



Galileo
UNIVERSIDAD
La Revolución en la Educación

UNIVERSIDAD GALILEO GUATEMALA
INSTITUTO PANAMERICANO CONTRA LA CEGUERA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRIA EN OFTALMOLOGÍA INTEGRAL

CARACTERIZACION DE PATRONES DE NEOVASCULARIZACION POR
ANGIO-OCT SECUNDARIOS A DEGENERACION MACULAR RELACIONADA A
LA EDAD TIPO EXUDATIVA: UNA REVISION DE CASOS.

ESTUDIANTE: DR. ERICK PORFIRIO AUSTRIA RODRIGUEZ
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO
TUTOR: DR. MARIO AUGUSTO GUTIÉRREZ PAZ
AÑO: 2024



Tabla de contenido

ABSTRACT	3
INTRODUCCION	4
<i>Degeneración Macular Relacionada a la Edad</i>	5
EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO	6
DIAGNÓSTICO	7
ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA	9
ANGIO-OCT EN DMAE EXUDATIVA	10
TRATAMIENTO	11
Pegaptanib	11
Ranibizumab	12
Bevacizumab	12
Aflibercept	13
Faricimab	13
METODOLOGIA	14
<i>Discusión y Observaciones</i>	16
<i>Conclusión</i>	17
<i>Bibliografía</i>	18



ABSTRACT

Esta revisión de casos pretende hacer una asociación de resultados en patrones morfológicos de neovascularización coroidea por angio-OCT en DMAE exudativa, haciendo una correlación con el tipo de neovascularización encontrada en pacientes del Instituto Panamericano contra la Ceguera.

La Angio-OCT permite la visualización directa de la vasculatura in vivo de la retina y la coroides, específicamente de los plexos superficiales y profundos.

Se han descrito 4 tipos morfológicos de membranas neovasculares: abanico de mar, glomerulares, en medusa y arboriformes, los cuales pueden asociarse al tipo de neovascularización coroidea que presente el paciente.

Dentro de las membranas neovasculares que presentaron los pacientes, hubo una prevalencia significativa en patrones de abanico de mar/glomerular y arboriforme; además de que haciendo una correlación con el SD-OCT sugiere que la gran mayoría de este tipo de patrones está presente en una neovascularización coroidea tipo 1.

Con el paso de los años y los diferentes estudios diagnósticos auxiliares, se han podido identificar formas húmedas de DMRE de manera temprana, para poder así, dar un manejo terapéutico al paciente y seguimiento de su patología.



INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad es una patología degenerativa ocular caracterizada por disminución de la función del EPR y cambios en la permeabilidad en la membrana de Bruch causada por la acumulación de depósitos de lipofuscina (drusas) en el complejo EPR-Bruch. Es, en la actualidad, la causa más frecuente de ceguera en países desarrollados y aunque respeta la visión periférica y en pocas ocasiones conlleva a la ceguera completa, se ven seriamente afectada la autonomía y la calidad de visión y de vida de los pacientes.

Es una patología usualmente bilateral pero asimétrica la cual en estadios tempranos pudiera tener síntomas clínicos mínimos.

Esencialmente se presentan dos tipos de DMAE: seca o no exudativa y húmeda o exudativa. A medida que la DMAE seca progresa hacia la atrofia de la retina y la degeneración central de la retina, a menudo se produce pérdida de la visión central. Generalmente, la DMAE no exudativa tiene una pérdida visual progresiva mucho más lenta que puede durar hasta décadas en comparación con la DMAE exudativa la cual puede presentar una progresión aguda.

Fundamentalmente el diagnóstico se puede realizar con la clínica, sin embargo, hay varias alternativas diagnósticas que nos pueden orientar al diagnóstico más preciso y tratamiento de estas patologías.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) puede demostrar áreas de neovascularización coroidea con patrones característicos que se pueden correlacionar con el tipo de neovascularización que presenta el paciente.

Las inyecciones intravítreas de fármacos que inhiben el factor de crecimiento tumoral (Anti VEGF) son el tratamiento de elección en la DMAE exudativa en la actualidad, las cuales deben administrarse de forma crónica para mantener la función visual del paciente.



En el presente estudio se pretende mostrar los patrones morfológicos en OCT-A, en asociación con degeneración macular asociada a la edad variedad exudativa.

Degeneración Macular Relacionada a la Edad

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) húmeda o exudativa es la causa más común de discapacidad visual en los pacientes de edad avanzada en los países desarrollados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con DMAE seca va a desarrollar neovascularización coroidea, el cual es el sello distintivo de la DMAE húmeda.

La fisiopatología de la DMAE está relacionada al complejo EPR-Bruch.

El EPR es una capa metabólicamente activa que apoya la función del fotorreceptor de la retina. Las células del EPR fagocitan los segmentos externos desprendidos de las células fotorreceptoras y reciclan y procesan continuamente los materiales metabólicos necesarios para la función de los fotorreceptores.

A medida que las células del EPR se envejecen, acumulan cuerpos residuales intracelulares que contienen lipofuscina. Las células del EPR extruyen material que se elimina por la coriocapilar; sin embargo, la disminución de la función del EPR y los cambios en la permeabilidad de la membrana de Bruch pueden provocar el depósito de material entre el EPR y la membrana de Bruch, creando la formación de drusas. Se ha descubierto que la coriocapilar es delgada en pacientes con DMAE, planteando la posibilidad de que la disminución del aclaramiento de material extracelular pueda contribuir a la formación de drusas.⁷

La formación de drusas no es sólo un signo de disfunción del EPR, sino que también se cree que es una causa de pérdida del EPR y, a su vez, de pérdida de fotorreceptores. Una mayor degeneración del EPR puede provocar una disfunción en la membrana de Bruch, que separa el coriocapilar del EPR.⁷



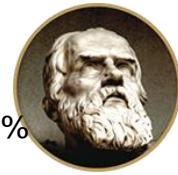
La rotura de la membrana de Bruch y un aumento de los factores de crecimiento endotelial vascular pueden provocar el crecimiento de vasos coroideos anormales debajo del EPR y potencialmente debajo de la retina. Estos vasos pasan por un período de fuga y ocasionalmente sangran antes de que finalmente involucionen y provoquen la formación de cicatrices. La etapa final de la DMAE exudativa es la formación de una cicatriz disciforme en la mácula que provoca la pérdida permanente de la visión central.

El factor de crecimiento endotelial vascular impulsa el desarrollo de NVC, lo que puede provocar sangrado debajo de la retina, desprendimiento o atrofia del epitelio pigmentario de la retina o acumulación de líquido subretiniano o sub-EPR con pérdida de visión asociada.

La historia natural de la DMAE exudativa (y ocasionalmente de la DMAE no exudativa) da como resultado un escotoma central estable en el que la agudeza visual del paciente cae por debajo del nivel de lectura y del nivel legal de conducción. Sin embargo, generalmente se conserva la agudeza visual periférica.⁷

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

En 2015, la DMAE fue la tercera causa más común de discapacidad visual de moderada a grave a nivel mundial. La prevalencia global de DMAE entre las personas de 45 a 85 años fue del 8,7%, con una prevalencia del 0,4% para la DMAE exudativa. La DMAE temprana es más común entre las personas de ascendencia europea que en los asiáticos, y la DMAE en cualquier etapa es menos común en personas de ascendencia africana. Se prevé que la prevalencia mundial de cualquier etapa de la DMAE aumentará de 196 millones de personas en 2020 a 288 millones en 2040.



En ausencia de terapia anti-VEGF, entre el 79% y el 90% de esos ojos eventualmente quedarán legalmente ciegos debido a complicaciones de la neovascularización.

La DMAE húmeda es una enfermedad multifactorial y se han identificado numerosos factores de riesgo en su progresión. Estos factores de riesgo incluyen edad avanzada, colesterol sérico total elevado, deficiencia de micronutrientes, tabaquismo, antecedentes familiares, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y exposición a la luz solar.

Igualmente se ha logrado identificar predisposición genética a la DMAE, con al menos 34 loci genéticos y 52 variantes genéticas vinculadas a la enfermedad.

Los factores inflamatorios han salido a relucir en los últimos estudios, en especial el factor H del complemento, los cuales se encuentran entre las mutaciones más conocidas de la DMAE, lo que nos puede sugerir la activación del complemento en esta patología.

DIAGNÓSTICO

Debido a la mínima sintomatología que pudiera llegar a presentar un paciente con DMAE en estadios tempranos, es importante recalcar que el diagnóstico lo vamos a sospechar por la clínica al momento de la revisión oftalmológica y, esta va a ser confirmada por auxiliares diagnósticos como angiografía con fluoresceína, tomografía por coherencia óptica, angio OCT o autofluorescencia.

Particularmente los pacientes con DMAE exudativa suelen describir una visión borrosa o distorsión progresiva e indolora de su visión central, que puede tener un inicio agudo o insidioso.

La DMAE suele ocurrir bilateralmente, pero a menudo es asimétrica. Los pacientes con DMAE exudativa pueden presentar líquido subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, hemorragias subretinianas, neovascularización coroidea y ocasionalmente depósitos de lípidos subretinianos.



Los pacientes que desarrollan hemorragia subretiniana por neovascularización coroidea generalmente informan un inicio agudo, sin embargo los pacientes pueden experimentar una visión borrosa insidiosa secundaria a líquido subretiniano poco profundo o desprendimientos del EPR. También refieren escotomas centrales relativos o absolutos, metamorfopsias y dificultad para la lectura.

AREDS desarrolló una escala de gravedad simplificada que fue diseñada para usarse clínicamente para estratificar a los pacientes con DMAE temprana en categorías de riesgo que predicen el desarrollo de DMAE avanzada.

El sistema asigna:

- 1 factor de riesgo para la presencia de 1 o más drusas grandes (>125 micras)
- 1 factor de riesgo para la presencia de cualquier anomalía pigmentaria.
- 1 factor de riesgo para la presencia de drusas de tamaño intermedio en ambos ojos.

Estos factores de riesgo se suman entre ambos ojos y dan como resultado una puntuación numérica entre 0 y 4, la cual permite calcular el riesgo aproximado a 5 años de desarrollo DMAE avanzada.⁷

- 0 factores: 0,5%
- 1 factor: 3%
- 2 factores: 12%
- 3 factores: 25%
- 4 factores, 50%.

La tomografía de coherencia óptica nos permite visualizar líquido subretiniano e intrarretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) seroso que se puede observar como un espacio homogéneamente hiporreflectante entre el EPR y la membrana de Bruch.



El DEP fibrovascular muestra capas de hiperreflectividad moderada entre el EPR y la membrana

de

Bruch separadas por hendiduras hiporreflectantes.

DEP hemorrágica, que aparece como una lesión hiperreflectante grande, en forma de cúpula, entre el EPR y la membrana de Bruch con atenuación de estructuras más profundas.

Los desgarros del EPR se manifiestan como áreas de discontinuidad en un DEP grande; el borde del RPE puede verse curvado debajo del DEP.

La cicatrización disciforme muestra material hiperreflectante subretiniano y pérdida de la zona elipsoide. ⁷

ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) se ha estudiado durante más de 10 años. Una diferencia de la angiografía tradicional es que el OCTA es más seguro y no invasivo ya que no requiere el uso de tinciones exógenas.

Es una modalidad de imagen novedosa que permite la visualización directa de la vasculatura in vivo de la retina y la coroides sin fugas de tinte ni tinciones que posiblemente puedan oscurecer los límites y la anatomía de las patologías. OCTA Múltiples obtienes exploraciones B en la misma posición y detecta el movimiento de eritrocitos analizando la descorrelación de la señal entre exploraciones. ³

Es tridimensional, a diferencia de la imagen bidimensional de AGF e ICGA, lo que permite visualizar la localización exacta y las dimensiones de una lesión. El OCT estructural “en face” combina OCT y análisis oftalmoscopio láser de escaneo confocal monocromático o angiográfico. Las áreas de visualización frontal varían de 2 x 2 mm a 12 x 12 mm. La calidad de la exploración disminuye con un campo de visión ampliado debido al número limitado de exploraciones OCT B para todas las áreas de exploración. Este rango ha sido bastante suficiente para el análisis de la DMAE,



ya que la exploración central de 3 × 3 mm abarca la mayor parte de la enfermedad de la DMAE. Por otro lado, esta nueva tecnología es propensa a varios artefactos de imagen, como artefactos de sombra, proyección y movimiento.

OCTA también puede pasar por áreas altas de flujo sanguíneo o turbulento por debajo lento de su umbral mínimo de flujo detectable.

El OCTA utiliza una longitud de onda más larga, aproximadamente 1050 nm, por lo que puede penetrar más profundamente en la coroides. La diferente fuente de luz también contribuye a mejorar la visualización de las estructuras subEPR.³

ANGIO-OCT EN DMAE EXUDATIVA

Diversos estudios han descrito la capacidad del OCT-A para detectar los tres tipos de neovascularización coroidea. El OCT-A tiene una variabilidad del 50-100% para la detección de NVC.

Morfológicamente se han descrito una variedad de formatos:

- El patrón de medusa correspondiente a los vasos, irradiando desde un vaso troncal central en todas las direcciones.
- El patrón de abanico de mar correspondiente a embarcaciones que se ramifican a un lado del tronco principal.
- El patrón glomerular que corresponde a estructuras globulares con vasos entrelazados.
- El patrón en árbol que corresponde a un tronco vascular principal sin ramificaciones.¹

El OCT-A en comparación con AGF, ha demostrado ser una herramienta valiosa para evaluar la actividad de la membrana neovascular, incluso sin reconocer fugas.



La tecnología del SS-OCT-A puede proporcionar imágenes más profundas en el tejido sub EPR, por lo que es más confiable en la detección de todo el complejo neovascular, incluyendo los capilares más pequeños.

Es fundamental al hacer una comparativa de la membrana neovascular utilizar las imágenes y la misma segmentación del mismo complejo antes y después del tratamiento para garantizar que todo el tejido neovascular esté incluido en ambas imágenes.

TRATAMIENTO

La mayor parte de la investigación sobre la antiangiogénesis se ha centrado en la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que aumenta en las células del epitelio pigmentario en las primeras etapas de la DMAE. El VEGF es una glicoproteína homodimérica que tiene una especificidad de factor de crecimiento de unión a heparina para las células endoteliales vasculares. Induce la permeabilidad vascular, la angiogénesis y la linfangiogénesis, y actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales al prevenir la apoptosis. Hay al menos 4 isoformas principales de VEGF; Se cree que VEGF A es el más dominante en AMD.

2

Pegaptanib

Es un aptámero contra el VEGF165, la isoforma identificada con la angiogénesis patológica.

Se administra mediante inyección intravítrea cada 6 semanas. Todos los ojos con DMAE exudativa se han visto beneficiados del tratamiento independientemente de la composición de la lesión. ⁸



Ranibizumab

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo humanizado recombinante (Fab) que se une a VEGF. Ranibizumab se une e inhibe todas las isoformas activas de VEGF-A, así como sus productos de degradación activos.

Ranibizumab se administra mediante una inyección intravítrea mensual.

Aprobada en el uso para el tratamiento de todos los subtipos angiográficos de DMAE neovascular subfoveal.

El ranibizumab intravítreo es el primer tratamiento que mejora significativamente la agudeza visual en hasta el 40% de los ojos. Varios estudios han demostrado que en la práctica clínica habitual, la mayoría de los pacientes con degeneración macular exudativa relacionada con la edad reciben un tratamiento insuficiente y, como resultado, los resultados visuales se ven comprometidos.

Existe también la administración de puertos (PDS), un sistema de administración de fármacos implantado quirúrgicamente rellenable de ranibizumab, que reduce la carga de tratamiento en pacientes con degeneración macular exudativa relacionada con la edad, liberando continuamente 100 mg/ml de ranibizumab en la cavidad vítrea.

Aunque son poco frecuentes, las complicaciones asociadas con las inyecciones intravítreas de ranibizumab incluyen endoftalmitis y uveítis grave.⁸

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo de inmunoglobulina G (IgG) monoclonal humanizado y recombinante que se une e inhibe todas las isoformas del VEGF y actualmente está aprobado para uso sistémico en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El uso no indicado en la etiqueta de bevacizumab intravítreo para la NVC secundaria a DMAE se informó por primera vez en 2005. La mayoría de los informes sobre bevacizumab son series de casos abiertos, no controlados, que han sugerido eficacia funcional y anatómica, seguridad a corto plazo y bajo costo.^{8,5}



Útil en MVN secundaria a múltiples etiologías (miopía patológica, estrías Angioides, afecciones inflamatorias y

DMAE)

Aflibercept

Medicamento que actúa como antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y del factor de crecimiento placentario (PIGF). La FDA aprobó el Aflibercept para el tratamiento de todos los subtipos angiográficos de la DMAE neovascular subfoveal. ⁸

Faricimab

Faricimab es un anticuerpo humanizado biespecífico inmunoglobulina G1 (IgG1) que actúa a través de la inhibición de dos vías diferentes, por neutralización tanto de la angiopoyetina-2 (Ang-2) como del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A).

La Ang-2 produce inestabilidad vascular promoviendo desestabilización endotelial, pérdida de pericito y angiogénesis patológica, y por tanto potencia el filtrado vascular e inflamación. También sensibiliza los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, resultando en más desestabilización vascular. De forma sinérgica, la Ang-2 y el VEGF-A incrementan la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización. ^{8,5}

Por la inhibición dual de la Ang-2 y el VEGF-A, faricimab reduce la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibe la angiogénesis patológica y restaura la estabilidad vascular. ⁸

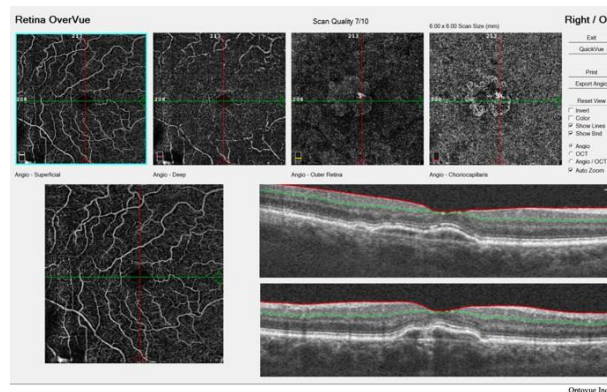


METODOLOGIA

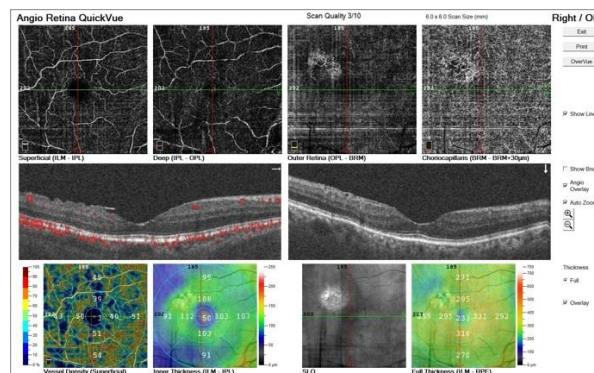
Se realizó un seguimiento de 13 membranas neovasculares en 12 pacientes evidenciando patrones morfológicos por angio-OCT de neovascularización coroidea secundaria a DMAE tipo exudativa en el Instituto Panamericano contra la Ceguera durante el periodo del marzo 2022 hasta agosto del 2024. El seguimiento fue realizado mediante angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica en un área de imagen de 3x3 y 6x6 mm respectivamente.

Se observaron 13 membranas neovasculares en 12 pacientes durante un periodo indeterminado de actividad o inactividad en donde se reportaron los siguientes patrones morfológicos por angio-OCT:

- Patrón de abanico de mar en 6 de 13 casos (46.15%)

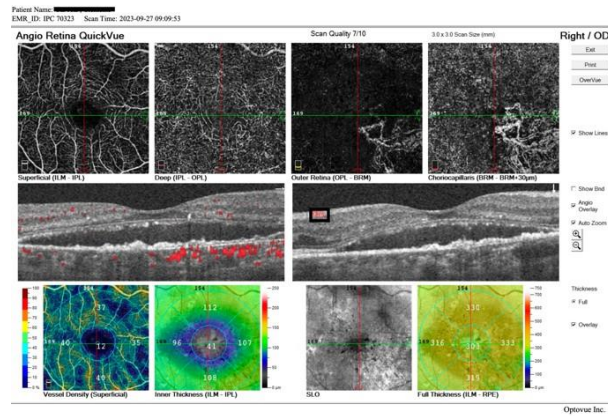


- Patrón de medusa en 1 de 13 casos (7.60%)

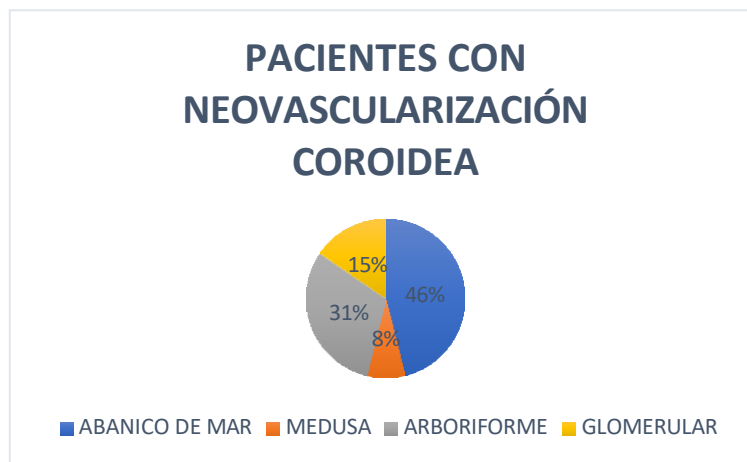
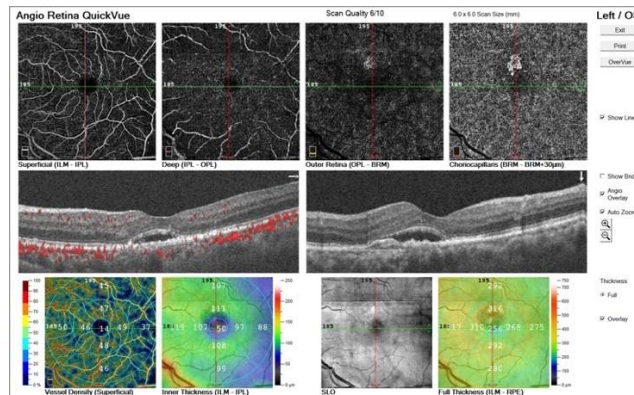




- Patrón arboriforme en 4 de 13 casos (30.76%)



- Patrón glomerular en 2 de 13 casos (15.49%)





De las 13 membranas neovasculares solo 1 correspondió a una neovascularización tipo 2 siendo todas las demás neovascularización tipo 1 siguiendo la clasificación por SD-OCT de Gass.⁶

La membrana neovascular tipo 2 correspondió a un patrón arboriforme.

Discusión y Observaciones

La angiografía por OCT nos permite evaluar de mejor manera las características morfológicas de las membranas neovasculares y poder hacer la distinción y asociación con el tipo de neovascularización coroidea que se presenta en los pacientes.

Dentro de las limitaciones del estudio fue que algunos pacientes no acudieron a su cita de control con angio-OCT para poder evaluar los patrones presentados, por lo que solo se contaba con OCT macular que establecía el diagnóstico.

Se observaron mayormente neovascularización coroidea tipo 1 presentes en los 4 tipos de patrones morfológicos, siendo el patrón arboriforme el único con NVC tipo 2, que representó el 7% del muestreo; lo cual difiere a reportes de caso en los cuales sugieren que el patrón glomerular es el más frecuente en NVC tipo 2.⁸

Es imperativo continuar con el uso de angio-OCT tanto en diagnóstico; identificando membranas neovasculares subclínicas en paciente con variedad no exudativa, como en el seguimiento de DMAE exudativa buscando biomarcadores de actividad que nos permitan diferenciar la actividad de estas.



Galileo
UNIVERSIDAD
La Revolución en la Educación

Conclusión

La angio OCT es una herramienta diagnóstica que permite la observación de vasos de pequeño calibre, sin necesidad de un medio de contraste intravenoso.

Dentro de las membranas neovasculares que presentaron los pacientes, hubo una prevalencia significativa en patrones de abanico de mar/glomerular y arboriforme, las cuales están asociadas a una forma temprana, caracterizadas por vasos finos o capilares de pequeño calibre, lo cual se correlacionó con el tipo de NVC, las cuales eran en su mayoría tipo 1.

Es importante mencionar que la angiografía por OCT macular no es un indicador de actividad de la membrana neovascular, aunque es ideal para identificar membranas neovasculares subclínicas en DMAE exudativa.

Estos patrones pueden orientar en mayor medida al tipo de neovascularización coroidea que pudiera presentar el paciente y no a membranas activas o inactivas.



Bibliografía

- 1.- Roisman, L., & Goldhardt, R. (2017). OCT Angiography: an Upcoming Non-invasive Tool for Diagnosis of Age-Related Macular Degeneration. *Current Ophthalmology Reports*, 5(2), 136–140. <https://doi.org/10.1007/s40135-017-0131-6>
- 2.- Barquet, L. A., & Moné, J. (2009). Actualización en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular. *Jano: Medicina Y Humanidades*, 1746, 25. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3054618>
- 3.- Caio V. Regatieri, MD, PhD, & Lauren Branchini, BA. (2012). The Role of Spectral-Domain OCT in the Diagnosis and Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *NIH Public Access*.
- 4.- Zheng, F., Gregori, G., Schaal, K. B., Legarreta, A. D., Miller, A. R., Roisman, L., Feuer, W. J., & Rosenfeld, P. J. (2016). Choroidal thickness and choroidal vessel density in nonexudative Age-Related macular degeneration using Swept-Source optical coherence tomography imaging. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(14), 6256. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20161>
- 5.- Justus G. Garweg. (2021). Disease stability and extended dosing under anti-VEGF treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD) — A meta-analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*.
- 6.- Farecki, M., Gutfleisch, M., Faatz, H., Rothaus, K., Heimes, B., Spital, G., Lommatzsch, A., & Pauleikhoff, D. (2017). Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(5), 913–921. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3588-y>
- 7.- Sadda, S. R., Schachat, A. P., Wilkinson, C. P., Hinton, D. R., Wiedemann, P., MD, Freund, K. B., & Sarraf, D., MD. (2022). *Ryan's retina*. Elsevier.
- 8.- Juárez, S. R., & Ramos, J. a. S. (2018). *Manual de Retina Médica y Quirúrgica*. LWW.