se denominó neovascularización oculta (Fig. 7). La lesión hiperfluoresce desde tiempos tempranos observándose escape de medio de contraste en los tiempos tardíos. Por OCTA los neovasos se muestran por debajo del nivel del EPR.

Neovascularización tipo 1 aneurismática (vasculopatía polipoide)

Este es un subtipo importante de neovascularización coroidea tipo 1, ya que en muchos casos presenta elementos dilatados en el borde externo de la lesión. Esto se debe a la presencia de una red vascular ramificada y de nódulos vasculares denominados inicialmente como pólipos (Fig. 8)¹⁵. No es muy frecuente en la raza blanca pero representa casi el 50% de los pacientes con forma exudativa de DMAE en la raza asiática. Mientras que en esta etnia los hombres son más afectados, lo opuesto sucede en pacientes de raza blanca.

La red vascular sub-RPE puede ser extensa. En el borde externo de la lesión vascular los elementos nodulares pueden tener la apariencia de dilataciones aneurismáticas.

Las lesiones vasculares se ponen en evidencia con indocianina verde y OCTA¹⁶. El verde de indocianina (ICG) puede ayudar a delimitar la lesión, revela la red ramificada y la presencia de los pólipos o nódulos vasculares localizados por debajo de la cara posterior del desprendimiento del EPR. Se expande lentamente en el espacio subepitelio pigmentario y puede adquirir un tamaño considerable antes de tener impacto en la visión. Habitualmente muestra filtración en tiempos tardíos en forma de placa o puntos calientes (Fig. 9).

Adicionalmente, la angiografía por OCT (OCTA) puede ayudar a visualizar mejor estas lesiones (Fig. 10). En un alto porcentaje de casos las dilataciones aneurismáticas pueden no ser visibles y presentar un flujo lento que no son detectados por este método. El escaneo con OCT en la región macular suele ser útil al demostrar la presencia de desprendimientos múltiples del EPR. Las lesiones nodulares también pueden ser visibles con esta

técnica, donde es característico el signo de la doble línea (separación de las líneas hiperreflectivas correspondiente al EPR y la membrana de Bruch) y los desprendimientos múltiples del epitelio pigmentario. Algunos de ellos pueden tener el formato en “dedo de guante”¹⁷.

Recientemente se ha propuesto un cambio en la nomenclatura. Teniendo en cuenta que un pólipo es un crecimiento de tejido sólido a partir de una membrana mucosa no sería correcto aplicar el término para describir una lesión vascular. Por este motivo la nueva denominación propone el nombre de *lesiones aneurismáticas tipo 1*.

Tanto la filtración como las hemorragias o el tejido fibroso pueden favorecer la expansión del desprendimiento fibrovascular. La presencia de fluido intrarretinal puede aparecer de forma secundaria a la rotura de la membrana limitante externa. En

la angiografía fluoresceínica se observa un patrón granular hiperfluorescente sobre el área del desprendimiento del epitelio pigmentario que se va expandiendo para coalescer en las fases tardías de la angiografía.

Neovascularización macular tipo 2 (antes “clásica”): por encima del EPR

El complejo neovascular está en el espacio subretinal por encima del nivel del epitelio pigmentario (los neovasos atraviesan el EPR y ganan acceso al espacio subretinal) y puede asociarse a material hiperreflectivo subretinal con o sin desprendimiento del neuroepitelio. En el OCT se observa la membrana por encima del epitelio pigmentario. En la

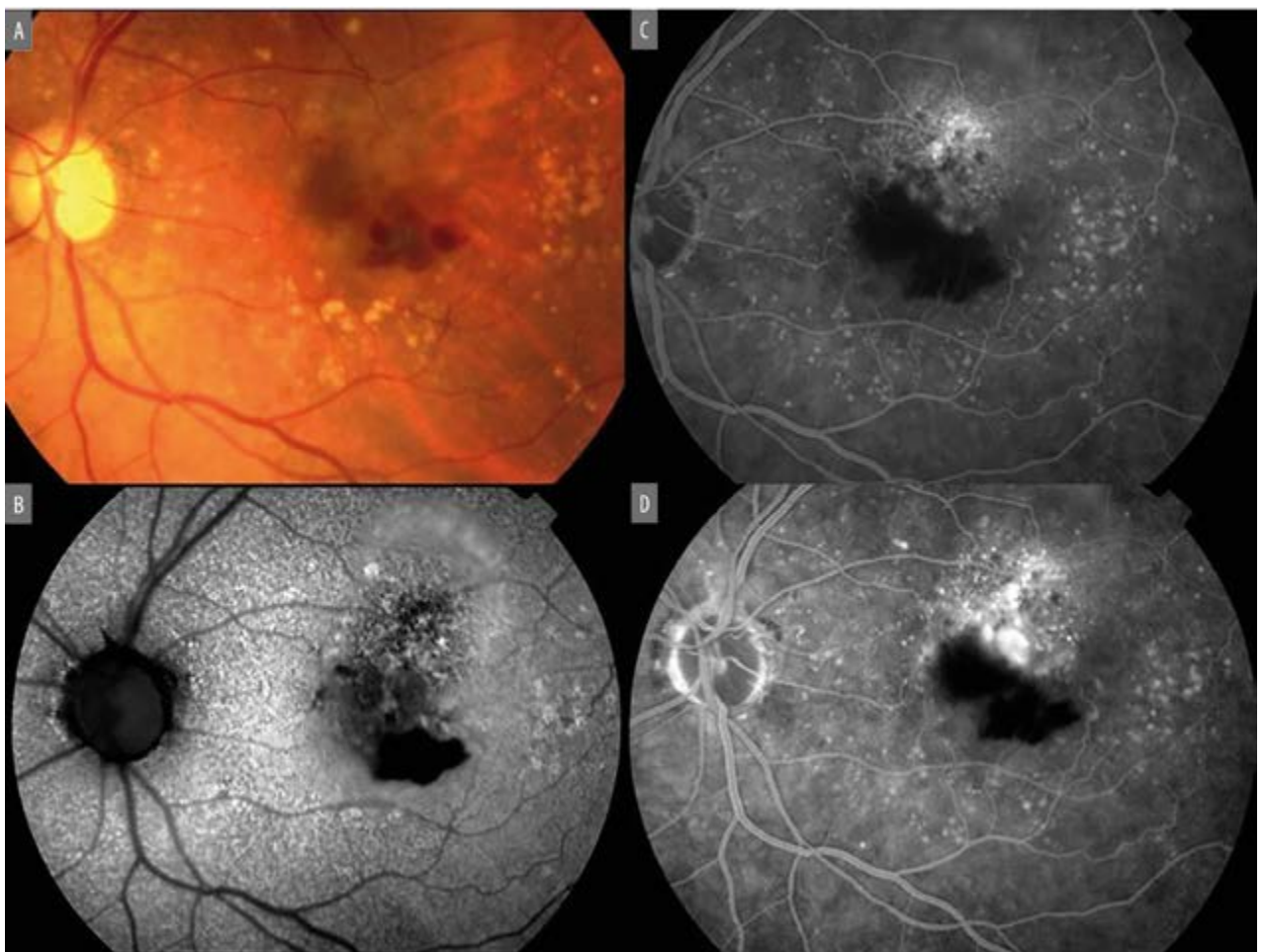


Figura 7: A) Múltiples drusen distribuidos de forma irregular en la región macular. La hemorragia subretinal hace sospechar la presencia de una membrana neovascular coroidea. B) Autofluorescencia macular revela alteración difusa del EPR. C) Fase temprana de la angiografía con fluoresceína donde se observa hiperfluorescencia por encima del área de bloqueo que produce la hemorragia. D) Tiempos tardíos de la misma angiografía donde se observan escape de medio de contraste de origen indeterminado (membrana neovascular coroidea oculta).

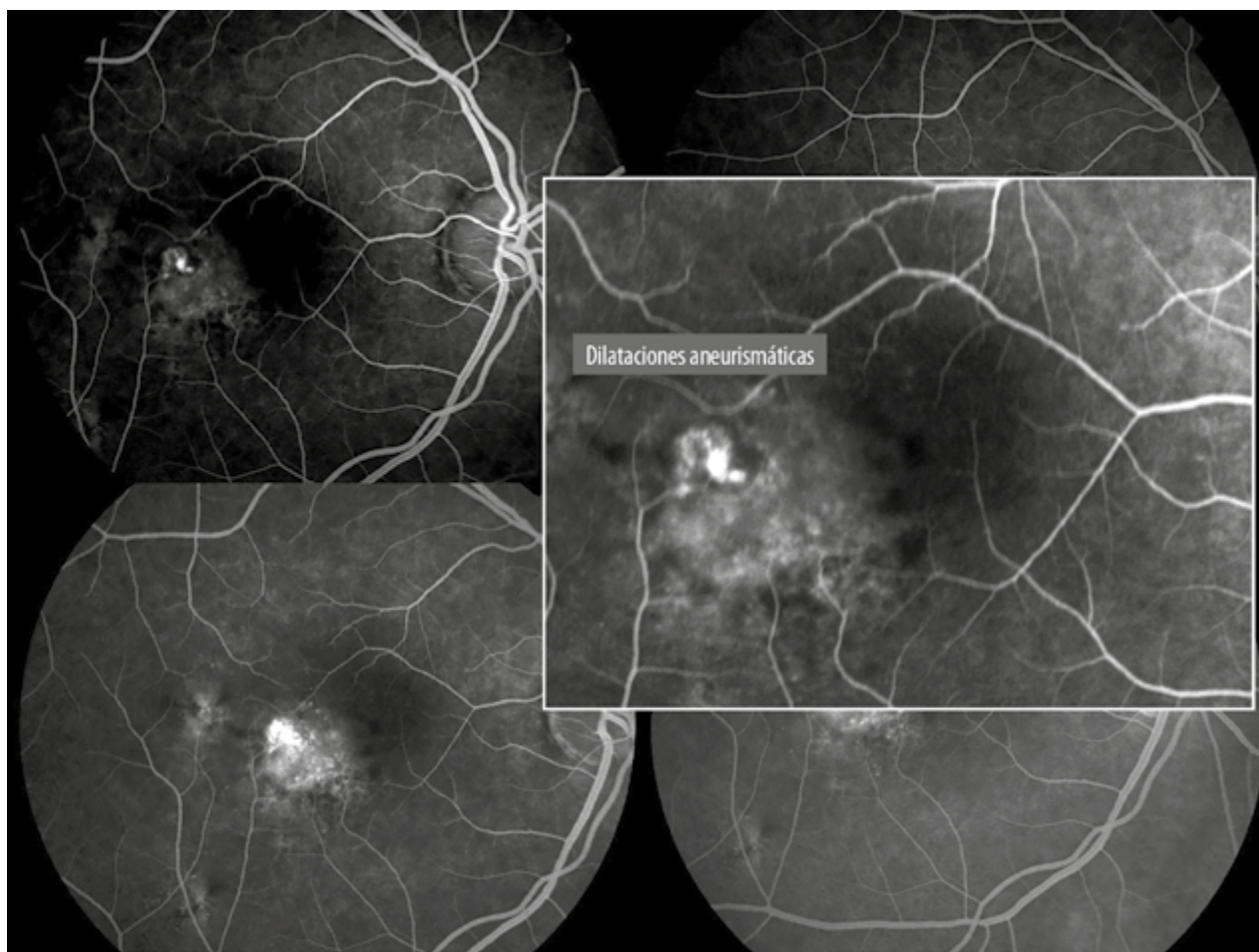


Figura 8. Diferentes fases de la angiografía con fluoresceína de un paciente con dilataciones aneurismáticas (tiempos tempranos) por debajo del EPR, asociada a exudación en los tiempos tardíos (membrana neovascular polipoide o dilatación aneurismática tipo I).

angiografía fluoresceínica el patrón de lesión clásica (angiográficamente) se puede reconocer toda la superficie y los límites de la membrana desde los tiempos tempranos, generalmente rodeada por un halo hipo fluorescente. En la OCTA se puede demostrar el complejo neovascular por encima del epitelio pigmentario.

Neovascularización macular tipo 3 (antes “proliferación angiomasosa retinal”)

Mediante el OCT se observa hiperreflectividad que se extiende desde la retina media hasta el nivel del EPR asociado a edema intrarretinal, hemorragias y vasos telangiectásicos. A diferencia de las formas anteriores, los neovasos se originan a partir de los

plexos capilares de la retina; secundariamente invaden el espacio subretinal y atraviesan el EPR. La proliferación vascular se sospecha que se origina en el plexo capilar profundo con un vector de crecimiento hacia la retina externa. El incremento de flujo en la proliferación angiomasosa es provisto por los vasos retinales que se adaptan a las nuevas condiciones circulatorias (Fig. 11). En el fondo del ojo se pueden ver pequeñas hemorragias retinales y espacios quísticos. Su localización inicial suele ser extrafoveal.

Suelen ser lesiones muy activas debido al alto flujo que le provee la circulación retinal.

En el OCTA inicialmente puede presentar foco hiperintenso a nivel del plexo capilar profundo; con el tiempo muestra el crecimiento descendente de nuevos vasos anómalos hacia el EPR e incluso pueden penetrar el nivel del EPR¹⁸.

Membrana neovascular coroidea mixta (tipo 1 y 2 combinadas)

En este caso el OCT detecta componentes de la MNV tipo 1 y 2 en conjunto. Del mismo modo que por OCTA los neovasos se localizan tanto en el espacio subretinal como en el espacio sub-EPR. En la clasificación angiográfica se corresponde con la MNV mínimamente clásica, se manifiesta hiperfluorescencia en las fases tempranas con filtración tardía, rodeada por hiperfluorescencia granular que también filtra en los tiempos tardíos. Puede ser difícil de diferenciar de una MNV tipo 3.

Anastomosis retinocoroideas

Esta circunstancia ocurre cuando existe una comunicación directa entre los vasos retinales y los coroideos. Generalmente son más evidentes en casos crónicos.

Manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad neovascular

Exudación activa

Se refiere al escape de fluido a partir de la presencia de neovasos. El líquido puede localizarse en uno de tres compartimentos: por debajo del EPR constituyendo un desprendimiento fibrovascular del mismo. por debajo del neuroepitelio (fluido subretinal).

en forma de quistes en el interior de la retina (Fig. 12)¹⁹.

La manifestación angiográfica es la hiperfluorescencia con escape de medio de contraste en tiempos tardíos. El colorante se puede acumular en los tejidos o en los espacios quísticos en el interior de los mismos.

Fluido intra y subretinal

Aparecen cuando el EPR no es capaz de remover el líquido producido por la membrana. El fluido intrarretinal puede provenir de los mismos vasos retinales o por difusión de la retina debido a anomalías de la membrana limitante externa²⁰. La acumulación de fluido subretinal depende de las alteraciones de la función de bomba del epitelio pigmentario.

Lípidos o exudados duros

Acumulación de lípidos en el interior de los tejidos retinales. Generalmente están asociados a la presencia de exudación activa (Fig. 13)¹⁴.

Material hiperreflectivo subretinal (autofluorescencia)

Lesión de composición aún indeterminada revelada por el OCT por encima del EPR. El material hiperreflectivo puede incluir la presencia de fluido, fibrina y células inflamatorias (Fig. 14). En la autofluorescencia macular (FAF) no hiperautofluorescente²¹. Esta característica lo diferencia del material viteliforme. Suele modificarse con el paso del tiempo, modulado por la terapia antiangiogénica y

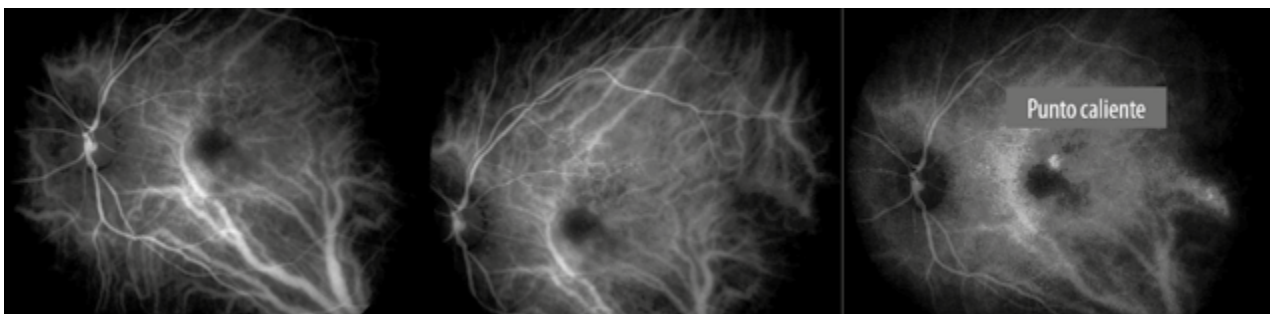


Figura 9. Verde de indocianina de la misma paciente de la figura 5. En el extremo de la derecha se observa "punto caliente" superior y temporal a la fovea. Ejemplo de membrana neovascular de localización extrafoveal.

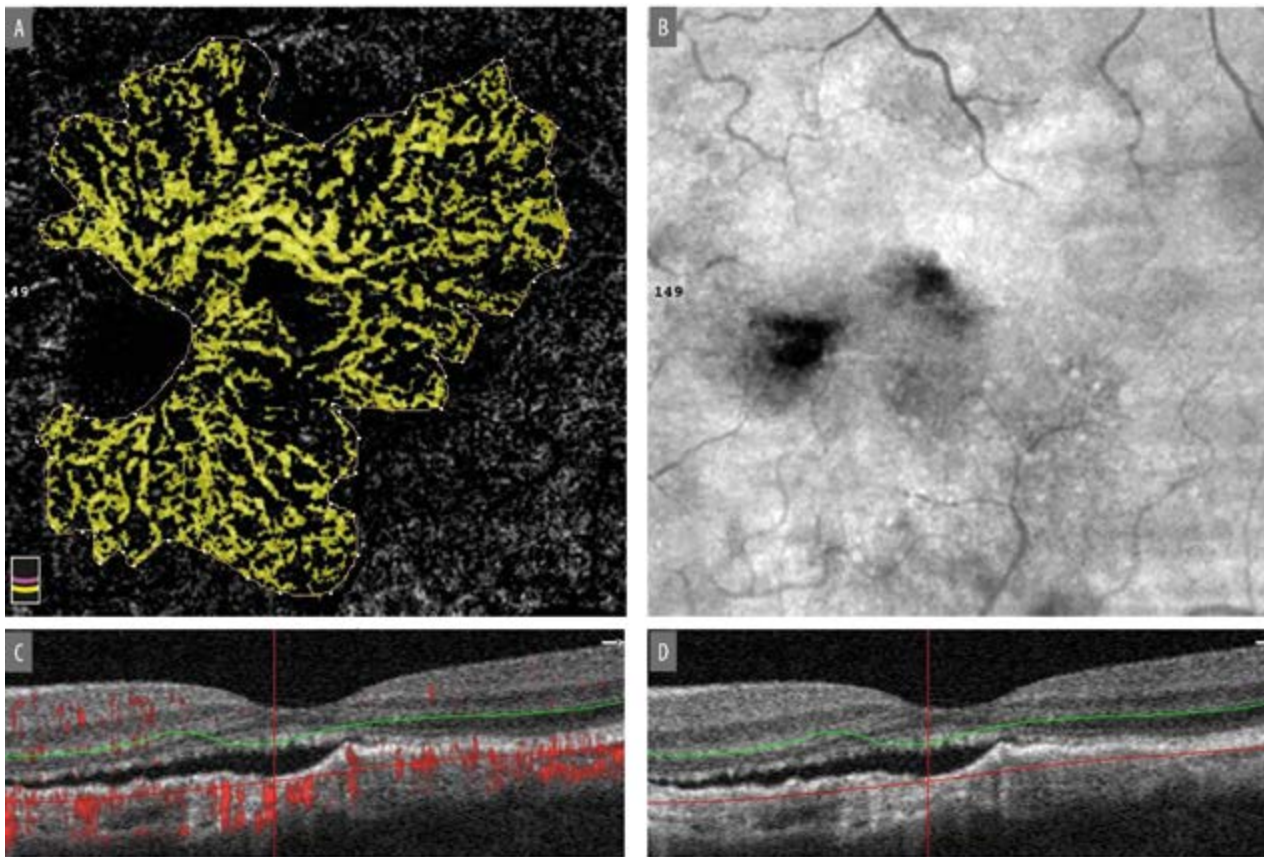


Figura 10. A) Ejemplo de membrana neovascular coroidea tipo I subfoveal mostrada por OCTA. B) "EnFace" OCT donde se observa alteración difusa del EPR. C y D) La línea horizontal y vertical del OCT muestra desprendimiento del neuroepitelio secundario debido al fluido proveniente de los neovasos que se encuentran por debajo del EPR.

modificando las características de sus bordes. En general se asocia a mal pronóstico visual debido a que con el tiempo es reemplazado por tejido fibroso. Su presencia significa actividad neovascular.

Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina

Ocurre cuando la presencia de fluido, sangre, material drusenoide y/o tejido neovascular eleva el EPR por encima de la membrana de Bruch (Fig. 15)¹⁹. Cuando predomina el componente seroso se debe sospechar la presencia de una membrana neovascular. En este último caso suele tener un borde irregular. En la angiografía con fluoresceína es característica una muesca que indica la localización de la neovascularización. La OCT y la OCTA pueden ayudar a definir su composición revelando la presencia de tejido neovascular.

Hemorragias

Se originan por rotura de los vasos que forman el complejo neovascular (Fig. 5) o desde la coroides cuando ocurre un desgarro del EPR. El componente hemático de la lesión puede localizarse por debajo del EPR formando una lesión que se conoce con el nombre de DEP hemorrágico⁹. Otra localización frecuente es la subretinal por debajo del neuroepitelio. Puede también ocupar espacios quísticos en el interior de la retina. Por último, cuando el sangrado es masivo, también puede presentarse en forma de hemorragia vítrea.

Fibrosis

Las lesiones crónicas suelen ir aumentando el componente colágeno que las conforma. La fibrosis es parte del proceso de cicatrización que

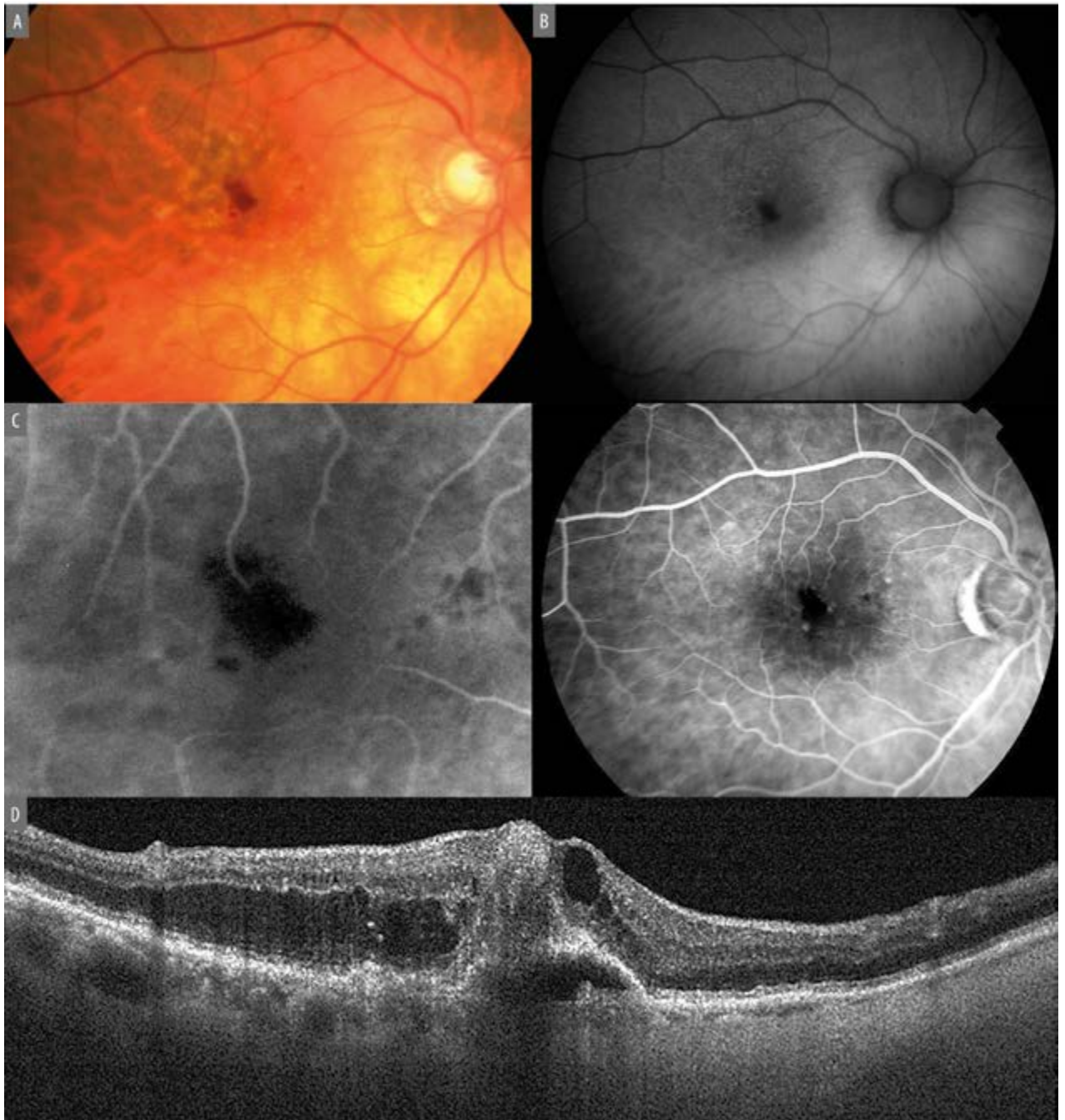


Figura 11. Proliferación angiomatosa de la retina (neovascularización tipo III). A) Sutil hemorragia superficial extrafoveal asociada a la presencia de drusas reticulares. B) Autofluorescencia macular donde además de la hemorragia los drusen son hipoautofluorescentes en el centro mientras que se observa rodeados de una circina hiperautofluorescencia. C) Angiografía con fluoresceína muestra los vasos eferentes y aferentes asociados a la hemorragia. D) OCT revela la presencia de complejo neovascular intrarretinal asociado a un desprendimiento fibrovascular del EPR.

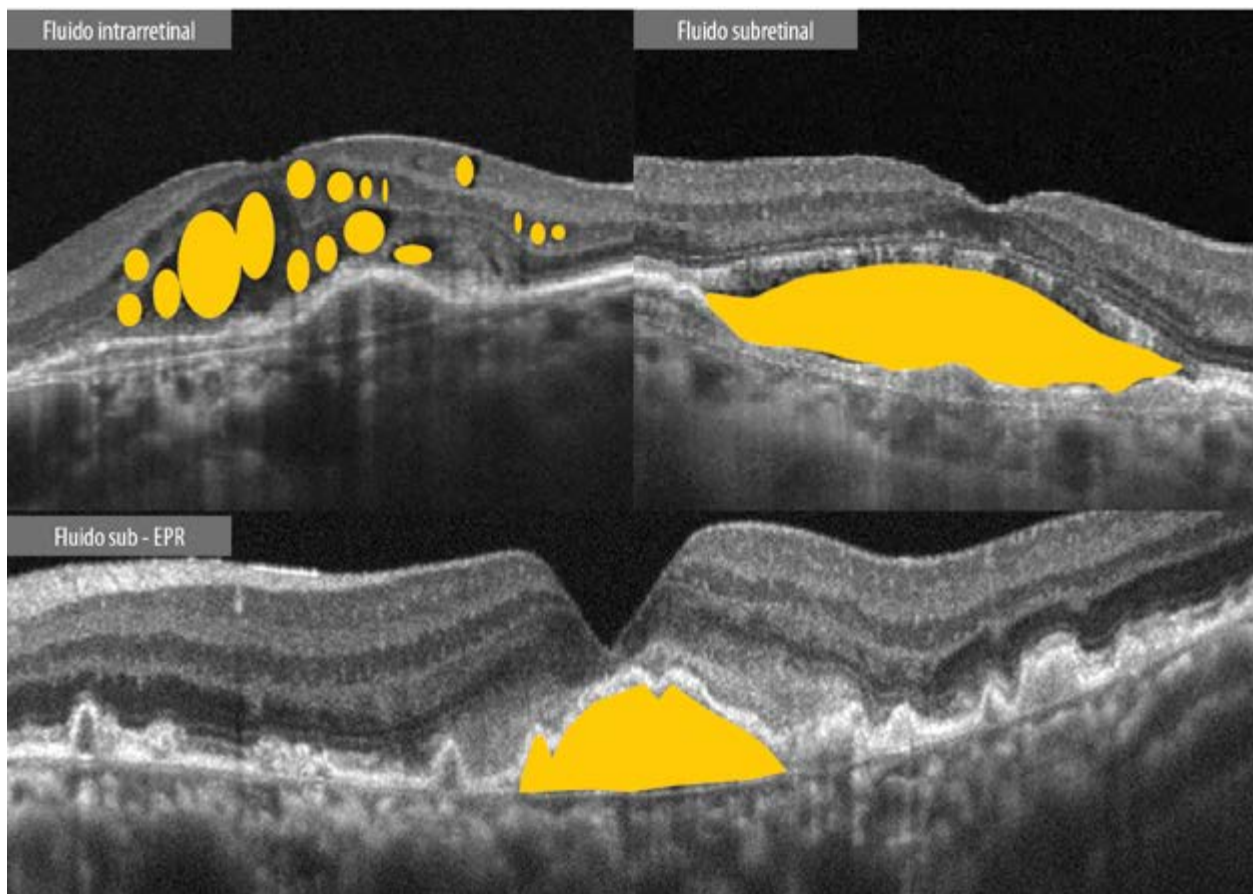


Figura 12. Ejemplos de los tres compartimentos que pueden ser ocupados por la presencia de fluidos provenientes de una membrana neovascular coroidea (intra o subretinal o por debajo del EPR).

resulta de la acción de numerosas citoquinas y de factores humorales que la estimulan. Su presencia suele ser de mal pronóstico ya que se asocia a lesiones crónicas con marcada alteración de la retina externa y de los fotorreceptores¹³.

Rotura o desgarro del EPR

Suele producirse un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) fibrovascular donde los de mayor altura tendrían un riesgo incrementado y en ocasiones ocurre relacionada con la inyección de agentes antiangiogénicos⁶. La contracción brusca del tejido fibroso en el interior del DEP puede romper uno de los extremos ocasionando esta complicación que suele asociarse a una pérdida brusca e indolora de la visión⁶. Es frecuente ver un componente hemorrágico asociado donde los

bordes del EPR suelen enrollarse sobre sí mismos como ocurre con el extremo de un pergamino⁶. Suelen ser visibles tanto en la foto color como en la autofluorescencia macular. La RFG revela la falta de EPR mostrando directamente detalles de la circulación coroidea.

REFERENCIAS

1. Aronow ME, Chew EY. Age-Related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 186-190. doi:10.1097/ICU.0000000000000046.
2. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1570-1574. doi:10.1001/archophth.123.11.1570
3. Vitale S, Agrón E, Clemons TE et al. Association of 2-year progression along the AREDS AMD scale and development of late age-related macular degeneration or loss of visual

acuity: AREDS Report 41. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 610-617. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0824 [corrección en *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 804].

4. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1474-1485. doi:10.1056/NEJMra062326.

5. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. *BMJ* 2010; 340: c981. doi:10.1136/bmj.c981.

6. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038.

7. Yasukawa T, Mori R, Sawa M et al. Fundus autofluorescence and retinal sensitivity in fellow eyes of age-related macular degeneration in Japan. *PLoS One* 2019; 14: e0213161. doi:10.1371/journal.pone.0213161.

8. Farinha C, Cachulo ML, Coimbra R et al. Age-related macular degeneration staging by color fundus photography vs. multimodal imaging-epidemiological implications (*The Coimbra Eye Study-Report 6*). *J Clin Med* 2020; 9: 1329. doi:10.3390/jcm9051329.

9. Singh SR, Lupidi M, Mishra SB et al. Unique optical coherence tomographic features in age-related macular dege-

neration. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 451-457. doi:10.1016/j.survophthal.2020.01.001.

10. Sadda SR, Guymer R, Holz FG et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3 *Ophthalmology* 2018; 125: 537-548. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028 [corrección en *Ophthalmology* 2019; 126: 177].

11. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS et al. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 1956-1965. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.020.

12. Guymer RH, Rosenfeld PJ, Curcio CA et al. Incomplete retinal pigment epithelial and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4. *Ophthalmology* 2020; 127: 394-409. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.035.

13. Perrott-Reynolds R, Cann R, Cronbach N et al. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review. *Eye (Lond)* 2019; 33: 274-282. doi:10.1038/s41433-018-0229-6.

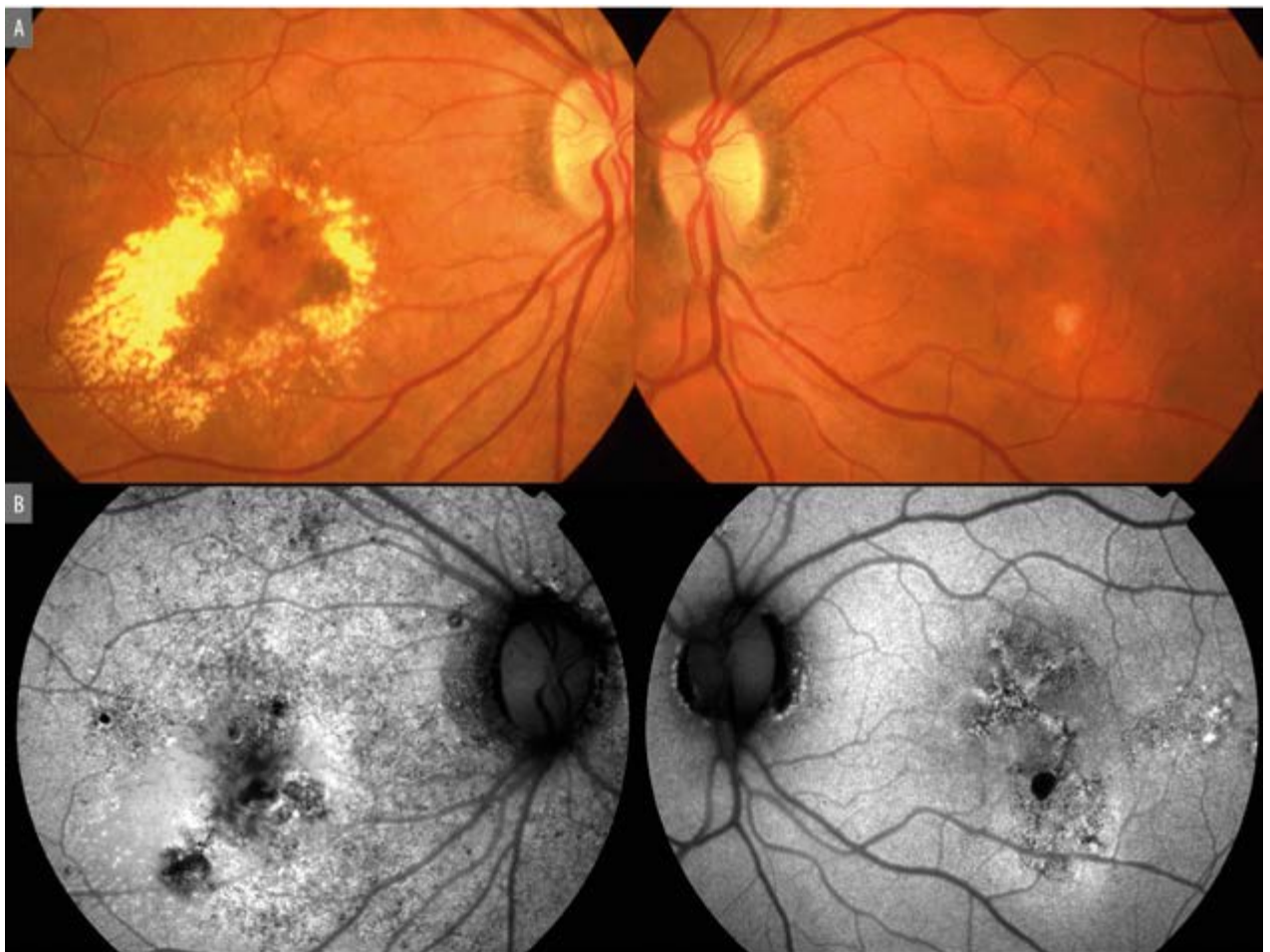


Figura 13. A) En ojo derecho se observa abundante cantidad de exudados duros rodeando una lesión vascular en ovillo que corresponde a una proliferación angiomasiosa de la retina. B) Autofluorescencia macular que muestra alteración difusa del EPR en la región macular de ambos ojos.

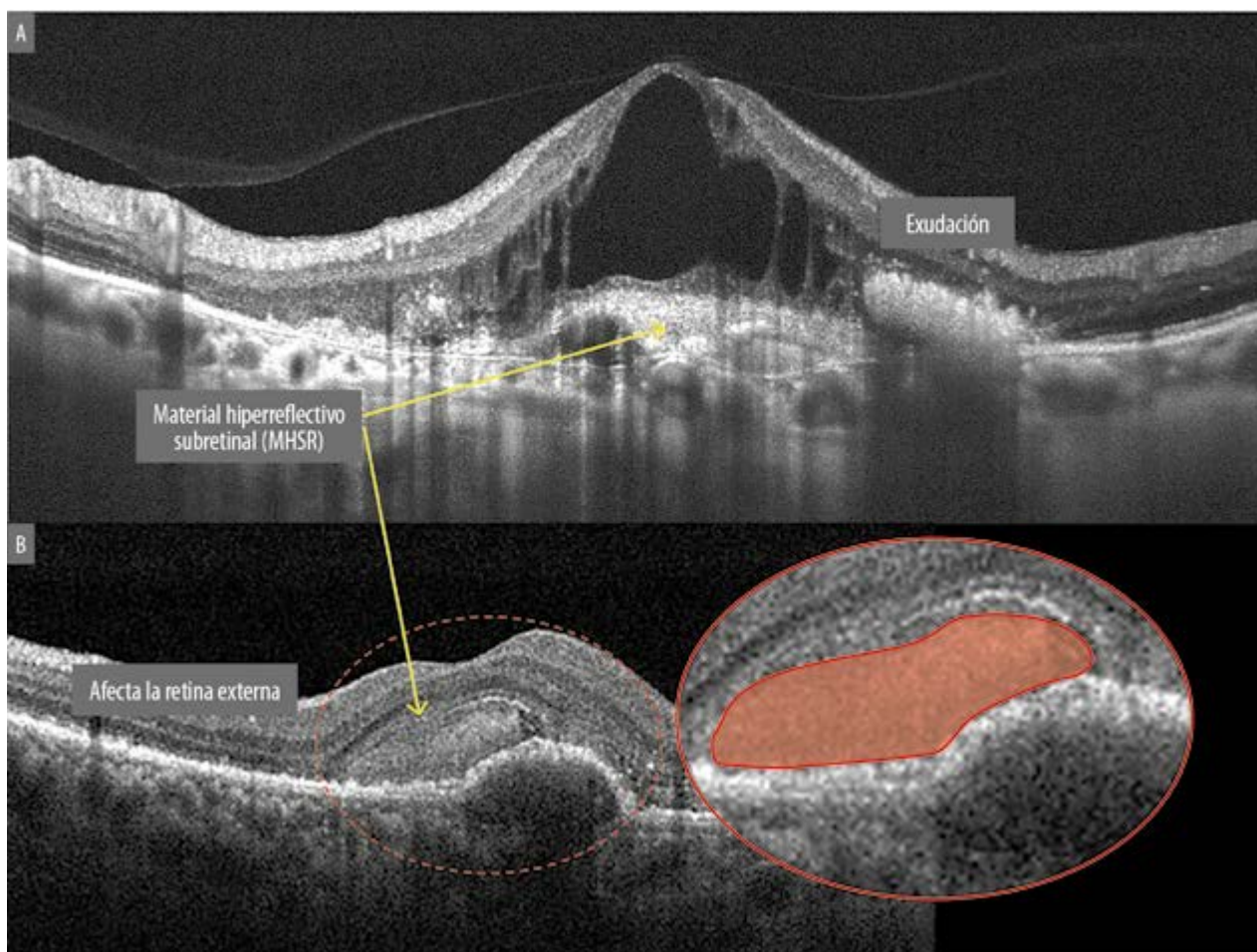


Figura 14. A) Scan B del OCT que muestra material hiperreflectivo subretinal asociado a un doble desprendimiento del EPR. También se observa exudación lipídica. B) En lesión de menor tiempo de evolución se observa el material hiperreflectivo subretinal igualmente asociado a un DEP.

14. Arrigo A, Aragona E, Di Nunzio C et al. Quantitative optical coherence tomography angiography parameters in type 1 macular neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9: 48. doi:10.1167/tvst.9.9.48.
15. Chaikitmongkol V, Cheung CMG, Koizumi H et al. Latest developments in polypoidal choroidal vasculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 260-268. doi:10.1097/O1.APO.0000656992.00746.48.
16. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; 1: 5. doi:10.1186/s40942-015-0005-8.
17. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2017; 60: 66-100. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.07.002.

18. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL et al. Retinal angioma-tous proliferation. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 462-492. doi:10.1016/j.survophthal.2017.01.008.
19. Karpampelas M, Malamos P, Petrou P et al. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 739-756. doi:10.1007/s40123-020-00291-5.
20. Schmidt-Erfurth U, Klimscha S, Waldstein SM, Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2017; 31: 26-44. doi:10.1038/eye.2016.227.
21. Leung KFC, Downes SM, Chong V. A Retrospective analysis of the effect of subretinal hyper-reflective material and other morphological features of neovascular age-related macular degeneration on visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal aflibercept over one year. *Vision (Basel)* 2018; 2: 5. doi:10.3390/vision2010005.

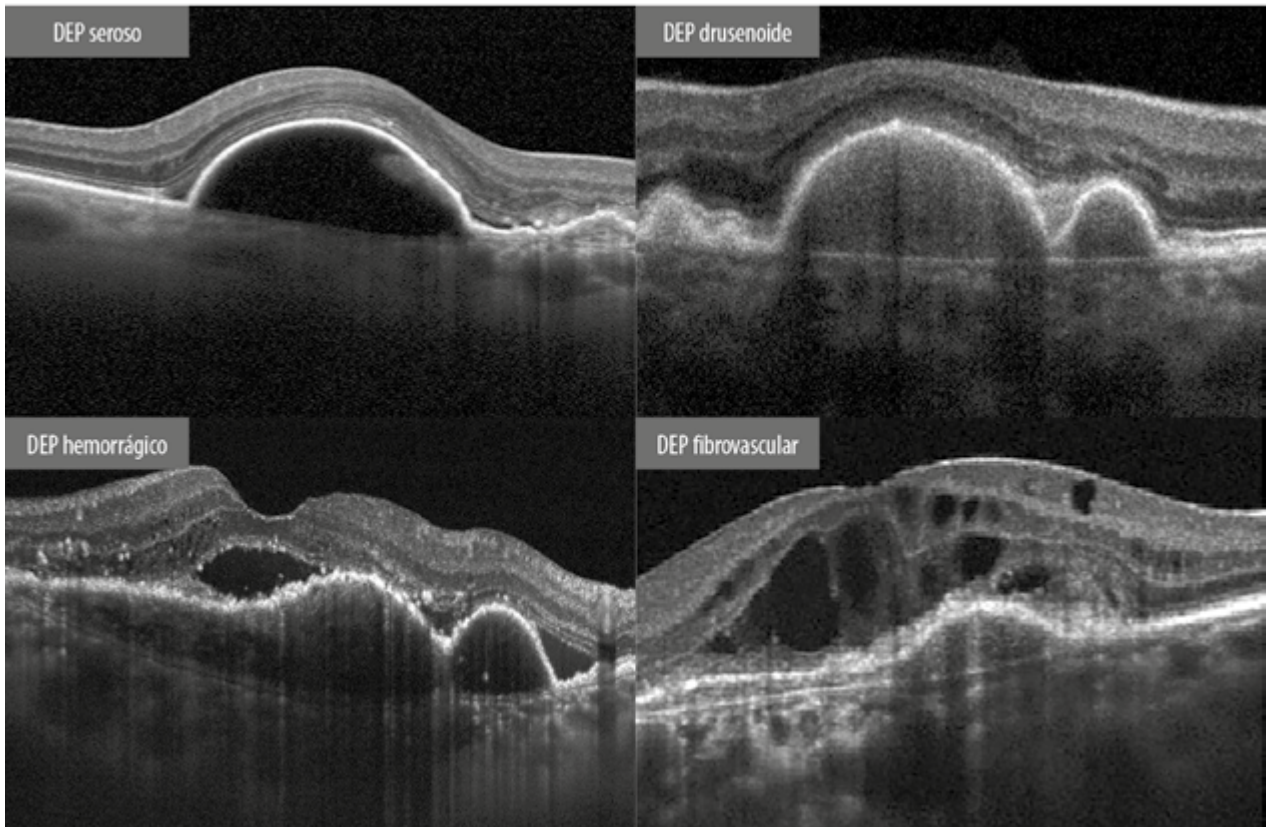


Figura 15. Ejemplos de los diferentes tipos de desprendimientos del EPR.

Biomarcadores de imágenes de DMAE

Autores:

Dres. Joaquín Bafalluy^{a,b}, Camila Challiol^c, Gabriela Gay^d, Alejandro Lavaque^e, Carolina Pozzoni^f, Ignacio Zeolite^g

^a Director del Departamento de Mácula, Servicio de Oftalmología, Hospital Centenario, Rosario, Argentina. ^b Director Médico Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario, Argentina. ^c Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ^d Departamento de Imágenes del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina. ^e Jefe del Servicio de Retina y Vítreo en el Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán, Argentina. ^f Jefa de la Sección Estudios Complementarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. ^g Director médico de Integrawisión, Mendoza, Argentina.

Introducción

Los biomarcadores se consideran herramientas utilizadas en medicina de precisión que poseen un rol clínico y determinante en la guía de decisiones terapéuticas. Se subclasifican según su orientación predictiva, pronóstica o diagnóstica y a su vez pueden ser moleculares, celulares o de imágenes. En este trabajo nos centraremos en analizar y describir los biomarcadores de imágenes de la DMAE.

Biomarcadores en DMAE no neovascular

La presencia de drusas y el análisis de su aspecto (tabla 1) nos permite clasificarlas y utilizarlas de esta forma como biomarcadores de la DMAE no neovascular, acorde con los diferentes métodos de imágenes evaluados.

Tabla 1. Tipos de drusas. Aspectos principales en relación con los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes empleados

Clasificación de drusas y características	Cuticulares	Depósitos drusenoides subretinales (DDS)	Drusen blandos	Paqui-drusen
Fotografía color del fondo de ojos	Grupos de múltiples manchas amarillas o pálidas, redondas y puntiformes de 50-75 μm	Estructuras drusenoides similares a puntas de alfiler, color grisáceo, 25 a $\geq 1000 \mu\text{m}$	Estructuras blanco amarillentas placoides o en forma de domo 63 a $\geq 1000 \mu\text{m}$	Dispersos bordes bien definidos No presentan focos de hiperpigmentación >63 μm
Características cercano al infrarrojo	Disminución de la señal	Manchas oscuras	Disminución del brillo	
SD OCT	Debajo del EPR RPE Patrón en dientes de sierra	Sobre el ERP	Debajo del EPR	Debajo del EPR

RFG	Aspecto de "estrellas en el cielo" Imágenes puntiformes hiperfluorescentes múltiples	Sin cambios Mínima hipofluorescencia	Mínima hiperfluorescencia en los tiempos tardíos
AF	Hipoautofluorescentes	Manchas hipoautofluorescentes	Bordes discretamente hiperautofluorescentes
EDI OCT/SS	En maculopatía viteliforme gruesa En atrofia delgada	Delgada	Normal Gruesa
Expresión de complicaciones	AG MNV	Forma punteada MNV tipo 2 y 3 Forma confluyente AG	Si focales: CNV tipo 1, si regresión AG Si hiperpigmentación: MNV tipo 1, 2 o 3

Biomarcadores tomográficos en la DMAE neovascular

Desprendimiento del epitelio pigmentario

Los desprendimientos del epitelio pigmentario son causados por la elevación y separación de la monocapa de EPR y su membrana basal de la capa colágena interna de la membrana de Bruch debido a presencia de fluido, sangre, material fibrovascular o drusenoides¹.

Se clasifican en:

Drusenoides

Se observan en la maculopatía seca y se asocian a drusen grandes confluentes (Fig. 1). Se ven en el examen clínico como elevaciones blanco amarillentas del EPR. Comúnmente presentan un patrón estrellado de pigmento en su superficie. En la RFG

presentan una tenue hiperfluorescencia en tiempos tempranos que se incrementa ligeramente en los tiempos tardíos pero que no presenta filtración (Fig. 1).

En la ICG permanecen hiperfluorescentes debido al bloqueo de la vasculatura coroidea. En la AF son típicamente iso o hiperfluorescentes. En el OCT se observan como elevaciones de la banda del EPR que pueden tener una apariencia ondulada. Se asocian a la forma seca de DMAE de alto riesgo.

Serosos

Son elevaciones bien demarcadas del EPR debido a una acumulación de fluido en el espacio subretinal, entre el EPR y la membrana de Bruch. Clínicamente se presentan en forma de domo con una coloración amarillo anaranjada y un borde



Figura 1. A) Lesión redondeada secundaria a elevación de la retina debido a acumulación de material drusenoides (PED drusenoides). Resulta evidente en este paciente la redistribución de pigmentos. B y C) Angiografía con fluoresceína revela hiperfluorescencia en tiempos tempranos que aumenta en intensidad en las fases tardías. Drusen satélites a la lesión aparecen hiperfluorescentes en tiempos tardíos.

bien demarcado (Fig. 2). En el examen con AF se observa una intensa hiperfluorescencia desde los tiempos tempranos con acumulación del medio de contraste en tiempos tardíos. La ICG muestra lesiones hiperfluorescentes. La FAF revela una lesión HFAF con un halo de hFAF alrededor. En el OCT se observan como elevaciones agudas y bien demarcadas del EPR con un espacio homogéneo e hiporreflectivo por debajo del desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP). Los signos que predicen evolución hacia la neovascularización son la turbidez basal del fluido seroso, la edad del paciente, el diámetro del DEP (mayor a 1000-1500 micras) y la presencia de neovascularización en el ojo contralateral.

Fibrovasculares

Los DEP vascularizados son los que por definición corresponden a la forma de neovascularización tipo 1. En el examen clínico se pueden observar como lesiones redondeadas y bien delimitadas. La altura del desprendimiento y la regularidad de su superficie puede ser variable. La presencia de un borde irregular es un signo de probable NVC oculta. Otro signo asociado a neovascularización son los exudados lipídicos (Fig. 3).

Hemorrágicas

Las hemorragias por debajo del DEP se ven más oscuras que las subretinales. En la AF se observa escape de medio de contraste en tiempos tardíos. Esta hiperfluorescencia tardía suele tener origen

indeterminado. Clínicamente se corresponde con un engrosamiento sólido y poco profundo del EPR (Fig. 4).

Mixtos

Es la combinación de algunos de los anteriores.

Material hiperreflectivo subretinal

Se detecta mediante el OCT y se observa como acumulaciones de material inespecífico relativa-



Figura 2. Desprendimiento seroso del EPR. Lesión de color anaranjada, bordes nítidos y aspecto bastante homogéneo. Suelen permanecer estables a lo largo del tiempo.

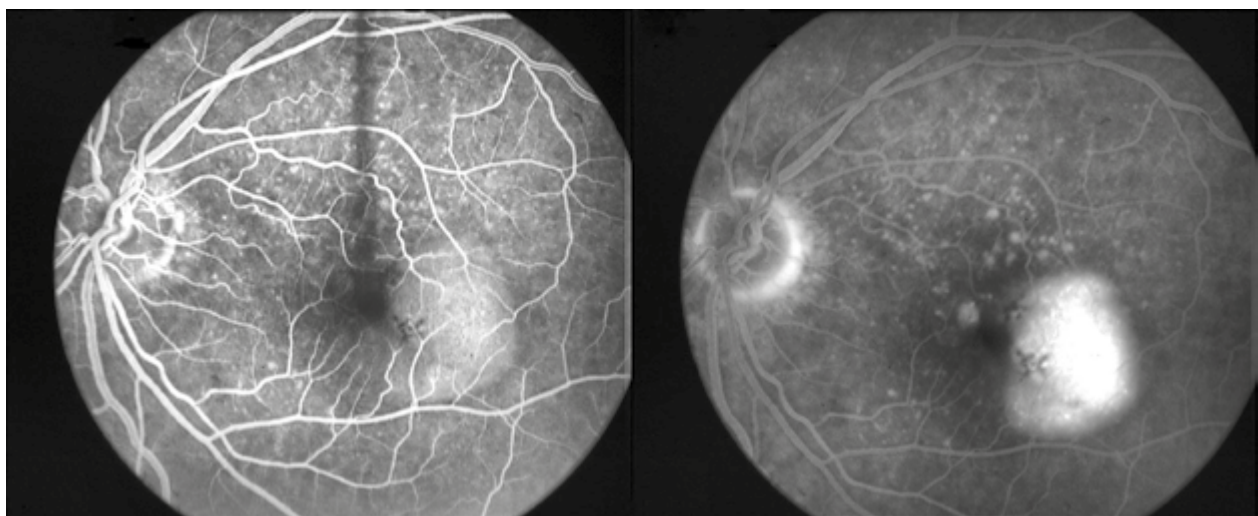


Figura 3. PED fibrovascular estudiado con angiografía con fluoresceína. Muestra lesión que hiperfluoresce desde tiempo temprano aumentando la acumulación de medio de contraste en fases tardías. El borde nasal de la lesión muestra aspecto irregular. Este patrón aumenta la sospecha de membrana neovascular coroidea.

mente uniforme y de alta reflectividad por encima del epitelio pigmentario de la retina². Se sospecha que el material está conformado por varios elementos que incluyen suero, fibrina y células inflamatorias. Su composición varía con el tiempo y la evolución de la enfermedad. Este material no es hiperautofluorescente, a diferencia de la acumulación de material viteliforme que sí lo es. Cuando ese material es indefinido y está localizado en el compartimiento subretinal, se correlaciona con la presencia de exudación de fibrina en la foto color. A medida que el tratamiento avanza el material hiperreflectivo subretinal (MHS) se vuelve más definido y localizado principalmente en el espacio sub EPR. Con el tratamiento el MHS puede resolver, especialmente en los casos en los que es indefinido, pero cuando está bien definido desde el comienzo generalmente deja fibrosis residual debido a que contiene complejos vasculares y elementos fibróticos.

Se observa en ojos con membranas neovasculares recientes y puede persistir durante el tratamiento con antiangiogénicos (anti VEGF). La presencia de MHS se asocia a pobres resultados visuales y mayor cantidad de fibrosis. Su reaparición es signo de exudación recurrente y es un factor de riesgo para la formación de tejido cicatricial, sobre todo cuando el MHS persiste por uno a dos años.

Fluido

La presencia de líquido en paciente con DMAE neovascular es un biomarcador de importancia.

Generalmente está relacionada con la indicación de continuar el tratamiento antiangiogénico. Existen básicamente tres compartimentos donde puede acumularse fluido (Fig. 5)³, como se describe a continuación:

1. Fluido intrarretinal: generalmente forma quistes a diferentes niveles en el interior de la retina. Ha sido asociado a mal pronóstico visual por lo que se aconseja tener baja o nula tolerancia a la presencia de líquido en este compartimento.

2. Fluido subepitelio pigmentario: puede formar parte del DEP seroso o fibrovascular.

3. Fluido subretinal: típicamente se localiza por arriba del EPR y por debajo de los fotorreceptores. Generalmente se lo asocia a membranas neovasculares tipo I. Trabajos recientes consideran que este fluido podría tener cierto efecto protector de la agudeza visual. Por esta razón podría considerarse algún grado de tolerancia a su presencia. Esto último siempre depende del mejor criterio médico.

Tubulaciones retinales externas de la retina

Este biomarcador fue descrito por primera vez en 2009 y representa una vía final de degeneración que no es exclusiva de la DMAE, sino que se puede encontrar en una variedad de enfermedades degenerativas de la retina. Su prevalencia varía entre el 8% al 38%⁵. En cuanto a la DMAE, su presencia se ha asociado más con las MNV clásicas que con las ocultas y los factores de riesgo para su aparición

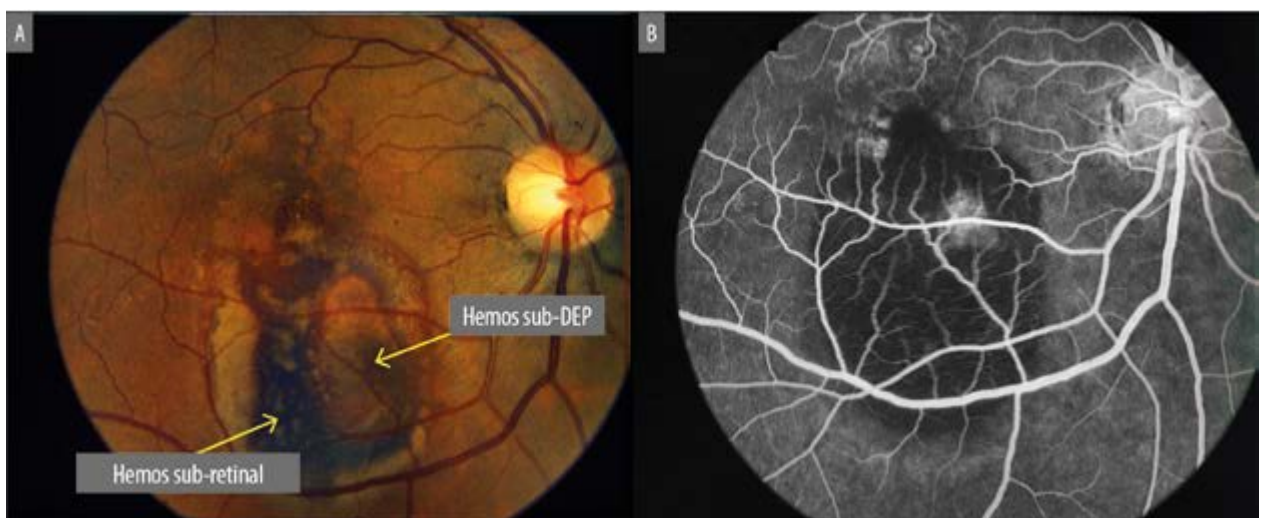


Figura 4. DEP hemorrágico. A) Lesión hemorrágica en la región macular del ojo derecho. Los diferentes colores de la hemorragia obedecen a la localización de la sangre. El componente localizado por debajo del neuroepitelio (subretinal) tiene una coloración roja rutilante. Por otro lado, la sangre alojada por debajo del EPR es más oscura. B) En la angiografía con fluoresceína se determina la presencia de un efecto de "bloqueo" de la fluorescencia de fondo por la hemoglobina.

son: la mala agudeza visual basal, la atrofia geográfica, el tamaño de la MNV y el MHS. Se observan como estructuras redondeadas u ovoides interconectadas que se localizan a nivel de la capa nuclear externa. En la OCT se observan como estructuras hiperreflectivas redondas u ovoides con un lumen hipo o hiperreflectivo, y en el enFace OCT se puede observar la red de formaciones tubulares. Se localizan sobre las cicatrices fibrosas, en sitios donde hubo previamente fluido subretinal o adyacentes a las áreas de atrofia. Es importante reconocerlas pues no denotan actividad sino que corresponden a un reacomodamiento de la capa de fotorreceptores en respuesta a la injuria y su presencia se asocia a mal pronóstico visual debido

a que representan un daño irreversible de los fotorreceptores.

Signo de la cebolla

Descrito inicialmente por Mukkamala y colaboradores en ojos que presentan desprendimientos vascularizados del epitelio pigmentario⁶. Se encuentran entre el EPR y la membrana de Bruch y se observan como bandas hiper reflectivas multilaminares, similares a las múltiples capas de una cebolla. Su prevalencia es del 5% al 7% y se postula que su formación se debería a filtraciones constantes de exudación crónica a través de fenestraciones en las MNV tipo 1. Pang y colabo-

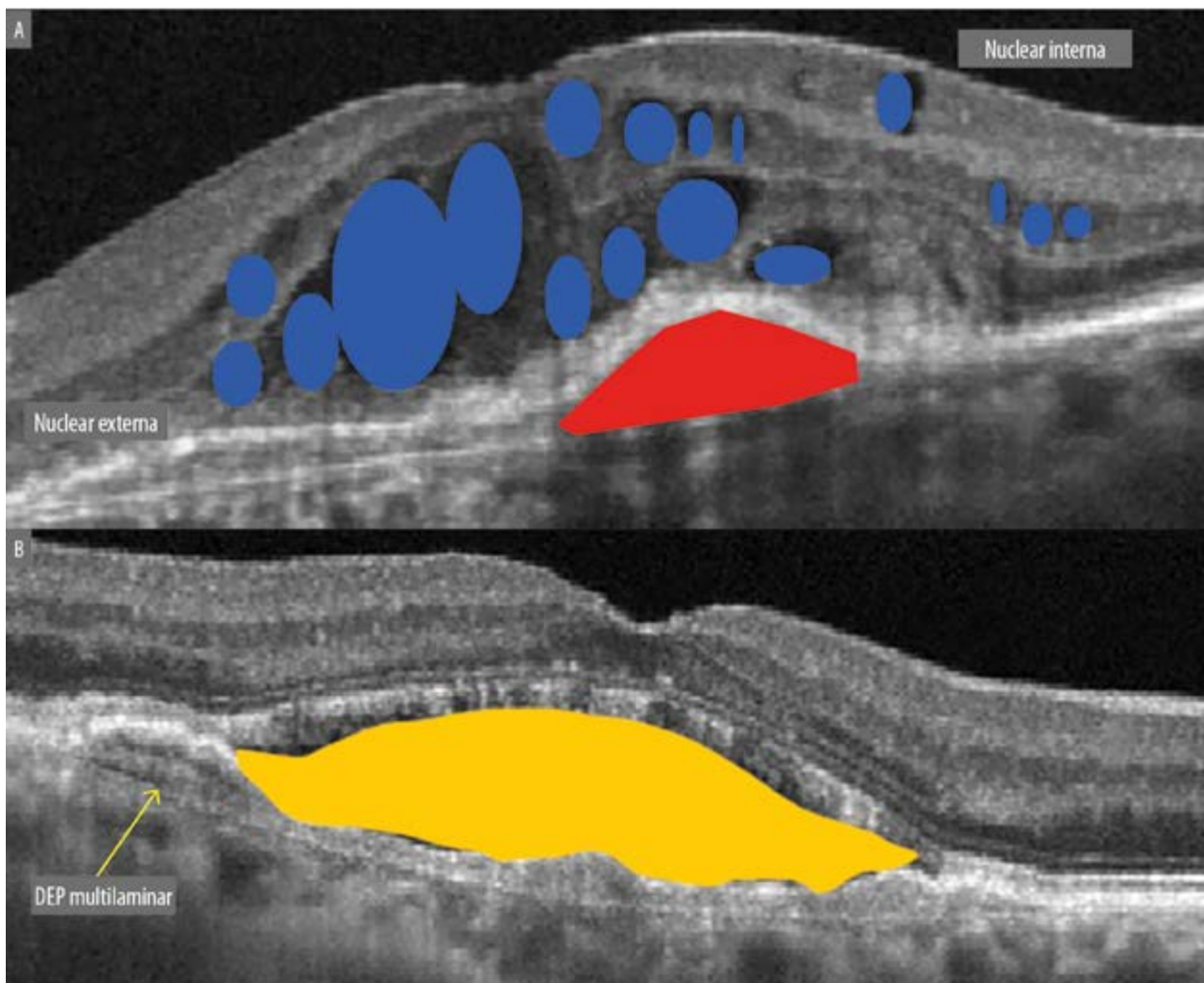


Figura 5. Diferentes compartimentos donde se puede localizar el fluido proveniente de los vasos anormales. A) Compartimento intrarretinal. Se caracteriza por fluido localizado principalmente en las capas nucleares internas y externas de la retina. Compartimento sub-EPR. Por debajo del epitelio pigmentario. Este fluido suele provenir directamente de la membrana coroidea. B) Compartimento subretinal. Este fluido proviene de los vasos que forman la membrana neovascular coroidea. Suele ocasionar una elevación homogénea del neuroepitelio.

radadores analizaron estos depósitos multilaminares y confirmaron histológicamente la presencia de colesterol⁷. Usualmente se extienden a lo largo del desprendimiento del EPR. En la fotografía libre de rojo y en la cercana al infrarrojo se observan como entidades hiperreflectivas. La presencia de estas bandas persiste a pesar del tratamiento con antiangiogénicos.

Hendiduras precoroideas

Se observan en el OCT como espacios hiporreflectivos entre dos líneas hiperreflectivas: el EPR y la membrana de Bruch. Su prevalencia es de 8,1% a 22,3% y su formación depende de las fuerzas contráctiles hidrostáticas que predisponen a su apa-

rición; por un lado, el tratamiento con antiangiogénicos reduce el componente neovascular pero a su vez la contracción del componente fibroso provoca la separación entre el EPR y la membrana de Bruch, produciendo las hendiduras⁸. Su presencia se asocia a mayor riesgo de ruptura del EP y/o hemorragia subretinal.

Pseudoquistes

Se observan como espacios hiporreflectivos que carecen de hiperreflectividad en sus bordes. Se ven frecuentemente a nivel de las capas nucleares internas, pero también pueden encontrarse bajo la membrana limitante interna, en capas externas o interesar a todas las capas de la retina. A diferen-

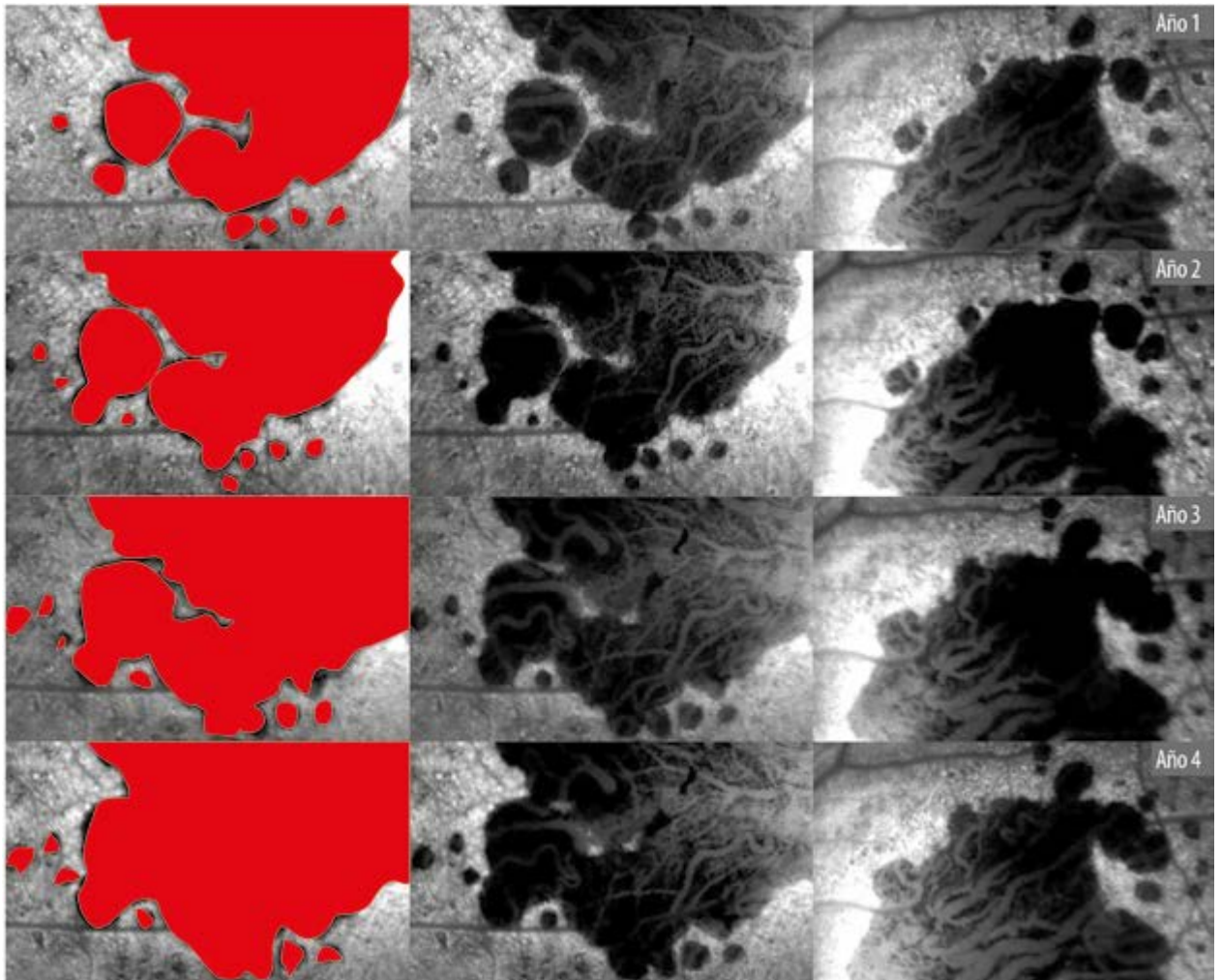


Figura 6. Hiperautofluorescencia macular de paciente con atrofia geográfica con seguimiento de cuatro años. Se observa cómo las lesiones coalescen produciendo un incremento en el área de atrofia con el paso del tiempo.

cia de los verdaderos quistes que se asocian a engrosamiento retinal y/o disrupción focal o irregularidad de la retina externa y el epitelio pigmentario, estos pseudoquistes no presentan engrosamiento retinal asociado y sus bordes son más rectos o tienen al menos un borde cóncavo, mientras que los otros son biconvexos o redondeados. Se postula que podrían estar relacionados con degeneración de las células de Muller y es importante diferenciarlos de los quistes verdaderos debido a que estos pseudoquistes no tienen naturaleza exudativa y no ameritan intervención o tratamiento a diferencia de los primeros.

Existe una variante en donde los pseudoquistes se observan en el espacio subretinal y se denominan pseudoquistes subretinales. Son poco frecuentes de observar y representan una entidad aparte de los pseudoquistes intrarretinales⁹. En la tabla 2 se describen las diferencias con los quistes.

Tabla 2. Características diferenciales entre quistes y pseudoquistes.

Características	Quistes	Pseudoquistes
Engrosamiento retina	Presente	Ausente
Bordes	Biconvexos, redondos	Rectos o cóncavos
Filtración en la RFG	Presente	Ausente

Cavernas coroideas

Son espacios hiporreflectivos a nivel coroideo que se diferencian de los verdaderos vasos debido a que no tienen borde hiperreflectivo por falta de pared vascular y por la hiperreflectividad del lumen, dada por falta de sangre¹⁰. Se observan tanto en el enFace como en el OCT de corte transversal. En la imagen infrarroja se observan hiperreflectivas y tanto la indocianina verde como el OCTA muestran esas zonas como hiporefectivas o carentes de flujo sanguíneo.

Focos hiperreflectivos

Los focos hiperreflectivos intrarretinales son lesiones detectables mediante OCT, que se especula que corresponden a la activación y la migración del epitelio pigmentario y son un factor predisponente para el desarrollo de la atrofia geográfica¹¹. Tienen una prevalencia de aproximadamente el 40% y se suelen encontrar en el vértice de los drusen. Durante el seguimiento tienden a ser más numerosos y a desplazarse hacia las capas más in-

ternas de la retina. El estudio AREDS demostró un riesgo de progresión a la atrofia geográfica cinco veces mayor a lo largo de 5 años en comparación con los controles.

Atrofia geográfica naciente

La atrofia geográfica naciente o inicial se caracteriza por la pérdida de la retina externa sin pérdida de la capa del EP (irora: *incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy*)¹². Las características visibles a la OCT son la retracción de las capas plexiforme externa y nuclear interna (puede haber también rupturas de la MLE y la elipsoides y trazas de hipertransmisión por debajo del EP). La segunda característica es la presencia de una banda hiperreflectiva entre los límites de la capa nuclear externa. El riesgo de progresión a la AG se da en un lapso de aproximadamente 11 meses.

Columnas hiperreflectivas sub EPR

En cuanto a las columnas hiperreflectivas sub EPR, lo que se observa son zonas focales de hipertransmisión por debajo de la línea del EPR. Se especula que se deben a rupturas pequeñas del EPR y se han visto entre 3 y 15 meses previos a la progresión a formas más avanzadas de la enfermedad, especialmente a las formas neovasculares¹³.

Signo de la doble capa

Este signo se caracteriza por la elevación y separación superficial e irregular del epitelio pigmentario de la retina con respecto de la membrana de Bruch, visualizado mediante el OCT¹⁴. En ojos con DMAE no exudativa, este signo sugiere la presencia de membrana neovascular tipo 1 subclínica y son ojos que tienen un riesgo anual mayor de exudación comparado con los que no tienen este signo.

Reflectividad sub drusen

Las variantes en la reflectividad de las estructuras sub drusen son biomarcadores mediante OCT que pueden indicar progresión a la atrofia geográfica en ojos con DMAE intermedia a lo largo de tres años¹⁴. Consisten en cuatro clases de hiperreflectividad:

1. Los de baja reflectividad consisten en un core central de menor reflectividad en relación con el

resto del material drusenoide circundante de menos de 1000 micras de diámetro.

2. Los de alta reflectividad consisten en un core central de mayor reflectividad en relación con el resto del material drusenoide circundante de menos de 1000 micras de diámetro.

3. Residuos cónicos: son drusas de menos de 1000 micras de diámetro de forma cónica que contienen al menos tres “cores” hiperreflectivos en su interior en relación con el material drusenoide circundante.

4. Drusen con reflectividad dividida: consisten en un drusen de menos de 1000 micras de diámetro cuya reflectividad interna está dividida entre dos niveles: alto y bajo.

Es importante destacar que estas subestructuras son variables, no se mantienen en el tiempo y en el seguimiento muchos subtipos evolucionan hacia otros.

Los drusen con reflectividad dividida y los de baja reflectividad usualmente evolucionan hacia alta reflectividad, y estos últimos usualmente se convierten en residuos cónicos. Estos últimos son los que se asocian a una mayor y más rápida progresión a la atrofia.

Biomarcadores de progresión de atrofia geográfica en la autofluorescencia

Atrofia geográfica (AG)

En la atrofia geográfica (producida por la atrofia y posterior desaparición del EPR) se observa una región bien demarcada de hipoautofluorescencia (uni o multilobular) debido precisamente a la ausencia de epitelio pigmentario⁴. Se observan en la FAF como parches o zonas de hFAF rodeadas muchas veces de distintos grados de HFAF circundante, principalmente en las zonas de unión. Esta HFAF indica un aumento en la acumulación de la lipofuscina que resultaría tóxica para el EPR y contribuiría a la progresión de la AG (Fig. 6)⁴.

Los distintos patrones de HFAF se han clasificado y asociado a velocidades de progresión diferentes y fueron clasificados según el FAM Study Group¹⁵ en cinco categorías: ninguna, focal, en banda, parcheada y difusa. Dentro de los subtipos difusos

se encuentran: reticular, ramificado, granular fino, goteado y granular fino con spots periféricos punteados.

El grado de progresión de la atrofia geográfica varía según los diversos fenotipos¹⁶. Los ojos con autofluorescencia en forma de banda (1,81 mm²/año) y difusa (1,71 mm²/año) mostraron un ritmo de progresión mayor que los que no presentaban áreas de AG (media de 0,38 mm²/año). Dentro de los difusos, los que tenían un patrón *trickling* (goteado) presentaban un ritmo de progresión mayor (3,02 mm²/año).

Las drusas asociadas en la región macular son frecuentes y las zonas de AG suelen aumentar de tamaño con la evolución de la enfermedad e incluir islas de atrofia que se encuentran en las cercanías de la lesión principal¹⁶. Sus bordes suelen ser irregulares. En ocasiones la región foveal se respeta hasta etapas tardías. En la FAF suelen mostrar un patrón en “ventana” en el cual la hiperfluorescencia temprana se desvanece en fases tardías. El OCT muestra una discontinuidad de la línea hiperreflectiva que representa al EPR. La retina externa suele tener diferentes formas de atrofia. La coroides también suele estar adelgazada en los casos más típicos.

Resumen de biomarcadores en OCT

A continuación se presentarán conceptos que resumen los aspectos más relevantes comentados previamente, como ser los factores predictivos de evolución (tabla 3) los biomarcadores tomográficos de la DMAE neovascular (tabla 4) y los biomarcadores presentes en el OCTA (tabla 5).

Tabla 3. Factores predictivos de evolución

Mayor riesgo de NVC	Mayor riesgo de AG
Tipos de drusen (DDS)	Atrofia geográfica naciente
Mayor carga de drusen (número/volumen)	Regresión de drusas
Columnas hiperreflectivas sub EPR	Reflectividad subdrusen

Tabla 4. Biomarcadores tomográficos de la DMAE neovascular

Biomarcadores de actividad	Biomarcadores de pronóstico visual	Signos de no exudación
Fluido intrarretinal	Indemnidad de la membrana limitante externa/zona elipsoidal	Cambios degenerativos:
Fluido subretinal	Fluido intrarretinal	Degeneración cistoidea o pseudoquistes
Desprendimiento del EP	Espesor foveal	Tubulaciones externas
Material hiperreflectivo	Espesor coroidal	Signo de la cebolla
Aumento del espesor retinal	DEP/signo de la doble capa	Cambios coroides:
		Hendiduras precoroideas
		Cambios atróficos:
		Cavernas coroides
		Activación del EPR/depositos cristalinos
		Focos hiperreflectivos

El OCT es un estudio complementario cuali y cuantitativo, por lo que se sugiere indicar un OCT en un paciente con DMAE en las siguientes situaciones:

- Hacer diagnóstico inicial de la DMAE
- Clasificación/subtipo
- Detectar biomarcadores
- Control de tratamiento (en caso DMAE neovascular).
- Siempre se recomienda seguir las sugerencias de su médico tratante.

Conceptos en relación a terapéutica y biomarcadores:

- Pseudoquistes en atrofia: no indicada terapia antiangiogénica.
- SRF asociado a drusen: no indicada terapia antiangiogénica.
- Lesión viteliforme adquirida: no indicada terapia antiangiogénica.
- PEVAC: no responde a terapia antiangiogénica.
- Exudativa no neovascular AMD (responde a terapia antiangiogénica).

Biomarcadores en el OCTA

Se esquematizan en la tabla 5.

Tabla 5. Biomarcadores en el OCTA

MNV	Activa	Inactiva
Forma	Bien definida (rueda de encaje, abanico de mar)	Vasos filamentosos largos
Ramificación	Numerosos capilares diminutos	Vasos grandes, escasos y maduros
Anastomosis y loops	Presentes	Ausentes
Morfología de los vasos terminales	Arcadas periféricas	Apariencia de árbol muerto
Halo perilesional hipointenso	Presencia	Ausencia

Detección de membranas neovasculares quiescentes en OCTA

La membrana neovascular quiescente es un tipo de neovascularización que presenta una muy baja incidencia de activación a lo largo del tiempo¹⁷⁻¹⁸. Es aconsejable un seguimiento de estas lesiones y tratarlas solamente si existe exudación intra o subretinal.

Son signos indirectos de la detección de una membrana neovascular quiescente la visualización en el OCT estructural, tanto de un desprendimiento plano del epitelio pigmentario como de un desprendimiento puntiagudo o en pico, cuyo mayor diámetro lineal se incrementa a lo largo del seguimiento¹⁸.

El desprendimiento vascularizado parecería ser un biomarcador predictivo de activación en pacientes con MNV quiescentes¹⁷⁻¹⁸.

Uno de los signos que predeciría la activación es la exudación subretinal en el OCT estructural; sin embargo, esto constituye a su vez un signo típico de una MNV menos agresiva¹⁵. En otro estudio reciente se estudiaron ojos con DMAE con al menos un drusen grande (>125 µm) en un ojo donde el hallazgo en el OCT estructural del SIRE implica que esos ojos tienen un mayor riesgo de tener una MNV quiescente, con lo cual se recomienda un seguimiento frecuente y una vigilancia domiciliar constante por parte de los pacientes¹⁹.

Se definió como SIRE al conjunto de características que permiten diferenciar a los desprendimientos planos del EPR de las elevaciones drusenoides,

dado que los ojos que tienen SIRE conllevan un riesgo elevado de presentar MNV subclínicas. Estas características son:

- El largo mínimo para la elevación de RPE debe ser $> 1000 \mu\text{m}$.
- La altura de la elevación del RPE debe ser inferior a $100 \mu\text{m}$.
- La morfología general de las lesiones es generalmente plana. Esto contrasta con los desprendimientos drusenoides del EPR que tienden a ser más abovedados o redondeados.
- Todas las elevaciones del EPR presentan algún grado de irregularidad en la superficie en lugar de una capa lisa característica de los desprendimientos de drusenoides del EPR.
- El área debajo de la lesión -el espacio sub-EPR- presenta una reflectividad media de contenido no homogéneo.

Papel actual de la retinofluoresceinografía en la DMAE

La RFG tiene una ventaja fundamental con respecto de los otros métodos de imagen, ya que es una herramienta cualitativa y funcional que muestra la localización anatómica y el patrón dinámico del filtrado vascular; pero no es un estudio imprescindible para llegar al diagnóstico inicial²⁰.

Las desventajas son la necesidad de contraste, la posibilidad de reacciones adversas desde leves a severas, la ausencia de resolución en profundidad, la pérdida de definición de detalles con la fuga de contraste y la incapacidad para distinguir entre la vasculatura retinal y la coroidea.

Está indicada cuando el paciente se queja de una nueva metamorfopsia o tiene visión borrosa inexplicable, y/o cuando el examen clínico revela elevación del EPR o de la retina, cuando existe presencia de edema macular, sangre subretinal, exudados o fibrosis subretinal o la OCT muestra evidencia de líquido.

Se sugiere solicitar la angiografía en las siguientes situaciones:

- Detectar la presencia y determinar la extensión, el tipo, el tamaño y la ubicación de la MNV.
- Para detectar MNV persistentes o recurrentes después del tratamiento.
- Para ayudar a determinar la causa de la pérdida visual que no explica el examen clínico.

Cabe destacar que el papel y las indicaciones de la angiografía con fluoresceína evolucionan a medida que se producen avances continuos con el desarrollo del OCT.

Drusen

Duros

En el angiograma aparecen como manchas hiperfluorescentes de pequeño tamaño, de forma redonda, bien contorneadas, evidentes desde la fase inicial de la RFG; su aspecto permanece constante a lo largo de la FA hasta la fase tardía, cuando se desvanecen junto con la fluorescencia coroidea. Representan pequeños “defectos de ventana” del EPR superpuesto, que es delgado y ha perdido su pigmento²¹⁻²².

Blando

En el angiograma las drusas blandas aparecen como lesiones redondeadas hiperfluorescentes, de mayor tamaño que las drusas duras, con un contorno mal definido y tienen tendencia a confluir. En los estadios tempranos presentan menor intensidad con respecto de las drusas duras. En la fase tardía la hiperfluorescencia no se expande más allá de los límites observados en las fases tempranas, pero presentan *pooling*, lo que hace que la hiperfluorescencia permanezca por más tiempo. En el caso de que las drusas sean confluentes se pueden confundir con desprendimiento del EPR y es muy difícil el diagnóstico diferencial entre ambos aspectos (DEP drusenoides)²¹⁻²².

Cuticulares

En el caso de las drusas cuticulares, la retinografía presenta un aspecto característico dado que las lesiones son más visibles con este método de examen y tienen un comportamiento específico y característico²³. Se presentan como múltiples lesiones hiperfluorescentes del tamaño de un alfiler que tienden a desaparecer en las fases tardías. Su aspecto ha sido comparado con “estrellas en el cielo” o “vía láctea”.

Atrofia geográfica

En la angiografía con fluoresceína estas áreas aparecen hiperfluorescentes y se observan los vasos coroideos con bordes bien definidos, dando una imagen similar a la de un mapa geográfico²⁴. El área hiperfluorescente se mantiene del mismo tamaño en todos los tiempos del angiograma sin expansión en las fases tardías.

Con respecto de la MNV, esta es una patología que se presenta en general asociada a otras tales como desprendimiento del epitelio pigmentario,

desprendimiento del neuroepitelio y hemorragias, con lo cual presenta un cuadro angiográfico desafiante para diagnosticarlas es importante mirar el tiempo arterio venoso medio²⁰.

Neovascularización macular tipo 1

Es la anteriormente denominada membrana oculta, que es la que aparece en los tiempos tardíos del angiograma, se caracteriza por²³:

- a. Un desprendimiento fibroso del EP que aparece como una hiperfluorescencia irregular de contorno poco definido y forma redondeada. Se hace más evidente en el angiograma más tardíamente que la membrana clásica y es más intensa en la fase tardía.
- b. Una filtración de origen desconocido que se caracteriza por tener múltiples lesiones hiperfluorescentes que se intensifican en la fase tardía y presentar filtración difusa. Este tipo de membranas está mal contorneado y suelen ser de exudación discreta. La zona de filtración no se puede identificar en las fases iniciales.

Neovascularización macular tipo 2

En la membrana neovascular tipo 2 (anteriormente denominada clásica) la hiperfluorescencia empieza en el tiempo coroideo y continúa aumentando a medida que transcurren los tiempos del angiograma²⁵. Hay que analizar el tiempo arteriovenoso medio en donde se observan las características de la MNV: límite neto, borde irregular, contenido heterogéneo e intensidad alta. La definición es mayor en los períodos precoces donde el borde se ve bien definido; luego, a medida que transcurren los tiempos del angiograma, se va produciendo un llenado progresivo de la misma y en las etapas tardías los bordes de la membrana se desdibujan un poco por el lleno del colorante. Sin embargo, existen hechos que pueden oscurecer los bordes de una membrana neovascular clásica como la sangre, el bloqueo de la fluoresceína dado por hiperplasia del epitelio pigmentario o por tejido fibroso, y los desprendimientos serosos del epitelio pigmentario.

Neovascularización macular tipo 3

Anteriormente denominada proliferación angiomatosa retinal, en el angiograma este tipo de neovascularización imita el aspecto de una MNV oculta, pero con ausencia de desprendimiento del epitelio pigmentario²⁵. Puede aparecer como una pequeña hiperfluorescencia intensa temprana con fuga difusa determinando una hiperfluorescencia difusa

tardía e irregular. Por lo general, la anomalía vascular se sitúa en la punta de un vaso retinal.

Cicatriz disciforme

La cicatriz disciforme se tiñe rápidamente y tiene una intensa hiperfluorescencia que permanece bien contorneada sin la presencia de fugas. El contraste de fluoresceína atraviesa la placenta en la circulación fetal, pero en el feto no han sido documentados efectos perjudiciales.

Indocianina verde

La angiografía con verde de indocianina es una técnica de imagen que utiliza un colorante de cianina soluble en agua cuya fluorescencia se encuentra en el rango del infrarrojo cercano (790-805 nm)²⁶. Tiene un pico de absorción espectral a aproximadamente 800 nm, lo cual permite la visualización de la circulación coroidea²⁶.

Esta técnica de imagen facilita la evaluación de formas específicas de DMAE como por ejemplo:

- DEP
- MNV mal definidas
- MNV ocultas
- MNV tipo 3
- Enfermedad polipoide

No está exenta de complicaciones médicas: desde leves hasta incluso serias con casos de muerte, aunque en relación con la fluoresceína son menos frecuentes, pero se debe tener especial cuidado en pacientes con alergia a los mariscos y al yodo (la ampolla contiene un 5% de esta sustancia)²⁷.

Conceptos y conclusiones

Consideraciones importantes respecto de los estudios complementarios

Se sugiere que cada centro donde se realice la angiografía fluoresceínica cuente con un plan de cuidado de emergencia y un protocolo claro para minimizar los riesgos y manejar las posibles complicaciones.

Muy importante especificar al operador qué es lo que se busca en cada imagen solicitada: cortes, grilla macular, modo video, cortes coroideos (simil EDI), imágenes en blanco y negro o color, fotos periféricas en el caso de la RFG o ICG y demás especificaciones.

¿Cuándo y para qué solicitar estudios complementarios en DMAE?

OCT

- Para hacer el diagnóstico inicial.
- Clasificación/subtipo.
- Detección de biomarcadores.
- Control de tratamiento (en caso de DMAE neovascular).
- Monitoreo y manejo de las MNV.
- Individualizar régimen de tratamiento.

RFG

- Para detectar la presencia y determinar la extensión, el tipo, el tamaño y la ubicación de la MNV.
- Para detectar MNV persistentes o recurrentes después del tratamiento.
- Para ayudar a determinar la causa de la pérdida visual que no explica el examen clínico.

OCT-A

- Diferenciar una MNV activa de una quiescente.
- En casos de MNV tipo 1 y tipo 3.
- Poca utilidad:
 - ante medios no transparentes (ejemplo, gran hemorragia).
 - en presencia de gran DPE.

ICG

- Ante DEP.
- MNV mal definidas.
- MNV tipo 3.
- MNV polipoide/VCP.
- Grandes hemorragias.

FAF

- Para valorar el patrón de AG.
- Para diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la AG.
- Para diagnóstico diferencial con otras patologías.

¿Cuándo solicitamos un OCT y qué características o condiciones mínimas debe tener el estudio?

- Mapa de espesores centrado en la fóvea.
- Una o dos líneas que pase por la fóvea.
- Si la fóvea está deformada tener una referencia de esa línea pasando por el nervio óptico, el polo inferior, para tener una certeza de que el “escaneo” del OCT ha pasado por la fóvea.
- Cortes radiales.
- El informe del estudio puede ser en formato digital o impreso. En el caso de ser impreso se debe

entregar imágenes de cortes suficientes para poner de manifiesto los hallazgos patológicos y las imágenes, preferentemente en blanco y negro.

REFERENCIAS

1. Karampelas M, Malamos P, Petrou P et al. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 739-756. doi:10.1007/s40123-020-00291-5.
2. Leung KFC, Downes SM, Chong V. A retrospective analysis of the effect of subretinal hyper-reflective material and other morphological features of neovascular age-related macular degeneration on visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal aflibercept over one year. *Vision (Basel)* 2018; 2: 5. doi:10.3390/vision20180005.
3. Souied EH, El Ameen A, Semoun O et al. Optical coherence tomography angiography of type 2 neovascularization in age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2016; 56: 52-56. doi:10.1159/000442777.
4. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28: 385-409. doi:10.1097/IAE.0b013e318164a907.
5. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K et al. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding [corrección en *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 856]. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1596-1602. doi:10.1001/archophthalmol.2009.326.
6. Mulkamala SK, Costa RA, Fung A et al. Optical coherence tomographic imaging of sub-retinal pigment epithelium lipid. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1547-1553. doi:10.1001/archophthalmol.2012.2491.
7. Pang CE, Messinger JD, Zanzottera EC et al. The onion sign in neovascular age-related macular degeneration represents cholesterol crystals. *Ophthalmology* 2015; 122: 2316-2326. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.008.
8. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB et al. Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology* 2018; 125: 255-266. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.030.
9. Motevasseli T, Jhingan M, Bartsch DU et al. Progress evaluation in eyes with geographic atrophy and retina pseudocyst. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 596-598. doi:10.1016/j.oret.2020.11.005.
10. Querques G, Costanzo E, Miere A et al. Choroidal caverns: a novel optical coherence tomography finding in geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 2578-2582. doi:10.1167/iovs.16-19083.
11. Alex D, Giridhar A, Gopalakrishnan M et al. Subretinal hyperreflective material morphology in neovascular age-related macular degeneration: a case control study. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 1862-1866. doi:10.4103/ijo.IJO_3156_20.
12. Wu Z, Pfau M, Blodi BA et al. OCT signs of early atrophy in age-related macular degeneration: interreader agreement: Classification of Atrophy Meeting Report 6. *Ophthalmol Retina* 2021; S2468-6530(21)00093-2. doi:10.1016/j.oret.2021.03.008.
13. Jaffe GJ, Chakravarthy U, Freund KB et al. Imaging features associated with progression to geographic atrophy in age-related macular degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 5. *Ophthalmol Retina* 2020; S2468-6530(20)30490-5. doi:10.1016/j.oret.2020.12.009.
14. Li M, Dolz-Marco R, Huisingh C et al. Clinicopathologic correlation of geographic atrophy secondary to age-related

macular degeneration. *Retina* 2019; 39: 802-816. doi:10.1097/IAE.0000000000002461.

15. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 463-472. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.041.
16. Thiele S, Nadal J, Pfau M et al. Prognostic value of intermediate age-related macular degeneration phenotypes for geographic atrophy progression. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 239-245. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316004.
17. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N et al. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2018; 38: 220-230. doi:10.1097/IAE.0000000000001628.
18. Wirth MA, Freiberg F, Pfau M et al. Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: persistence of vascular network in quiescent choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: 428-430. doi:10.1111/aos.13226.
19. Chen L, Messinger JD, Sloan KR et al. Nonexudative macular neovascularization supporting outer retina in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 2020; 127: 931-947. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.040.
20. Labrador-Velandia SC, Sanabria MR. Fluorescein angiography indications: changes after optical coherence tomography and antiangiogenics. *Optom Vis Sci* 2018; 95: 435-442. doi:10.1097/OPX.0000000000001212.

21. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina* 2010; 30: 1441-1454. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ee5ce8.
22. Guigui B, Leveziel N, Martinet V et al. Angiography features of early onset drusen. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 238-244. doi:10.1136/bjo.2009.178400.
23. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R et al. Cuticular drusen: clinical phenotypes and natural history defined using multimodal imaging. *Ophthalmology* 2018; 125: 100-118. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.033.
24. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014; 121: 1079-1091. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.023.
25. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group [corrección: *Ophthalmology* 2020; 127: 1434-1435]. *Ophthalmology* 2020; 127: 616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
26. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ et al. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innov* 2016; 23: 166-175. doi:10.1177/1553350615604053.
27. Meira J, Marques ML, Falcão-Reis F et al. Immediate reactions to fluorescein and indocyanine green in retinal angiography: review of literature and proposal for patient's evaluation. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 171-178. doi:10.2147/OPHT.S234858.

Tratamiento con antioxidantes en DMAE

Autor:

Dr. Daniel Mauricio Martín

Instituto de Ojos y Oídos, Resistencia, Argentina

Como ya ha sido comentado previamente, el aspecto nutricional se considera uno de los factores de riesgo modificables con efectos de protección y que pueden retrasar el desarrollo y la evolución de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), lo cual ha sido evaluado mediante la administración de diferentes vitaminas y micronutrientes, ajustando su combinación y la influencia que tienen los hábitos alimenticios.

A continuación se analizará la evidencia existente más relevante y el potencial efecto sobre esta patología.

Al considerar el mayor nivel de evidencia científica en una revisión sistemática de la base de datos Cochrane que incluyó artículos hasta el 2017, se concluyó que tomar un suplemento multivitamínico antioxidante puede retrasar la progresión de la DMAE¹.

La mayoría de los efectos beneficiosos se verán en los pacientes que tienen una mayor probabilidad de progresión.

Aunque en general se considera que la administración de suplementos vitamínicos es segura, los estudios incluidos en esa revisión no proporcionaron una evidencia científica adecuada en cuanto a la seguridad, ya que en general fueron demasiado pequeños en cuanto a población y extensión en el tiempo.

Es posible que las vitaminas antioxidantes puedan ayudar a proteger la mácula contra el deterioro ocasionado por la DMAE y contra la pérdida de visión. La vitamina C y E, el betacaroteno, la luteína, la zeaxantina y el zinc son ejemplos de vitaminas antioxidantes que se encuentran de manera habitual en los suplementos vitamínicos.

Los investigadores que publicaron en Cochrane sólo examinaron los efectos de los suplementos vitamínicos en pacientes con DMAE. Hay otra re-

visión Cochrane sobre los efectos de estos suplementos en pacientes que no tienen DMAE².

A partir del análisis de estas revisiones sistemáticas se puede concluir que:

Tomar vitaminas antioxidantes más zinc probablemente retarda la progresión a la DMAE tardía y la pérdida de visión (evidencia de certeza moderada). Esto puede dar lugar a una pequeña mejora de la calidad de vida (evidencia de certeza baja).

Tomar luteína sola (o combinada con zeaxantina) puede tener poco o ningún efecto en la progresión hacia la DMAE tardía y la pérdida de visión (evidencia de certeza baja).

Minerales

Al comparar el sulfato de zinc con placebos reportó algunos síntomas gastrointestinales y una incidencia levemente mayor de anemia (13,2% versus 10,2%), aunque el hematocrito era el mismo (AREDS), al igual que algunos problemas genitourinarios sin haber diferencias entre bajas y altas concentraciones en AREDS².

Un estudio genético demostró que en un 15% de la población tiene un marcador que empeoraría la DMAE⁴.

Por otro lado, los betacarotenos están contraindicados para fumadores debido al incremento del riesgo de cáncer de pulmón⁵. El estudio HOPE demostró que las personas con enfermedades vasculares y diabetes a las que se les administraba vitamina E se asociaba con mayor riesgo de falla cardíaca; por lo tanto los betacarotenos y la vitamina E pueden incrementar la mortalidad⁶. La primera fórmula de AREDS se pudo observar que beneficiaba a un solo genotipo y era neutro o desfavorable en otros tres grupos.

Con la vitamina D no se pudo demostrar la severidad de la DMAE asociada a ella, pero sí hay una tendencia en relación a la aparición de la DMAE tardía en personas con valores en suero por debajo de 50 nmol/l (*serum vit D meta analysis*)⁷.

Hábitos alimenticios (dieta)

En una publicación del Rotterdam Study y del Alienor se encontró que las personas con alta adhesión a la dieta mediterránea disminuían en un 41% el riesgo de progresión a un estadio avanzado⁸. Estos descubrimientos apoyan el rol de una dieta rica en nutrientes como frutas, vegetales, legumbres y pescados⁹. Esta dieta es más notable entre las personas de 85 con alto riesgo de desarrollar DMAE, aunque igualmente se debería acompañar con reducciones de carnes rojas, fiambres y alimentos industrializados⁸⁻¹⁰.

En el trabajo publicado por de Koning-Backus y colaboradores se demostró que la ingestión de pescado dos veces a la semana disminuye un 24% el riesgo de desarrollar DMAE¹¹. Si a esto se le agregan porciones de 200 gramos de vegetales y frutas dos veces por día, disminuiría en un 42%. Pero el pescado es un alimento que depende mucho de los hábitos alimenticios de cada país, lo cual es muy variado. La cantidad ingerida es de 5 kg en Argentina, 26 kg en el oeste de Europa y 66 kg en Japón por habitante por año¹².

El estudio australiano de Blue Mountain mostró resultados similares con respecto al pescado. Este alimento es una fuente natural de omega-3 y grasas poliinsaturadas, donde el atún, los calamares y el bacalao son los que poseen más alta concentración¹³. Casi el 20% del peso seco retinal está compuesto por lípidos, en su mayoría son ácidos grasos poliinsaturados que pueden proteger contra la isquemia, ya que la falta de oxígeno es lo que lleva a un daño inflamatorio que contribuye a la DMAE. La ingesta de carnes procesadas y rojas aumenta el riesgo a casi un 40% para desarrollar una DMAE tardía. Esto debe acompañarse de un estilo de vida sano, evitando el tabaquismo y procurando ejercicio regular.

REFERENCIAS

1. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD000254. doi:10.1002/14651858.CD000254.pub4.
2. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD000253. doi:10.1002/14651858.CD000253.pub4.
3. Van Asten F, Chiu CY, Agrón E et al. No CFH or ARMS2 interaction with omega-3 fatty acids, low versus high zinc, or β -carotene versus lutein and zeaxanthin on progression of age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Report No. 18. *Ophthalmology* 2019; 126: 1541-1548. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.004.
4. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the age-related eye disease study. *Ophthalmology* 2015; 122: 162-169. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.049.
5. Middha P, Weinstein SJ, Männistö S et al. β -carotene supplementation and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: the role of tar and nicotine. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1045-1050. doi:10.1093/ntr/nty115.
6. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MI-CRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002; 25: 1919-1927. doi:10.2337/diacare.25.11.1919.
7. Ferreira A, Silva N, Furtado MJ et al. Serum vitamin D and age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 183-197. doi:10.1016/j.survophthal.2020.07.003.
8. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A et al. Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: the EYE-RISK consortium. *Ophthalmology* 2019; 126: 381-390. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.006.
9. Zhu W, Wu Y, Meng YF et al. Fish consumption and age-related macular degeneration incidence: a meta-analysis and systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2016; 8: 743. doi:10.3390/nu8110743.
10. Chong EW, Simpson JA, Robman LD et al. Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 867-876. doi:10.1093/aje/kwn393.
11. De Koning-Backus APM, Buitendijk GHS, Kieft-de Jong JC et al. Intake of vegetables, fruit, and fish is beneficial for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2019; 198: 70-79. doi:10.1016/j.ajo.2018.09.036.
12. Kovalskys I, Rigotti A, Koletzko B et al. Latin American consumption of major food groups: results from the ELANS study. *PLoS One* 2019; 14: e0225101. doi:10.1371/journal.pone.0225101.
13. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 2482-2489. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.002.

Fármacos utilizados para DMAE neovascular Bevacizumab

Autor:

Dr. Juan Manuel Cortalezzi

Médico oftalmólogo de la sección Retina del Hospital de Clínicas y del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina.

Introducción y reseña histórica

El Avastin® es el nombre comercial de un fármaco llamado bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal inicialmente desarrollado, utilizado y aprobado en 2004 por la FDA para el tratamiento de neoformaciones gastrointestinales en forma de droga endovenosa¹⁻⁵. Se observó que en pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento que también tenían maculopatía asociada, ésta mejoraba y se comprobó también que mediante marcación con fluoresceína de las moléculas de bevacizumab éstas permeaban en las lesiones de cuadros exudativos creados por láser en monos⁶. A partir de entonces se fueron realizando diferentes estudios, generando evidencia científica sobre su eficacia y seguridad tanto para el tratamiento de la DMAE como en otras patologías oftalmológicas donde existe neovascularización en su fisiopatología, no sólo en el polo posterior sino también en el segmento anterior⁷⁻¹⁴.

Se describen a continuación los estudios más relevantes en relación con el uso de Avastin® para la DMAE.

Estudio CATT

El primer informe del estudio CATT se publicó en el año 2011¹⁵ en el que se comparaba a las dos drogas disponibles en el mercado en ese momento (Avastin® y Lucentis®) para el tratamiento de los cuadros de maculopatía exudativa DMAE, ya que el Macugen quedó discontinuado en su investigación. Este fue un estudio clínico randomizado, doble ciego y controlado con unos 1.100 pacientes

en 4 ramas comparativas de bevacizumab y ranibizumab en períodos fijos y a demanda con 1, 2 y 5 años de seguimiento¹⁶⁻¹⁷. Dentro de los principales aspectos, en este estudio se evaluaba el criterio de no inferioridad de resultados por parte del Avastin® versus el Lucentis®, tanto en ganancia de agudeza visual, disminución del grupo de pérdidas mayores a 15 letras, efectos adversos y potencial capacidad de secar las lesiones. Los resultados mostraron una ganancia en letras similar para ambos fármacos al año, aunque mayor para el ranibizumab (6,8 letras al año para el ranibizumab). Pero lo más destacable es que se demuestra una efectividad de ambas drogas a lo largo de 5 años. La diferencia es que en el quinto año el ranibizumab generaba mayor porcentaje de secado retinal y un aumento en la incidencia de atrofia retinal macular foveal del ranibizumab de 18,9% versus 14,5% del bevacizumab, posiblemente debido a este efecto de secado, como fue publicado en un nuevo informe del estudio CATT en 2019¹⁸.

Estudio IVAN

Luego apareció el estudio IVAN en Reino Unido, publicando sus resultados en el año 2012, que revalidaban los mismos resultados encontrados en el estudio CATT¹⁹.

Se trató de un estudio randomizado con 610 pacientes y un seguimiento de dos años con inyecciones mensuales de ambas drogas en forma continua o según necesidad a criterio de los tratantes. Ninguno de los pacientes tenía tratamientos previos. Su análisis se basaba en la comparación de no inferioridad respecto de la agudeza visual

con márgenes de 3-5 letras. El mejor método de dinámica de aplicación según sus resultados era el continuo, con ganancias de letras levemente a favor del ranibizumab y en el tema de la atrofia postratamiento no encontraba diferencia. Pero se destaca que al evaluar el aspecto económico se subrayó el menor costo del bevacizumab²⁰.

Estudio LUCAS

En 2015 se publicaron los resultados del estudio LUCAS, donde el bevacizumab se comparaba con el ranibizumab en un formato de administración terapéutica de “tratar y extender”²¹. El período inicial se basaba en inyecciones cada 4 semanas para luego ir las extendiendo dos semanas; si a los controles de la evolución era favorable; es decir que no apareciera líquido o si regresaba el líquido se retrocedían dos semanas. Al cabo del primer año la respuesta en ganancia de visión fue similar (8,2 frente a 7,9 ranibizumab/bevacizumab).

Un aspecto a destacar es que al realizar el tratamiento bajo la modalidad de tratar y extender, la cantidad de dosis en un año disminuía a 8 para el ranibizumab y 8,5 para el bevacizumab, comparada con las 12 dosis realizadas en el estudio CATT. En el resultado visual y de espesor eran similares los valores obtenidos al CATT.

El seguimiento del mismo estudio a los dos años dio que la agudeza visual se modificó muy poco (7,4 para el bevacizumab y 6,6 para el ranibizumab), pero aparecía fluido residual en el OCT con diferencias significativas (45% bevacizumab contra el 28% del ranibizumab).

También llegaron a la conclusión de que los períodos de intervalo entre la aplicación de las drogas no debían ser mayores a las 10 semanas.

Otros estudios

El estudio BRAMD de los Países Bajos, publicado en 2015 con una casuística de 327 pacientes, randomizado, doble ciego, con criterio de no inferioridad de 4 letras, reveló que la diferencia entre ambas drogas era nuevamente no clínicamente significativa y su diferencia era de menos de una letra entre tratamientos (5,1 versus 6,4)²². Quizás el punto a destacar de este trabajo era que sus pacientes tenían un componente: habían tenido tratamientos previos de diferentes ídoles.

El estudio Manta, de Austria, contó con 321 pacientes de 10 centros que fueron randomizados y con tratamiento en la modalidad PRN²³. No tuvieron diferencia significativa en las agudezas visuales al año de tratamiento (4,9 en el grupo de bevacizumab contra 4,1 en el grupo de ranibizumab). La disminución del espesor retinal fue similar, con una media en cantidad de inyecciones de 6,1 para bevacizumab contra 5,8 para ranibizumab.

Hay otros estudios de diseño comparativos y reportes de revisiones sistemáticas que también concluyeron en la no inferioridad del bevacizumab versus el ranibizumab, siempre evaluando parámetros similares de seguridad y de eficacia²⁴⁻²⁶. Resulta interesante la publicación de Pershing y colaboradores, quienes analizaron si se generaron cambios o no en la elección del fármaco de preferencia a utilizar, introduciendo al mercado una nueva opción llamada “aflibercept” de la cual se hablará más adelante²⁷.

Si bien no hay hasta la actualidad estudios comparativos similares a los que se han mencionado anteriormente, es interesante destacar que en reciente metaanálisis publicado no aparecen reales diferencias respecto de la seguridad y la eficacia entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept²⁸, pero el bevacizumab, por ser más económico, parece mantener una ventaja en el balance “costo/efectividad” para el tratamiento de la DMAE²⁹, que deberá confirmarse en futuros estudios. Pero también se debe mencionar que -acorde a lo publicado hasta la actualidad- si bien representa una buena opción desde el punto de vista económico, es un producto que se utiliza de forma *off-label*, lo cual originó debates y controversias constantes en todo el mundo. No obstante, también hay que remarcar que está científicamente aceptado por la comunidad científica global, sobre todo desde un aspecto bioético concerniente a la accesibilidad al tratamiento en poblaciones con menores posibilidades económicas³⁰⁻³³. También existen desarrollos farmacológicos actuales de biosimilares en todo el mundo, incluyendo en la Argentina³⁴⁻³⁸.

Pero biosimilares del bevacizumab no son necesariamente bioequivalentes, por lo cual no se pueden extrapolar los datos sobre seguridad y eficacia que se han mencionado previamente del Avastin® a los nuevos productos, que deberán evaluarse en el tiempo de manera multicéntrica, enmascarada, randomizada y controlada³⁹.

Conclusiones

El bevacizumab es una droga segura, efectiva y probada a nivel mundial para el tratamiento de la DMAE neovascular. Teniendo en cuenta su ventaja económica en el contexto de una enfermedad crónica, evolutiva, y que sin tratamiento indefectiblemente puede avanzar hacia la discapacidad visual, debe seguir teniéndose en cuenta como una buena herramienta terapéutica.

REFERENCIAS

- Chen HX, Gore-Langton RE, Cheson BD. Clinical trials referral resource: current clinical trials of the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 1017, 1020, 1023-1026.
- Salgaller ML. Technology evaluation: bevacizumab, Genentech/Roche. *Curr Opin Mol Ther* 2003; 5: 657-667.
- Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004; 7: 335-345. doi:10.1007/s10456-004-8272-2.
- Kerr DJ. Targeting angiogenesis in cancer: clinical development of bevacizumab. *Nat Clin Pract Oncol* 2004; 1: 39-43. doi:10.1038/ncponc0026.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328-335. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.132.
- Tolentino MJ, Husain D, Theodosiadis P et al. Angiography of fluoresceinated anti-vascular endothelial growth factor antibody and dextrans in experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 78-84. doi:10.1001/archophth.118.1.78
- Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG et al. Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in protocol T. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 93-100. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.030.
- Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT et al. Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2019; 126: 87-95. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.0.
- Ozkiriş A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2009; 23: 616-620. doi:10.1038/eye.2008.40.
- Stahl A, Krohne TU, Eter N et al. Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 278-286. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4838.
- Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018; 22: 61-65.e1. doi:10.1016/j.jaapos.2017.10.006.
- Mahdy RA, Al-Mosallamy SM, Al-Aswad MA et al. Evaluation the adjunctive use of combined bevacizumab and mitomycin to trabeculectomy in management of recurrent pediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2016; 30: 53-58. doi:10.1038/eye.2015.182
- Kasetsuwan N, Chantalarawan K, Reinprayoon U, Uthathammarat L. Efficacy of topical bevacizumab 0.05% eye drops in dry eye disease: a double-masked, randomized trial. *PLoS One* 2020; 15: e0234186. doi:10.1371/journal.pone.0234186.
- Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 381-389. doi:10.1001/archophthol.2009.18
- CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1751-1761. doi:10.1016/j.ophtha.2016.03.045.
- Pershing S, Talwar N, Armenti ST et al. Use of bevacizumab and ranibizumab for wet age-related macular degeneration: influence of CATT results and introduction of aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 385-394. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.011.
- IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial [corrección en *Ophthalmology* 2012; 119:1508 y *Ophthalmology* 2013; 120: 1719]. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399-1411. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015.
- Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA et al. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4: e005094. doi:10.1136/bmjopen-2014-005094
- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-152. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.041.
- Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153052. doi:10.1371/journal.pone.0153052.
- Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266-271. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302391.
- Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 120: 2300-2309. doi:10.1016/j.ophtha.2013.06.020.
- Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016; 123: 51-59. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.018.
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related ma-

- cular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD005139. doi:10.1002/14651858.CD005139.pub3.
27. Pershing S, Talwar N, Armenti ST et al. Use of bevacizumab and ranibizumab for wet age-related macular degeneration: influence of CATT results and introduction of aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 385-394. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.011.
28. Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *J Clin Med* 2020; 9: 1522. doi:10.3390/jcm9051522.
29. Van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration: a cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018; 13: e0197670. doi:10.1371/journal.pone.0197670.
30. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging* 2009; 26: 295-320. doi:10.2165/00002512-200926040-00002.
31. Rohowetz LJ. Off-label use of bevacizumab in the treatment of retinal disease: ethical implications. *J Med Ethics* 2019; 45: 668-672. doi:10.1136/medethics-2018-105286.
32. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 503-511. doi:10.1007/s00417-019-04569-8.
33. Hutton D, Newman-Casey PA, Tavag M et al. Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 931-939. doi:10.1377/hlthaff.2013.0832.
34. Lashay A, Faghihi H, Mirshahi A et al. Safety of intravitreal injection of Stivant, a biosimilar to bevacizumab, in rabbit eyes. *J Ophthalmic Vis Res* 2020; 15: 341-350. doi:10.18502/jovrv15i3.7453.
35. Mirshahi A, Lashay A, Riazi-Esfahani H et al. Intracocular injection of Stivant® (a biosimilar to bevacizumab): a case series. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16: 28-33. doi:10.18502/jovrv16i1.8248.
36. Sharma A, Reddy P, Kuppermann BD et al. Biosimilars in ophthalmology: "Is there a big change on the horizon?" *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2137-2143. doi:10.2147/OPTH.S180393.
37. Sheth JU, Stewart MW, Khatri M et al. Changing trends in the use of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) biosimilars: insights from the Vitreoretinal Society of India Biosimilars of Anti-VEGF Survey. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 352-356. doi:10.4103/ijo.IJO.2703.20.
38. Benisek DA, Manzitti J, Scorsetti D et al. Safety and clinical effectiveness of intravitreal administration of bevacizumab (Lumiere®) in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Exp Ther Med* 2020; 20: 162. doi:10.3892/etm.2020.9291.
39. Sharma A, Kumar N, Parachuri N et al. Biosimilars for retinal diseases: an update. *Am J Ophthalmol* 2021; 224: 36-42. doi:10.1016/j.ajo.2020.11.017.

Fármacos utilizados para DMAE neovasculares: Ranibizumab

Autor:

Dr. Mariano Irós

Instituto de Microcirugía Ocular Córdoba (IMOC), Córdoba, Argentina.

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea todas las formas activas de VEGF-A e impide que éste se una a sus receptores VEGF-R1 y VEGF-R2 ubicados en la membrana celular endotelial. La molécula tiene un peso de 48 kDa y su vida media plasmática es de alrededor de 9 días. En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) expidió la certificación aprobatoria en enero de 2011 bajo el nombre comercial de Lucentis®, mientras que su aprobación por parte de la FDA de los Estados Unidos data de julio de 2006.

La aprobación regulatoria de ranibizumab se obtuvo en función de los resultados de los estudios pivotaes MARINA y ANCHOR que demostraron ganancia visual a 12 meses en los pacientes tratados con un esquema de inyecciones mensuales¹⁻². Ambos estudios se publicaron en la edición de octubre de 2006 del *New England Journal of Medicine*.

Marina

El estudio MARINA comparó ranibizumab con placebo, en un análisis multicéntrico, randomizado y controlado. Se incluyeron pacientes con membranas neovasculares secundarias a degeneración macular asociada con la edad de tipo oculto o mínimamente clásicas, las cuales tenían un pobre resultado con el mejor tratamiento a esa fecha: la terapia fotodinámica con verteporfina (TFD). Los pacientes se dividieron en 3 ramas: placebo, ranibizumab 0.3 y ranibizumab 0.5, y se los inyectó mensualmente durante 24 meses. El resultado

muestra una mejoría visual en ambas ramas de ranibizumab, con una media de 7.2 letras al primer año en la dosificación 0.5 mg, lo que contrasta enormemente con una pérdida de 10.4 letras en la rama placebo al mismo momento de corte. La evaluación a 24 meses muestra similares resultados con una franca diferencia a favor de los tratados con ranibizumab.

Anchor

El estudio ANCHOR fue una investigación multicéntrica, randomizada y a doble ciego, que comparó ranibizumab en régimen de inyecciones mensuales versus terapia fotodinámica con verteporfina (TFD) en pacientes con membranas neovasculares predominantemente clásicas. Este tipo de membranas mostraban en general un mejor resultado que las ocultas o mínimamente clásicas a la TFD.

El diseño incluyó tres ramas: TFD más ranibizumab placebo, TFD placebo más ranibizumab 0.3 mg, y TFD placebo más ranibizumab 0.5 mg. Los resultados a 12 meses mostraron ganancias visuales aun mayores que en el estudio MARINA en los pacientes incluidos en las ramas de tratamiento con ranibizumab.

Los resultados obtenidos en ambos estudios pivotaes mostraron claramente los beneficios de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular; sin embargo, la necesidad de un régimen de inyecciones mensuales ocasionaba una carga muy importante tanto para los pacientes como para el sistema de salud. En función de esta problemáti-

ca comenzaron a investigarse otros esquemas de tratamiento que pudieran tener una buena efectividad pero con un menor número de inyecciones y visitas al especialista. En este sentido, se diseñó el estudio PIER en el cual los pacientes recibieron 3 inyecciones mensuales de ranibizumab (0.3 o 0.5) seguidas de inyecciones fijas cada 3 meses³. La respuesta inicial luego de la fase de carga fue comparable a MARINA o ANCHOR; sin embargo, a los 12 meses de iniciado el tratamiento hubo una pérdida media de agudeza visual de 0.2 letras, vinculada con la menor cantidad de inyecciones luego de la fase de carga.

Otros estudios implementaron regímenes Pro-Re-Nata (PRN) en los cuales la decisión de administrar o no la medicación depende del estado de actividad de la enfermedad a criterio del especialista en visitas regulares de monitoreo. En esas visitas se evalúan cambios en la agudeza visual (AV) en relación con el control anterior y presencia de fluido intra o subretinal a la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Sailor

El estudio SAILOR evaluó la eficacia y la seguridad de ranibizumab bajo el régimen PRN en 4.300 pacientes con degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular⁴. Los pacientes fueron inyectados con 3 dosis de carga continuando con visitas de monitoreo cada 3 meses para evaluar necesidad de reinyección. Si bien los criterios de reinyección fueron disminución de AV y presencia de líquido al OCT, los intervalos de 3 meses entre las visitas permitieron en un gran número de pacientes la reactivación de la enfermedad con el consiguiente deterioro visual. Mostraron una media de mejoría de AV levemente superior a 2 letras en promedio a 12 meses en la rama ranibizumab 0,5 y aún menor en la rama ranibizumab 0,3.

Pronto

En contraste, el estudio PrONTO, que analizó a un acotado grupo de pacientes también en estrategia PRN pero con un régimen de monitoreo mensual y estrictos parámetros de retratamiento, mostró distintos resultados visuales a 12 meses, con ganancias de AV similares a las de los estudios pivotaes⁵. Esta evidencia pareciera indicar que sólo los regímenes PRN en los cuales las visitas de

monitoreo son muy seguidas -de manera de poder reaccionar rápidamente ante una reactivación de la enfermedad- pueden lograr niveles de AV similares a los obtenidos con dosis mensuales.

Si bien los resultados de los estudios clínicos iniciales mostraron una mejoría sustancial en el curso de la enfermedad, éstos contrastan con lo que luego fue reportado en estudios de vida real debido a la dificultad para conseguir una adhesión al tratamiento y un régimen de visitas estricto por parte de los pacientes.

Wave

El estudio prospectivo WAVE enroló 3.470 pacientes que recibieron 3 dosis mensuales de ranibizumab seguidas por un régimen PRN⁶. Tuvo una media de 4.34 inyecciones a lo largo de 12 meses y sólo un tercio de los pacientes recibió inyecciones luego de la fase de carga, lo cual muestra claramente la dificultad en la adhesión al tratamiento. La AV media mejoró luego de las 3 dosis iniciales para caer a los 12 meses a valores similares al inicio. Subjetivamente el 46% de los pacientes se encontraba mejor luego del tercer mes, pero al final del estudio sólo el 29% percibía esa mejoría.

En concordancia con lo anterior, en el estudio AURA⁷, que evaluó en forma retrospectiva 2227 pacientes en 8 países, mostró también una mejoría inicial de AV, en los 6 primeros meses, pero que no pudo ser mantenida en el tiempo, con una media de 5 y 2.2 inyecciones en el primero y segundo año respectivamente. Lo cual muestra claramente también la baja frecuencia de inyecciones que muchas veces se obtiene en un escenario de vida real. Cabe destacar la significativa diferencia en AV a largo plazo entre los pacientes que recibieron inicialmente las 3 dosis mensuales de carga, comparado con los que no la recibieron.

Luminous

El estudio LUMINOUS evaluó prospectivamente más de 30.000 pacientes tratados con ranibizumab en distintas patologías⁸. Se enrolaron 6.241 pacientes en la rama DMAE neovascular y los resultados a 12 meses mostraron una media de 5.1 inyecciones y una mejoría de AV de 3.1 letras promedio, lo cual va en sintonía con los antes mencionados estudios de vida real WAVE y AURA.

Los promedios de mejoría visual y la cantidad de inyecciones a lo largo del primer año, dista mucho de lo reportado en los estudios pivotaes. En coincidencia con el estudio AURA, también los pacientes con las 3 dosis de carga iniciales tuvieron una mejor evolución a 12 meses, y a mayor cantidad de inyecciones, mayor ganancia de AV. Se resalta también la necesidad de disminuir al máximo el lapso de tiempo entre el diagnóstico y la primera inyección, situación que sin duda ejerce un efecto negativo a largo plazo en una patología que muchas veces tiene una rápida evolución del deterioro visual.

A su vez, se evidenció una mejor ganancia de AV media al año en algunos países, probablemente vinculado con la frecuente implementación en los mismos de la estrategia tratar y extender (T&E) por sobre PRN.

Conclusiones

La evidencia avala fuertemente el efecto beneficioso de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular.

Es de gran importancia la realización de una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales, lo cual no solamente mejora los niveles de agudeza visual final sino también disminuye el número de inyecciones necesarias durante el primer año.

Es clave la reducción del tiempo de espera entre el diagnóstico y la primera inyección, el cual se prolonga muchas veces en nuestro medio por la burocracia del sistema sanitario.

El régimen de tratamiento que mejor resultado visual otorga es el de dosis mensuales fijas; sin embargo, en un escenario de vida real es impracticable para la gran mayoría de los pacientes por la carga económica y emocional que implica, y a su vez demanda un gran esfuerzo del sistema de salud.

La alternativa PRN es absolutamente válida si se fija un esquema de visitas y monitoreo frecuente que permita tratar rápidamente las reactivaciones. Una alternativa eficaz y que se acerca bastante a los resultados de los esquemas mensuales fijos es el régimen T&E que implica encontrar una frecuencia de inyecciones individualizada para cada paciente optimizando los recursos económicos y humanos.

REFERENCIAS

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655.
3. Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.004.
4. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.024.
5. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al. 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.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.01.024.
6. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F et al. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study: a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 540-546. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02493.x.
7. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327.
8. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F et al.; all the LUMINOUS study investigators. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina* 2020; 40: 1673-1685. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.

Fármacos utilizados para DMAE neovascular: Aflibercept

Autor:

Prof. Dr. Marcelo Zas

Jefe de la Sección Retina, Cátedra de Oftalmología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA)

Aflibercept está aprobado para el tratamiento de DMAE-neovascular (DMAEn) desde 2011 por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y desde 2013 en la República Argentina. En nuestro país está aprobado también para el tratamiento de edema macular diabético (EMD), oclusión venosa central de la retina (ORVC), oclusión de rama venosa de la retina (ORV) y la membrana neovascular (MNV) miópica.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que comprende porciones de VEGFR-1 humano y dominios extracelulares de VEGFR-2 que se fusionan con la porción Fc de IgG1 humana. Fue diseñado específicamente para la unión de alta afinidad tanto al VEGF como al PGF (acción multitarget). Los datos de estudios independientes sugieren que aflibercept tiene una mayor afinidad de unión al VEGF-A que otros agentes anti-VEGF y sus receptores nativos¹.

Tiene una afinidad de unión al VEGF-A de casi 100 veces superior a la de ranibizumab, resultando en la mayor afinidad de unión a VEGF y la vida media intraocular más larga. Los datos de estudios independientes sugieren que el tiempo medio de supresión del VEGF de aflibercept es aproximadamente el doble que el de ranibizumab. La duración media de la supresión de VEGF-A en humor acuoso fue de 71 ± 18 días para aflibercept, lo que respalda su uso en regímenes con intervalos de tratamiento de más de 8 semanas².

Los estudios VIEW 1 y 2 son las investigaciones pivotales de aflibercept en DMAE³. Son estudios de doble enmascaramiento, multicéntricos, de grupos paralelos que evalúan la no inferioridad de

aflibercept en comparación con ranibizumab en la proporción de pacientes que mantienen la visión (definida como una pérdida de <15 letras del ETDRS desde el inicio) en la semana 52.

En la semana 52, la dosis bimestral de aflibercept proporcionó una eficacia equivalente al ranibizumab mensual. A partir de la semana 52 los pacientes tuvieron monitoreo mensual y solo fueron tratados si cumplían con los criterios de retratamiento previamente especificados; de lo contrario, el tratamiento se aplazó hasta un máximo de 12 semanas. Aflibercept logró ganancias de visión sólidas después de la fase de carga que se mantuvieron hasta el segundo año con un 48% de pacientes que extendieron sus intervalos a 12 semanas.

En la extensión del estudio VIEW se pueden ver que los resultados de ganancias visuales logrados a los 2 años se mantienen a los 4 años con intervalos de hasta 12 semanas⁴. Los estudios ALTAIR y ARIES evaluaron la eficacia de los regímenes de dosis de tratar y extender (T&E) de aflibercept en pacientes sin tratamiento previo con DMAEn o neovascular⁵⁻⁶.

El estudio ALTAIR es aleatorio, abierto y de fase IV que evalúa la eficacia y la seguridad de dosis repetidas de aflibercept intravítreo con intervalos de tratamiento variables en sujetos japoneses con DMAEn. El estudio ALTAIR fue diseñado para evaluar la eficacia de dos regímenes de T&E de aflibercept diferentes en DMAEn.

Las ganancias de visión logradas en el año 1 se mantuvieron hasta la semana 96 con menos de 4 inyecciones en el año 2 en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes recibieron alrededor

de la mitad de la cantidad de inyecciones en el año 2 en comparación con el año 1 con una dosis continua de T&E. En la semana 96 hasta el 60% de los pacientes se mantuvieron en intervalos de 12 semanas o más, y más del 40% de los pacientes se mantuvo en el intervalo máximo de tratamiento de 16 semanas.

El estudio ARIES es aleatorio, abierto, de control activo, en grupo paralelo fase IV/IIIb que evalúa el tratamiento de DMAEn durante 2 años con un régimen de T&E de 2 mg de aflibercept intravítreo. Fue diseñado para evaluar la eficacia del inicio “temprano” frente al “tardío” de T&E con aflibercept en DMAEn durante 2 años. Después de la cuarta inyección en la semana 16, un total de 271 pacientes fueron aleatorizados del mismo modo en uno de los dos grupos: un grupo de T&E de *inicio temprano* y otro creado para recibir T&E en el segundo año, es decir, T&E de *inicio tardío*. Las ganancias rápidas de visión se mantuvieron hasta la semana 104 y fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Con respecto del objetivo principal del estudio ARIES, el T&E de inicio temprano no fue inferior, con una inyección menos al T&E de inicio tardío en el análisis final de la semana 104. Para la semana 104, aproximadamente el 50% de los pacientes en ambos grupos se mantuvieron en intervalos de 12 semanas o más y aproximadamente el 30% de los pacientes en ambos grupos se mantuvo en intervalos de 16 semanas.

En una revisión sistemática, Garweg y colaboradores observaron en 2019 que el 43% de los ojos tratados con aflibercept se mantuvo en intervalos de ≥ 12 semanas al final del segundo año⁷. El 43,0% de los 1.102 ojos se mantuvo en intervalos de inyección ≥ 12 semanas. Esta revisión sistemática analiza la evidencia publicada de ensayos clínicos y la práctica en el mundo real en pacientes con DMAEn tratados con dosis de aflibercept en intervalos prolongados de ≥ 12 semanas, demostrando excelentes ganancias de visión a largo plazo con una reducción notable de la carga del tratamiento en el segundo año. Este artículo de revisión analiza los resultados de cuatro estudios (un ensayo clínico controlado prospectivo y tres estudios retrospectivos). Todos los estudios incluyeron una fase de carga de 3 inyecciones anti-VEGF y un seguimiento mínimo de 2 años. En todos estos estudios, aflibercept logró ganancias medias de AV de 7,1 letras del ETDRS en el primer año y 6,9 letras del ETDRS en el segundo año, con una reducción me-

dia de 2,9 inyecciones de 7,4 en el primer año a 4,5 en el segundo.

Además, la monoterapia con aflibercept logra resultados visuales sólidos en pacientes con subtipos de DMAEn, como la vasculopatía coroidea polipodea (PCV, por sus siglas en inglés).

Las ganancias de visión reportadas en el estudio PLANET son comparables a las observadas en otros estudios de monoterapia proactiva con aflibercept en PCV⁸.

Existe una base de datos de “evidencia en mundo real” (RWE) en crecimiento que contiene actualmente información de alrededor de 25.000 pacientes en aproximadamente 20 países y que proporciona información muy valiosa sobre el uso de aflibercept en la práctica clínica.

Aflibercept ha demostrado la capacidad de mantener ganancias de visión sólidas con intervalos de dosis prolongados (≥ 12 semanas) en la práctica clínica habitual.

Aflibercept tiene un perfil de seguridad bien establecido en todos los estudios clínicos respaldados con datos de estudios de práctica clínica real y se ha usado por más de 9 años en el mundo, tiene más de 5,2 millones de pacientes/año en tratamiento y se han vendido más de 37 millones de viales desde su lanzamiento. Tiene un perfil de seguridad ocular y sistémico bien establecido en ensayos clínicos en múltiples indicaciones y la monitorización de farmacovigilancia en la clínica habitual demuestra que se tolera bien en la práctica clínica.

La tasa de inflamación intraocular en la práctica clínica se ha mantenido en niveles bajos con un 0,012%. La tasa de endoftalmitis se mantuvo en niveles bajos con un 0,007%. La tasa de notificación poscomercialización de vasculitis ocular (retinal) tras la administración es del 0,00003%. Hasta la fecha no hay nuevas preocupaciones de seguridad con respecto del desarrollo de vasculitis retinal y/u oclusión vascular retinal que pueda resultar en una pérdida de visión severa después de la inyección intravítrea de aflibercept⁹⁻¹⁰.

El prospecto actual indica que la dosis recomendada de Eylia® es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 μL ¹¹. El tratamiento con Eylia® se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a 2 meses. En función de los resultados visuales y anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en 2 meses o ampliarse más utilizando una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en in-

crementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. No es necesario realizar una monitoreo entre inyecciones.

Finalmente, de acuerdo con el criterio médico, el programa de visitas de monitoreo puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones. Hasta la actualidad no se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses entre inyecciones.

REFERENCIAS

1. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185. doi:10.1007/s10456-011-9249-6.
2. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 532-536. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.025.
3. Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [corrección publicada en *Ophthalmology* 2013; 120: 209-210]. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
4. Kaiser PK, Singer M, Tolentino M et al. Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: VIEW 1 Extension Study. *Ophthalmol Retina* 2017; 1: 304-313. doi:10.1016/j.oret.2017.01.004.
5. Ohji M, Takahashi K, Okada AA et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2020; 37: 1173-1187. doi:10.1007/s12325-020-01236-x.
6. Mitchell P, Holz FG, Hykin P et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES study. *Retina* 2021 10.1097/IAE.0000000000003128. doi:10.1097/IAE.0000000000003128.
7. Garweg JG. Twelve-week dosing with aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1289-1295. doi:10.2147/OPHT.S185756.
8. Lee WK, Iida T, Ogura Y et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial [corrección en *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 840]. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 786-793. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804.
9. Jain A, Chea S, Matsumiya W et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18: 100687. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100687.
10. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS et al. Comprehensive review of ocular and systemic safety events with intravitreal aflibercept injection in randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1511-1520. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.046 .
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Disposición no. 5.602*. Buenos Aires, 29 mayo 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_5602-17.pdf.

Fármacos utilizados para DMAE neovascular: Brolucizumab

Autor:

Dr. Martín Charles

Codirector de Charles Centro Oftalmológico, Buenos Aires, Argentina

El brolucizumab es una terapia anti-VEGF de última generación para el tratamiento de la DMAE neovascular, que es un innovador fragmento de anticuerpo de cadena simple humanizado (scFc)^{1,2}. Es el primero en su tipo para uso oftálmico, diseñado para lograr una mejor concentración del fármaco con una sola inyección, una rápida penetración en los tejidos y un efecto duradero en general.

Tiene un peso molecular de 26 kDA, lo cual permite inyectar entre un 11.2-13.3 más molécula por inyección que aflibercept, que fue su comparador. La droga fue aprobada por FDA en octubre de 2019¹ y por nuestra entidad regulatoria ANMAT en junio de 2020, y se encuentra comercialmente disponible desde febrero de 2021. Su nombre comercial es VSIQQ® y pertenece al laboratorio Novartis (Basilea, Suiza).

También fue aprobada por distintas entidades regulatorias en todo el mundo, como la Agencia Europea de Medicamentos (febrero de 2020) y agencias similares en el Reino Unido y en Australia, entre otras. Los estudios pivotales llamados Hawk y Harrier (H&H) demostraron la eficacia de la droga, con agudezas visuales no inferiores a aflibercept, con un margen de 4 letras y resultados anatómicos comprobados por OCT donde se evidenció un mayor secado de la retina en todas las visitas, aun inyectando menos³.

Durabilidad

Más de un 50% de los pacientes tratados con brolucizumab lograron mantenerse en tratamiento

con intervalos de cada 12 semanas durante el primer año de tratamiento, y de estos pacientes más del 80% se mantuvo en el mismo intervalo (Q12W) durante el segundo año de tratamiento³.

El comparador fue aflibercept en dosis fijas cada 8 semanas. Si bien los estudios H&H mostraron buena durabilidad de la droga, actualmente está en marcha el estudio "Talon" donde se compara aflibercept versus brolucizumab en modalidad T&E luego de la dosis de carga.

Seguridad

Brolucizumab exhibió un perfil de seguridad general bien tolerado y comparable con los otros anti VEGFs. Los estudios pivotales mostraron los siguientes índices de inflamación intraocular³:

- 4% inflamación
- 3% inflamación más vasculitis
- 2% inflamación más vasculitis más oclusión vascular
- 1% pérdida de 15 letras o más

Brolucizumab presentó igual proporción de pérdida visual que aflibercept. Se evidenció que no todos los pacientes que presentaron un cuadro de inflamación perdieron visión, sino que algunos hasta ganaron AV a pesar de haber cursado un cuadro inflamatorio⁴. Igualmente, acorde a recientes publicaciones, el aspecto de la vasculitis debe ser considerado por el médico tratante y estar expectante para actuar ante su aparición⁴⁻⁸.

Conclusiones

Resultados visuales y anatómicos

Las ganancias de agudezas visuales obtenidas por brolocizumab a la semana 48 se mantuvieron hasta la semana 96. Luego de la dosis de carga, menos pacientes con brolocizumab presentaron actividad de la enfermedad. Los resultados anatómicos evidenciados por OCT fueron superiores también demostrando un rápido “secado” de la retina y logrando un mejor control de líquido a lo largo de los 2 años de tratamiento.

Potencial durabilidad

Quedó demostrado que más de un 50 % de los pacientes logró mantenerse en dosis de cada 12 semanas luego de la dosis de carga. Con el estudio Talon (T&E) se evaluará una mejor durabilidad de la droga.

Seguridad

Brolocizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, aunque requiere atención sobre reacción inflamatoria intraocular.

Potencial de eficacia

Posiblemente se requiera de un menor número de inyecciones para controlar la enfermedad, algo que se deberá confirmar en futuros estudios.

REFERENCIAS

1. Markham A. Brolocizumab: first approval. *Drugs* 2019; 79: 1997-2000. doi:10.1007/s40265-019-01231-9.
2. Nguyen QD, Das A, Do DV et al. Brolocizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 963-976. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031.
3. Dugel PU, Koh A, Ogura Y et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
4. Dugel PU, Singh RP, Koh A et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 89-99. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.028.
5. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology* 2020; 127: 1345-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.017.
6. Bauman CR, Bodaghi B, Singer M et al. Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolocizumab treatment. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 519-527. doi:10.1016/j.oret.2020.09.020.
7. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolocizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 2021; 128: 1050-1059. doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.011.
8. Sharma A, Kumar N, Parachuri N et al. Brolocizumab-related retinal vasculitis: emerging disconnect between clinical trials and real world. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1292-1294. doi:10.1038/s41433-020-01227-w.

Futuras terapias para la DMAE: el faricimab

Autor:

Dr. Patricio Schlottmann

Director del Departamento de Oftalmología, Organización Médica de Investigación, Buenos Aires, Argentina.

El faricimab es el primer anticuerpo monoclonal biespecífico en investigación para uso en oftalmología y cuenta con una molécula que tiene capacidad de bloquear el VEGF A y la angiopoyetina 2 mediante sus dos porciones Fab^{1,2}.

La vía de la angiopoyetina tiene dos mediadores que interactúan con el receptor Tie2 y la angiopoyetina 1 (Ang1) es un agonista del receptor Tie2 que estimula la maduración y la estabilidad vascular³⁻⁴. La angiopoyetina 2 (Ang2) es un potente antagonista que compete con la Ang1, previniendo la activación del receptor Tie2, lo que lleva a la desestabilización vascular. En condiciones de hipoxia, hiperglucemia e inflamación se produce el *switch* angiogénico. Esta activación produce un aumento de la expresión de Ang2 y VEGF A, mientras que los niveles de Ang1 se mantienen estables. Las células endoteliales se activan con los niveles elevados de Ang2 y aumenta la sensibilidad al VEGF. Esto lleva a un aumento de la permeabilidad y neovascularización³⁻⁴. El faricimab inhibe la cascada dependiente del VEGF A como la vía de la angiopoyetina por inhibición de Ang2. Posee además una porción Fc modificada para evitar la salida a circulación sistémica³.

En los estudios de fase 2 Avenue y Stairway, el faricimab en dosis de 6 mg mostró alta eficacia y durabilidad⁵. Actualmente se encuentran en curso los estudios Tenaya y Lucerne, de fase 3. Los resultados primarios del primer año mostraron ganancias visuales no inferiores al aflibercept -el comparador del estudio- con un secado de retina superior (resultados presentados en el congreso ARVO 2021).

El resultado más significativo de los estudios al año se dieron en la alta durabilidad del faricimab, que logró tratar en forma personalizada cada 16

semanas al 45% de los pacientes, cada 12 semanas al 33% y 34% y cada 8 semanas, al 20% y 22%. En resumen, el faricimab en dosis de 6 mg cada 12 semanas o más (77% y 79%) mostró la misma agudeza visual y un mayor secado de la retina que el aflibercept usado cada 8 semanas en pacientes con DMAE neovascular. Asimismo, la seguridad no mostró eventos inflamatorios de importancia.

REFERENCIAS

1. Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V et al. Tie-2/angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 861-869. doi:10.1080/13543784.2019.1667333.
2. Sahni J, Patel SS, Dugel PU et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology* 2019; 126: 1155-1170. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.023.
3. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC et al. The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina* 2021; 41: 1-19. doi:10.1097/IAE.0000000000003003.
4. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP et al. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1305-1316. doi:10.1038/s41433-020-01377-x.
5. Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, Traverso CE. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(3):193-200. doi:10.1080/13543784.2021.1879791.

Otras drogas en estudio para DMAE neovascular

Autor:

Dr. Pedro J. Nuova

Director médico de OCULARYB Oftalmoclínica, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Se describirán a continuación las diferentes drogas que están en estudio para el tratamiento de la DMAE neovascular.

1. Terapia génica en DMAEn

Las terapias génicas consisten en una única inyección intraocular de un virus modificado que se introduce en las células de la retina y contiene un segmento de ADN que codifica un anticuerpo o fragmento de él diseñado. De esta manera inhibe el VEGF con el objetivo de que las células de la retina sintetizen anti-VEGF y los pacientes no tengan que recurrir a sucesivas inyecciones¹⁻². Actualmente hay varios estudios en progreso y se describirán a continuación.

RGX-314

Estudio fase 1/2a de RGX-314

Participaron 42 pacientes en 5 cohortes de dosis crecientes³. Los pacientes elegibles para el estudio fueron tratados previamente con agentes anti-VEGF y mostraron una respuesta. La mayoría requirió inyecciones muy frecuentes para mantener el control de la enfermedad. Tras someterse a la vitrectomía y a la inyección subretinal de RGX-314, los pacientes se sometieron a un seguimiento cada 4 semanas.

Podían recibir una inyección de anti-VEGF a discreción del investigador si presentaban un aumento -nuevo o persistente- de líquido relacionado con la neovascularización coroidea, una pérdida de visión mayor o igual a 5 letras asociada con el líquido o una nueva hemorragia ocular.

El criterio de valoración principal del estudio se centra en la seguridad. Los cambios pigmentarios

de la retina representaron el acontecimiento adverso ocular más común registrado en el estudio (76%). La mayoría (70%) fueron leves y sólo uno fue grave. La carga media de inyecciones anualizadas en la cohorte 3 se redujo en un 68% durante el primer año tras la administración de RGX-314 y en más de un 60% durante el segundo año.

La cohorte 5 tuvo una reducción del 84% en la carga media anualizada de inyecciones de anti-VEGF. Los niveles de proteína RGX-314 medidos en muestras acuosas mostraron una respuesta dependiente de la dosis en las 5 cohortes.

Atmosphere

Este estudio clínico de fase 2b/3 aleatorizado, parcialmente enmascarado y controlado, evaluará la eficacia y seguridad de la terapia génica RGX-314 en participantes con DMAEn²⁻³. El estudio evaluará 2 niveles de dosis de RGX-314 subretinal en relación con ranibizumab. El criterio de valoración principal de este estudio es el cambio medio en la agudeza visual mejor corregida de RGX-314 en relación con ranibizumab.

Aproximadamente 300 participantes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión se inscribirán en uno de los 3 brazos. La fecha de comienzo del estudio fue el 29 de diciembre de 2020, con fecha de finalización primaria estimada para marzo de 2023 y fecha de finalización del estudio en marzo de 2024.

AAVIATE

Es un estudio de fase 2, aleatorizado, de escalada de dosis y controlado con ranibizumab para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terapia génica RGX-314 administrada mediante una o dos inyecciones en el espacio supracoroideo en participantes con DMAEn²⁻³.



Aproximadamente 40 participantes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión se inscribirán en una de las 2 cohortes de dosis y tendrán un grupo control con ranibizumab mensual intravítreo (0,5 mg).

El criterio de valoración principal es el cambio medio en la agudeza visual mejor corregida en la semana 40. El reclutamiento comenzó el 13 de agosto de 2020; se completaron los datos el 15 de febrero de 2021 y la fecha de finalización del estudio se estima para el 15 de febrero de 2022.

ADVM-022

ADVM-022 (AAV.7m8-aflibercept) es un vector de terapia génica de virus adeno asociado de replicación deficiente (AAV.7m8) recombinante que lleva una secuencia codificante para aflibercept (aplicación intravítrea)⁴⁻⁵.

OPTIC

Es un estudio abierto, multicéntrico y de rango de dosis que evalúa 2 niveles de dosis en hasta 30 sujetos (15 por dosis) con DMAEn. El criterio de valoración principal es la seguridad y tolerancia de ADVM-022 hasta 104 semanas después del tratamiento. Es un estudio abierto de fase 1 con fecha de inicio el 14 de noviembre de 2018 y fecha de terminación prevista para el 1º de junio de 2022.

En el grupo con la dosis más alta se han demostrado efectos terapéuticos a largo plazo: un 100% de los pacientes (6/6) no ha necesitado inyecciones de anti-VEGF un año después de la administración de la terapia. El evento adverso más común ha sido la inflamación intraocular de bajo grado sin efectos adversos graves. No ha habido evidencia clínica o a través de la prueba con fluoresceína de vasculitis retinal, retinitis o coroiditis.

Adverum ha planeado lanzar dos estudios de fase III, cada uno de 450 pacientes (PIVOTAL-a y PIVOTAL-b) en el cuarto trimestre de 2021 que comparen el candidato de terapia génica con aflibercept cada 2 meses en pacientes recién diagnosticados de DMAEn.

2. Conjugados de biopolímeros y anticuerpos (ABC)

KSI-301

El fármaco en investigación KSI-301 es un conjugado de biopolímero y anticuerpos anti-VEGF intravítreo (ABC) diseñado para mantener niveles de

fármaco potentes y eficaces en los tejidos oculares durante más tiempo que los agentes existentes⁶. El concepto es maximizar la durabilidad intraocular aprovechando el tamaño y la dosis molar. El peso molecular de KSI-301 es de 950 kDa frente a 48 kDa para ranibizumab y 115 kDa para aflibercept. Esto, combinado con una dosis molar 3,5 veces mayor que aflibercept, conduce a un efecto anti-VEGF intraocular estimado a los tres meses que se ha calculado —según estudios preclínicos— en 1.000 veces mayor que aflibercept.

Estudio de fase 1b

Kodiak Sciences anunció datos de 1 año del estudio de fase 1b en curso de KSI-301⁶. Los últimos resultados informaron eficacia hasta cinco meses después de la última dosis de carga.

Dos tercios de los pacientes en cada cohorte de enfermedad logran un intervalo libre de tratamiento de 6 meses o más en la marca de 1 año. Se administró un promedio de solo 2 retratamientos en los 10 meses posteriores a las tres dosis de carga en pacientes con DMAEn.

El perfil de seguridad de KSI-301 fue excelente, ahora con más de 700 dosis administradas en el estudio de fase 1b.

Estudio de fase 2b/3 (DAZZLE)

Un estudio multicéntrico de fase 2b/3, prospectivo, aleatorizado, de doble enmascaramiento, que evaluará la eficacia, seguridad, durabilidad y farmacocinética de KSI-301 administrado a intervalos de 12, 16 y 20 semanas en comparación con aflibercept una vez cada 8 semanas, en participantes con DMAEn sin tratamiento previo⁶. Los pacientes son aleatorizados 1:1 en dos brazos de tratamiento: KSI-301 5 mg y aflibercept 2 mg. El estudio inscribió a más de 550 pacientes en todo el mundo, se inició en octubre de 2019, completó la inscripción en noviembre de 2020 y los resultados principales se esperan para principios de 2022.

3. Sunitinib

Se trata de un inhibidor de la tirosina quinasa y está autorizado para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer neuroendocrino pancreático⁷. Es un potente inhibidor de la angiogenesis y casi tres veces más efectivo que bevacizumab⁸.

Estudio de fase 1/2a (ADAGIO)

Graybug Vision completó un estudio de fase 1/2a (ADAGIO) de GB-102 en el primer trimestre de 2019 que cumplió con su objetivo principal de seguridad y tolerancia, y proporcionó evidencia de una señal biológica duradera de seis meses o más con una sola inyección ITV en 32 pacientes con DMAEn⁹⁻¹⁰. El ensayo contenía 4 grupos (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg) como cohortes de dosis crecientes y los pacientes fueron seguidos durante 8 meses. No se informaron toxicidades limitantes de la dosis, eventos adversos graves relacionados con el fármaco o casos de inflamación. El 88% de los pacientes se mantuvo con una dosis única de GB-102 a los 3 meses y el 68% se mantuvo con una dosis única de GB-102 a los 6 meses. El 28% de los pacientes presentaba una agregación incompleta de GB-102 y partículas bioabsorbibles que ingresaban a la cámara anterior del ojo. Esto fue autolimitado y reversible sin secuelas a largo plazo.

Estudio de fase 2b/3 (ALTISSIMO)

ALTISSIMO es un estudio controlado y aleatorizado de 3 brazos y de 12 meses de duración que evalúa dos niveles de dosis de GB-102 (1 mg y 2 mg) administrados cada 6 meses en comparación con aflibercept (2 mg) administrado cada 2 meses en pacientes con DMAEn. De los 56 pacientes que se inscribieron en ALTISSIMO, 50 completaron la fase de tratamiento de 12 meses realizada en 33 sitios de estudio en los Estados Unidos¹¹. El análisis del grupo de ALTISSIMO 1 mg muestra que el criterio principal de valoración del tiempo medio hasta la primera terapia de apoyo fue de 5 meses. Además, el 48% de los pacientes no requirió terapia de apoyo durante al menos 6 meses ni el 62% de los pacientes durante al menos 4 meses o más. En general, la dosis de 1 mg funcionó mejor que la de 2 mg y GB-102 1 mg fue bien tolerado. No hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco. Se detectó medicación en la cámara anterior en menos del 10% de las inyecciones de 1 mg de GB-102. No se observó inflamación que amenazara la visión y no se informó un aumento en la presión intraocular. Los pacientes continuarán con visitas mensuales hasta el punto en el que requieran terapia de apoyo adicional hasta un máximo de 6 meses. A la fecha, 22 pacientes han completado con éxito 2 meses o más de este período de extensión de 6 meses sin la necesidad de un tratamiento adicional. Los hallazgos servirán

para planear el diseño del programa de ensayos clínicos de fase 3 de Graybug en DMAEn que se espera que se inicie en la segunda mitad de 2021.

Conclusiones

Hasta la actualidad existen tres grandes frentes terapéuticos en lo referente a nuevos desarrollos farmacológicos. Por un lado, mediante la terapia génica, con el producto RGX-314 (estudio ATMOSPHERE en fase 2b/3 y con el desarrollo AAVIATE en fase 2) y con ADVN-022 (estudio OPTIC, en fase 1). En segundo lugar, está el producto KSI-301: cuyo estudio DAZZLE se encuentra en fase 2b/3. Y finalmente el sunitinib, cuyo estudio "ALTISSIMO" se encuentra en su fase 2b/3 de desarrollo. Estas son nuevas opciones terapéuticas de las que habrá que esperar su evolución y los resultados de sus respectivos ensayos clínicos multicéntricos.

REFERENCIAS

1. Moore NA, Bracha P, Hussain RM *et al.* Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 1235-1244. doi:10.1080/14712598.2017.1356817
2. Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 151-157. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316195
3. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani AM, Chhablani J. Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 250-259. doi:10.1097/APO.0000000000000291
4. Grishanin R, Vuilleminot B, Sharma P *et al.* Preclinical evaluation of ADVN-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration. *Mol Ther* 2019; 27: 118-129. doi:10.1016/j.ymthe.2018.11.003
5. Gelfman CM, Grishanin R, Bender KO *et al.* Comprehensive preclinical assessment of ADVN-022, an intravitreal anti-vegf gene therapy for the treatment of neovascular AMD and diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2021; 37: 181-190. doi:10.1089/jop.2021.0001
6. Hussain RM, Shaikat BA, Ciulla LM *et al.* Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 2653-2665. doi:10.2147/DDDT.S295223
7. Cabebe E, Wakelee H. Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 387-398. doi:10.1358/dot.2006.42.6.985633
8. Manzo A, Montanino A, Carillio G *et al.* Angiogenesis inhibitors in NSCLC. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2021. doi:10.3390/ijms18102021
9. Bhatt P, Narvekar P, Lalani R *et al.* An in vitro assessment of thermo-reversible gel formulation containing sunitinib nanoparticles for neovascular age-related macular degeneration. *AAPS PharmSciTech* 2019; 20: 281. doi:10.1208/s12249-019-1474-0

10. Tsujinaka H, Fu J, Shen J *et al.* Sustained treatment of retinal vascular diseases with self-aggregating sunitinib microparticles. *Nat Commun* 2020; 11: 694. doi:10.1038/s41467-020-14340-x

11. Hutton D. Preliminary topline results from Phase 2b ALTISSIMO trial unveiled. *Ophthalmology Times*, May 2021. Disponible en: <https://www.opthalmologytimes.com/view/preliminary-topline-results-from-phase-2b-altissimo-trial-unveiled>

Dispositivos de liberación prolongada

Autor:

Prof. Dr. Arturo Alezzandrini

Profesor y director de Oftalmos Instituto Oftalmológico, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La DMAE sigue siendo una de las principales causas de pérdida de la visión a pesar del uso generalizado de tratamientos intravítreos eficaces contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹⁻³. Aunque el tratamiento anti-VEGF es eficaz para muchos pacientes²⁻³, existe una necesidad insatisfecha de estrategias de tratamiento de DMAE que aborden las prioridades para los pacientes, los proveedores de atención médica y los cuidadores, incluido la mejora y el mantenimiento de la visión y, al mismo tiempo, la reducción de la frecuencia del tratamiento, el uso de los recursos de la clínica y el impacto económico y social asociado con la prestación de cuidados.

Sistema de liberación continua o prolongada o port delivery system (PDS) con ranibizumab 100 mg/ml

El PDS es un innovador sistema de administración ocular de fármacos de colocación permanente y en investigación. Consiste en un implante colocado quirúrgicamente para la administración continua de una formulación personalizada de ranibizumab en el vítreo⁴. Este implante de PDS con ranibizumab se inserta a través de una esclerectomía (el implante posee un tabique autosellante que permite su relleno). A su vez tiene un depósito para almacenar la formulación de ranibizumab en dosis de 100 mg/ml⁴⁻⁵.

Este sistema ha sido diseñado para reducir la carga de tratamiento a través de la continua administración intravítrea de una formulación especializada de ranibizumab. Después de ser implantado quirúrgicamente, el PDS libera la droga en el vítreo

a través de la difusión pasiva, lo que resulta en la liberación sostenida y continua de ranibizumab durante períodos prolongados de tiempo⁴.

Estudios clínicos

La eficacia y seguridad del PDS se evaluó en estudios de fase 1 (NCT01186432)⁶, fase 2 (NCT02510794)⁷ y fase 3 (NCT03677934)⁸. Todos los pacientes de los estudios habían recibido tratamiento previo con anti-VEGF y se confirmó que respondieron a esta terapia. A continuación, se describirán brevemente los aspectos más relevantes.

Análisis del estudio Ladder de fase 2

El ensayo Ladder de fase 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con tratamiento activo y de rango de dosis diseñado para caracterizar el efecto del tratamiento, la durabilidad y la seguridad del PDS lleno con una de tres formulaciones personalizadas de ranibizumab (10 mg/ml, 40 mg/ml y 100 mg/ml) en comparación con ranibizumab intravítrea mensual de 0,5 mg en pacientes con DMAE que responden al tratamiento anti-VEGF^{4,9}. Los resultados anatómicos y de visión con PDS 100 mg/ml y ranibizumab mensual de 0,5 mg fueron generalmente comparables durante una media de 22 meses en el estudio⁹. Al final del análisis de esa investigación, el tiempo medio hasta el primer recambio de implante en el PDS 100 mg/ml fue de 15,8 meses, y el 80% de los pacientes pasó ≥ 6 meses sin cumplir los criterios de recambio. El procedimiento de inserción del implante de PDS optimizado y el procedimiento de recambio de relleno fueron generalmente bien tolerados⁹. Estos resultados apoyaron la investigación adicional del

PDS con ranibizumab 100 mg/ml con recambio fijo de relleno cada 24 semanas (Q24W) en Archway⁸.

Análisis del ensayo Archway de fase 3

En el ensayo Archway de fase 3 se utilizó un comparador activo multicéntrico, aleatorizado, abierto, diseñado para evaluar la no inferioridad y la equivalencia en la eficacia (medida por el cambio desde el inicio en la mejor agudeza visual corregida [MAVC] promedio de las semanas 36 y 40) del PDS con ranibizumab 100 mg/ml con recambio fijo Q24W versus ranibizumab intravítreo 0,5 mg cada 4 semanas (Q4W; ranibizumab mensual) en pacientes con DMAE⁹.

Si bien sus resultados aún no han sido publicados, a continuación se presentarán datos que surgen de los informes recientemente presentados en congresos internacionales¹⁰⁻¹² donde el PDS demostró resultados de visión *no inferiores y equivalentes* en comparación con las inyecciones mensuales de ranibizumab.

Los pacientes toleraron bien el procedimiento de inserción de implantes PDS y el procedimiento de cambio de llenado y en general el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable.

Los datos demográficos y las características oculares basales estuvieron bien equilibrados entre los brazos de tratamiento. Los pacientes fueron tratados previamente (media de 5,0 inyecciones previas de anti-VEGF de cualquier agente) con buena visión al inicio del estudio (equivalente de Snellen aproximado, 20/32).

Archway cumplió con su criterio de valoración principal. El PDS fue *no inferior* y resultó *equivalente* a ranibizumab intravítreo mensual, según lo medido por el cambio desde el inicio en la MAVC en el promedio de las semanas 36 y 40. La diferencia en las medias ajustadas entre los brazos de tratamiento fue de -0,3 letras (IC del 95%, -1,7, 1,1). El PDS controló el grosor de la retina hasta la semana 40 de manera similar al ranibizumab mensual.

El 98,4% de los pacientes con PDS evaluados para tratamiento suplementario no recibió tratamiento suplementario con ranibizumab durante el primer intervalo de 6 meses de recambio de medicación. Hasta la semana 40, los pacientes del grupo de PDS recibieron 5 veces menos de número total de tratamientos con ranibizumab (inserción de implantes/llenado inicial, recambio e inyecciones suplementarias) que los pacientes del grupo de ranibizumab intravítreo de 0,5 mg mensuales (2,0 frente a 10,7 inyecciones).

En general, el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable, los pacientes toleraron bien el procedimiento de inserción de implantes PDS y el procedimiento de cambio de llenado. Los resultados de seguridad sistémica fueron comparables entre las ramas de tratamiento.

Los datos presentados -septiembre de 2020- mostraron los resultados extendidos a través de ≥ 48 semanas de seguimiento, cubriendo 2 intervalos completos de recambio para pacientes en la rama de PDS¹⁰. El PDS fue no inferior al ranibizumab intravítreo mensual según lo medido por el cambio en la puntuación media de la MAVC desde el valor inicial promediado durante las semanas 44 y 48, lo cual fue consistente con el análisis primario. La diferencia en las medias ajustadas entre los brazos de tratamiento fue de -0,2 (IC del 95%, -1,8, +1,3) letras (equivalencia no probada). El cambio medio ajustado del grosor del punto central con respecto de los resultados de la línea de base fue consistente con el análisis primario hasta la semana 48. El 94,6% de los pacientes con PDS evaluados para tratamiento complementario no recibió tratamiento complementario con ranibizumab durante el segundo intervalo de recambio.

Durante la duración media del tratamiento de 78 semanas, los pacientes del grupo de PDS recibieron -5 veces menos tratamiento con ranibizumab (llenado inicial, recambio e inyecciones suplementarias) que los pacientes del grupo de ranibizumab intravítreo mensual (3,9 frente a 19,5 tratamientos, respectivamente). En general, el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable. Los procedimientos de inserción de implantes de PDS y de recambio de relleno fueron generalmente bien tolerados y el perfil de seguridad ocular de PDS no se modificó con respecto del análisis primario, con un promedio de 38 semanas adicionales de seguimiento por paciente. Los hallazgos de seguridad sistémica fueron comparables entre las ramas. Además, en una reciente publicación se ha confirmado su biocompatibilidad y nula toxicidad sistémica y ocular¹³.

Conclusiones

Esta nueva forma de administrar ranibizumab parece ser muy prometedora por sus ventajas, ya que está demostrando su “no inferioridad” respecto de las actuales alternativas. Habrá que considerar a futuro en estudios comparativos, randomizados y con mayor número de pacientes los resultados anatómicos y funcionales a largo plazo

de este novedoso sistema de administración medicamentosa.

REFERENCIAS

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern® [corrección en *Ophthalmology* 2020; 127: 1279]. *Ophthalmology* 2020; 127: P1-P65. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.024.
3. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS et al. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(2-a Suppl): S3-S15. doi:10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3.
4. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology* 2019; 126: 1141-1154. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.036.
5. Sharma A, Kumar N, Parachuri N et al. Ranibizumab port delivery system (RPDS): realising long awaited dream of prolonged VEGF suppression. *Eye (Lond)* 2020; 34: 422-423. doi:10.1038/s41433-019-0479-y.
6. ClinicalTrials.gov. Preliminary safety and efficacy of the pds-1.0 in patients with neovascular age related macular degeneration (AMD). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186432> (Consulta: sep. 2021).
7. ClinicalTrials.gov. Study of the efficacy and safety of the ranibizumab port delivery system for sustained delivery of ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration (LADDER). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510794> . (Consulta: sep. 2021).
8. ClinicalTrials.gov. A phase III study to evaluate the port delivery system implant with ranibizumab compared with monthly ranibizumab injections in participants with wet age-related macular degeneration (Archway). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677934> (Consulta: sep. 2021).
9. Khanani AM, Callanan D, Dreyer R et al. End-of-study results for the Ladder phase 2 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2020; S2468-6530(20)30447-4. doi:10.1016/j.oret.2020.11.004.
10. Campochiaro PA. Primary analysis results of the phase 3 archway trial of the port delivery system with ranibizumab for patients with neovascular AMD. Presented at: American Society of Retinal Specialists Annual Meeting, 2020, virtual.
11. Pieramici DJ. Pharmacokinetic profile of the port delivery system with ranibizumab (PDS) in the phase 3 Archway trial. Presented at: Annual Macula Society Meeting; 2021, virtual.
12. Campochiaro PA, Shamika Gune S, Maia M et al. Pharmacokinetic profile of the port delivery system with ranibizumab (PDS) in the phase 3 Archway trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 350.
13. Bantseev V, Horvath J, Barteselli G et al. Nonclinical toxicology and biocompatibility program supporting clinical development and registration of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Toxicol Pathol* 2021; 49: 663-672. doi:10.1177/0192623320968079.

Esquemas terapéuticos disponibles actualmente

Autor:

Dr. Pablo Franco

Jefe de la Sección de Uveítis del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina

Regímenes de tratamiento de la DMAE neovascular

Los estudios pivotaes MARINA¹ y ANCHOR² para el ranibizumab y VIEW1 y VIEW2³ para el aflibercept demostraron la eficacia y seguridad de ambas drogas para el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular (DMAEn). El intervalo de aplicación en ambos estudios era fijo cada 4 semanas para el ranibizumab y cada 8 semanas para el aflibercept luego de las primeras 3 dosis mensuales (dosis de carga).

Estos regímenes de tratamiento resultan una gran carga para los pacientes y los sistemas de salud por lo que se exploraron diferentes estrategias para disminuir la cantidad de inyecciones y visitas a los centros de salud. Recientemente se aprobó el brolucizumab para el tratamiento de la DMAEn con un intervalo fijo de 12 semanas luego de las primeras 3 dosis con los estudios HAWK y HARRIER⁴. Este esquema de tratamiento reduce significativamente el número de visitas e inyecciones. Sin embargo, la experiencia en vida real aún es muy escasa debido a su reciente lanzamiento.

Si bien no tiene aprobación en la mayoría de las agencias regulatorias del mundo, Avastin® se utiliza de forma *off-label* (fuera de prospecto) en todo el mundo para el tratamiento de esta patología. Los estudios de nivel medio de evidencia han demostrado su “no inferioridad” en el tratamiento de la DMAEn comparado con ranibizumab, como el estudio CATT⁵. Otro estudio muy similar, el IVAN⁶, no logró demostrar la no inferioridad del bevacizumab versus ranibizumab; sin embargo, los autores concluyen que su diferencia no es clínicamente relevante.

Los estudios con fines registrales para el ranibizumab, aflibercept y brolucizumab utilizaron regímenes fijos de tratamiento y es así como las distintas agencias gubernamentales responsables de los medicamentos en su región o país los aprobaron. Por esto las distintas estrategias tendientes a disminuir la carga del tratamiento se comparan con este estándar. Dicho de otro modo, los estudios que intentan aumentar los intervalos entre inyecciones deben comparar sus resultados con los esquemas fijos que ya han demostrado su eficacia y seguridad.

A continuación, se describirán los distintos regímenes de tratamiento que fueron investigados en los últimos años.

Régimen PRN (pro re nata, según necesidad)

El estudio PRONTO⁷ (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular Ranibizumab), prospectivo, monocéntrico a 2 años, realizado en 40 pacientes, demostró que se podía guiar el tratamiento mediante la agudeza visual y el OCT. Los participantes lograron mantener buenas agudezas visuales, aunque no fueron tratados de manera fija. Si bien este estudio es de bajo nivel de evidencia, fue importante para seguir explorando esta estrategia. Los estudios CATT, IVAN, SUSTAIN y HARBOR mostraron agudezas visuales no inferiores al tratamiento fijo a los 12 y 24 meses con ranibizumab realizando un menor número de inyecciones^{5-6, 8-9}. Estos resultados reforzaron la idea del tratamiento monitoreado por signos de actividad de la enfermedad y la personalización

del esquema de tratamiento. Si bien el régimen PRN disminuía la cantidad de inyecciones, requería de visitas muy frecuentes; esto redundaba en una falta de adherencia al tratamiento y por consiguiente una gran pérdida de efectividad¹⁰⁻¹¹. Por otra parte, la aplicación de la medicación está supeditada a la presencia de fluido en la retina y múltiples estudios demostraron que esa acumulación sería responsable -entre otras causas- del deterioro progresivo de la agudeza visual¹². Sería más adecuado un esquema de tratamiento que reduzca la cantidad de inyecciones, el número de visitas y que no tolere la acumulación de fluido.

Régimen *Treat and extend* (Tratar y extender)

Con este esquema de tratamiento se evalúa en cada visita la actividad de la membrana neovascular y se trata al paciente. Si no presenta actividad, se puede aumentar el intervalo hasta la próxima visita, si se considera que la enfermedad está activa se acortará el tiempo a la próxima cita. Los intervalos entre los encuentros se aumentan o disminuyen cada 2 semanas en la mayoría de los casos y actualmente se considera segura la extensión hasta las 12 semanas.

Los estudios LUCAS, TREX-AMD, TREND han demostrado que este esquema es no inferior al trata-

miento fijo y reduce la cantidad de inyecciones y visitas al centro médico¹³⁻¹⁵.

Debido a estos resultados es lógico que progresivamente sea el esquema que más se utilice en el mundo para el tratamiento de esta patología. En la encuesta de preferencias de la Sociedad Estadounidense de Especialistas en Retina del 2019, en la que respondieron más de 1000 retinólogos de 60 países, el 98% realiza tratamiento personalizado guiado por OCT. El esquema “tratar y extender” resultó ser el más utilizado¹⁶.

Conceptos finales

En las Fig. 1 y 2 se esquematizan los regímenes de tratamiento fijo y los variables o personalizados. En la Fig. 3 se expresan afirmaciones en relación con los esquemas terapéuticos en la actualidad. En la tabla 1 se describen los estudios que evaluaron diferentes regímenes terapéuticos para la DMAE donde se detallan: el fármaco utilizado, la cantidad media de inyecciones aplicadas y los cambios obtenidos en la visión.

Tabla 1. Diferentes regímenes de tratamiento para la DMAE.

ESTUDIO	DROGA	RÉGIMEN	#INY	CAMBIO AV LETRAS AL AÑO
ANCHOR	Ranibizumab	4 semanas	11.2	11.3
MARINA	ranibizumab	4 semanas	12.3	7.2
VIEW1	ranibizumab	4 semanas	12.3	8.1
VIEW1	aflibercept	4 semanas	12.3	10.9
VIEW1	aflibercept	8 semanas	7.5	7.9
VIEW2	ranibizumab	4 semanas	12.3	9.4
VIEW2	aflibercept	4 semanas	12.3	7.6
VIEW2	aflibercept	8 semanas	7.5	8.9
ARBOR	ranibizumab	4 semanas	11.3	10.1
CATT	ranibizumab	4 semanas	11.7	8.5
CATT	bevacizumab	4 semanas	11.9	8.0
IVAN	bevacizumab	4 semanas	12.0	6.8
HAWK	brolocizumab (3 mg)	12/8 semanas	6.7	6.1
HAWK	brolocizumab (6 mg)	12/8 semanas	6.6	6.6
HAWK	aflibercept	8 semanas	8.0	6.8
HARRIER	brolocizumab (6 mg)	12/8 semanas	6.7	6.9
HARRIER	aflibercept	8 semanas	8.0	7.6
PRONTO	ranibizumab	PRN	5.3	9.6

ESTUDIO	DROGA	RÉGIMEN	#INY	CAMBIO AV LETRAS AL AÑO
SUSTAIN	ranibizumab	PRN	5.6	3.6
ARBOR	ranibizumab	PRN	7.7	8.2
CATT	ranibizumab	PRN	6.9	6.8
CATT	aflibercept	PRN	7.7	5.9
LUCAS	ranibizumab	T&E	8.0	8.2
LUCAS	aflibercept	T&E	8.9	7.9
TREX-AMD	ranibizumab	T&E	10.1	10.5

Conclusión

Así como se investiga sobre nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la DMAE también se analizan diferentes regímenes terapéuticos que buscan ser más efectivos para atenuar e incluso mejorar la capacidad visual de los pacientes. Hay variables no expresadas en estos estudios que están en relación con los particulares aspectos demográficos de la población a tratar y que en la

Argentina pueden ser muy complejos. Aspectos relacionados a los sistemas de salud de cada región, la cobertura económica, tiempos burocráticos de gestión en las auditorías de obras sociales para aprobar tratamientos, distancias y condiciones geográficas muy heterogéneas que en algunos casos dificultan el acceso a la consulta, sólo por nombrar las más relevantes. Son variables de la realidad de nuestro país que igualmente no debe-

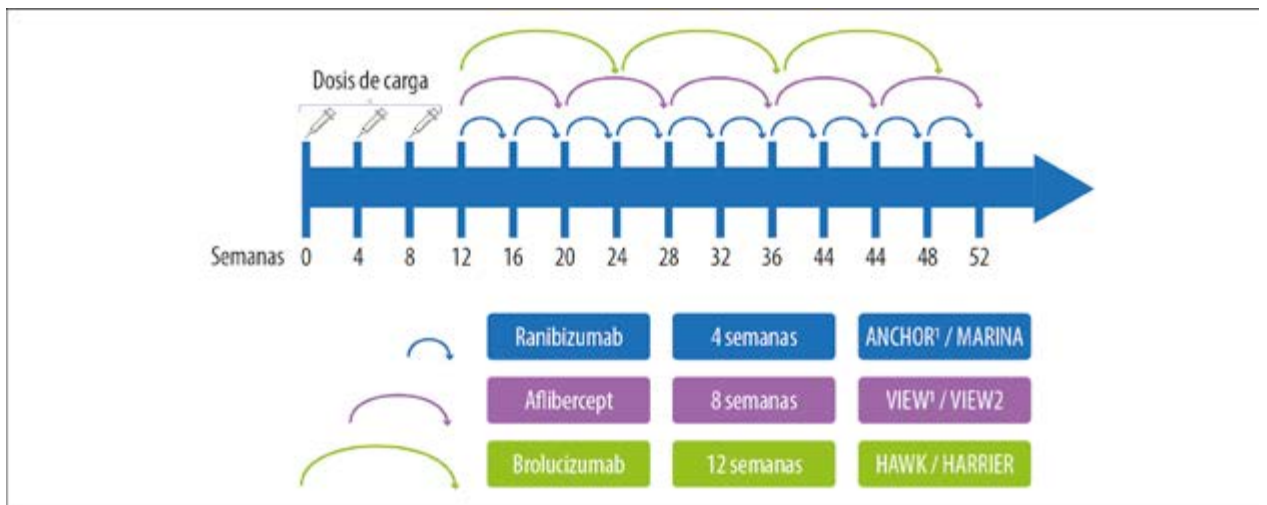


Figura 1: Esquema fijo

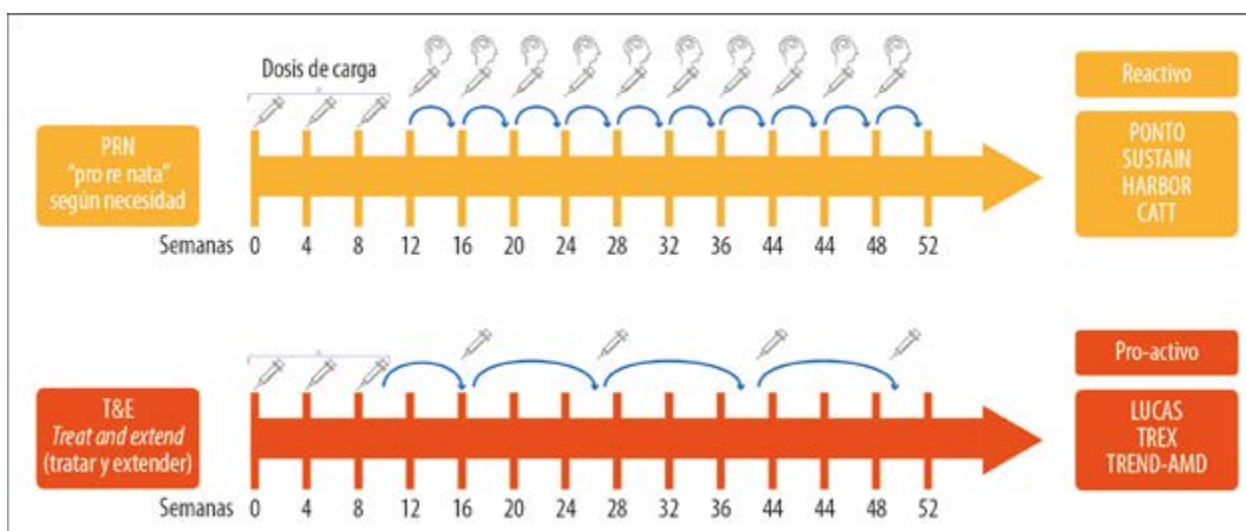


Figura 2: Esquemas variables/personalizados

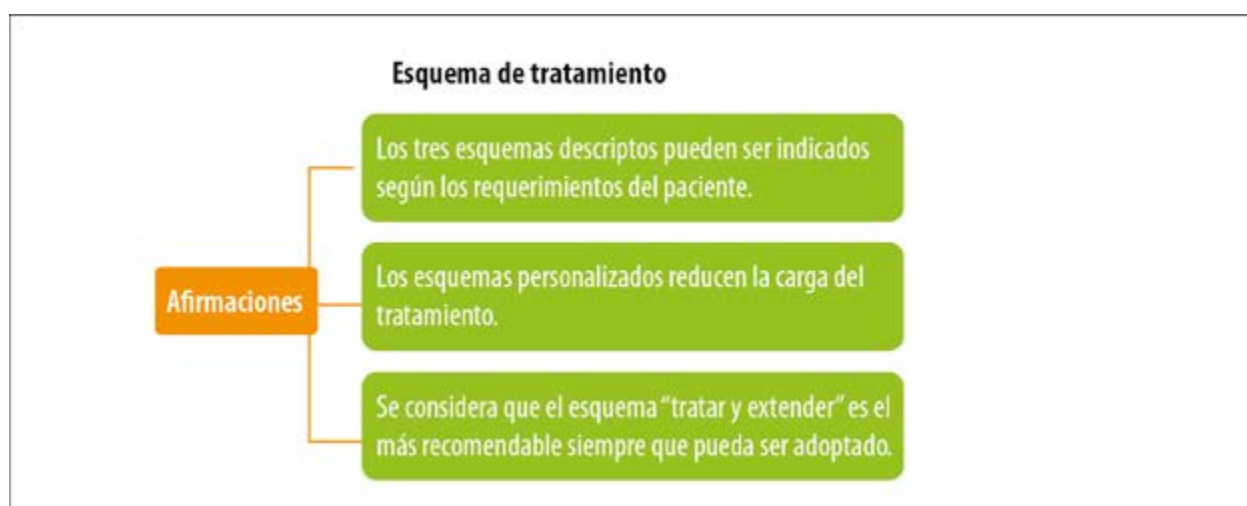


Figura 3: Esquemas de tratamiento.

rían restringir la posibilidad para que un paciente acceda a la mejor opción terapéutica para su caso.

REFERENCIAS

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655.
- Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [corrección en *Ophthalmology* 2013; 120: 209-210]. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
- Dugel PU, Koh A, Ogura Y et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673.

6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess* 2015; 19: 1-298. doi:10.3310/hta19780.

7. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-583. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.028.

8. Holz FG, Amoaku W, Donate J et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-671. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.019.

9. Busbee BG, Ho AC, Brown DM et al. 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: 1046-1056. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.014.

10. Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients: a real-world analysis of 49,485 eyes. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 19-30. doi:10.1016/j.oret.2019.05.017.

11. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor

therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327.

12. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 2-13. doi:10.1136/bjo.2009.159160.

13. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-152. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.041.

14. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015; 122: 2514-2522. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.009.

15. Silva R, Berta A, Larsen M et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology* 2018; 125: 57-65. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.014.

16. Sing RP. *ASRS global trends in retina 2019* [en línea]. Chicago: American Society of Retina Specialists, 2019. Disponible en: <https://www.asrs.org/content/documents/2019-global-trends-survey-for-website.pdf> (consulta: sep. 2021).

Drogas en estudio para la degeneración macular asociada con la edad no neovascular

Autor:

Dr. Andrés F. Lasave

Departamento de Retina y Vítreo, Clínica Privada de Ojos, Mar del Plata, Argentina.

Introducción

A pesar de las mejoras significativas en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular en los últimos años, no existe aún tratamiento aprobado para la DMAE no exudativa o atrofia geográfica (AG). Debido a la falta de un buen modelo experimental y al desconocimiento de la etiología exacta de la AG, los estudios de investigación han abarcado sin éxito en los últimos años una gran variedad de estrategias de tratamiento para pacientes con DMAE no exudativa.

Actualmente el foco de atención en investigación se ha centrado sobre el daño fisiopatológico que genera la atrofia geográfica, ya que su desarrollo o progresión es una causa común de pérdida visual irreversible tanto en pacientes con DMAE no exudativa como en aquellos con DMAE neovascular. A la fecha de esta revisión hay 149 ensayos clínicos sobre DMAE no exudativa, AG o DMAE seca registrados en el sitio web *Clinicaltrials.gov*. De ellos, 28 estudios en diferentes fases se encuentran reclutando activamente pacientes. En dos de estos ensayos clínicos el reclutamiento es para darle inicio a la etapa clínica de fase 3 luego de haber observado resultados prometedores en la fase preclínica.

Por otro lado, hay dos estudios más en fase 3 que se encuentran en pleno desarrollo y a la espera de resultados. Tres de estos cuatro estudios en fase

3 corresponden al uso de drogas inhibidoras del complemento C3-C5, lo que determina a esta línea de investigación como una de las terapias más desarrolladas y prometedoras para el tratamiento de la AG.

Si bien es larga la lista de terapias potenciales, en este resumen de actualización se describirán sólo aquellas que están más cerca de comercializarse.

Inhibidores de la integrina

Risuteganib

El risuteganib (Luminate®, Allegro Ophthalmics) es un péptido sintético que puede unirse e inhibir algunos tipos de heterodímeros de integrina implicados en el desarrollo de la AG. Ha demostrado una eficacia prometedora en el tratamiento de la DMAE no exudativa luego de atravesar la etapa preclínica de fase II en un ensayo clínico controlado comparativo con placebo para pacientes con DMAE intermedia no exudativa¹. Entre los resultados presentados se ha observado que el 48% de los pacientes tratados con risuteganib obtuvo una ganancia de agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 8 letras desde el inicio del tratamiento hasta la semana 28 comparado con el 7% en el grupo control ($p < 0.001$). No se informaron eventos adversos graves¹.

Inhibidores del complemento

Pegcetacoplan

El pegcetacoplan (APL-2) (Apellis Pharmaceutical) es un nuevo inhibidor del complemento C3 que ha demostrado una reducción en la progresión de la AG medida por autofluorescencia (AF) comparado con la simulación durante el estudio FILLY (ensayo clínico de fase 2). Estos resultados han llevado al desarrollo de dos ensayos paralelos confirmatorios de fase 3 donde se compararon la eficacia y seguridad de la terapia intravítrea con APL-2 versus inyecciones simuladas en pacientes con AG secundaria a DMAE². El punto principal de evaluación será el cambio del área total de las lesiones de AG medidas con AF. Recientemente ha finalizado el reclutamiento logrando enrolar 600 pacientes con AG secundaria a DMAE en 200 sitios de todo el mundo. Se estima que los primeros resultados del primer corte estarán disponibles para 2022.

Avacincaptad pegol

El avacincaptad pegol (Zimura®, Iveric Bio) es un potente y específico inhibidor del complemento C5, un componente central de la cascada del complemento involucrado en la progresión del daño de la AG que desempeña múltiples funciones en la inmunidad innata y muerte celular. En un ensayo clínico de fase 2/3 internacional, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, se evaluó la seguridad y eficacia de la administración intravítrea de avacincaptad en sujetos con AG³. En este estudio (GATHER1) participaron 286 pacientes con AG secundaria a DMAE. Se realizó la evaluación y comparación del tamaño de las lesiones de AG con AF al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses. La aplicación intravítrea tanto de 2 mg como de 4 mg de avacincaptad logró una reducción significativa del crecimiento de AG en ojos con DMAE durante los primeros 12 meses comparadas con las cohortes simuladas correspondientes. El avacincaptad intravítreo se toleró bien, sin eventos adversos relacionados con la medicación. Estos resultados promovieron el desarrollo de un segundo ensayo clínico pivotal confirmatorio (GATHER 2) que actualmente se encuentra bajo etapa de reclutamiento y en el cual se evaluará la eficacia y seguridad del avacincaptad pegol intravítreo como terapia para ralentizar el crecimiento de la AG secundaria a DMAE.

Terapia génica

Las terapias genéticas para el tratamiento de la DMAE se diseñaron para administrar genes involucrados en la reducción de la formación de moléculas que controlan la inflamación. Hay dos terapias genéticas específicamente desarrolladas para pacientes con DMAE no exudativa que aportan una variante de los genes más importantes en el desarrollo de la enfermedad.

GEM103

Es un factor de complemento humano recombinante (Gemini Therapeutics). A la fecha el GEN103 será evaluado en un estudio de fase 2a —actualmente en etapa de reclutamiento— donde los pacientes se eligen si tienen una variante genética en su gen del factor H del complemento (FHC) que provoca la pérdida de su función. La disfunción del complemento es una vía clave en la patogénesis de la DMAE y alrededor del 40% de los pacientes con DMAE es portador de esta mutación en el gen FHC.

GT005

El GT005 (Gyroscope Therapeutics) es otro componente dirigido genéticamente que resulta ser una expresión del factor I del complemento, un inhibidor de la vía alternativa. El ensayo clínico de fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la administración subretinal de GT005 (n=35; NCT03846193) se encuentra actualmente en curso y tiene una fecha de finalización primaria estimada para 2022⁴.

Fotobiomodulación

El sistema de luz Valeda (LumiThera; Poulsbo, Washington) utiliza el uso específico de longitudes de onda en el rango de 500 a 1000 nm o fotobiomodulación (FBM) para impedir el progreso de la DMAE no exudativa. De acuerdo con los estudios iniciales de fase 1/2, la fotobiomodulación podría ser una terapia potencialmente beneficiosa para un subconjunto de pacientes, especialmente aquellos sin compromiso foveal de AG y con una mejor AVMC al inicio del estudio⁵.

LIGHTSIDE III es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, cuádruple enmascarado, con control

simulado de grupos paralelos diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de la FBM en pacientes (n=96) con DMAE no exudativa. Los dos brazos recibirán FBM o terapias simuladas durante 2 años. El resultado principal será el cambio en la AVMC desde el inicio hasta la finalización del estudio⁶.

Trasplante del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

En un ensayo de fase I/IIa (n=16; NCT02590692) se administró una monocapa de células RPE derivadas de células madre embrionarias humanas (CPCB-RPE1) en el espacio subretinal de pacientes con AG secundaria a DMAE. El producto se ha logrado implantar en 4 sujetos y logró una mejora de 17 letras ETDRS en un paciente. Ninguno de los ojos implantados mostró progresión de la pérdida de visión después de 1 año de seguimiento⁷. Sin embargo, no se encuentran disponibles aún nuevos resultados sobre esta estrategia de tratamiento.

Conclusión

La DMAE es una enfermedad compleja con varias vías involucradas en su patogénesis que plantea difíciles desafíos terapéuticos. Por el momento el tratamiento de la DMAE no exudativa depende en gran medida de la observación, los cambios en el estilo de vida, las evaluaciones de seguimiento frecuentes, el reconocimiento temprano del deterioro visual y la detección temprana de neovascularización coroidea.

La terapia génica y el tratamiento con células madre se encuentran aún en fases iniciales de experimentación. Entre las vías terapéuticas de investigación, las fases más avanzadas y prometedoras corresponden a los inhibidores de la cascada del complemento C3 y C5, que han demostrado un beneficio potencial en el tratamiento de los pacientes con AG secundaria a DMAE no exudativa.

REFERENCIAS

1. Shaw LT, Mackin A, Shah R et al. Risuteganiba novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29: 547-554. doi:10.1080/13543784.2020.1763953.
2. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D et al. Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology* 2020; 127: 186-195. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.011
3. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG et al. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmology* 2021; 128: 576-586. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027.
4. Ellis S, Buchberger A, Holder J et al. GT005, a gene therapy for the treatment of dry age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 2295.
5. Merry GF, Munk MR, Dotson RS et al. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: e270-e277. doi:10.1111/aos.13354
6. Clinicaltrials.gov. Study of photobiomodulation to treat dry age-related macular degeneration (LIGHTSITE III) 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065490>
7. Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM et al. A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaao4097. doi:10.1126/scitranslmed.aao4097.

Prevención de infecciones

Autor:

Dr. Fernando A. Pellegrino

Exjefe del Servicio de Infectología Ocular del Hospital de Clínicas José de San Martín y del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La patología retinal requiere de retratamientos frecuentes por lo que aumenta el riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento. Las agentes anti-VEGF generalmente se inician en forma mensual y algunos pacientes reciben de 8 a 10 inyecciones al menos en el primer año. Uno de los metaanálisis más grandes reporta una frecuencia de 0.056% (197 casos por 350.535 inyecciones) y dado que se requieren inyecciones repetidas, el riesgo acumulado después de 2 años puede ser superior al 1%¹.

Uno de los tópicos más polémicos en relación con la profilaxis de endoftalmitis asociado a inyecciones intravítreas “frecuentes” tenía que ver con la utilización repetida muchas veces al año de antibióticos tópicos. Inicialmente su uso era una práctica aceptada; sin embargo, algunos estudios comenzaron a sugerir su falta de eficacia en la prevención de la endoftalmitis y más aún se argumenta que su uso repetido podría potencialmente conducir a la selección de cepas resistentes, aumentando el riesgo de endoftalmitis²⁻³.

Un estudio retrospectivo en Portugal comparó la tasa de endoftalmitis cuando se prescribió antibiótico tópico (levofloxacino) versus ninguna profilaxis antibiótica, y no pudieron hallar diferencias entre ambos grupos. Es más, algunos estudios han demostrado que la profilaxis antibiótica tópica provoca un aumento de organismos resistentes a los antibióticos con la necesidad de tratamientos más agresivos y de peor pronóstico⁴.

Incidencia

La endoftalmitis es una de las complicaciones más graves después de inyecciones anti-VEGF. Es un

evento raro, con tasas comunicadas en la literatura que van desde el 0,01% al 0,22%⁵.

El riesgo de desarrollar endoftalmitis después de aflibercept, bevacizumab o ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular asociada con la edad fue informado por Szilárd Kiss en 2018, quien encontró un total de casi 500 endoftalmitis sobre más de 800.000 inyecciones con la siguiente distribución: aflibercept (136/135.973), bevacizumab (268/481.572) y ranibizumab (94/201.013)⁶.

Bastante parecido resultó el dato en relación con edema macular diabético publicado por Nadim Rayess en 2015, quien reportó una endoftalmitis cada 2000 procedimientos intravítreos⁷. Además de las inyecciones anti-VEGF también se utilizan implantes intravítreos de liberación prolongada de corticoides (Ozurdex® e Iluvien®) aprobados por la FDA para el edema macular diabético. Sobre 1.900.000 inyecciones intravítreas de corticoesteroides y de agentes anti-VEGF, Baudin y colaboradores reportaron una incidencia bruta de 0,02%. La incidencia tras las inyecciones de anti-VEGF fue del 0,02% y secundaria a corticoides del 0,06%⁷. La dexametasona intravítrea presenta una tasa más alta de endoftalmitis “no acumulada” en comparación con la administración de fármacos anti-VEGF. Sobre 387.714 inyecciones anti-VEGF, Brian VanderBeek identificó 73 endoftalmitis, es decir una endoftalmitis cada 5.283 inyecciones, mientras que en esteroides sobre 18.666 inyecciones se produjeron 24 endoftalmitis, es decir una cada 778 inyecciones. Le correspondió una tasa del 0,13% de endoftalmitis a los esteroides y del 0,019% para los anti-VEGF⁸.

Se explicaría el aumento de la incidencia en parte por el mayor calibre de la aguja utilizada por triamcinolona (27-25G) y dexametasona (22G) en comparación con el calibre 30-32G de los agentes anti-VEGF, y por otra parte el efecto inmunosupre-

El uso de los esteroides también puede favorecer la infección secundaria a estos procedimientos⁸⁻⁹. A la hora de comparar el modo de preparación de los fármacos anti-VEGF, un estudio retrospectivo evaluó casi 2 millones de inyecciones de anti-VEGF y el análisis de este estudio demostró la probabilidad de desarrollar endoftalmitis para cada una de las inyecciones⁹.

El bevacizumab ofreció menor riesgo de asociarse a endoftalmitis tras ser cargado en “farmacia” versus “consultorio”, donde se realizaron punciones múltiples de un solo vial y posterior almacenamiento del fármaco sin un control exhaustivo⁹⁻¹⁰.

Los fármacos intravítreos y las endoftalmitis

Una experiencia interesante fue publicada por Robert Shockley y colaboradores en 1985 donde pudieron comprobar que eran necesarias muchísimas menos unidades formadoras de colonias (UFC) para provocar una endoftalmitis si se sembraban en la cavidad vítrea versus en la cámara anterior¹¹. El tamaño mínimo de un inóculo intravítreo de *P. aeruginosa* fue de 2,6 UFC, mientras que en cámara anterior fueron necesarias 10,7 UFC para provocar una infección fulminante. Maylath y Leopold (1955) estudiaron el tamaño de los inóculos necesarios para causar una infección en ojos de conejos fáquicos¹² y notaron que se necesitaron 5.000 unidades formadoras de colonias de *S. aureus* cuando se inyectaron en la cámara anterior, mientras que sólo 700 UFC provocaron endoftalmitis cuando se inyectaron en cavidad vítrea.

La revisión sistemática en búsqueda de evidencias que relacionan las inyecciones de fármacos intravítreos y su nexa con las tasas de endoftalmitis impresiona “relativamente baja” en términos generales⁵. Resultaría complicado establecer a ciencia cierta si este dato es realmente fidedigno: como sucede en endoftalmitis de todo tipo, las diferencias en las series son grandes y nos manejamos con promedios de metaanálisis como medida más cercana a la verdad. A los autores de esta obra nos resulta llamativo que muchas series concluyen que la prevalencia de endoftalmitis secundaria a estos procedimientos es baja. Resulta inevitable la pregunta: ¿qué entendemos por una baja incidencia? Intentando responderla encontraremos muchos datos llamativos; por ejemplo, si promediamos las series más grandes (antiangiogénicos), la posibilidad de endoftalmitis es aproximadamente de un caso cada 2.000 inyecciones^{5-6, 13-16}. Teniendo en

cuenta que en general cada paciente requiere más de una inyección, cuando se considera la tasa de endoftalmitis por paciente con tratamiento completo estos valores aumentan significativamente. A modo de ejemplo, la media histórica en los trabajos de los grupos PACORES, MARINA, ANCHOR, PROTOCOLO T, KISS, arrojan valores promedio de un caso de endoftalmitis cada 100/350 pacientes tratados^{5-6, 13-16}.

Algunos datos específicos de cada estudio

Ranibizumab: 477 pacientes, 10.443 inyecciones, 5 endoftalmitis. Cada 2.088 inyecciones se produjo una endoftalmitis, es decir, cada 95 pacientes un caso¹³.

Ranibizumab: 277 pacientes, 3.102 inyecciones, 2 endoftalmitis. Cada 1.551 inyecciones se produjo una endoftalmitis. Cada 138 pacientes tratados se produjo una endoftalmitis¹⁴.

Bevacizumab: 1.173 pacientes, 4.303 inyecciones, 7 endoftalmitis. Cada 614 inyecciones se produjo una endoftalmitis. Cada 167 pacientes tratados se produjo una endoftalmitis¹⁵.

Bevacizumab: 268 casos en 481.572 inyecciones (una endoftalmitis cada 1.762 inyecciones), ranibizumab, 94 casos en 201.013 inyecciones (una endoftalmitis cada 2.138 inyecciones) y aflibercept, 136 casos en 135.973 inyecciones (una endoftalmitis cada 999 inyecciones).

Este análisis incluyó en total 818.558 inyecciones de 156.594 pacientes y se produjeron 498 endoftalmitis, es decir, una cada 314 pacientes⁶.

Entonces, creemos que considerar “bajo” el riesgo de endoftalmitis asociado a anti-VEGF es un tema por lo menos matemáticamente discutible. El metaanálisis que publicó Fileta en 2014 comunicaba que sobre 350.535 inyecciones se reportaron 197 casos de endoftalmitis, es decir una frecuencia del 0.05% (un caso cada 1.779 inyecciones), representando una frecuencia comparable o aun más significativa que la endoftalmitis posquirúrgica de catarata¹.

Incidencia 10 años después: MARINA versus FIGHT

Entre los estudios pivotaes que permitieron la aprobación del ranibizumab, el MARINA -dirigido por Philip J. Rosenfeld- informó en 2006 una incidencia de endoftalmitis infecciosa del 1.0% durante el período de 2 años que duró el estudio (5 endoftalmitis sobre 716 pacientes, correspondiendo 238 al grupo sham)¹³. A 10 años de la publicación

de Rosenfeld, Daien, Nguyen y Gillies -entre otros que constituyeron el Fight Retinal Blindness Study Group- publicaron un estudio que consideró 88.150 pacientes con una incidencia de endoftalmitis infecciosa de 0.02%; es decir que tan solo 18 pacientes se infectaron o, dicho de otra manera, una endoftalmitis cada 4.897 inyecciones¹⁷. Las pautas norteamericanas establecen que la aplicación de povidona yodada puede prevenir la endoftalmitis pero que la eficacia de los antibióticos no se ha probado y, justamente en este sentido, un metaanálisis reciente demostró que los antibióticos no sólo no reducen la incidencia de endoftalmitis, sino que su exposición frecuente aumenta la resistencia de la flora ocular y pueden resultar en un mayor riesgo de endoftalmitis. De hecho, en algunos casos las tasas de endoftalmitis son más altas en ojos que han recibido antibióticos repetidos y de corta duración¹⁸⁻²⁰.

¿Dónde realizar las aplicaciones intravítreas? Consultorio versus quirófano

En algunos países las inyecciones intravítreas se realizan principalmente en el "consultorio", como por ejemplo lo hacen en Estados Unidos y Canadá, mientras que en otros se utilizan quirófanos (Europa, India, Brasil) o un espacio estéril especialmente adaptado (México) con altos estándares higiénicos.

Relevando centros de retina en Estados Unidos y contemplando más de 500.000 inyecciones intravítreas (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), los procedimientos que se realizaron en consultorio muestran similares tasas de endoftalmitis que los hechos en quirófano. Podemos decir que en inyecciones intravítreas la posibilidad de que se produzcan endoftalmitis no depende del lugar de realización^{5, 21}.

La Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) publicó en 2012 que "no hay una recomendación específica sobre el lugar requerido para realizar el procedimiento (consultorio, sala de curaciones o quirófano), siempre que se use una técnica estéril"²². Sigford en 2015 realizó una revisión sistemática de 534 estudios que consideraban casi medio millón de inyecciones de antiangiogénicos (445.503) donde sólo el 14,6% fue realizado en quirófano; el resto, en consultorio y salas específicas adaptadas para inyectar y no encontraron diferencias estadísticamente significativas²³.

Para un total de 172.991 intravítreas realizadas en los Estados Unidos se obtuvo una tasa de endoftalmitis de 0,046% frente a las 119.477 realizadas en Europa, que presentaban una tasa de 0,028%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el riesgo global de endoftalmitis.

Relevancia de la blefaritis

Si bien podríamos pensar que existiría una gran cantidad de estudios científicos confirmando esta asociación, la realidad es que la evidencia es escasa y controvertida. En una serie prospectiva de pacientes que desarrollaron endoftalmitis postintravítreas de antiangiogénicos se encontró que la presencia de blefaritis era un factor de riesgo significativo. Pero los ojos comprometidos probablemente tenían una carga bacteriana más alta de lo normal y es difícil obtener una asepsia óptima en estas circunstancias. En pacientes que tienen blefaritis crónica, aun bajo tratamiento, se sugiere enjuagar la conjuntiva y los fórnicos con povidona yodada y así reducir su carga bacteriana. Por lo cual, como concepto, al momento de intervenir pacientes con blefaritis severas, hay que ponderar riesgos y beneficios en relación con aplazar el tratamiento hasta controlar el cuadro palpebral e intentar neutralizar o disminuir el potencial riesgo ante cada caso en particular²⁴⁻²⁶.

Antibióticos perioperatorios

Los antibióticos tópicos perioperatorios deberían reducir la carga bacteriana de las pestañas, párpados y conjuntiva y dar como resultado tasas de endoftalmitis significativamente más bajas después de la inyección. En un reciente metaanálisis que comprendió 174.159 intravítreas, Benoist d'Azy concluyó que la antibioprolaxis no reduce las tasas de endoftalmitis²⁷. De hecho, hay estudios que han demostrado que los antibióticos tópicos pueden incluso aumentar la tasa y se planteó la hipótesis de que este hallazgo paradójico obedece a que la exposición repetida a antibióticos promueve el desarrollo de cepas resistentes²⁸. Por lo tanto, los antibióticos profilácticos ya no se utilizaban en la gran mayoría de los tratamientos intravítreos en Estados Unidos, según el 89% de 226 oftalmólogos encuestados en 2014²⁹ y tampoco su uso figura en las guías de entrenamiento

para realizar inyecciones intravítreas³⁰. Después de revisar los estudios realizados hasta la actualidad, existe evidencia científica que permite considerar que la administración de antibióticos tópicos antes y/o después de las inyecciones intravítreas es inefectiva en prevenir complicaciones como la endoftalmitis y posiblemente contraproducente ya que incrementa la resistencia bacteriana después de inyecciones intravítreas, repetidas^{27-28, 30-31}.

Guantes y mascarillas

El cuidado indica que la higiene de las manos y los guantes quirúrgicos son necesarios para las intervenciones quirúrgicas en general. Al no haber datos prospectivos aleatorizados no hay evidencia significativa de que su uso reduzca las tasas de endoftalmitis. De los datos disponibles se llega a la conclusión de que los guantes son apropiados para las intravítreas³². El uso de mascarillas es de especial interés ya que un metaanálisis que comprende datos de 105.536 intravítreas reportadas entre 2005 y 2009 informó que los aislamientos de estreptococos fueron aproximadamente 3 veces más frecuentes que los informados en cirugía de catarata y la dispersión bacteriana asociada al habla se encontró como un factor significativo en la colonización por estreptococos.

Sobre un estudio realizado en cirujanos, el uso de una mascarilla y el silencio disminuyeron significativamente la dispersión de bacterias³². Posiblemente el hecho de no hablar, estornudar o toser, así como el uso de barbijos quirúrgicos, sean fundamentales³³⁻³⁵. Es interesante un estudio recientemente publicado -realizado en el contexto de la pandemia en 12 centros diferentes de los Estados Unidos- que comparó un grupo que utilizaba mascarillas (tanto el equipo médico como los pacientes) que tuvo 45 casos de endoftalmitis en 211.454 aplicaciones intravítreas (una en 4.699), frente a otro grupo donde no se usaban mascarillas, y que tuvo 85 casos de endoftalmitis en 294.514 inyecciones (una en 3.464). En conclusión, las prácticas clínicas actuales sustentadas en evidencia incluyen el silencio y el uso de mascarillas y guantes quirúrgicos para la realización de inyecciones intravítreas.

Antisepsia tópica

La iodopovidona o povidona iodada (PI) se desarrolló a principios de 1950 y demostró efectividad

frente a bacterias, hongos, virus y protozoos, por lo que entre otras aplicaciones se usa como desinfectante antiséptico sobre la piel y mucosas en el preoperatorio³⁶.

La acción bactericida de la povidona yodada es el resultado del yodo libre en solución acuosa liberado por el *carrier* de la polivinilpirrolidona. Soluciones más diluidas de povidona yodada liberan más fácilmente el yodo libre activo. La actividad antimicrobiana de esta solución se incrementa al ser diluida. Por ejemplo, una acción bactericida será más efectiva y rápida (15 segundos) en concentraciones del 0,1% o 1% que en concentraciones del 2,5% o 10%. Pero cuanto más diluida más rápido se agota su acción. De manera que se requiere de un uso repetido cuando utilizan bajas concentraciones. Además, las soluciones más diluidas tienden a perder su actividad y deben prepararse nuevamente en horas. Esto hace que no puedan almacenarse en esas concentraciones³⁷⁻³⁸.

La profilaxis antiséptica prequirúrgica más difundida en oftalmología se basa en concentraciones de povidona yodada tópica al 5%. Jeroen van Rooij reportó una eficacia similar utilizando al 1% para la antisepsia conjuntival. Se genera un mayor efecto antimicrobiano y además disminuye la toxicidad epitelial corneal³⁹.

Shimada informó en más de 3.000 casos el uso de iodopovidona tópica al 0,25% instilada sobre la córnea cada 20 segundos durante toda la cirugía de catarata y obtuvo una reducción en porcentaje de contaminación bacteriana de la cámara anterior. Esta forma particular de administración no tuvo efecto tóxico alguno⁴⁰.

Al aislar los microorganismos de pacientes con endoftalmitis se evidenció que las pautas más efectivas eran la PI al 5% durante 15 minutos y al 10% durante 5 minutos.

Tras reaccionar con la materia orgánica el yodo libre se inactiva y las concentraciones entre 2,5% y 10% permiten que exista una reserva de yodo libre potencialmente disponible con una sola instilación. A concentraciones más bajas -0,1%-1%-, el efecto bactericida se agota rápidamente y por ello se precisa de mayor número de instilaciones⁴¹⁻⁴².

Por lo tanto, aunque la PI a concentraciones del 2,5%-10% precisen de mayor tiempo para alcanzar la máxima capacidad bactericida, su actividad residual es también mayor. Estas concentraciones elevadas (2,5%-10%) de PI se recomiendan en situaciones donde una sola instilación es suficiente como para la desinfección palpebral o periocular, así como en el preoperatorio de cirugía de cataratas⁴¹.

Se ha hipotetizado que la irrigación prolongada y volúmenes mayores de PI pueden llegar a desinfectar efectivamente las criptas conjuntivales, especialmente aquellas localizadas en el fórnix conjuntival, situación que no ocurre con la instilación de una sola gota de PI. Esto podría ayudar a reducir la presencia de biofilms bacterianos que acaparan bacterias⁴².

Modjatehedi y colaboradores informaron una incidencia del 9.4% (5 pacientes de 53) de endoftalmitis en pacientes que no se sometieron al lavado con PI previa a intravítreas⁴³.

La PI periocular y tópica sigue siendo el antiséptico más eficaz utilizado para reducir el riesgo de endoftalmitis durante procedimientos intraoculares que incluyen inyecciones intravítreas. La solución de PI al 5%-10% sigue siendo el estándar de oro para la profilaxis debido a su disponibilidad inmediata, su costo accesible y su amplio espectro de acción.

Uno de los protocolos reportados recientemente en el Reino Unido consistió en: “dos gotas de PI al 5% instiladas durante 3 minutos antes de la inyección, seguida de la limpieza de la piel periorbital con PI al 10%; finalmente una última aplicación PI 5%, 1-2 minutos antes de la inyección”⁴⁴.

Conclusiones

A modo de brindar conceptos finales y acorde con lo publicado en 2018 por el Consenso de Expertos de Euretina⁴⁴ -y confirmado tras actualizar la evidencia publicada hasta mayo de 2021 en relación con las inyecciones intravítreas- se concluye lo siguiente:

- **Lugar de aplicación:** quirófano, sala adecuada o consultorio.
- **Antisepsia:** povidona yodada al 5% (según protocolo).
- **Antibióticos perioperatorios:** aún no hay evidencia científica.
- **Blefarostato esteril:** es opcional.
- **Lugar de inyección:** se sugiere cambiar los lugares de inyección si los pacientes reciben dosis repetidas.
- **Guantes:** sí.
- **Campo quirúrgico:** es opcional.
- **Barbijos:** se recomiendan mascarillas faciales.

REFERENCIAS

1. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 143-149. doi:10.3928/23258160-20140306-08.
2. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.037.
3. Cheung CS, Wong AW, Lui A et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119:1609-1614. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.014.
4. Torres-Costa S, Ramos D, Brandão E et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 600-606. doi:10.1177/1120672120902028.
5. Rayess N, Obeid A, Storey PP et al. Long-term visual outcomes and clinical features after anti-vascular endothelial growth factor injection-related endophthalmitis. *Retina* 2019; 39: 2070-2076. doi:10.1097/IAE.0000000000002300.
6. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1625-1635. doi:10.2147/OPHTH.S169143.
7. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS et al. Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1352-1358. doi:10.1001/jamaophthal.2018.3939.
8. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The association between intravitreal steroids and post-injection endophthalmitis rates. *Ophthalmology* 2015; 122: 2311-2315.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.005.
9. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 559-568. doi:10.1080/09273948.2018.1430238.
10. Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Comparative risk of endophthalmitis after intravitreal injection with bevacizumab, aflibercept, and ranibizumab. *Retina* 2019; 39: 2004-2011. doi:10.1097/IAE.0000000000002351.
11. Shockley RK, Jay WM, Fishman PH et al. Effect of inoculum size on the induction of endophthalmitis in aphakic rabbit eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63: 35-38. doi:10.1111/j.1755-3768.1985.tb05212.x
12. Maylath FR, Leopold IH. Study of experimental intraocular infection. I. The recoverability of organisms inoculated into ocular tissues and fluids. II. The influence of antibiotics and cortisone, alone and combined, on intraocular growth of these organisms. *Am J Ophthalmol* 1955; 40: 86-101.
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481.
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655.
15. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 81-87. doi:10.1007/s00417-007-0660-z.

16. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
17. Daien V, Nguyen V, Essex RW et al. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 66-74. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.005.
18. Morioka M, Takamura Y, Nagai K et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of an anti-VEGF agent with or without topical antibiotics. *Sci Rep* 2020; 10: 22122. doi:10.1038/s41598-020-79377-w.
19. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.037.
20. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL 3rd et al. Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 809-810. doi:10.1001/archophthalmol.2012.227.
21. Henaine-Berra A, Flores-Peredo V, Lopezcarasa-Hernandez G et al. Survey of intravitreal injection techniques among retina specialists in Mexico. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 4089-4098. doi:10.2147/OPTH.S285955.
22. Arias Barquet L, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2012; 87 Suppl 1: 10-17. doi:10.1016/S0365-6691(12)70047-3.
23. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 773-781. doi:10.2147/OPTH.S77067.
23. Lyall DA, Tey A, Foot B et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1517-1526. doi:10.1038/eye.2012.199.
24. Chen Y, Wei W, Vavvas DG et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in an operating room in China. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 5163484. doi:10.1155/2020/5163484.
25. Grzybowski A, Told R, Sacu S et al. 2018 Update on intravitreal injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193. doi:10.1159/000486145.
26. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G et al. Antibio-prophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0156431. doi:10.1371/journal.pone.0156431.
27. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina* 2014; 34 Suppl 12: S1-S18. doi:10.1097/IAE.0000000000000399.
28. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal injection technique. *MedEdPORTAL* 2016; 12: 10502. doi:10.15766/mep_2374-8265.10502.
29. Razaieik KA, Stone TW. *ASRS Global trends in retina 2014*. Chicago: American Society of Retina Specialists, 2014. Disponible en: https://www.asrs.org/content/documents/2014_global_trends_comprehensivepostmtg.pdf
30. Saavedra C, Rodríguez FJ, Cock RA. El uso de antibióticos tópicos en inyecciones intravítreas y la medicina de óptima calidad en oftalmología: ¿una oportunidad? *Rev Soc Colombiana Oftalmol* 2018; 50(2).
31. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 635-639. doi:10.1128/jcm.15.4.635-639.1982.
32. Garg SJ, Dollin M, Hsu J et al. Effect of a strict 'no-talking' policy during intravitreal injection on post-injection endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46: 1028-1034. doi:10.3928/23258160-20151027-07.
33. Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current practice preferences and safety protocols for intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmol Retina* 2019; 3: 649-655. doi:10.1016/j.oret.2019.03.013.
34. Writing committee for the Post-Injection Endophthalmitis Study Group, Patel SN, Tang PH et al. The influence of universal face mask use on endophthalmitis risk after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2021; S0161-6420(21)00368-7. doi:10.1016/j.ophtha.2021.05.010.
35. Shelanski HA, Shelanski MV. PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J Int Coll Surg* 1956; 25: 727-734.
36. Koerner J, Grzybowski A. Povidone-iodine pharmacokinetics and study design. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 29. doi:10.1186/s12886-020-1313-9.
37. Thakur SS, Bai A, Chan D et al. *Ex vivo* evaluation of the influence of pH on the ophthalmic safety, antibacterial efficacy and storage stability of povidone-iodine. *Clin Exp Optom* 2021; 104: 162-166. doi:10.1111/cxo.13100.
38. Van Rooij J, Boks AL, Sprenger A et al. The concentration of povidone-iodine for preoperative disinfection: relation to endophthalmitis incidence. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 321-322. doi:10.1016/j.ajo.2011.03.036.
39. Scott WJ. Povidone-iodine antisepsis for cataract surgery and ophthalmic procedures. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 914-915. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.039.
40. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 19-32. doi:10.1097/ICU.0000000000000437.
41. Edington M, Ramaesh K, Lockington D. Virucidal benefits of povidone-iodine use on the ocular surface: a review. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5: e000509. doi:10.1136/bmjophth-2020-000509.
42. Modjtahedi BS, van Zyl T, Pandya HK et al. Endophthalmitis after intravitreal injections in patients with self-reported iodine allergy. *Am J Ophthalmol* 2016; 170: 68-74. doi:10.1016/j.ajo.2016.07.010.
43. Mulcahy LT, Schimansky S, Fletcher E, Mohamed Q. Post-injection endophthalmitis rates with reduced povidone-iodine prophylaxis in patients with self-reported iodine sensitivity. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1651-1658. doi:10.1038/s41433-020-01145-x.
44. Grzybowski A, Told R, Sacu S et al. 2018 update on intravitreal injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193. doi:10.1159/000486145.

Conclusiones generales

Autores:

Dres. Andrés Bastien^a, Guillermo Iribarren^b, Carlos Zeolite^c

^a Presidente de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo, Buenos Aires, Argentina. ^b Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina. ^c Director de OFTAR, Mendoza, Argentina.

Tras haber revisado y discutido los diferentes temas desarrollados en el presente consenso de expertos de la SARYV, se resalta que la DMAE es una enfermedad crónica, evolutiva multifactorial, cuya fisiopatología es compleja como también lo es su tratamiento. Hay evidencia sobre los principales factores de riesgo como son la edad y el tabaquismo. También se ha demostrado que una correcta alimentación y/o su complemento nutricional adecuado ejercen cierto grado de protección y de prevención, pero se subraya la importancia que tiene el componente genético, que influenciará en gran medida la expresión y severidad de la DMAE sobre el resto de los factores de riesgo. En consecuencia, se están desarrollando pruebas genéticas y terapéuticas personalizadas que en un futuro posiblemente sean el estándar general a utilizar. El diagnóstico se fundamenta prioritariamente en imágenes, donde el OCT es indispensable. Este estudio debe estar presente desde el inicio y también en el seguimiento del paciente. Siguen vigentes técnicas como la angiografía fluoresceínica y la indocianina verde, pero en casos muy específicos, ya que toma cada vez más vigencia el uso del OCTA. Las imágenes son el sustento de la clasificación de la DMAE, diferenciándola en dos grandes ramas: la *no neovascular* y la *neovascular*. En cada situación la enfermedad podrá evolucionar y

progresar hacia diferentes estadios que deberán identificarse correctamente mediante los llamados “biomarcadores de imágenes” y su descripción se deberá realizar de acuerdo con la nomenclatura expresada en este consenso. Una adecuada clasificación será necesaria para determinar el tratamiento y principalmente el régimen terapéutico. Dentro de las opciones actuales, la evidencia muestra que el balance “riesgo/beneficio” sobre seguridad y eficacia fundamenta la aplicación de antiangiogénicos intravítreos para enlentecer y disminuir la pérdida visual e incluso, en algunos casos, para obtener ganancia en líneas de visión. Para lograr esto es indispensable el control y seguimiento cercano del paciente. Se debe entender que al tratarse de una enfermedad crónica será necesario un tratamiento y cuidados crónicos, donde el uso de recursos tecnológicos de última generación son imprescindibles.

Finalmente, esperamos que el presente material pueda ser de utilidad en la práctica diaria, destacando la importancia que tienen todos los médicos oftalmólogos desde su rol como educadores de salud para la población general, facilitando así tareas de prevención y detección temprana y, si fuera necesario, la interconsulta oportuna con el subespecialista en retina para establecer el óptimo control y tratamiento de las personas con DMAE.