



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Modificaciones del espesor coroideo en afectos de
DMAE tratados con fármaco anti-VEGF

Autor/es

M^aVictoria Martín Girón

Director/es

Dra. Isabel Pinilla Lozano

Facultad de ciencias

2014

ÍNDICE

1. Resumen

2. Introducción

- a. Anatomía y fisiología de la mácula
- b. Proceso de la degeneración macular
- c. Degeneración macular asociada a la edad
 - i. Concepto y epidemiología
 - ii. Etiología
 - iii. Etiopatogenia
 - iv. La coroides y la DMAE
 - v. Formas de presentación de la DMAE

3. Hipótesis y objetivos

4. Material y métodos

- a. Sujetos
- b. Criterios de inclusión
- c. Criterios de exclusión
- d. Exploración realizada
- e. Tomografía de coherencia óptica
- f. Análisis estadístico

5. Resultados

6. Discusión

7. Conclusiones

8. Bibliografía

1. Resumen

Proyecto de investigación en el que se utiliza la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de dominio espectral SD-OCT para evaluar los cambios en enfermos afectados de Degeneración Macular Asociada a la Edad en su forma Exudativa sometidos a tratamiento con fármacos anti factor de crecimiento vascular endotelial . En él se valora las variaciones de espesor retiniano y coroideo medido con OCT mediante la técnica de EDI (enhanced depth imaging) previo a la inyección del fármaco anti-VEGF, Ranibizumab y después de la inyección de carga del fármaco (3 inyecciones consecutivas en intervalos mensuales). Tras el estudio se compararan los resultados con la bibliografía existente sobre el tema.

2. Introducción

a. Anatomía y fisiología de la macula

La mácula, mancha amarilla o lútea es la zona de la retina especializada para lograr la mayor agudeza visual (AV) y que constituye la región central del campo visual, es por tanto fundamental en la visión de detalle y además desempeña un papel importante en la visión cromática.¹ Su nombre alude a su color. Esta mancha es debido al pigmento, un xantófilo (carotenoide).²

La mácula es una estructura oval de unos 5mm de diámetro localizada en el polo posterior. Su centro está situado a unos 4mm en dirección temporal y 0,8mm por debajo de la papila. Dentro de la macula distinguimos la fóvea, foveola y la zona foveal avascular.¹

La fóvea es el área central de esta zona, donde terminan los vasos retinianos mayores, y tiene un diámetro aproximado de 1,5 mm. La fóvea tiene un aspecto más oscuro que el fondo circundante porque las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) son aquí más altas y pigmentadas que en cualquier otro lugar.

La fóvea está centrada 3,4 mm temporal respecto del borde de la papila óptica y 0,8 mm por debajo del centro de la papila. De este modo, el centro de la mácula clínica está aproximadamente alineado en horizontal con el borde inferior de la papila.

El grosor de la fóvea es aproximadamente la mitad del resto de la retina posterior. Este grosor reducido, de unos 0,25 mm, se debe a la ausencia en esta zona de la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares, y la capa plexiforme interna. La

ausencia de estos elementos mejora la sensibilidad visual en esta región, especializada en la máxima agudeza visual al reducir al mínimo el grosor del tejido a través del cual debe pasar la luz para llegar a los conos.

En el centro de la mácula está *la foveola*. Es un área de 0,35 mm de diámetro y un grosor de sólo 0,13 mm. No contiene pigmento xantófilo, ya que carece de las capas internas de la retina. En ella, la capa de fotorreceptores está compuesta casi exclusivamente por conos, orientados paralelamente entre sí y, por consiguiente, en paralelo a la luz incidente. En el mismo centro de la foveola hay un área que mide 50 µm de diámetro, constituida sólo por los conos, cuyos segmentos internos están separado por células de Müller.

Periféricamente a la fóvea, el número de núcleos en la capa nuclear externa aumenta desde dos o tres hasta ocho o diez. La capa plexiforme externa de la fóvea también tiene una configuración única, en el sentido de que los axones de los conos de la foveola la atraviesan casi en ángulo recto desde los cuerpos de los fotorreceptores, de manera que su trayectoria es casi paralela a la superficie de la retina formando la capa de Henle. Los axones de los fotorreceptores de la fóvea no hacen sinapsis con las dendritas de las células bipolares, hasta haber sobrepasado en 10 micras el centro de la fóvea. Esta característica anatómica reduce al mínimo la dispersión de la luz en la foveola. Las células bipolares están ausentes en las 200 micras centrales de la mácula.

Las 400 micras centrales también carecen de vasos sanguíneos, lo que se conoce como una zona libre de capilares, *zona foveal avascular*.²

b. Proceso de degeneración macular

El EPR desempeña un papel fundamental en el funcionamiento de la retina (funciones metabólicas, funciones físicas y funciones bioquímicas).

La alteración progresiva de las funciones del EPR como la dificultad para procesar metabolitos, provoca con el tiempo cambios en la mácula que pueden conducir a la degeneración macular.

Los fotorreceptores están en constante cambio y los discos de sus segmentos externos son fagocitados por el EPR, degradados y eliminados a través de la membrana de Bruch; con la edad hay cierto material que no consigue ser desechado por lo que se acumula en a nivel del EPR. Todo este proceso depende de la membrana de Bruch.

La membrana de Bruch comienza a sufrir cambios en la adolescencia, se depositan minerales, fragmentos celulares, colágeno y lípidos, estos últimos aumentan a partir

de los 60 años, provocando que el transporte de agua y de los metabolitos no sea normal, por lo tanto la actividad celular de la mácula se modifica provocando diferentes cambios en relación con la edad.²

c. Degeneración macular asociada a la edad

i. Concepto y epidemiología

La DMAE es un trastorno del complejo fotorreceptores- EPR- membrana de Bruch- coriocapilar.³

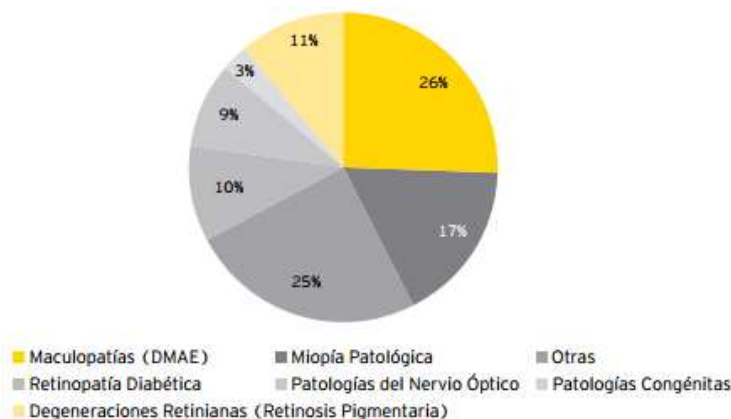
La DMAE constituye en la actualidad la primera causa de ceguera legal en personas mayores de 50 años en los países desarrollados⁴, particularmente en raza blanca² y su prevalencia aumenta con la edad.⁴

Es la principal causa de ceguera legal en los sujetos adultos de origen europeo y la tercera causa de ceguera mundial, con un total de un 8,7% del total de las personas ciegas en la actualidad.

En occidente es la principal causa de ceguera irreversible en el grupo comprendido entre los 65 y 74 años de edad, y la segunda en el grupo comprendido de 45 a 69 años aunque estas cifras varían según la zona geográfica sometida a estudio.³

Se estima que la prevalencia global de la DMAE es de 1% en el grupo de personas de 65 años y 74 años, del 5% para el grupo de personas entre 75 y 84 años y del 13 % para mayores de 85 años.⁵

En España, por número de nuevos casos anuales del total de personas que se afiliaron a la ONCE en 2011, el 25.6% padecía maculopatías (principalmente representadas por la DMAE), seguido de la miopía patológica con 17%.^{6, 7}



ii. Etiología

La etiología de la DMAE es de naturaleza multifactorial, aunque el factor más influyente es la edad.

Entre todos los factores que afectan a la DMAE encontramos los **factores personales**, donde se sabe que el más influyente es la edad, el sexo también está relacionado con la aparición de la DMAE siendo, en algunos estudios aunque de modo no congruente, mayor la incidencia en mujeres que en varones. En cuanto a la raza encontramos numerosos estudios donde se comprueba que es mayor en raza caucásica que en raza negra.^{8,9,10} Numerosos trabajos comprueban que la DMAE tiene un componente genético, con polimorfismos predisponentes relacionados sobre todo con el factor H del complemento y otros, por lo tanto también dependerá de **factores familiares**.¹¹ La aparición de la DMAE, tiene una correlación con determinados **factores ambientales**, como son principalmente el tabaco, y otros como el alcohol, dieta rica en grasas y estrógenos, siendo factores de riesgo para desarrollar DMAE.^{12,13} Otros autores también han relacionado la DMAE con **enfermedades sistémicas**, como es el caso de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares.^{8,14} Hay **factores oculares** que afectan a la aparición de la DMAE, como son los defectos refractivos, algunos autores relacionan la hipermetropía con el desarrollo de la DMAE (tanto con la DMAE global como con la forma exudativa).⁸

El estado del cristalino y la catarata nuclear aumenta el riesgo de aparición de la enfermedad en 1,95 veces y en este mismo sentido, la cirugía previa eleva el riesgo hasta 1,68 veces,^{8,14} en el caso de la pseudoexfoliación, no hay muchos estudios en los que se detalle esta variable.¹⁴ La aparición de la DMAE también está relacionada con la pigmentación clara del iris.^{8,15,16}

iii. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la DMAE es bastante compleja y hoy en día no se ha definido con exactitud, por lo que aún sigue en estudio.¹⁷

El EPR sufre modificaciones con la edad,² lo cual induce la progresiva acumulación de lipofuscina, es decir, la lipofuscínogénesis.¹⁸

La lipofuscina son gránulos compuestos de lípidos y proteínas procedentes de los segmentos externos de los fotorreceptores.¹⁹ La lipofuscínogénesis está regulada por la exposición a la luz y la alta concentración de oxígeno en la retina, la combinación de

ambos factores favorece el desarrollo de procesos oxidativos, lo cual incrementa la lipofuscinogénesis.^{18,20}

La formación de drusas, drusogénesis, es un proceso lento, complejo y multifactorial que provoca alteraciones estructurales en el EPR, la activación del sistema inmune y la inflamación local.²⁰

La neovascularización coroidea, en condiciones normales existe un equilibrio entre factores pro-angiogénicos (VEGF) y anti-angiogénicos (PEDF), este equilibrio desaparece en condiciones de hipoxia e isquemia, en estas situaciones el VEGF aumenta y favorece la permeabilidad en la barrera hematorretiniana.^{21,22}

iv. La coroides y la DMAE

La coroides constituye la parte posterior de la úvea. Es la capa más vascularizada del ojo. Se extiende desde la ora serrata al nervio óptico. Histológicamente tiene cuatro capas, lamina fusca, estroma, coriocapilaris y membrana de Bruch.

Fisiológicamente, una de las principales funciones de la coroides es nutrir (aporte de O₂ y glucosa) a las capas más externas de la retina (fundamentalmente a los fotorreceptores y al EPR). No obstante, la coroides parece estar perfundida en una proporción que excede las necesidades nutritivas, sugiriéndose por tanto, un papel adicional para la alta tasa de flujo coroideo. Así se piensa que el flujo sanguíneo coroideo podría por un lado ayudar a mantener la regulación de la presión intraocular (PIO) y por otro tener una acción termorreguladora mediante los siguientes mecanismos: disipando el calor generado durante el proceso de fototransducción visual, previniendo el sobrecalentamiento de la retina externa durante la exposición a la luz brillante y, por último, calentando las estructuras intraoculares que pueden enfriarse por la exposición con el medio externo en condiciones extremas. La coroides sufre cambios con la edad disminuyendo de grosor y se asocia con la fisiopatología de muchas enfermedades que afectan a la retina, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

En la DMAE, las anomalías hemodinámicas se han descrito, tanto como agentes causales potenciales como parte del proceso patológico. Mediante flujometría láser Doppler, se ha observado que el flujo sanguíneo coroideo disminuye con la edad, y es menor en los estadios no exudativos de la DMAE que en los controles, debiéndose este efecto a un descenso en el volumen del flujo sanguíneo. Se necesitarían más estudios longitudinales para determinar si estas alteraciones en el flujo sanguíneo coroideo participan de alguna manera en el desarrollo de la neovascularización coroidea, y si las

medidas de flujo podrían identificar sujetos con DMAE con riesgo de desarrollar neovascularización coroidea.²³

Hay estudios que dicen que en la DMAE el espesor corioideo disminuye y que la terapia con fármacos anti-VEGF no aceleran esta disminución.^{21,25,26}

v. Formas de presentación de la DMAE

La DMAE puede presentarse como no exudativa, geográfica, atrófica o exudativa, neovascular, húmeda y disciforme.

La DMAE atrófica/seca/geográfica presenta cambios degenerativos de forma gradual en el EPR, fotorreceptores, membrana de Bruch y coriocapilar provocando un área de atrofia macular. Este tipo de DMAE es la más frecuente.

La forma atrófica es a menudo asintomática, pero cuando las drusas son de mayor tamaño pueden llegar a provocar distorsión visual o atrofia focal leve, con el siguiente escotoma central o paracentral.²

Como signos de la DMAE atrófica:

Drusas duras: representan a la fase más precoz de la DMAE atrófica, se caracterizan por ser lesiones retinianas profundas bien delimitadas y de color amarillento.

Drusas blandas: lesiones menos delimitadas y de mayor tamaño que las drusas duras, su color también es amarillento.

Desprendimiento drusenoide del EPR: coalescencia de drusas blandas.

Acúmulos de pigmento: indican una mayor severidad de las lesiones, y se encuentran con frecuencia adyacentes a las drusas blandas.

Drusas calcificadas: son drusas blandas en fase de reabsorción por degeneración parcial de las células del EPR localizadas sobre ellas.

Atrofia del EPR: fase final de la DMAE atrófica, a la que se llega por la degeneración de las células del EPR sobre las drusas.

Para esta forma de presentación no existe *tratamiento* médico eficaz. En las primeras fases de la enfermedad no es necesario un tratamiento específico,²⁷ aunque hay estudios que han demostrado que una dieta rica en zeaxantina, luteína, ácidos grasos omega 3 (sobre todo el DHA) ayuda a enlentecer el proceso de la enfermedad,²⁸ aunque no todos los estudios presentan las mismas conclusiones. Según el estudio

AREDS 2 el desarrollo de la DMAE en pacientes de alto riesgo, puede verse afectado por la ingesta diaria de altas concentraciones de luteína y zeaxantina, además de la concentración de HDL en suero puede estar relacionada con la aparición de DMAE, sin que influya la ingesta de DHA.²⁹

Cuando la enfermedad está en estadios más avanzados se aconseja el tratamiento con vitaminas antioxidantes (vitamina C y carotenos) y suplementos minerales (zinc) ya que disminuyen la progresión de la enfermedad.^{30,31,32}

La DMAE exudativa/húmeda/neovascular/disciforme, comienza de forma aguda o subaguda, con visión borrosa, escotomas y metamorfopsias.²

Se caracteriza por la aparición de vasos anómalos coroideos, membranas neovasculares coroideas o cicatriz disciforme como consecuencia de la membrana neovascular. Esta forma clínica solo se presenta en el 20% de los casos y es la más incapacitante.³³

En este tipo de DMAE podemos encontrar diferentes hallazgos en el fondo de ojo.

Área macular; desprendimiento de retina exudativo, desprendimiento seroso del EPR, hemorragia intrarretiniana, hemorragia subretiniana, hemorragia sub-EPR y exudados lipídicos.²⁷

La DMAE neovascular se caracteriza por la presencia de neovascularización coroidea y retiniana con posibles complicaciones hemorrágicas asociadas y serosas. La clasificación de la neovascularización coroidea es compleja y tradicionalmente se ha basado en la interpretación de la angiografía con fluoresceína, más recientemente la angiografía con el verde indocianina, la fotografía del fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica (OCT) han permitido una mayor comprensión de las relaciones anatómicas implicadas en el proceso neovascular. Esto ha llevado a la clasificación propuesta originalmente por Donald M Gass, modificando los términos que se utilizaban en los primeros ensayos clínicos.

Tipo I, también conocida como oculta, se origina a partir de la coroides y se extiende por debajo el EPR; con el tiempo se producen desprendimientos posteriores del EPR y la coroides. Esta forma de neovascularización está mal definida y en la angiografía se pueden ver puntos hiperfluorescentes con márgenes poco definidos. Existe una variante del tipo I conocida como *vasculopatía coroidea polipoidea idiopática*, tiene dos componentes, ramificación de vasos coroideos interiores y los cambios aneurismáticos terminales.³⁴ Son dilataciones vasculares polipoideas en la coroides que se asocian a cuadros repetidos de sangrado subretiniano.²⁷

Tipo II, conocida previamente como forma clásica: la neovascularización se origina a partir de la circulación coroidea y penetra en el EPR expandiéndose por la retina neurosensorial donde se filtra y sangra. En las fases tempranas de la angiografía se puede observar un patrón bien delimitado pero en etapas posteriores se puede observar un desprendimiento neurosensorial.³⁴

Tipo III, también conocido como *proliferación angiomasosa retiniana (RAP)*: los nuevos vasos parten de la retina neurosensorial y se dirigen hacia las capas externas de la retina y ocasionalmente se unen a la circulación coroidea estableciendo anastomosis retino-coroidea.²⁷

En la DMAE la neovascularización puede ser una combinación del tipo I y del tipo II: si predomina la de tipo I se denomina neovascularización mínimamente clásica en cambio si predomina la de tipo II se llama predominantemente clásica.^{27,34} La terminología 'antigua' sigue siendo útil ya que numerosos ensayos se han efectuados en base a esta nomenclatura.

Existen diferentes tipos de *tratamiento*, algunos ya en desuso, como fármacos antiangiogénicos, terapia fotodinámica, fotocoagulación laser, termoterapia transpupilar y translocación macular.

El tratamiento más eficaz de la DMAE exudativa es el tratamiento farmacológico con preparados anti factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Hay varios fármacos disponibles.²⁷

El atractivo del VEGF como objetivo terapéutico se deriva de su papel en dos de los procesos más básicos dentro de una lesión típica de DMAE, la neovascularización y la permeabilidad vascular. El propósito de los tratamientos anti-angiogénicos es inhibir la actividad del VEGF ya que juega un papel fundamental en el desarrollo de la neovascularización coroidea. Los anti VEGF son administrados de forma intravítrea debido a que la administración sistémica puede conllevar serios efectos adversos como puede ser la hipertensión arterial y complicaciones vasculares, su administración no está exenta de riesgo debido a la post-punción intravítrea; se han descrito acontecimientos adversos severo tanto locales (como endoftalmitis o desprendimientos de retina) como sistémicos (infarto agudo de miocardio o ictus).³⁵

El Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Suiza) fue aprobado para el tratamiento de la DMAE por la FDA en 2006. Es un fragmento del anticuerpo que va dirigido contra las isoformas del VEGF-A. El fragmento bloquea el VEGF y se vincula al receptor sobre las células endoteliales inhibiendo así su actividad biológica.³⁶

La inyección intravítrea de Ranibizumab (Lucentis) a la dosis de 0,5 mg permite obtener mejoras significativas de AV con lesiones subfoveales.

El Ranibizumab (Lucentis®) debe ser considerado como uno de los fármacos de primera elección.²⁷

Los estudios pivotaes multicéntricos randomizados en fase 3 ANCHOR Y MARINA evaluaron la eficacia del Ranibizumab en membranas clásicas y ocultas, utilizando un diseño de doble enmascaramiento y 24 meses de duración.

En el estudio MARINA, se compara la administración intravítrea de Ranibizumab con una inyección simulada en membranas ocultas o predominantemente ocultas. Los resultados visuales son favorables al Ranibizumab frente a la inyección simulada, con una mayor ganancia de AV. En cuanto a los resultados anatómicos también fueron más satisfactorios con Ranibizumab. Los efectos adversos con Ranibizumab fueron bajos.³⁷

El ensayo ANCHOR, comparaba a pacientes tratados con Ranibizumab y con terapia fotodinámica con verteporfin en pacientes con DMAE con formas clásicas o predominantemente clásicas. A los 12 meses Ranibizumab mejoró la AV comparada con la terapia fotodinámica, además los parámetros anatómicos dieron mejores resultados con Ranibizumab que con la terapia fotodinámica. Los efectos adversos más graves fueron un caso de endoftalmitis y un desprendimiento de retina en un total de 423 pacientes.³⁸ La incidencia de cataratas fue menor en el grupo de la terapia fotodinámica que en los pacientes tratados con la inyección simulada y Ranibizumab.

Según los resultados de MARINA y ANCHOR se demuestra que Ranibizumab es efectivo para prevenir la pérdida visual y conseguir una mejoría visual en pacientes con DMAE neovascular, con una tasa de efectos adversos baja.

En cuanto al Ranibizumab y las modificaciones del espesor coroideo no hay mucho escrito sobre el tema.

Encontramos un estudio de Shi X, Wei W, et al, donde sí que existe disminución significativa del espesor macular central al primer mes de la inyección, en cambio no encuentran cambios significativos en el espesor coroideo.³⁹

Otro trabajo publicado por oftalmólogos japoneses de Ohtsuka eye hospital en abril del 2014 correlaciona la disminución del espesor coroideo con la inyección de Ranibizumab en la DMAE vasculopatía coroidea polipoidea idiopática.⁴⁰

Otros autores también correlacionan una disminución del espesor coroideo y macular con la administración de Ranibizumab, pero no pudieron explicar si el adelgazamiento se debía a un efecto farmacológico del Ranibizumab o si era secundario al adelgazamiento foveal retiniano.^{41,42}

Existe otro estudio donde el espesor retiniano disminuyó hasta un año después de la primera inyección, mientras que la disminución de la coroides se mantuvo pasados los

seis meses de la primera dosis de Ranibizumab, por lo que concluye que el espesor coroideo se ve menos afectado por la inyección de Ranibizumab a largo plazo.⁴³

El espesor coroideo subfoveal disminuye después de la administración intravítrea de Ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular.^{44,45}

3. Hipótesis y objetivos

- **Hipótesis**

La terapia con fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial en pacientes afectados de Degeneración Macular Asociada a la Edad húmeda puede provocar modificaciones del espesor coroideo. Estas modificaciones pueden ser estudiadas mediante Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral con su protocolo EDI.

- **Objetivo primario**

-Valorar las modificaciones que se producen en el espesor coroideo después de las inyecciones intravítreas de factor de crecimiento vascular endotelial en pacientes afectados de Degeneración Macular Asociada la Edad Húmeda con membranas neovasculares subretinianas activas.

- **Objetivos secundarios**

-Valorar la reproducibilidad de la medición del espesor y volumen coroideo mediante Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral con su protocolo EDI en pacientes afectados de Degeneración Macular Asociada a la Edad húmeda mediante técnica de modificación manual de las líneas de referencia.

-Valorar los cambios en el espesor coroideo durante y después de la inyección de carga en pacientes afectados de Degeneración Macular Asociada la Edad Húmeda con membranas neovasculares subretinianas activas.

-Valorar las modificaciones retinianas que aparecen después de la inyección de carga en pacientes afectados de Degeneración Macular Asociada la Edad Húmeda con membranas neovasculares subretinianas activas.

4. Material y métodos

Estudio transversal, prospectivo y observacional de pacientes afectados de DMAE Húmeda, en los que los sujetos han sido estudiados utilizando el SD-OCT, para determinar las modificaciones del espesor coroideo.

a. Sujetos

Se han estudiado 9 ojos, pertenecientes a 9 pacientes, todos ellos revisados de modo consecutivo en la Unidad de Retina del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Los pacientes presentaban edades comprendidas entre 63 años y 85 años y tenían el diagnóstico clínico de DMAE húmeda, confirmado mediante oftalmoscopia directa, biomicroscopía con lámpara de hendidura, angiografía y OCT.

b. Criterios de inclusión

- Edad superior a 60 años.
- Pacientes diagnosticados por criterios clínicos de DMAE Húmeda con membranas neovasculares subretinianas activas comprobadas mediante angiografía fluoresceínica.
- Ausencia de otra patología retiniana acompañante.
- Medios ópticos con transparencia como para poder adquirir una correcta imagen topográfica.
- Membranas neovasculares de predominio clásico u ocultas.

c. Criterios de exclusión

- Tratamiento previo con anti-VEGF o cualquier otro tratamiento (incluyendo láser térmico o terapia fotodinámica) por la DMAE.

- Imposibilidad de someterse a OCT.
- Alergia o problemas sistémicos que impidieran el tratamiento con anti-VEGF.
- Alergia a fluoresceína sódica.
- Imposibilidad de delimitar la coroides de modo manual por las características de la membrana neovascular.
- Formas de DMAE polipoidea o RAPS.
- Pacientes en estadio avanzado de DMAE, como cicatrices disciformes.
- Pacientes diagnosticados de glaucoma.

d. Exploración realizada

Anamnesis; los pacientes fueron interrogados por motivo por el que habían acudido a consulta, antecedentes generales y oculares tanto personales como familiares. Se interrogó por la presencia de síntomas concretos, como si la pérdida de visión se había producido en visión lejana, visión cercana o ambas, posibles deslumbramientos en visión nocturna o al cambiar a diferentes intensidades lumínicas, metamorfopsias, macropsias, micropsias o escotomas. Preguntamos cómo era su manejo visual tanto en domicilio como fuera de él.

Agudeza visual con su mejor corrección valorada en la escala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) de ambos ojos de modo monocular, comenzando con optotipos grandes.

Exploración de la motilidad ocular intrínseca y extrínseca.

Exploración de polo anterior mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura.

Medida de la presión intraocular (PIO) mediante tonometría de Goldman.

Oftalmoscopia indirecta, previa midriasis farmacológica.

Exploración del fondo de ojo mediante biomicroscopía con lente + 78 y +90D.

Angiografía fluoresceínica, para la valoración del tipo, tamaño y localización de las lesiones.

Tomografía de coherencia óptica, realizamos cortes ópticos del área macular de manera no invasiva, por lo que evaluamos la modificación estructural, buscamos

detectar drusas, membranas neovasculares, áreas de atrofia geográfica y desprendimientos del EPR.

e. Tomografía de coherencia óptica

Para el estudio se utiliza el tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral, OCT Spectralis (Heidelberg, Alemania), identificando la coroides mediante el protocolo EDI (enhanced Deep imaging), utilizando un mapa de 25 cortes con una calidad superior a los 25 dB. El EDI OCT es una nueva técnica de imagen que permite imágenes de alta resolución de las capas más externas de la retina, las coroides y la lámina cribosa. Permite detectar cambios estructurales más allá del EPR de una forma reproducible. La técnica es completamente no invasiva. Con una imagen en el protocolo EDI los detalles retinianos se conservan, pero ahora la luz penetra hasta la coroides y la esclera.

Para obtener imágenes más claras se compensaron los errores refractivos con el sistema de enfoque del OCT.

Para minimizar los posibles movimientos de los pacientes durante la exploración, se utilizó el eye tracking, que captura la imagen seleccionada de mejor calidad, así es posible disminuir los artefactos en la imagen.

Todos los exámenes con OCT fueron realizados por el mismo explorador. En la sesión previa a la primera inyección se realizaron una medida del espesor macular y tres medidas del espesor coroideo de cada ojo con el protocolo EDI, para después valorar la repetibilidad de las medidas del espesor coroideo en la visita control. Entre cada medición se volvió a ajustar el tomógrafo al paciente. El tiempo entre cada medición fue de 5 minutos. En las revisiones posteriores a las inyecciones se realizaron una medida del espesor macular con el protocolo fast macula y otra medida con el protocolo EDI.

Después de cada medición con el protocolo fast macula, se analizó cada una de ellas con un algoritmo que realiza automáticamente el software del tomógrafo, los valores del espesor macular son expresados en micrómetros.

El espesor de la retina lo definimos como la distancia que va desde el EPR a la superficie de la retina, el OCT no nos proporciona el espesor coroideo por lo que debemos modificar las líneas manualmente, quedando definido como la distancia desde el EPR a el límite de la coroides y la esclera, como se muestra en las figuras 1 y 2.

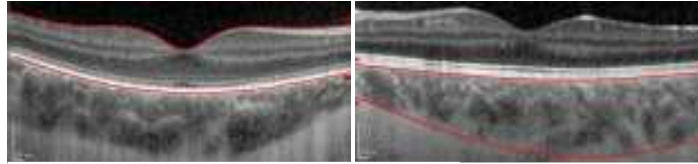


Figura 1

Figura 2

Tras obtener los mapas maculares con el protocolo EDI se modificaron manualmente las líneas, consiguiendo un mapa similar a los obtenidos con el mapa de variación macular, se identifica el mapa coroideo mediante la división del área macular siguiendo el ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study).⁴⁶ En la que el mapa queda dividido en tres círculos, uno central y uno interno (3mm de radio) y otro externo (6mm de radio) y estos a su vez en zona nasal, temporal, superior e inferior.

f. Análisis estadístico

Para llevar a cabo el análisis de los datos, se empleo el paquete estadístico para Windows SPSS 19.0 para (SPSS, IBM Co, IL, EEUU). Se calculó la media y desviación estándar de las distintas variables.

Se utilizaron test no paramétricos para la comparación de los valores medios obtenidos en cada una de las áreas del ETDRS. El análisis de los resultados obtenidos en dos muestras relacionadas se hizo con el test de rangos de Wilcoxon y en tres y cuatro muestras con el de Friedman. Valores de $p < 0,05$ son indicativos de diferencias estadísticamente significativas.

Para evaluar la repetibilidad de las mediciones coroideas en la visita previa a la administración de Ranibizumab se calculó el coeficiente de correlación intraclase (ICC). Londis y Kock consideran que valores entre 0 y 0,2 son de escasa fiabilidad, de 0,21-0,4 fiabilidad aceptable, entre 0,41-0,6 moderada, 0,61-0,8 buena y si supera 0,81 la fiabilidad es muy buena o casi perfecta.^{47,48}

5. Resultados

De los nueve pacientes, 2 eran varones (23%) y 7 fueron mujeres (77%). La media de edad (\pm desviación estándar) fue de $78,66 \pm 7,63$ años (rango de edad de 63 a 85 años).

Trabajamos con 9 subáreas del área macular y coroideo correspondientes a las áreas

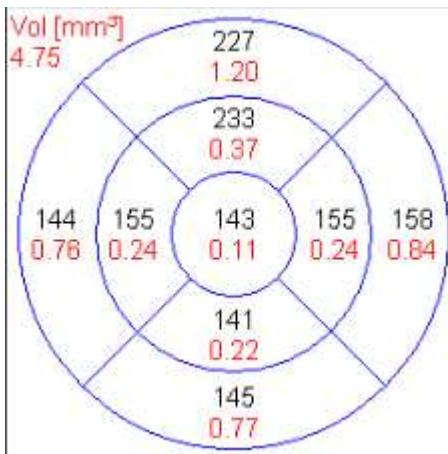


Figura 3: subáreas del espesor coroideo

ETDRS que son: temporal, inferior, nasal y superior de 6mm, temporal, inferior, nasal y superior de 3mm y la fóvea o círculo central de 1mm, obteniendo de cada área espesor (μm) y volumen (mm³), además del volumen total (mm³).

COROIDES

Con las tres medidas coroideas en la visita previa a la inyección calculamos los coeficientes de correlación interclase (ICC) para un mismo observador. No existen diferencias entre los tres mapas, obteniendo un ICC > 0,81 en todos los cuadrantes teniendo una repetibilidad casi perfecta. La repetibilidad más alta la encontramos en el círculo central de 1 mm (fóvea) con un ICC=0,999. La repetibilidad más baja la observamos en el cuadrante nasal de 6mm, con un ICC=0,938 estando igualmente dentro de repetibilidad muy buena o casi perfecta (Tabla 1).

n=9	ICC	95% inferior	95% superior
Temporal (6mm) μm	0,995	0,985	0,999
Temporal(6mm)mm ³	0,995	0,984	0,999
Temporal(3mm) μm	0,989	0,965	0,997
Temporal(3mm)mm ³	0,987	0,959	0,997
Inferior(6mm)μm	0,994	0,982	0,999
Inferior(6mm)mm ³	0,948	0,836	0,987
Inferior(3mm)μm	0,997	0,990	0,999
Inferior(3mm)mm ³	0,996	0,988	0,999
Nasal(6mm)μm	0,938	0,806	0,985
Nasal(6mm)mm ³	0,988	0,962	0,997
Nasal(3mm)μm	0,991	0,972	0,998
Nasal(3mm)mm ³	0,993	0,977	0,998
Superior(6mm)μm	0,989	0,967	0,997
Superior(6mm)mm ³	0,990	0,967	0,997
Superior(3mm)μm	0,990	0,969	0,998
Superior(3mm)mm ³	0,990	0,967	0,997
Circulo centro μm	0,999	0,997	1,000
Circulo centro mm ³	0,998	0,995	1,000
Vol total mm ³	0,984	0,950	0,996

Tabla 1: Coeficientes interclase para medidas coroideas de las 3 medidas tomadas en la visita previa a la inyección

La tabla 2 muestra la variación del espesor y volumen coroideo al mes de la primera administración de Ranibizumab, observamos que el valor de p es <0,05 en la mayoría de las subáreas. Hay subáreas donde la disminución no es estadísticamente significativa (p>0,05) como son la subárea inferior en el diámetro de 3mm tanto en espesor como volumen y en los 6mm nasales en volumen.

Comparando la media a nivel del círculo central (1mm) o área subfoveal, anterior a la inyección 169,11±63,62µm y la media al primer mes de la primera inyección 154,89±56,99µm calculamos una variación de espesor de 14,22µm desde la visita previa a la inyección al mes de haber recibido la primera dosis de Ranibizumab. La mayor variación de espesor la sufre el subárea nasal (6mm) con 21,56µm de diferencia respecto a la visita previa y el subárea donde la variación es menor es en temporal (3mm) con una disminución de 10,34µm. El volumen total también sufre una variación significativa con una disminución de 0,43mm³.

n=9	PRE media ±desviación Estándar	1ªinyección media±desviación estándar	p
Temporal(6mm)µm	154,00 ±50,69	141,89±49,60	0,011
Temporal(6mm)mm ³	0,82 ±0,27	0,75±0,26	0,012
Temporal(3mm)µm	160,78 ±60,14	150,44±56,04	0,007
Temporal(3mm)mm ³	0,25 ±0,09	0,24±0,09	0,026
Inferior(6mm)µm	145,44 ±48,80	131,89±47,88	0,011
Inferior(6mm)mm ³	0,83 ±0,37	0,70±0,25	0,011
Inferior(3mm)µm	163,11 ±65,64	145,89±52,99	0,066
Inferior(3mm)mm ³	0,25 ±0,10	0,23±0,08	0,105
Nasal(6mm)µm	149,11 ±63,64	127,55±47,74	0,012
Nasal(6mm)mm ³	0,81 ±0,35	0,79±0,31	0,371
Nasal(3mm)µm	160,00 ±51,89	146,89±48,80	0,021
Nasal(3mm)mm ³	0,25 ±0,08	0,23±0,08	0,024
Superior(6mm)µm	180,00 ±48,49	160,89±48,94	0,008
Superior(6mm)mm ³	0,95 ±0,26	0,85±0,26	0,008
Superior(3mm)µm	182,78 ±61,90	162,11±58,10	0,008
Superior(3mm)mm ³	0,29 ±0,10	0,25±0,09	0,007
Circulo(central)µm	169,11 ±63,62	154,89±56,99	0,028
Circulo(central)mm ³	0,24 ±0,33	0,12±0,04	0,041
Volt mm ³	4,42 ±1,19	4,05±1,27	0,011

Tabla 2: variaciones coroides tras la primera inyección en las distintas áreas estudiadas del ETDRS

En la tabla 3 se muestra la variación coroidea (espesor y volumen) tras un mes después de la segunda inyección, viendo que la disminución coroidea tanto en volumen como en espesor fue evidente en todas las subáreas ($p < 0,05$) llegando a valores $p < 0,001$ en las áreas temporal y superior respecto a la medida previa al tratamiento.

La mayor disminución de espesor la encontramos en superior (3mm) con $36,68\mu\text{m}$ y la menor en nasal (6mm) con una variación de $21,55\mu\text{m}$. En cuanto al área subfoveal la disminución fue estadísticamente significativa ($p = 0,001$) con una variación de espesor desde la visita previa a la visita post inyecciones de $32,56\mu\text{m}$. El volumen total también sufrió una disminución de $0,77\text{mm}^3$ frente a los $0,43\text{mm}^3$ que disminuía en la primera inyección, por lo que podemos decir que en nuestra muestra de estudio que la disminución del volumen total corioideo es superior tras la segunda inyección que tras la primera.

n=9	PRE media ±desviación estándar	1ªInyección media±desviación estándar	2ªInyección media±desviación estándar	P
Temporal(6mm) μm	154,00±50,69	141,89±49,60	125,00±43,90	0,001
Temporal(6mm) mm^3	0,82±0,27	0,75±0,26	0,66±0,23	<0,001
Temporal(3mm) μm	160,78±60,14	150,44±56,04	134,00±51,58	<0,001
Temporal(3mm) mm^3	0,25±0,09	0,24±0,09	0,21±0,08	0,001
Inferior(6mm) μm	145,44±48,80	131,89±47,88	120,67±44,80	0,002
Inferior(6mm) mm^3	0,83±0,37	0,70±0,25	0,64±0,24	0,002
Inferior(3mm) μm	163,11±65,64	145,89±52,98	129,89±52,19	0,001
Inferior(3mm) mm^3	0,25±0,10	0,23±0,08	0,20±0,08	0,001
Nasal(6mm) μm	149,11±63,34	127,56±47,74	114,00±49,09	<0,001
Nasal(6mm) mm^3	0,81±0,35	0,79±0,31	0,60±0,26	0,005
Nasal(3mm) μm	160,00±51,84	146,89±48,80	134,22±51,44	0,002
Nasal(3mm) mm^3	0,25±0,08	0,23±0,77	0,21±0,08	0,001
Superior(6mm) μm	180,00±48,49	160,89±48,94	149,00±47,92	<0,001
Superior(6mm) mm^3	0,95±0,26	0,85±0,26	0,79±0,25	<0,001
Superior(3mm) μm	182,78±61,90	162,14±58,10	144,11±54,96	<0,001
Superior(3mm) mm^3	0,29±0,10	0,25±0,09	0,23±0,09	<0,001
Circulo(central) μm	169,11±63,62	154,89±56,99	136,55±54,40	0,008
Circulo(central) mm^3	0,24±0,33	0,12±0,05	0,11±0,04	0,007
Volt mm^3	4,42±1,19	4,05±1,27	3,65±1,25	0,001

Tabla 3: variaciones corioideas tras la segunda inyección

En la tabla 4, el tamaño muestral ha quedado disminuido a seis de los nueve pacientes que componían el estudio ya que no todos los pacientes seleccionados para el estudio fueron sometidos a las 3 dosis de carga de Ranibizumab. Podemos decir que al mes de la tercera inyección el espesor y volumen coroideo sigue disminuyendo de forma significativa ($p < 0,05$). El volumen nasal (6mm) también disminuyó pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,109$).

En la figura 4, mostramos el espesor coroideo en horizontal y en vertical, representan la disminución que sufre la coroides desde la visita previa al tratamiento hasta el mes posterior a la segunda inyección (con un tiempo de seguimiento aproximado de 3 meses).

Podemos ver que todas las subáreas después de las inyecciones sufrían una disminución de espesor, siendo la coroides más delgada tras la segunda inyección que tras la primera.

n=6	PRE media ±desviación estándar	1ªInyección media±desviación estándar	2ªInyección media±desviación estándar	3ªInyección media±desviación Estándar	p
Temporal(6mm)µm	155,00±52,52	143,33±48,19	126,83±45,11	120,33±49,76	0,006
Temporal(6mm)mm ³	0,82±0,28	0,76±0,26	0,67±0,24	0,64±0,27	0,004
Temporal(3mm)µm	157,33±63,51	149,33±58,77	134,67±55,22	127,83±62,38	0,003
Temporal(3mm)mm ³	0,25±0,10	0,23±0,09	0,21±0,09	0,20±0,99	0,003
Inferior(6mm)µm	156,33±51,67	140,33±51,70	130,00±47,94	122,33±52,42	0,004
Inferior(6mm)mm ³	0,92±0,42	0,74±0,27	0,69±0,25	0,65±0,28	0,004
Inferior(3mm)µm	172,00±70,68	150,17±51,78	135,17±56,55	131,5±60,70	0,005
Inferior(3mm)mm ³	0,27±0,10	0,24±0,08	0,21±0,09	0,20±0,1	0,006
Nasal(6mm)µm	140,16±49,24	131,33±48,83	119,83±51,65	113,83±51,11	0,004
Nasal(6mm)mm ³	0,86±0,40	0,86±0,33	0,063±0,27	0,61±0,29	0,109
Nasal(3mm)µm	163,67±54,32	153,00±45,91	139,67±52,50	132,16±57,37	0,009
Nasal(3mm)mm ³	0,26±0,09	0,24±0,07	0,22±0,08	0,20±0,09	0,007
Superior(6mm)µm	183,50±54,65	166,50±51,04	155,33±49,15	144,17±54,12	0,001
Superior(6mm)mm ³	0,97±0,29	0,88±0,27	0,82±0,26	0,76±0,29	0,001
Superior(3mm)µm	194,67±66,47	173,50±60,39	154,67±58,17	144,16±58,85	0,005
Superior(3mm)mm ³	0,30±0,10	0,27±0,09	0,24±0,09	0,22±0,09	0,004
Circulo(central)µm	167,66±66,48	153,66±54,93	139,16±54,16	131,16±64,13	0,008
Circulo(central)mm ³	0,13±0,05	0,12±0,04	0,11±0,04	0,10±0,05	0,009
Volt mm ³	4,54±1,24	4,18±1,30	3,81±1,32	3,60±1,43	0,002

Tabla 4: variaciones coroideas tras la tercera inyección

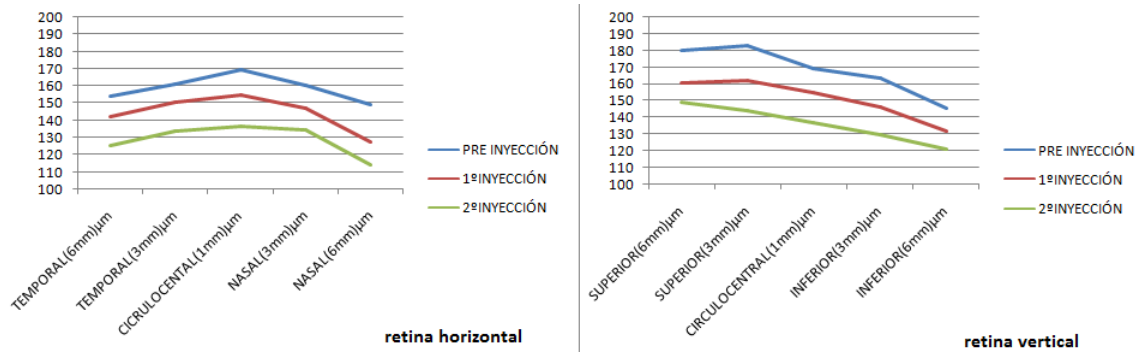


Figura 4

RETINA

En la tabla 5 se muestran los resultados del análisis de los valores retinianos (volumen y espesor) tras la segunda administración del fármaco anti-VEGF. En ninguna de las subáreas encontramos variación de espesor y volumen que alcance significación estadística.

n=9	PRE media ±desviación estándar	1ªInyección media±desviación estándar	2ªInyección media±desviación estándar	P
Temporal(6mm)µm	300,11±31,36	281,00±19,38	272,55±21,45	0,337
Temporal(6mm)mm ³	1,59±0,17	1,50±0,10	1,44±0,11	0,157
Temporal(3mm)µm	347,33±35,74	329,33±40,39	313,22±36,90	0,062
Temporal(3mm)mm ³	0,55±0,05	0,52±0,06	0,50±0,06	0,062
Inferior(6mm)µm	347,11±98,49	268,77±16,74	265,66±13,68	0,439
Inferior(6mm)mm ³	1,66±0,62	1,42±0,09	1,41±0,07	0,882
Inferior(3mm)µm	394,55±117,27	324,33±19,54	321,66±27,39	0,459
Inferior(3mm)mm ³	0,75±0,40	0,50±0,03	0,50±0,04	0,337
Nasal(6mm)µm	324,22±52,67	292,00±22,68	289,11±21,65	0,347
Nasal(6mm)mm ³	1,72±0,28	1,55±0,12	1,42±0,35	0,347
Nasal(3mm)µm	384,11±86,66	333,44±45,99	323,44±23,08	0,459
Nasal(3mm)mm ³	0,60±0,14	0,52±0,07	0,51±0,03	0,337
Superior(6mm)µm	319,00±54,60	287,44±16,72	284,22±11,79	0,347
Superior(6mm)mm ³	1,69±0,29	1,52±0,09	1,50±0,06	0,380
Superior(3mm)µm	369,55±46,76	347,22±70,58	337,33±48,64	0,459
Superior(3mm)mm ³	0,58±0,07	0,54±0,11	0,53±0,08	0,439
Circulo(central)µm	367,66±79,81	307,55±63,57	296,11±55,36	0,641
Circulo(central)mm ³	0,29±0,06	0,24±0,05	0,23±0,04	0,690
Volt mm ³	9,26±1,59	8,31±0,44	8,21±0,48	0,462

Tabla 5: variaciones retinianas tras la segunda inyección

En la figura 5 puede verse gráficamente la variación del espesor retiniano en un corte horizontal y vertical.

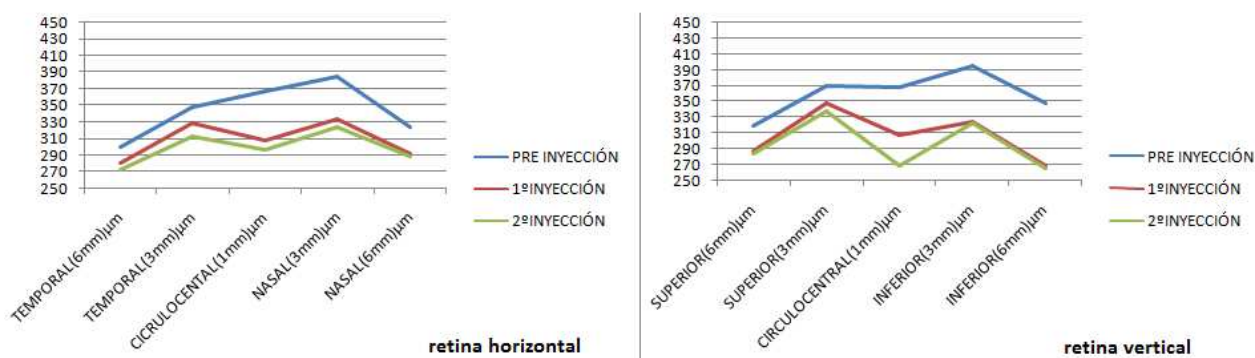


Figura 5

En la tabla 6 encontramos los valores retinianos al mes de la tercera inyección, observamos que todavía no pueden apreciarse diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

n=6	PRE media ±desviación estándar	1ª Inyección media±desviación estándar	2ª Inyección media±desviación estándar	3ª Inyección media±desviación Estándar	p
Temporal(6mm)µm	306,50±37,63	274,5 ±19,24	267,17 ±22,35	266,00 ±22,57	0,177
Temporal(6mm)mm ³	1,63 ±0,20	1,46 ±0,10	1,42 ±0,12	1,41 ±0,12	0,086
Temporal(3mm)µm	334,50 ±32,57	315,66 ±21,43	297,00 ±29,22	301,66 ±4,00	0,334
Temporal(3mm)mm ³	0,52 ±0,05	0,50 ±0,03	0,46 ±0,05	0,47 ±0,06	0,267
Inferior(6mm)µm	357,50±109,11	269,17 ±19,47	263,83 ±16,08	260,33 ±17,43	0,150
Inferior(6mm)mm ³	1,90 ±0,58	1,43 ±0,10	1,40 ±0,09	1,22 ±0,40	0,177
Inferior(3mm)µm	424,33±136,64	320,33 ±21,37	308,16 ±18,60	312,66 ±32,96	0,457
Inferior(3mm)mm ³	0,66 ±0,21	0,50 ±0,04	0,48 ±0,03	0,66 ±0,37	0,337
Nasal(6mm)µm	331,17 ±63,14	287,66 ±17,10	283,00 ±17,38	266,16 ±48,81	0,720
Nasal(6mm)mm ³	1,75 ±0,33	1,52 ±0,09	1,33 ±0,40	1,50 ±0,08	0,849
Nasal(3mm)µm	390,33±108,06	326,17 ±45,16	317,67 ±23,00	321,5 ±38,03	0,896
Nasal(3mm)mm ³	0,61 ±0,17	0,51 ±0,07	0,50 ±0,03	0,50 ±0,06	0,880
Superior(6mm)µm	330,33 ±65,43	283,33 ±18,15	281,33 ±13,59	279,16 ±17,31	0,312
Superior(6mm)mm ³	1,75 ±0,34	1,50 ±0,10	1,49 ±0,07	1,48 ±0,09	0,267
Superior(3mm)µm	362,16 ±50,35	332,33 ±69,27	322,66 ±46,33	320,16 ±41,56	0,712
Superior(3mm)mm ³	0,57 ±0,08	0,52 ±0,11	0,51 ±0,07	0,50 ±0,06	0,682
Circulo(central)µm	350,50 ±76,56	293,66 ±44,78	277,33 ±42,57	282,50 ±66,10	0,801
Circulo(central)mm ³	0,27 ±0,06	0,23 ±0,04	0,21 ±0,03	0,22 ±0,05	0,797
Volt mm ³	9,41 ±1,99	8,16 ±0,23	7,98 ±0,40	7,97 ±0,50	0,515

Tabla 6: variaciones retinianas tras la tercera inyección

6. Discusión

La repetibilidad de los distintos OCT, tanto los de dominio tiempo y superada por los SD-OCT, ha sido demostrada en varios estudios tanto en sujetos normales como en distintas patologías.^{49,50,51,52,53} La dificultad de conseguir medidas repetibles en pacientes afectos de DMAE húmeda es obvia porque las membranas neovasculares pueden suponer un problema claro a la hora de establecer los límites del EPR o la sombra coroidea posterior. Sin embargo, en las medidas coroideas con el OCT en su protocolo EDI y realizando una segmentación automática de la coroides, obtenemos una repetibilidad casi perfecta. Estudios previos con pacientes afectos de DMAE exudativa han demostrado que el espesor coroideo puede medirse con el OCT utilizado en nuestro trabajo (Spectralis OCT), identificando la coroides mediante el protocolo EDI (enhanced Deep imaging), consiguiendo una alta repetibilidad con valores ICC>0,81.^{54,55}

En nuestra muestra obtenemos una clara disminución del espesor y volumen coroideo en pacientes con DMAE neovascular tratados con Ranibizumab; aunque no hay muchos estudios sobre este tema, encontramos algunos trabajos con resultados similares.^{44,45,56}

Yamazaki T y colaboradores⁴⁴ midieron el espesor coroideo subfoveal a 40 pacientes con DMAE neovascular tratados mensualmente con inyecciones de Ranibizumab durante tres meses; antes de la inyección el espesor coroideo subfoveal era de $244\pm 62\mu\text{m}$ y con la segunda inyección de $234\pm 66\mu\text{m}$ con un $p=0,013$, si lo comparamos con nuestra muestra en las mismas condiciones, tenemos $169,11\pm 63,62\mu\text{m}$ a $154,89\pm 56,98\mu\text{m}$ y un $p=0,028$, calculando la variación de espesor observamos que en nuestra muestra disminuye más que en el estudio de Yamazaki, $14,22\mu\text{m}$ frente a $10\mu\text{m}$; si comparamos la disminución de espesor tras la segunda inyección, encontramos valores muy similares, $18,34\mu\text{m}$ en nuestra muestra ($136,55\pm 54,40\mu\text{m}$ $p=0,008$) y $18\mu\text{m}$ en el estudio de Yamazaki ($226\pm 68\mu\text{m}$ $p<0,001$), por lo que podemos decir que nuestra disminución de espesor coroideo sigue la misma tendencia que otros estudios.

Fein y colaboradores encontraron un adelgazamiento significativo ($p=0,049$) de la coroides subfoveal en pacientes con DMAE neovascular de seis meses de seguimiento, con un cambio en el espesor de $181,2\pm 75\mu\text{m}$ a $173,4\pm 63\mu\text{m}$ ⁵⁸; comparando estos valores con los de nuestra muestra después de la tercera inyección, encontramos un espesor inicial de $167,66\pm 66,48\mu\text{m}$ y un espesor a los tres meses de tratamiento de $131,16\pm 64,13\mu\text{m}$ con $p=0,008$; la variación de espesor que detectamos en nuestro estudio es mucho mayor ($36,5\mu\text{m}$ frente a $7,8\mu\text{m}$), esto nos lleva a pensar que la DMAE neovascular disminuye el espesor coroideo pero los fármacos anti-VEGF aceleran este

proceso. Sin embargo estos resultados no son idénticos en todos los trabajos revisados, ya que hay otro estudio donde se concluye que los fármacos anti-VEGF no aceleran la disminución de espesor.⁵⁷

La mayoría de los trabajos que hemos encontrado de estas variaciones de espesor se basan en medidas lineales horizontales y verticales de estos espesores sin que hayamos encontrado trabajos comparables al nuestro, en donde las medidas de volúmenes nos hacen que podamos comparar el espesor de las diferentes subáreas ETDRS.

No se sabe con exactitud que es lo que hace que se produzca esta disminución del espesor corioideo, si es la propia patología o el fármaco anti- VEGF. En un estudio en el que se administra fármacos anti-VEGF, entre ellos el Ranibizumab, a monos macacos se obtuvo una disminución significativa del área coriocapilar.⁵⁸

El espesor de la CFNR en pacientes con DMAE neovascular tratados con Ranibizumab no sufrió cambios significativos, por lo que parece que la terapia crónica con fármacos anti-VEGF no afecta negativamente a la CFNR.⁵⁹

Es evidente que el mecanismo de acción de los anti VEGF es el cierre vascular y que puede afectar no sólo a los vasos de las membranas neovasculares subretinianas sino también a otros vasos que pueden estar afectados por la patología degenerativa, pudiendo originar así un cambio de las distintas capas vasculares corioideas. Es difícil por la calidad de la imagen proporcionada por el protocolo EDi en el SD-OCT precisar si los cambios vasculares se dan a expensas de la vasculatura coriocapilar o si la modificación se produce tanto en esta capa como en la de los grandes vasos. Ya hemos comentado que la segmentación corioidea en enfermos con DMAE puede ser difícil y más diferenciar entre las capas corioideas.

En nuestra muestra también observamos que hay una disminución del espesor retiniano aunque sin alcanzar una significación estadística. El estudio de Amadeus, sobre las variaciones del espesor retiniano subfoveal en pacientes con DMAE neovascular tratados con Ranibizumab encuentra una disminución de espesores desde el principio del tratamiento ($311,4 \pm 117,9 \mu\text{m}$) a los tres meses del tratamiento ($233,5 \pm 85,4 \mu\text{m}$) a los seis meses ($262,2 \pm 102,4 \mu\text{m}$) y a los doce meses ($261 \pm 88,4 \mu\text{m}$); comparando los espesores observamos una mayor variación a los tres meses siendo los seis y doce meses mayores que el espesor en el tercer mes pero menor que el espesor antes del tratamiento.⁶⁰

El estudio LUCAS, no haya disminución significativas en el espesor central retiniano, en 371 pacientes con DMAE neovascular con administración de fármacos anti-VEGF y seguimiento de un año, con una variación media de $112 \mu\text{m}$, en este estudio ocurre lo mismo que en nuestra muestra, hay disminución de espesor pero no estadísticamente significativa.⁶¹

Lo que si encontramos en los anteriores estudios^{60,61} es que tras la administración de Ranibizumab se consigue una ganancia de agudeza visual respecto al inicio del tratamiento, tal y como se ha descrito en los estudios pivotaes MARINA y ANCHOR y en otros muchos estudios valorando el tratamiento con anti-VEGF.^{37,38}

Tenemos que hacer una consideración especial de cara al tamaño reducido de la muestra y a la no diferenciación entre si las membranas se trataban de membranas tipo I o tipo II. En todos los casos sí que eran pacientes sin tratamiento previo con anti VEGF (o naïve) para evitar la interferencia del tratamiento en los resultados posteriores tras el tratamiento con Ranibizumab y en los cuales se podía trazar manualmente la línea de delimitación coroidea. Sería conveniente confirmar nuestros resultados con series más grandes y en los que pudiéramos subdividir la muestra en membranas de distintos tipos ya que el tratamiento no modifica los vasos de igual manera si la membrana neovascular es de crecimiento a nivel subretiniano o subepitelio pigmentario.

7. Conclusiones

1. La tomografía de coherencia óptica (OCT), mediante el protocolo EDI, es un proceso no invasivo que nos permite obtener mediciones de la coroides en pacientes afectos de DMAE neovascular con una repetibilidad casi perfecta y sin necesidad de utilizar dilatación pupilar.
2. El espesor coroideo se ve disminuido tras el tratamiento de fármacos anti-VEGF; esta disminución es mayor cuantas más dosis intravítreas han sido administradas.
3. En nuestra muestra, el espesor retiniano no sufre variación estadísticamente significativas, en cambio calculando la variación de espesores tras las inyecciones de Ranibizumab encontramos que el espesor si disminuye.

8. Bibliografía

1. American academy of ophthalmology(AAO). Retina y vítreo 2011-2012- CCBC. Sección12. Curso de visión básicas y clínicas. Elsevier. ISBN: 978-84-8086-989-8.
2. Emilio Abad L. La macula, cambios degenerativos. Glosa. ISBN: 978-84-7492-327-2 :12-20
3. Cruz Gonzalez F, Lorenzo Perez R, Cañete Campos C, et al. Archivos de la sociedad española de oftalmología. Influencia de haplotipos de polimorfismos CF,HTRA1 y ARMS 2 en la aparición de la degeneración macular. Vol88-nº 1. 2021
4. Damian J et al. Epidemiología de la DMAE; situación española. Atención primaria. 2006; 38: 51-57.
5. Garcia Lozano I, Lopez García S, Elosua de Juan I. Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. Revista española de geriatría y gerontología. 2012;47:2-13.
6. Gomez- Ulloa F. La urgencia del diagnóstico y tratamiento precoz de la DMAE exudativa. Sociedad Española de oftalmología. 2001;76 :633-636.
7. Registro afiliados en la ONCE en 2011.
8. Piñero R, Lora M, Andres MI. Degeneración macular asociada a la edad. Tratamiento. Offarm. Vol28- nº7. 2009 Elsevier Inc.
9. Njirić S, Misljenović T, Mikulčić M, Pavicević L. Incidence of age related macular degeneration in correlation with age, sex and occupation. CollAntropol. 2007 ;31:107-110.
10. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third national Health nutrition examination survey. Ophthalmology.1995;102:371-381.
11. Scharmm EC,Clark SJ, Triebwasser MP, Raycaudhuri S, et al. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration : A review. Mol Immunol.2014;61:118-125.
12. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res. 2001;20:227-253.
13. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. PLoS one.2014;9(3):e90973.
14. Kolár P. Epidemiology of the age-related macular degeneration. CeskSlovOftalmol.2010;66:127-130.
15. Brockmann C, Brockmann T, Dawczynski J. Influence of seasonal sunlight intensity and iris color on the anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration. Arch ophtalmol.2011;129:481-489.
16. Hammond Br Jr, Fuld K, Snodderly DM. Iris color and pigment optical density. Exp eye res. 1996;62:293-297.
17. Kawa MP, Machalinska A, Roginska D, Machalinski B. Complement system in pathogenesis of AMD: dual player in degeneration and protection of retinal tissue. J Immunol Res.2014;2014:483960.
18. Zhang GM, Chen Y. Pathogenesis of dry age-related macular degeneration:updates. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2014;50:464-470.
19. Kwok-Peng Ng, Bogdan Gugiu, Kutralanathan Renganathan, Matthew W, et al. Retinal pigment epithelium lipofuscin proteomics. Mol cell proteomics. 2008;7:1937-1405.
20. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. Am J Ophthalmol. 2002;134:411-431.
21. Ramasamy Kim, DNB. Introduction, mechanism of action and rationale for anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. Indian J Ophthalmol.2007;55:413-415.
22. Fernández Domínguez R, Domínguez Pérez R, Sánchez Ferreiro A. Actualización en degeneración macular asociada a la edad. Revista de investigación e información oftalmológica de laboratorios Thea. 2014;069:7.
23. De Hoz Montañana R, Ramírez Sebastián A. Implications of nerve control of choroidal blood flow in ocular diseases. Arch soc Esp Oftalmol. Vol81 nº5. Madrid 2006:241-242 ISSN 0365-6691.

24. McDonnell EC, Heussen FM, Ruiz-Garcia H, Ouyang Y, Narala R, Walsh AC, Sadda SR. Effect of anti-VEGF treatment on choroidal thickness over time in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 18.
25. Sizmaz S, Kucukerdonmez C, A Kal, Pinarci EY, et al. Retinal and choroidal thickness changes after single anti-VEGF injection in neovascular age-related macular degeneration: ranibizumab vs bevacizumab. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 5:0.
26. Jonas JB, Forster TM, Steinmetz P, Schlichtenbrede FC, Harder BC. Choroidal thickness in age-related macular degeneration. *Retina.* 2014;34:1149-1155
27. Guías de practica clinica de la SERV. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. Sociedad española de vitro y retina.
28. Bernstein PS. Nutritional Interventions against age-related macular degeneration. *ActaHortic.*2009;841:103-112.
29. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis R, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Jul 10;310(2):208
30. Jones AA. Age related macular degeneration--should your patients be taking additional supplements? *AustFamPhysician.* 2000;36(12):1026-1028.
31. Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arias L, Araiz J, et al. Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? *JOphthalmol.* 2014;2014:901686.
32. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1621-1624.
33. Lanzella P, Holz F, Moeremans K, Thomas V, Annemans L. Age-related macular degeneration. *European Journal of Pharmacy Practice.* suplemento 2008, volume 14, issue1.
34. Lawrence A. Yannuzzi. The retinal atlas. Elsevier.2010. ISBN: 978-0-7020-3320-9.
35. Lopez A, Garcia Sanchez N, Nieto Fernandez JC. Degeneracion macular asociada a la edad (DMAE). Revisión etiopatogénica y terapéutica. Actuación del óptico-optometrista en la detección primaria y el seguimiento terapéutico. Artículo científico.
36. Gregory S. Hageman, Karen Gehrs, Lincoln V. Johnson, and Don Anderson. Age-Related Macular Degeneration (AMD).
37. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. 355:1419-1431.
38. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. 2009;116:57-65.
39. Shi X, Wei W, Zhang C. Intravitreal ranibizumab therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization: a comparative study on visual acuity, retinal and choroidal thickness. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:2279-2285.
40. Hikichi T, Kitamei H, Shioya S, Higuchi M, et al. Relation between changes in foveal choroidal thickness and 1-year results of ranibizumab therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.*2014;98:1201-1204.
41. Cao XS, Peng XY, You QS, Zhang YP, Jonas JB. Subfoveal choroidal thickness change after intravitreal ranibizumab for idiopathic choroidal neovascularization. *Retina.*2014;34(8):1554-1559.
42. Kang HM, Kwon HJ, Yi JH, Lee CS, Lee SC. Subfoveal choroidal thickness as a potential predictor of visual outcome and treatment response after intravitreal ranibizumab injections for typical exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.*2014;157:1013-1021.
43. Ogasawara M, Maruko I, Sugano Y, Ojima A, et al. Retinal and choroidal thickness changes following intravitreal ranibizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.*2012;116(7):643-649.
44. Yamazaki T, Kazumi H, et al. Subfoveal choroidal thickness after ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration:12 month results. *Ophthalmology.* 2012;119:1621-1627.

45. You JY, Chung H, Kim HC. Evaluation of changes in choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration after anti-VEGF therapy using domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2012;37:438-445.
46. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy .Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12):1796-806.
47. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-174.
48. Margaret M. Ravenna, BS, SPT, Shannon L. Hoffman, PT, DPT, and Linda R. Van Dillen, PT, PhD. Low Inter-rater Reliability of Examiners Performing the Prone Instability Test, a Clinical Test for Lumbar Shear Instability. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92(6): 913–919.
49. Paunescu LA, SchumanJS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, FujimotoJG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *InvestOphthalmol Vis Sci.* 2004;45(6):1716-24.
50. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *ArchOphthalmol.* 2001;119:1135–1142.
51. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss Optical Coherence Tomography in patients with Diabetic Macular Edema.*Ophthalmology* 2007; 114: 1520-1525.
52. Pinilla I, Garcia-Martin E, Fernandez-Larripa S, Fuentes-Broto L, Sanchez-CanoAI, Abecia E. Reproducibility and repeatability of Cirrus and SpectralisFourier-domain optical coherence tomography of healthy and epiretinal membraneeyes. *Retina.* 2013;33(7):1448-55.
53. Garcia-Martin E, Pinilla I, Sancho E, Almarcegui C, Dolz I, Rodriguez-Mena D, Fuertes I, Cuenca N. Opticalcoherencetomography in retinitis pigmentosa:reproducibility and capacity to detect macular and retinalnervefiberlayerthicknessalterations. *Retina.* 2012;32(8):1581-91.
54. Lee S, Fallah N, Forooghian F, et al. Comparative analysis of repeatability of manual and automated choroidal thickness measurements in nonneovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 ;54:2864-2871.
55. Laviere H, Zambaraki H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Nov 4.
56. Coscas F, Français C, et al.Comparasion of macular choroidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:64-69.
57. Mc Donnell H, Zambaraki H, et al. Effect of anti-VEGF treatment on choroidal thickness over time in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2014 ;24:897-903.
58. Fein Jg, Branchini, et al. Analysis of short-term change in subfoveal choroidal thickness in eyes with age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45:32-37.
59. Demirel S, Batioğlu F, Ozmert E, Erenler F. The Effect of Multiple Injections of Ranibizumab on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res.* 2014;28:1-6.
60. Matušková V, Kolář P, Vysloužilová D, Vlková E, et al. Ranibizumab in the ARMD wet form of age-related macular degeneration treatment - two years results obtained from the AMADEuS Registry. *Cesk Slov Oftalmol.* 2012 ;68:171-177.
61. 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.* 2014 ; 13pii: S0161-6420(14)00685-X.