

## RETINA

### 3. Patología macular

#### 3.2.

## Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues



## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

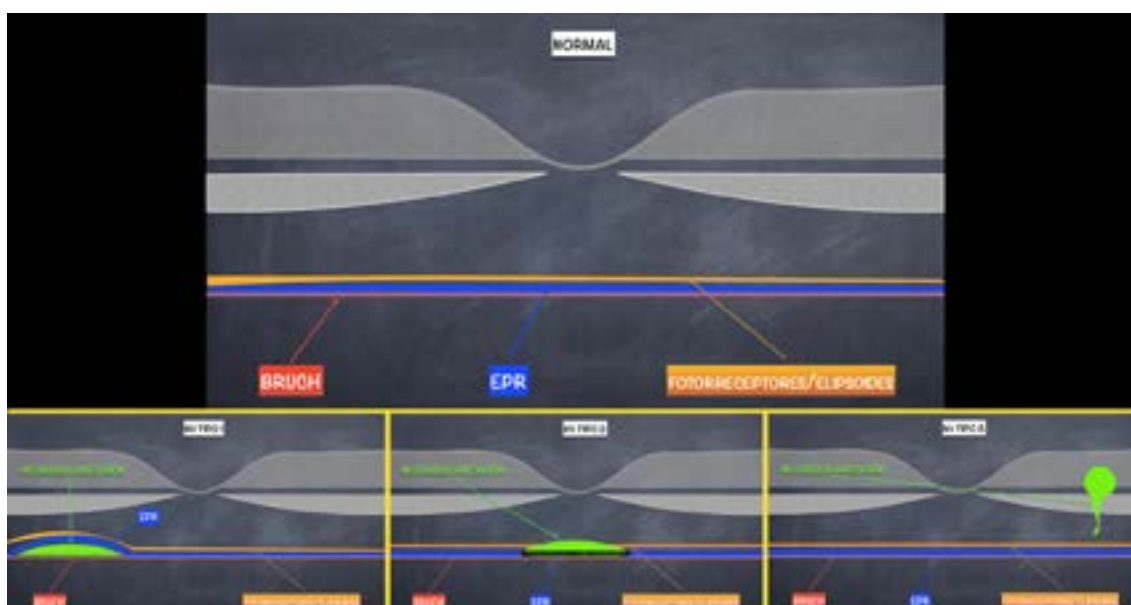
La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa constituye, junto a la atrofia geográfica, una forma de DMAE avanzada. Se trata de una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados y su prevalencia es de alrededor del 3%, si bien es cierto que se encuentra en aumento debido a la mayor esperanza de vida de la población.

Los principales factores de riesgo de desarrollar una DMAE exudativa son la edad y el tabaquismo. Por otra parte, a diferencia de en la DMAE incipiente, la DMAE intermedia y la atrofia geográfica (AG), no se han observado diferencias étnicas en lo que respecta a la DMAE exudativa (4).

## CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA

En la actualidad empleamos la clasificación de Freund (1) basada en criterios tomográficos de la neovascularización (NV), y su relación con el epitelio pigmentario de la retina (EPR) (fig. 1):

1. **Neovascularización tipo 1 (NV<sub>1</sub>):** se trata del tipo más frecuente de NV. La NV se encuentra por *debajo del EPR*. Consiste en un crecimiento neovascular procedente de la coriocapilar que se desarrolla en el espacio comprendido entre la membrana de Bruch (MB) y el EPR.
2. **Neovascularización tipo 2 (NV<sub>2</sub>):** La NV se encuentra por *encima del EPR*. La membrana neovascular se origina en la coriocapilar, erosiona y atraviesa el EPR, situándose en el espacio subretiniano.



**Figura 1:** Representación esquemática de la clasificación tomográfica de la DMAE exudativa. En la parte superior, podemos ver una retina normal. En la parte inferior, vemos donde se localizaría la NV en cada subtipo.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

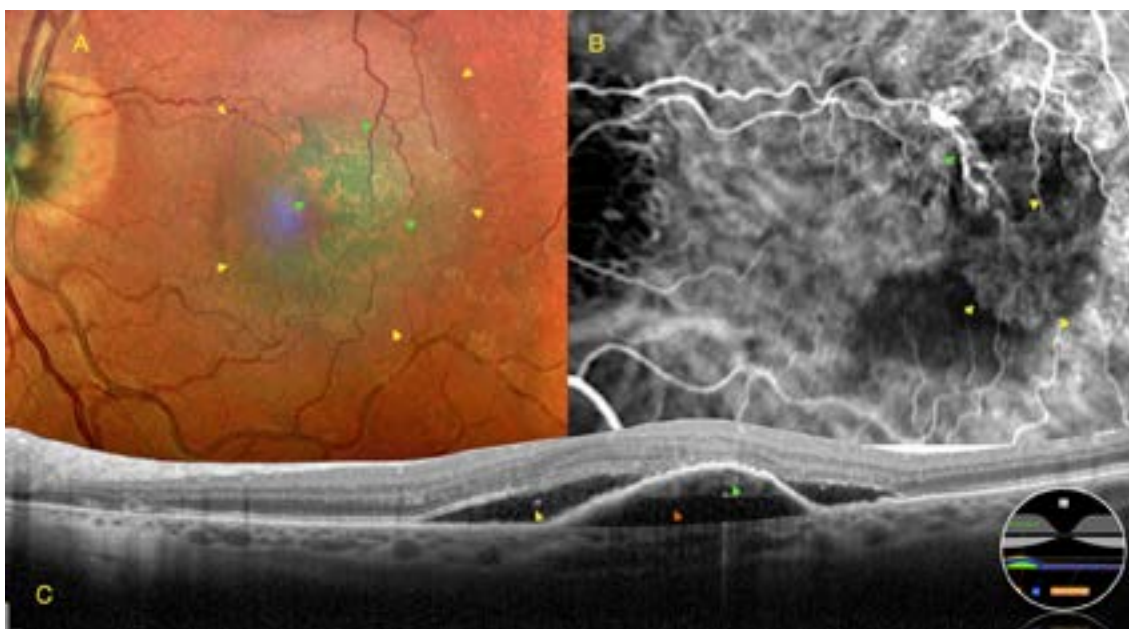
3. **Neovascularización tipo 3 (NV<sub>3</sub>) o proliferación angiomatosa retiniana (RAP):** se origina por encima del EPR, sin embargo, no se localiza inmediatamente a continuación del EPR (como la NV 2), sino que lo hace a nivel intrarretiniano, próximo a la capa plexiforme externa. Posteriormente crece horizontal y verticalmente hacia el EPR.
4. **Neovascularización mixta:** en numerosas ocasiones, nos encontraremos ante patrones mixtos, en los que veremos complejos neovasculares sub-EPR (tipo 1), junto con tejido hiperreflectivo vascularizado por encima del EPR (tipo 2). En este caso es probable que se trataran de complejos neovasculares de tipo 1 que con el tiempo han atravesado el EPR dando lugar a los dos tipos de NV en el mismo paciente.

## SÍNTOMAS

La DMAE exudativa presenta un comienzo agudo (días) o subagudo (semanas), dando habitualmente síntomas como: pérdida de agudeza visual, metamorfopsias o escotoma central.

## NEOVASCULARIZACIÓN TIPO 1 (NV1)

En la NV1, la membrana neovascular se desarrolla principalmente en el espacio comprendido entre el EPR y la MB (fig. 2). Por tanto, la presencia de un desprendimiento



**Figura 2:** A. Retinografía Multicolor de una NV1, en la que podemos observar cambios pigmentarios del EPR, y una sobreelevación del EPR (cabeza flecha (CF) verde) y de la retina (CF amarillas). B. Angiografía con verde de indocianina, en la que podemos ver una neovascularización coroidea arboriforme, con un tronco principal (CF verde), y ramificaciones de menor calibre (CF amarillas). C. OCT estructural en que vemos el B-Scan de la lesión, donde podemos apreciar la presencia de FSR (CF amarilla), fluido sub-EPR (CF naranja) y NV1 sub-EPR (CF verde).

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

del epitelio pigmentado se hace indispensable para su diagnóstico. Su pronóstico habitualmente es bueno, ya que suele cursar de forma pausada, y generalmente se pueden mantener visiones con un régimen treat and extend (T&E) convencional. No obstante, debemos alertar de sus dos mayores complicaciones, las rupturas del EPR, y las hemorragias retinianas, que pueden acontecer incluso dentro de un régimen proactivo.

## Diagnóstico multimodal

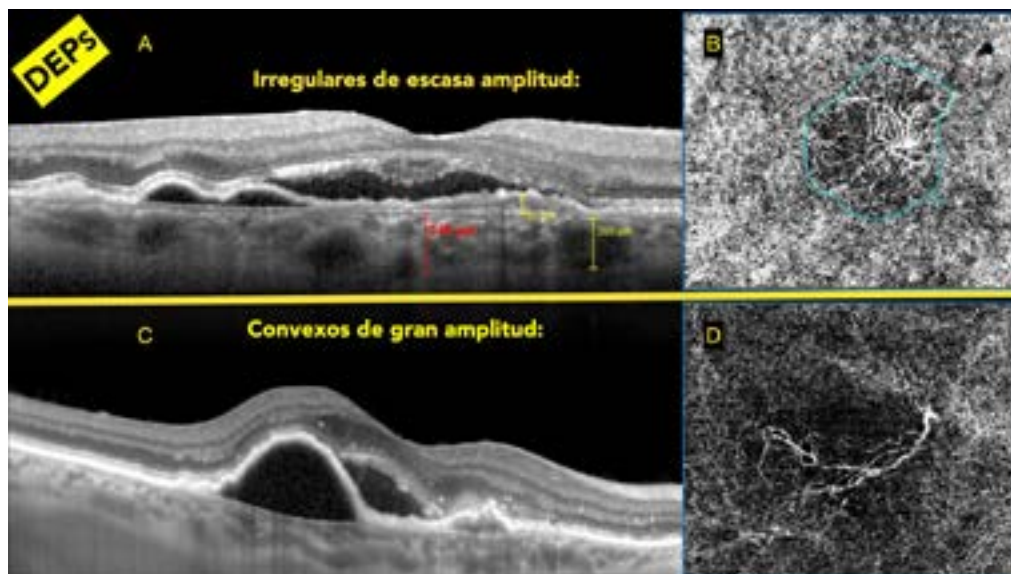
## Retinografía

Habitualmente podemos encontrarnos con un fondo de ojo sin grandes cambios, salvo por signos degenerativos relacionados con la DMAE (drusas, alteraciones pigmentarias, o parches de atrofia geográfica (AG)). No obstante, en ocasiones pueden debutar con desprendimientos serohemorrágicos del EPR, en cuyo caso es difícil el diagnóstico diferencial con la NV tipo 1 aneurismática (anteriormente denominada «*Vasculopatía Coroidea Polipoidea*»).

## Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La OCT constituye la prueba de elección para el cribado y diagnóstico de este tipo de lesiones. Los hallazgos más característicos son:

- **Desprendimientos del EPR (DEPs):** condición indispensable para este tipo de NV, pues recordemos que la NV1 se aloja entre la MB y el EPR. Encontramos dos tipos de DEPs (fig. 3):



**Figura 3:** A. OCT B-Scan de una NV1 bajo un DEP irregular plano. A la derecha vemos la imagen en-face de la OCTa, donde podemos apreciar la presencia de una NV con troncos de mediano calibre. B. OCT B-Scan de una NV1 bajo un DEP convexo amplio hiporrefectivo, y un DEP de menor tamaño hiperrefectivo que contiene la NV. A la derecha de la imagen, OCTa en-face de la NV.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

- Irregular plano: constituye lo que se denomina el «*signo de la doble línea*» (la doble línea la forman la línea del EPR y la línea de la MB). Presenta un contenido hiperreflectivo en la OCT, que se corresponde con la NV1 (se debe confirmar mediante OCT angiografía (OCTa)).
- DEP convexo: con amplitud variable, bordes lisos y contenido mixto hipo/hiperreflectivo en la OCT, que se corresponde con un contenido seroso avascular y con la NV, respectivamente.
- **Fluido retiniano:** habitualmente es sinónimo de actividad, pero como veremos a continuación no siempre es así. Diferenciamos tres tipos de fluido:
  - Fluido subretiniano (FSR): constituye el tipo de fluido más característico de las NV1. Este fluido se muestra como un espacio hiporreflectivo por encima del EPR.
  - Fluido intrarretiniano exudativo (FIRE): formaciones redondeadas hiporreflectivas tanto en la capa nuclear interna como en la capa nuclear externa. Su presencia indica actividad, y es considerado de mal pronóstico.
  - Fluido intrarretiniano degenerativo (FIRD): similar a la forma exudativa, pero que característicamente se origina sobre placas de atrofia del EPR. Refleja un EPR incompetente, no actividad neovascular, y por tanto no precisa de tratamiento con anti-VEGF.
- **Capas de la retina externa:** pueden permanecer indemnes mientras el EPR se encuentre competente. Si la NV atraviesa el EPR, o se producen parches de AG, las capas externas de la retina se pueden ver comprometidas.

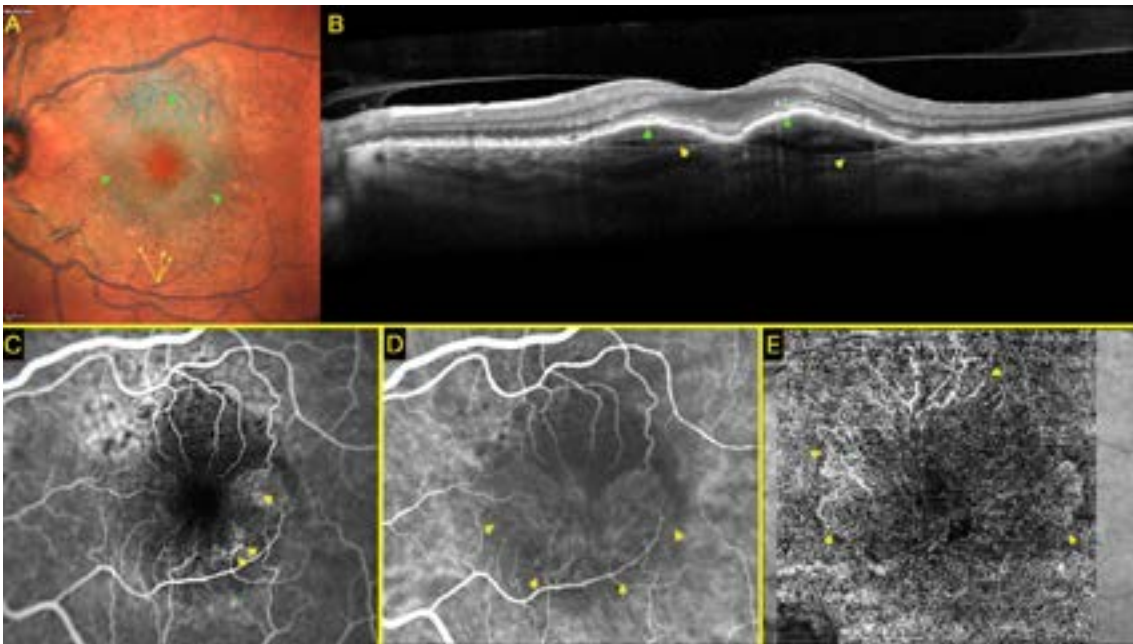
**Angiografías**

Aunque la presencia de fluido nos desvela habitualmente si se trata de una NV exudativa, resulta de gran utilidad realizar algún tipo de angiografía para constatar la NV. (fig. 4):

- **Angiografía con Fluoresceína (AGF):** Dado que la AGF no es capaz de mostrarnos los tejidos por debajo del EPR, muestra una imagen de hiperfluorescencia punteada, parcheada o en placa que difunde en tiempos tardíos, pero no se aprecia la NV como tal. Se le conoce angiográficamente como NV oculta.
- **Angiografía con Verde Indocianina (AVI):** La AVI sí que permite visualizar las estructuras por debajo del EPR. Por tanto, habitualmente podemos visualizar la trama vascular de la NV1 desde tiempos iniciales y sin difusión hasta tiempos tardíos.
- **OCT Angiografía (OCTa):** La OCTa es de gran utilidad, dado que nos permite visualizar la NV de forma inocua, sobre todo en aquellos DEPs irregulares planos, dado que en los DEPs convexos de gran magnitud, los errores de segmentación de la OCT hacen más difícil su interpretación, precisando de correcciones manuales. Podemos utilizarla tanto en el modo B-Scan como en el modo en-face (en el modo en-face deberemos comprobar que la segmentación ha sido adecuada, por ejemplo, que no haya segmentado como área avascular parte de la coroides).

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues



**Figura 4:** A. Retinografía Multicolor de una NV1, en la que podemos ver depósitos drusenoides subretinianos (flechas amarillas), alteraciones del EPR sutilmente sobreelevado (CF verdes). B. OCT B-Scan en el que observamos un desprendimiento del EPR (CF verde) sobre la MB (CF amarilla), con un contenido hiperreflectivo, probablemente con la NV1. C. AGF de la lesión, en la que se puede ver un moteado hiperfluorescente (CF amarilla) y una leve tinción en placa, sin apreciarse una NV como tal. D. AVI en la que se observa el relleno de una estructura arboriforme de vasos de calibre pequeño/mediano, que constituyen la NV1 (CF amarilla). E. Imagen OCTa en-face, en la que se muestra una lesión con vasos de mayor calibre que constituye la NV.

### Diagnóstico diferencial

- DEPs avasculares y DEPs drusenoides.
- NV tipo 1 aneurismática.
- Neovascularopatía paquicoroidea

### Tratamiento y seguimiento

En los casos **naïve** nos podemos encontrar con dos supuestos:

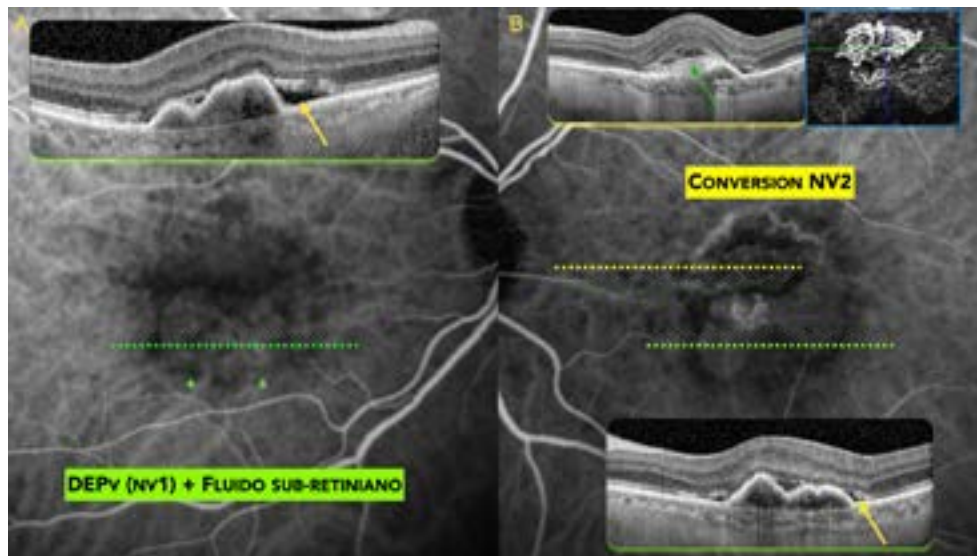
**Neovascularización tipo 1 no exudativa o quiescente:** si no hay fluido intra/sub-retiniano se aconseja únicamente la observación, pero con un seguimiento estrecho mediante OCT (cada 3-4 meses), dado que representa un factor de riesgo hacia una forma exudativa.

**Neovascularización tipo 1 exudativa:** ante la presencia de fluido intra/subretiniano es aconsejable iniciar tratamiento intravítreo con anti-VEGF.

*Treat and extend (T&E):* tratamiento mensual mientras presente mejoría funcional o anatómica, continuando con inyecciones extendidas cada 2 o 4 semanas, hasta encontrar un periodo de inyección máximo que nos permita mantener la NV1 sin reactivaciones.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues



**Figura 5:** **A.** En esta imagen tenemos una AVI de fondo en la que se puede ver de forma tenue una lesión neovascular arboriforme inferior a la fovea (CF verde). En el tercio superior se tenemos un OCT B-Scan sobre la lesión, que nos muestra un DEP de contenido hiperreflectivo casi en su totalidad (probablemente la NV), junto con una cuña de FSR. **B.** En esta imagen observamos una lesión arboriforme neovascular, pero esta vez podemos distinguir que se encuentra dividida. En la porción inferior la OCT nos muestra una lesión por debajo del EPR, junto con una cuña de FSR. En la porción superior, vemos como aparece cierto contenido hiperreflectivo por encima del EPR. En la OCTa (imagen en recuadro azul) también es reseñable que la lesión neovascular superior se aprecia con mucha mayor intensidad, probablemente, por localizarse por encima del EPR (progresión a una NV2).

*Pro Re Nata (PRN = tratar según necesidad):* hay autores que prefieren adoptar una pauta reactiva (tratar solo si precisa) en este tipo de NV.

En las **recidivas** (fig. 5):

- En caso de **aumento del FSR**, aconsejamos volver a la última extensión tolerada, manteniéndola durante al menos un ciclo de 3 intravítreas, o de forma permanente si se considera aceptable por ambas partes.
- Ante la aparición de **FSR hiperreflectivo**, debemos tratar de manera mensual hasta su desaparición. Este material hiperreflectivo puede corresponderse con una NV mixta o con exudación de tipo fibrinoide. La OCTa resulta de ayuda para poder diferenciarlos.
- En caso de **ruptura del EPR**, si el paciente presentaba previamente una agudeza visual funcional, y la retina externa no se encuentra fibrosada (por ejemplo, tras una hemorragia), aconsejamos tratamiento. Lo haremos con terapia mensual, mientras tengamos recuperación funcional, seguida de un T&E si consideramos que la recuperación visual ha resultado satisfactoria.
- La **hemorragia subretiniana** es de especial gravedad en pacientes anticoagulados y es conveniente advertir al paciente de esta posible complicación antes incluso de iniciar el tratamiento. En los casos en los que la hemorragia no afecte la fovea se puede optar por continuar con tratamiento intravítreo. En hemorragias de hasta dos diámetros papilares se aconseja el tratamiento con rtPA intravítreo (Activador Tisular

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

del Plasminógeno Recombinante) y 0,3 mL de SF6 intravítreo. En aquellos casos con una hemorragia masiva, o que ocupe todo el polo posterior, se aconseja la vitrectomía con extracción del sangrado subretiniano o inyección de rtPA subretiniano.

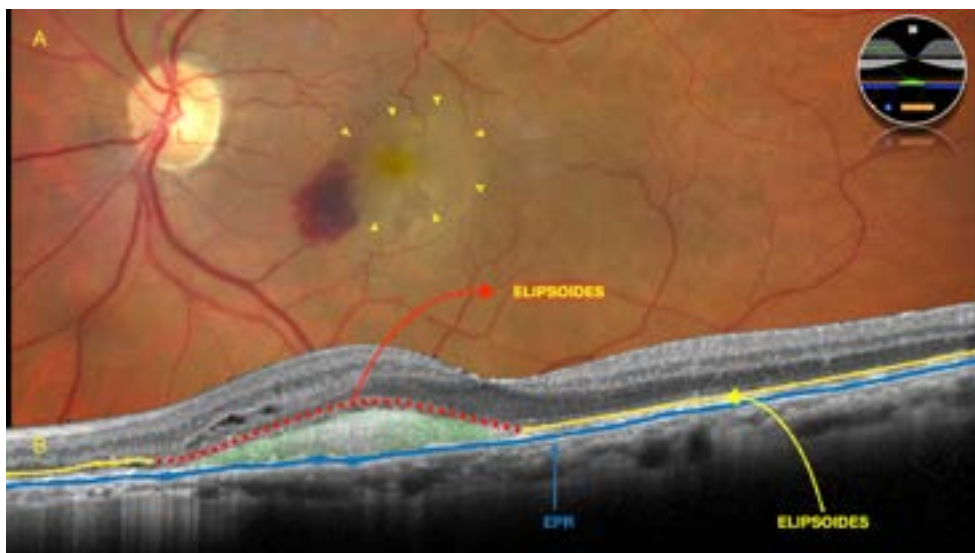
NEOVASCULARIZACIÓN TIPO 2 (NV<sub>2</sub>)

En la NV<sub>2</sub>, la membrana neovascular se desarrolla principalmente por encima del EPR. Tiene lugar en pacientes de edad avanzada, asociado a signos degenerativos típicos de la DMAE. Pero también es el subtipo asociado a patologías secundarias distintas de la DMAE (por ejemplo, NV miópica, uveítis, y estrías angioides, entre otras). Su pronóstico puede ser bueno dado que responde muy bien a los anti-VEGF, pero de ello depende fundamentalmente: su localización, siendo mejor cuanto más alejado se encuentre de la fóvea; su tamaño, dado que produce un daño irreparable en la retina externa; y la demora en su tratamiento, siendo primordial un tratamiento temprano, pues su crecimiento es muy rápido.

## Diagnóstico multimodal

*Retinografía*

En la retinografía destaca una lesión grisáceo-amarillenta, ligeramente sobreelevada, y que a menudo se acompaña de una hemorragia subretiniana que delimita los márgenes de la misma (fig. 6).



**Figura 6:** **A.** Retinografía en la que se puede ver una lesión grisáceo-amarillenta junto a una hemorragia intrarretiniana que constituye la imagen típica de una NV2 (CF amarillas). **B.** Este es el corte en la OCT de la lesión, en la que podemos apreciar ese tejido hiperreflectivo tan característico de las lesiones tipo 2 (en color verde) por encima del EPR. En la ilustración intentamos mostrar como este tejido neovascular probablemente acabará dañando a los elipsoides que se encuentra inmediatamente por encima.



## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

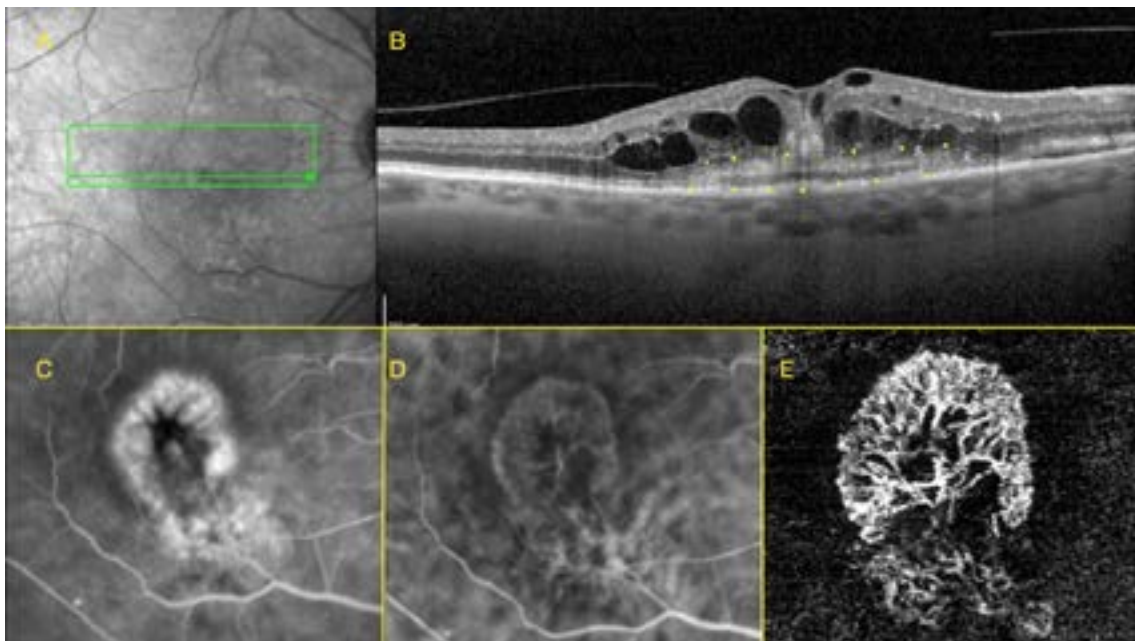
Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

## OCT

- **Material hiperreflectivo por encima del EPR:** es el hallazgo más característico. Se trata de la neovascularización que ha atravesado el EPR.
- **FIRE:** habitualmente presente. Indica una mayor afectación de la retina, siendo un indicador de mal pronóstico.
- **FSR:** frecuente, aunque menos característico que en la NV<sub>1</sub>.
- **Capas de la retina externa:** dado que la NV<sub>2</sub> crece por encima del EPR, es habitual que tanto los elipsoides como la membrana limitante externa se encuentren alteradas.

## Angiografías (fig. 7)

- **AGF:** Muestra una imagen definida de la NV con tinción en tiempos tempranos, al encontrarse por encima del EPR.
- **AVI:** Obtenemos una imagen similar a la AGF de la NV, pero con un carácter más tenue y sin difusión en tiempos tardíos.
- **OCTa:** Delimita el entramado neovascular con gran definición.



**Figura 7:** **A.** Imagen infrarroja en la que podemos apreciar sutiles pliegues en la limitante interna. **B.** OCT B-Scan de la lesión, en el que se aprecia un tejido hiperreflectivo a modo de banda por encima del EPR (CF amarillas). Como podemos comprobar presenta múltiples cavidades de fluido intrarretiniano tanto en la capa nuclear externa como en la capa nuclear interna. **C.** AGF en la que se percibe perfectamente la lesión neovascular, con importante tinción y difusión. **D.** Lesión arboriforme, perfectamente visible, de carácter más tenue, con inicio en su porción inferior, que coincide con la presencia de unos vasos ingurgitados coroides. **E.** OCTa en-face de la misma lesión, y en la que perfectamente se observan toda la neovascularización y sus ramificaciones.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

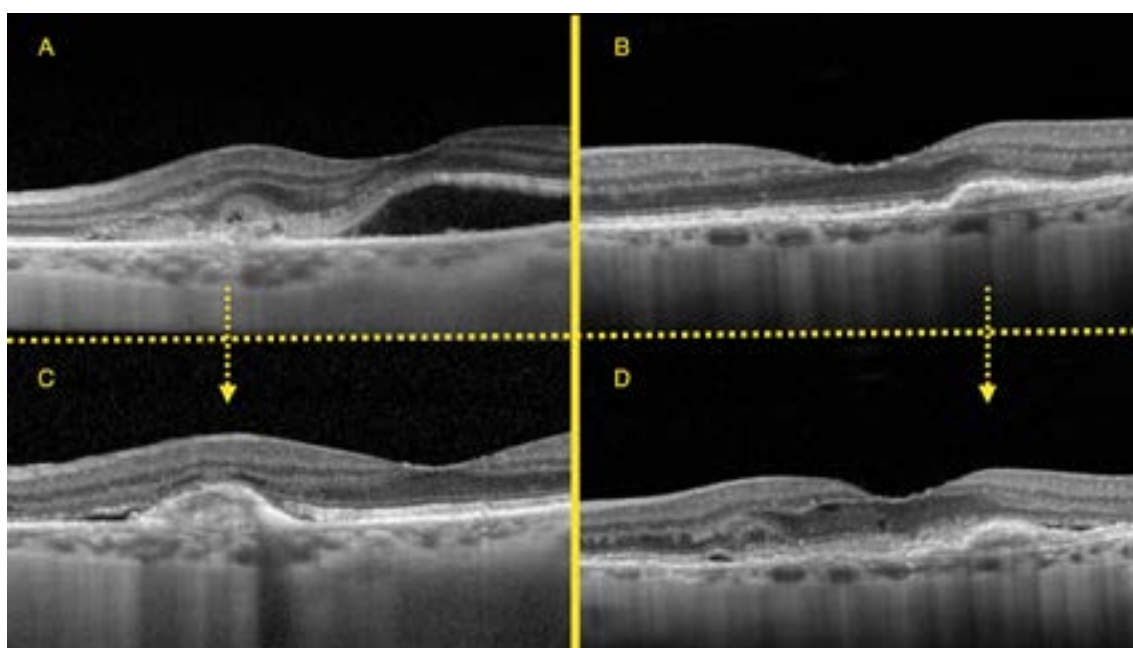
Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

## Diagnóstico diferencial

- Neovascularización miópica.
- Neovascularización secundaria a inflamación intraocular.
- Neovascularización secundaria a lesiones viteliformes.

## Tratamiento y seguimiento

En los casos **naïve** el tratamiento precoz es primordial, dada su velocidad de crecimiento y sus consecuencias sobre la retina externa. La pauta más empleada sigue siendo el T&E. No obstante, hay autores que prefieren una pauta fija, o incluso un régimen PRN. Lo más importante antes de extender, pasar a una pauta bimestral o a un PRN, es mantener la terapia mensual hasta consolidar el cierre de la NV. Un signo de buen pronóstico sería observar que el EPR hubiera recubierto por completo la NV convirtiéndola en una NV por debajo del EPR (conversión a NV1) (fig. 8).



**Figura 8:** **A.** Podemos ver una lesión que irrumpe en el EPR generando un tejido hiperreflectivo, puntos hiperreflectivos, y cavidades hiporreflectivas que representan fluido intra/subretiniano. Se trata de una NV2. **B.** En esta imagen vemos la OCT de un paciente con una lesión tipo 2, que ha sido tratada, y en la que se puede apreciar como el EPR se encuentra sobreelevado, dado que ha recubierto completamente a la lesión neovascular. Estaríamos ante una lesión tipo 2, reconvertida a tipo 1. **C.** En esta OCT vemos como la lesión tipo 2 de la imagen «A» ha quedado recubierta por el EPR. Ha desaparecido ese engrosamiento, y ese tejido hiperreflectivo por encima del EPR. Así veríamos una reconversión hacia una NV tipo 1. **D.** En esta OCT podemos ver una reactivación de una NV2 previamente estabilizada, y como al cesar o prolongar en exceso las intravítreas, sufre una reaparición de ese tejido hiperreflectivo por encima del EPR, y aparecen cavidades hiporreflectivas que representan el FIRE. Recordemos que las reactivaciones de la NV2 habitualmente tienen consecuencias desastrosas sobre la retina externa.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

Las **recidivas** en la NV2 son muy agresivas, debiendo tratarlas nuevamente de manera ágil e intensiva (tratamiento mensual hasta consolidar el cierre) (fig. 8).

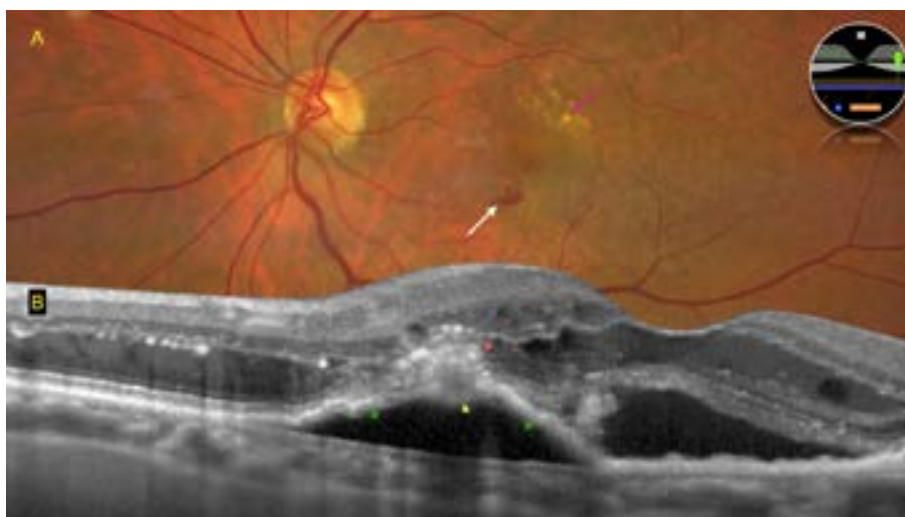
NEOVASCULARIZACIÓN TIPO 3 (NV<sub>3</sub>)

La NV3, también llamada proliferación angiomasosa retiniana (RAP), surge de un ovi- llo vascular en la capa plexiforme externa. Tiene lugar en pacientes de edad avanzada. Con frecuencia asocia cambios pigmentarios del EPR y depósitos drusenoides subreti- nianos. Es característico que los pacientes presenten coroides adelgazadas, y su tasa de bilateralidad es muy elevada. Diagnosticada a tiempo su pronóstico es bueno, dado que responde de forma extraordinaria a los anti-VEGF. Sin embargo, hay dos factores que juegan en su contra: recidiva con una frecuencia altísima, y asocia parches de AG, que habitualmente progresan afectando la mácula.

## Diagnóstico multimodal

*Retinografía*

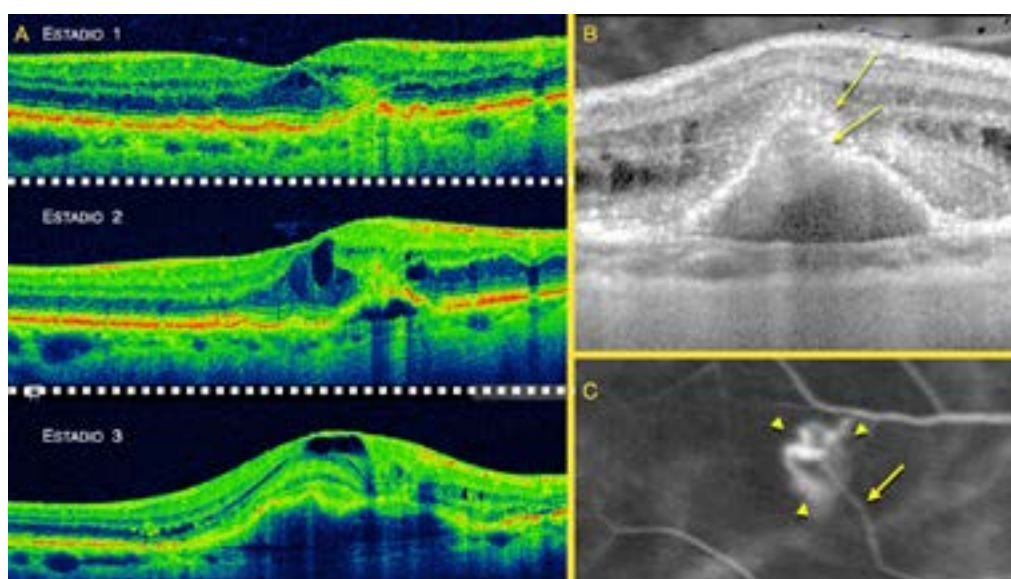
En la retinografía destacamos que habitualmente se trata de lesiones de pequeño tamaño fuera de la zona avascular foveal, acompañadas de alguna pequeña hemorragia intrarretiniana y de exudación lipídica perilesional (fig. 9).



**Figura 9:** **A.** Retinografía típica de una NV3. En ella podemos ver una hemorragia en llama «centinela» (flecha blanca) y un levantamiento del EPR y de la retina nasal a la fovea. También se aprecian unos exudados lipídicos supero-temporales a la mácula (flecha rosa). **B.** OCT B-Scan de la lesión, en el que vemos, de forma también característica, un levantamiento del EPR en «puente levadizo» o en «forma de tienda» (CF verdes), con una apertura central, por donde penetra inferiormente (externamente) la NV o el ovi- llo (CF amarilla). Son característicos también los puntos hiperreflectivos y el FIRE. En el ovi- llo neovascular se pueden visualizar algunos de los NV que lo componen al haber sido seccionados los vasos transversalmente (CF naranja).

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues



**Figura 10:** A. En la imagen de la izquierda podemos ver de forma escalonada, los diferentes estadios en los que se puede encontrar un RAP. En el «Estadio 1», lo único que deberíamos apreciar sería una columna hiperreflectiva que avanza externamente (inferiormente) hacia el EPR, dividiendo o interrumpiendo la capa nuclear externa. En el «Estadio 2» el RAP penetra y levanta significativamente el EPR. En el «Estadio 3», el ovillo neovascular ha progresado hacia el espacio sub-EPR, y con posible anastomosis retino-coroidea, aunque esta última es difícil de apreciar, al menos en la OCT. B. OCT B-Scan de una lesión tipo 3 en la que se pueden ver con precisión algunos de los NV que componen el ovillo neovascular, y cuyos vasos han sido seccionados transversalmente por la OCT. C. Imagen de AVI de la misma lesión tipo 3, en la que podemos apreciar la presencia de una anastomosis retino-retiniana (ARR) (flecha amarilla), y en la que se puede observar a su vez una lesión neovascular en anillo también característica de este tipo de lesiones (CF amarillas).

**OCT**

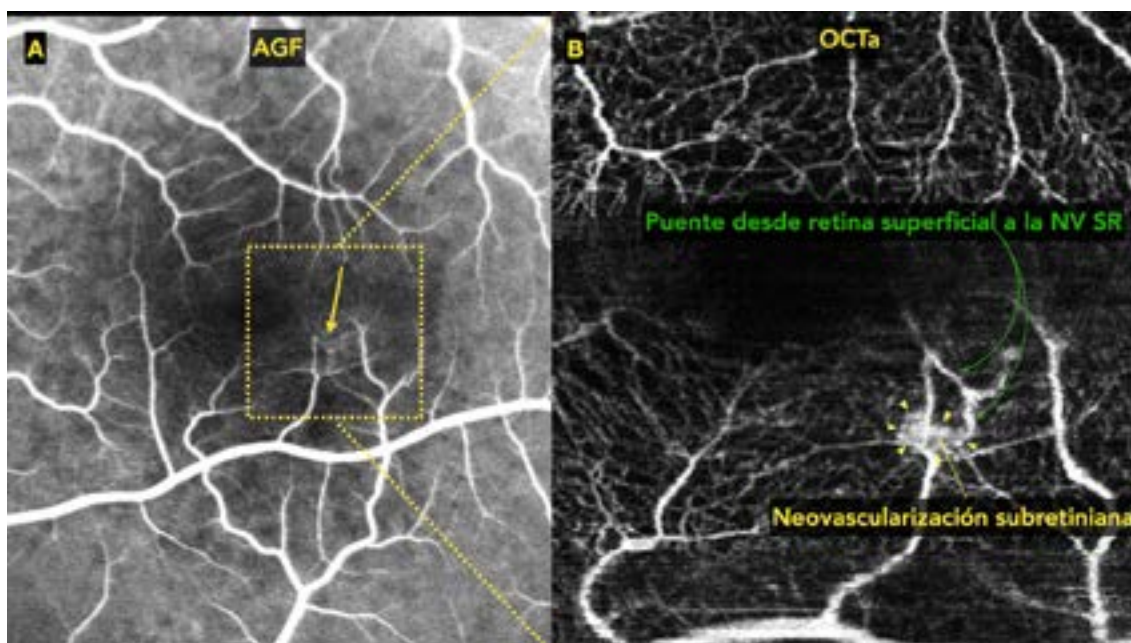
- **Estadio 1:** se caracteriza por la presencia de puntos hiperreflectivos, FIRE, y una imagen en «embudo» hiperreflectiva que parte desde la capa plexiforme externa e interrumpe la capa nuclear externa en su camino hacia el EPR (fig. 10).
- **Estadio 2:** aparece más FIRE, una elevación del EPR con una apertura central por donde penetra la NV3, y se pueden apreciar incluso algunos neovasos en ovillo a nivel de la plexiforme externa.
- **Estadio 3:** se ha definido como el estadio más avanzado, caracterizándose por la presencia de una anastomosis retino-coroidea. No obstante, dicha anastomosis es difícil de constatar, y a menudo nos encontramos ante grandes DEP asociados a la NV3, con progresión de la neovascularización bajo el EPR, y, por lo tanto, con un pronóstico complicado.

**Angiografías**

- **AGF:** En estadios iniciales muestra una hiperfluorescencia focal (*hotspot*) por la tinción de la neovascularización intrarretiniana, y aunque no siempre está presen-

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues



**Figura 11:** A. AGF en la que podemos ver una lesión característica con una ARR (flecha amarilla), así como observar con sutileza como existe un vaso que desciende verticalmente hacia el tejido neovascular. B. OCTa en-face a mayor aumento en la que podemos distinguir como ese vaso que descendía verticalmente, a su vez, da lugar a una bifurcación con un crecimiento neovascular claro, al menos en una de ellas (CF amarillas).

te, es muy característica la presencia de una anastomosis retino-retiniana (ARR). En estadios más avanzados observamos a su vez la tinción de la neovascularización subretiniana, y una difusión tardía correspondiente con el fluido intra/sub-retiniano y sub-EPR (fig. 11).

- **AVI:** Observamos también la tinción de la neovascularización intrarretiniana y de la ARR, pero al no tener difusión, podemos apreciar en ocasiones una imagen en anillo producida por el ovido neovascular, y el penacho que penetra verticalmente hacia el espacio sub-EPR, con el desarrollo de la neovascularización sub-EPR en estadios avanzados.
- **OCTa:** En estadios iniciales resulta más concluyente el B-Scan de la OCTa, en el que podemos constatar la presencia de flujo coincidiendo con la imagen hiperreflexiva en «embudo». Conforme tenemos una lesión más evolucionada, en la OCTa en-face podemos ver de la misma manera que veíamos en la AVI, la presencia de un ovido vascular intrarretiniano, así como el resto de la neovascularización sub-EPR. Salvo en estadios muy evolucionados, suele ser suficiente con una OCTa para realizar el diagnóstico.

### Diagnóstico diferencial

- Neovascularización tipo 1 aneurismática.
- Lesiones focales de atrofia de la retina externa, con depleción de la capa nuclear externa.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

## Tratamiento y seguimiento

En los casos **naïve** debemos comenzar el tratamiento tan pronto como observemos la presencia de FIRE. En estadios iniciales la respuesta es tan buena que puede resultar difícil encontrar el RAP. Una vez estabilizada la lesión, podemos iniciar la extensión preferiblemente mediante un régimen T&E (una pauta fija, por ejemplo, cada 8 semanas, también funciona perfectamente). En este caso un PRN nos va a llevar a recidivas en casi el 100% de los casos. Lo ideal es encontrar la pauta de extensión que nos permita mantener controlada la NV3, con el menor número de inyecciones

En las **recidivas** observamos aumento del FIRE junto a la NV3. En las recidivas suele ser suficiente con reducir el intervalo de inyección.

Tabla 1. RESUMEN DMAE EXUDATIVA

	NV TIPO 1	NV TIPO 2	NV TIPO 3
<b>RETINO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Signos DMAE</li> <li>- DEP serohemorrágico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lesión grisáceo-amarillenta acompañada de una hemorragia subretiniana rodeando la NV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Depósitos drusenoides subretinianos</li> <li>– Hemorragia centinela</li> <li>– Exudados lipídicos</li> </ul>
<b>OCT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– DEP irregular plano, con contenido hiperreflectivo o DEP amplio convexo con contenido mixto</li> <li>– FSR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Material hiperreflectivo por encima del EPR</li> <li>– FIRE + FSR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Embudo originado en la capa plexiforme externa</li> <li>– FIRE</li> <li>– Puntos hiperreflectivos</li> <li>– DEP seroso</li> </ul>
<b>AGF</b>	Hiperfluorescencia heterogénea temprana y difusión en tiempos tardíos (oculta)	Hiperfluorescencia con definición temprana y difusión en tiempos tardíos (clásica)	Hotspot y anastomosis retino-retiniana en estadios iniciales
<b>AVI</b>	Se visualiza la NV de forma tenue	Se visualizan los NV con gran claridad y sin difusión	Hotspot, anastomosis retino-retiniana, y la NV subretiniana si existe <b>De elección en estadios avanzados</b>
<b>OCTA</b>	Señal de flujo entre la membrana de Bruch y el EPR <b>De elección</b>	Señal de flujo en el espacio subretiniano <b>De elección</b>	Señal de flujo lineal intrarretiniana <b>De elección en estadios iniciales</b>
<b>Factores de mal pronósticos asociados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FIRE</li> <li>– Progresión NV2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Material hiperreflectivo por encima del EPR</li> <li>– FIRE</li> <li>– Puntos hiperreflectivos</li> <li>– Localización foveal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Altura del DEP</li> </ul>
<b>Complicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ruptura del EPR</li> <li>– Hemorragia subretiniana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fibrosis subfoveal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Recidiva</li> <li>– Ruptura del EPR</li> <li>– Atrofia geográfica</li> </ul>
<b>Anti-VEGF</b>	Parcialmente respondedora	Buena respuesta	Buena respuesta
<b>Pronóstico</b>	Bueno Factor protector	Bueno si localización extrafoveal y tratamiento precoz	Bueno si tratamiento precoz. A largo plazo desarrolla AG.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

## PUNTOS CLAVE

- La OCTA es una herramienta diagnóstica clave en la neovascularización tipo 1, la neovascularización tipo 2 y los estadios iniciales de la neovascularización tipo 3, quedando reservada la AVI para casos dudosos.
- La neovascularización tipo 1 constituye un factor protector al proveer de nutrientes a la retina externa y responde solo parcialmente a los anti-VEGF.
- La neovascularización tipo 2 responde muy bien a los anti-VEGF y su pronóstico es bueno si es de localización extrafoveal y el tratamiento es iniciado de manera precoz. Cuando la localización es subfoveal (suele ser frecuente) el pronóstico es sombrío por el daño irreversible sobre las capas externas de la retina.
- La neovascularización tipo 3 presenta una alta tasa de bilateralización y de recidivas, por lo que es fundamental su seguimiento estrecho, dada su respuesta favorable a los anti-VEGF.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010; 30(9): 1333-1349. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e7976b.
2. 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. *Ophthalmology*. 2020; 127(5): 616-636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
3. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016. 50: 1-24.
4. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018; 392(10153): 1147-1159. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
5. Nemcansky J, Stepanov A, Koubek M, et al. Response to Aflibercept Therapy in Three Types of Choroidal Neovascular Membrane in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Real-Life Evidence in the Czech Republic. *J Ophthalmol*. 2019; 2019: 2635689. doi: 10.1155/2019/2635689.
6. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10: 1857-67. doi: 10.2147/DDDT.S97653.
7. Nakano Y, Kataoka K, Takeuchi J, et al. Vascular maturity of type 1 and type 2 choroidal neovascularization evaluated by optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0216304. doi: 10.1371/journal.pone.0216304.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

### 1. Respecto a la proliferación angiomatosa retiniana (RAP).

- a) La neovascularización en el RAP tiene origen en la retina, y progresa hacia el espacio subretiniano.
- b) Es característico que se localice fuera de la zona avascular foveal.
- v) Conforme avanza la neovascularización, es frecuente encontrar anastomosis retino-retinianas.
- d) Raramente bilateralizan en el ojo adelfo.
- e) Se asocian a coroides delgadas.

Explicación: La neovascularización en el RAP tiene origen en la retina, próxima a la capa plexiforme externa. Habitualmente progresa hacia el espacio subretiniano (estadio IIA) y continúa atravesando el EPR para crecer en el espacio subEPR (estadio IIB). Su inicio respeta la localización peripapilar, y la zona avascular foveal. En más del 50% de los casos, se puede observar una característica anastomosis retino-retiniana. Se estima que bilateralizan casi en el 100% de los pacientes. Es común que se asocian a la presencia de depósitos drusenoides subretinianos y a coroides adelgazadas.

1. Ravera V, Bottoni F, Giani A, Cigada M, Staurenghi G. RETINAL ANGIOMATOUS PROLIFERATION DIAGNOSIS: A Multimaging Approach. *Retina*. 2016; 36(12): 2274-2281. doi:10.1097/IAE.0000000000001152
2. Daniel E, Shaffer J, Ying GS, et al. Outcomes in Eyes with Retinal Angiomatous Proliferation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2016 123(3): 609-616. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.034.
3. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or type 3 neovascularization. *Retina*. 2008 Mar; 28(3): 375-84. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181619c55. Review. PubMed PMID: 18327130.



**2. Respecto a la Neovascularización tipo 1:**

- a) Característicamente se origina por encima del EPR.
- b) Asocian frecuentemente desprendimiento del EPR.
- c) En la angiografía fluoresceínica se definen como las formas clásicas.
- d) Se definen habitualmente mejor en la OCT angiografía.
- e) Asocian con frecuencia fluido subretiniano.

Explicación: Las NV tipo 1 según la clasificación de Freund de 2010 se desarrollan entre la MB y el EPR. Por tanto, por definición siempre asocian mayores o menores desprendimientos del EPR. En la AGF se definen como las formas ocultas, dado que se desarrollan por debajo del EPR, y la AGF no permite captar adecuadamente la lesión. Con la OCTa, si no está muy desestructurada la retina, conseguimos imágenes muy concluyentes. Pueden asociar cualquiera de los tres fluidos (subEPR/subretiniano/ intraretiniano), pero el más característico es el fluido subretiniano.

1. Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(5): 913-921. doi:10.1007/s00417-017-3588-y.
2. Zhao Z, Yang F, Gong Y, et al. The Comparison of Morphologic Characteristics of Type 1 and Type 2 Choroidal Neovascularization in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmologica*. 2019; 242(3): 178-186. doi:10.1159/000497491.
3. Pfau M, Möller PT, Künzel SH, et al. Type 1 Choroidal Neovascularization Is Associated with Reduced Localized Progression of Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2020; 4(3): 238-248. doi: 10.1016/j.oret.2019.09.016.

## 3.2. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

Javier Montero Hernández, Lidia Remoli Sargues

**3. Respecto a la Neovascularización tipo 2:**

- a) Característicamente se origina por debajo del EPR.
- b) Es el tipo de neovascularización más frecuente en la miopía patológica y la uveítis multifocal.
- c) En la angiografía fluoresceínica se definen como las formas ocultas.
- d) Se definen habitualmente muy bien en la OCT angiografía.
- e) Es característica la presencia de material hiperreflectivo por encima del EPR.

Explicación: Las NV tipo 2 según la clasificación de Freund de 2010 se desarrollan por encima del EPR. En la AGF se muestran como las lesiones clásicas, dado que al encontrarse por encima del EPR la tinción de la neovascularización se obtiene de manera correcta. Este tipo de neovascularización es la que observamos de forma secundaria en otras patologías (neovascularización miópica, coroiditis multifocal o estrías angioides). Se definen igualmente de manera magnífica en la OCTa. Entre los signos tomográficos más característicos encontramos el tejido hiperreflectivo por encima del EPR (SHRM).

1. Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(5): 913-921. doi:10.1007/s00417-017-3588-y.
2. Zhao Z, Yang F, Gong Y, et al. The Comparison of Morphologic Characteristics of Type 1 and Type 2 Choroidal Neovascularization in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmologica*. 2019; 242(3): 178-186. doi:10.1159/000497491.
3. Nakano Y, Kataoka K, Takeuchi J, et al. Vascular maturity of type 1 and type 2 choroidal neovascularization evaluated by optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2019; 14(4): e0216304. Published 2019 Apr 29. doi: 10.1371/journal.pone.0216304.