



Máster en Investigación en Ciencias de la Visión

“Características basales de pacientes que desarrollan Tubulaciones Retinianas Externas, detectadas con Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral en pacientes con DMAE tipo Exudativo”

Sara Consuelo Toledo Lucho.

Tutora: Dra. Rosa María Sanabria Ruiz-Colmenares.

Valladolid, 15 de julio del 2015.



Universidad de Valladolid



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo
Fin de Máster)

D. Dña. Rosa María Sanabría Ruiz-Colmenares
en calidad de Tutora de la alumna
D. /Dña. Sara Consuelo Toledo Lucho
Del Máster en Investigación en Ciencias de la Visión
Curso académico: 2014-2015.

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado:
**“Características basales de pacientes que desarrollan Tubulaciones Retinianas
Externas, detectadas con Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio
Espectral en pacientes con DMAE tipo Exudativo”** .

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de julio.

En Valladolid a 1 de julio del 2015.

Vº Bº

Fdo.:

La Tutora

Dña Consuelo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Maria Rosa Sanabrá Ruiz-Colmenares, mi tutora de este TFM, quien con su ayuda me ha orientado y apoyado en la realización del mismo.

A mis padres Julio y Elsie por ser siempre mi fortaleza en seguir adelante.

A mis adjuntos del Servicio de Oftalmología del Complejo Asistencial Universitario de Palencia por la paciencia y motivación de que cada día aprenda algo nuevo.

ÍNDICE GENERAL

Índice general	4
Abreviaturas.....	5
Resumen del trabajo	6
Justificación.....	8
Introducción.....	10
Hipótesis y objetivos.....	14
Material y métodos.....	15
Resultados	18
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Tablas	23
Figuras.....	26
Bibliografía.....	29

ABREVIATURAS

- AFG: Angiografía fluoresceínica
- Anti-VEGF: *Anti Vascular Endothelial Growth Factor*
- ANCHOR: *Antibody for the treatment of the predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*
- AV: Agudeza Visual
- CATT: Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials
- CRT: (*Central Retinal Thickness*). Espesor central macular
- DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad
- CAUPA: Complejo Asistencial Universitario de Palencia
- ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
- MARINA: *Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of neovascular Age-related macular degeneration*
- ORTs: *Outer retinal tubulation*
- PRN: Pro-re-nata
- PRONTO: *Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intra-Ocular Ranibizumab [Lucentis]*
- SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio spectral
- µm: micras
- VEGF: Factor de Crecimiento Endotelio Vascular

RESUMEN

Objetivo

Describir las características clínicas y morfológicas basales de los pacientes con DMAE exudativa que desarrollan tubulaciones retinianas externas durante el primer año de tratamiento con anti-VEGF.

Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con DMAE exudativa que iniciaron el tratamiento entre junio de 2013 y marzo 2014 y tenían un seguimiento mínimo de 12 meses. Se recogieron datos demográficos, agudeza visual decimal (AV), espesor central macular (CRT) y número de inyecciones. Estas variables se registraron al inicio del estudio, a los 6, 12 y eventualmente a los 18 meses de tratamiento. Todos los ojos se exploraron con un sistema OCT Spectralis en cada visita. Los pacientes fueron tratados siguiendo el régimen PRN tras tres dosis de carga inicial.

Resultados

Se valoraron 53 ojos de 43 pacientes. Fueron incluidos 43 ojos de 33 pacientes con una edad media de $82,93 \pm 6,34$. Tres de los 43 ojos presentaron OTRs en la primera visita, 5/43 a los 6 meses, 11/43 a los 12 meses y 4/21 a los 18 meses. La AV antes del tratamiento fue de 0,29 en la muestra completa y 0,17 en los pacientes que presentaban OTRs; a los 6 meses 0,28 y 0,10; a los 12 meses 0,25 y 0,09, y a los 18 meses 0,31 y 0,10 respectivamente. La media de número de inyecciones a los 6 meses fue de 3,6 en el conjunto de la muestra y el 3,09 en los pacientes OTRs; a los 12 meses de 5,50 y 4,72 y a los 18 meses fue de 8,46 y 8,50 respectivamente. En la primera visita el CRT fue de $301 \mu\text{m}$ en toda la muestra y $325 \mu\text{m}$ en los pacientes con OTRs, a los 6 meses $208 \mu\text{m}$ vs $179 \mu\text{m}$; a los 12 meses $196 \mu\text{m}$ vs $161 \mu\text{m}$ y a los 18 meses fue $238 \mu\text{m}$ vs $130 \mu\text{m}$ respectivamente.

Los cambios morfológicos en la SD-OCT que precedieron a la aparición de OTRs fueron la duplicación de la membrana limitante externa, la presencia de líquido subretiniano, y el borramiento de la capa plexiforme externa.

Conclusiones

Los ojos que desarrollan ORTs parecen tener menor AV al inicio del estudio ($p=0,01$). La incidencia de ORTs en DMAE aumenta con el tiempo durante el seguimiento, por lo que podrían ser un indicador indirecto de cronicidad. Varios cambios precedieron a la aparición de ORTs como la duplicación de la línea de la membrana limitante externa, presencia de líquido subretiniano, borramiento de la capa plexiforme externa.

JUSTIFICACIÓN

La Discapacidad visual producida por la Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye un problema de gran trascendencia socio-sanitaria en el mundo occidental: la DMAE es la causa más importante de ceguera por encima de los 50 años de edad [1]. Se trata de una patología de prevalencia elevada y creciente y aunque las cifras varían de unos países a otros se estima que el número de personas con DMAE en España sobrepasa las 700.000 [2].

Sin embargo, gracias a los avances producidos en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad y a la implicación en esta patogenia del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) [3], ha sido posible desarrollar terapias farmacológicas encaminadas a evitar o reducir los nuevos casos de ceguera por esta causa. La terapia antiangiogénica ha cambiado el pronóstico de los pacientes con DMAE exudativa, lo que ha permitido mantener y en algunos casos mejorar la AV de estos pacientes [4]. Existen distintos fármacos antiangiogénicos aprobados para esta indicación todos ellos con un coste elevado y que precisan revisiones mensuales con la consiguiente sobrecarga asistencial [5]. Aunque los resultados de los ensayos clínicos (con inyecciones y revisiones mensuales) fueron muy alentadores, los estudios de práctica clínica han demostrado que los resultados están muy por debajo de los obtenidos en los ensayos ya sea por las distintas características de los pacientes o por la laxitud en la adherencia a los protocolos establecidos de revisiones y administración del tratamiento. En este sentido es de crucial importancia la precocidad en el diagnóstico y el inicio del tratamiento pues la DMAE exudativa es un proceso de aparición brusca y de evolución rápida [6,7]. Pero no solo es importante un tratamiento precoz sino también un seguimiento estricto y continuado de estos pacientes para lo que es imprescindible el estudio mediante OCT que nos permite diagnosticar la presencia de actividad de la lesión y la necesidad de retratamiento.

Además, y gracias a la mayor resolución del SD-OCT [8], se han descrito recientemente nuevos hallazgos morfológicos como las tubulaciones retinianas externas (ORTs). Estas estructuras se han descrito en distintas patologías maculares entre ellas la DMAE [9]. ORTs es un término acuñado por Zweifel et al [10], para describir estructuras tubulares ramificadas situadas en la capa nuclear externa de la retina y representan un cambio estructural degenerativo. Estas estructuras tubulares se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes que llevaban mucho tiempo de seguimiento por lo que podrían considerarse un signo de cronicidad de las lesiones.

Dado que la aparición de ORTs se podría considerar un signo de cronicidad y de mala respuesta terapéutica nos podríamos replantear la oportunidad del tratamiento en estos pacientes, con la consiguiente optimización de recursos. Por lo tanto este trabajo de investigación pretende confirmar el carácter pronóstico de las ORTs e identificar las lesiones morfológicas precursoras de ORTs en pacientes con DMAE exudativa. Por otra parte una alta tasa de ORTs en nuestros pacientes recién diagnosticados nos podría dar una idea indirecta del retraso en el diagnóstico y tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) fue definida como entidad clínica en 1885 por Otto Haab quien describió por primera vez los cambios atróficos y pigmentarios en la región macular que causaban un deterioro progresivo de la visión central en pacientes mayores de 50 años. Pero fue Gass quien estableció que las drusas, la degeneración macular senil atrófica y la degeneración macular senil disciforme representaban una única enfermedad [11].

La DMAE representa uno de los problemas oftalmológicos de mayor trascendencia socio-sanitaria [12]. Acontece a una edad donde las distintas facultades se van perdiendo y la limitación o la pérdida total de la visión central hace que la dependencia de terceras personas sea inevitable. Su prevalencia es variable y aumenta de forma exponencial con la edad. En España afecta aproximadamente al 1,5% de la población, lo que representa que, en nuestro país, más de 700.000 personas padecen DMAE [2]. Por otro lado, si considerásemos sólo la población mayor de 55 años la prevalencia sería del 5,3% [2]. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, la población de 60 años o más se duplicará durante los próximos 20 años y se pasará de los 580 millones actuales a 1.000 millones en el año 2020 con todo lo que ello implica [13].

Desde un punto de vista clínico tradicionalmente se han distinguido dos formas de DMAE: la forma seca, más frecuente (90%), de evolución lenta y progresiva, y la forma exudativa (10%), de aparición brusca y rápida evolución hacia la pérdida de visión central sino se trata [14].

La forma seca se produce por los cambios atróficos del epitelio pigmentario de la retina (EPR) a nivel macular y la degeneración de los fotorreceptores y solo el 10% de estos pacientes sufre una pérdida visual severa [15]. La forma exudativa se caracteriza por la aparición de vasos sanguíneos anormales (membranas neovasculares) que crecen desde la

coroides y se ubican en o debajo de la retina, proceso conocido como neovascularización coroidea (NVC) que va asociada a un deterioro rápido de la visión. Las membranas neovasculares crecen entre 10 y 20 μm al día y tienden a hacerlo hacia el área macular central por lo que un abordaje tardío conduce a un empeoramiento del pronóstico [7].

Recientemente se ha establecido una nueva clasificación internacional de la DMAE, elaborada por Ferris y colaboradores [16], en la que se establecen 5 estadios evolutivos en función del riesgo de progresión hacia la ceguera y que se basa en las lesiones que aparecen en el fondo de ojo en un área de 2 diámetros papilares desde el centro de la fovea (**Figura 1**).

En la patogenia de la DMAE exudativa el Factor de Crecimiento Endotelio Vascular (VEGF) juega un papel fundamental. El VEGF es una proteína que induce la angiogénesis, permeabilidad vascular e inflamación. El desarrollo de fármacos capaces de bloquear al VEGF administrados por vía intravítrea, han marcado un antes y un después en el tratamiento de la DMAE exudativa [17].

En la actualidad se dispone de varios fármacos aprobados por la Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento para este fin como son el pegaptanib sódico (Macugen®), el ranibizumab (Lucentis®) y el aflibercept (Eylea®) que permiten tratar cualquier tipo de lesión neovascular originada por DMAE. Todos estos tratamientos de administración intravítrea tienen una vida media corta, requieren inyecciones repetidas y son muy costosos. Además y fuera de indicación también se está utilizando otro fármaco antiangiogénico para este fin: el bevacizumab (Avastin®) [18].

El primero de los fármacos que se desarrolló para el tratamiento de la DMAE exudativa fue el ranibizumab. Los ensayos clínicos pivotaes ANCHOR Y MARINA [4,5] mostraron que aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con ranibizumab mejoraban 3 o más líneas de AV con la administración mensual del fármaco y que más del 90%

conseguían estabilizar el proceso. Sin embargo, la pauta de administración mensual resulta inviable. El estudio PRONTO [6], demostró que era posible mantener esos resultados utilizando una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales seguida de revisiones mensuales y tratamiento según actividad de la lesión (PRN) que es la que ha pasado a formar parte de los protocolos actualmente utilizados.

Los mejores resultados son sin duda los obtenidos con los inhibidores no selectivos del (VEGF) ranibizumab, bevacizumab y aflibercept [19]. En general, dadas las evidencias actuales, la terapia antiangiogénica es de elección en todos los casos, con independencia de composición, ubicación y tamaño de la lesión en DMAE exudativa [20-23]. Estos tratamientos requieren inyecciones repetidas con frecuencia y un seguimiento mensual de los pacientes, lo que supone un coste elevado no solamente los costes directos del fármaco sino también en el tiempo del personal sanitario, uso de instalaciones, aparataje, etc.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una prueba rápida, no invasiva, que puede realizarse sin dilatación pupilar y proporciona cortes de la retina macular con una resolución casi histológica (entre 3 y 10 micras), posibilitándonos un análisis cualitativo y cuantitativo de la mácula [24]. En la DMAE permite identificar las alteraciones retinianas y subretinianas secundarias a la neovascularización coroidea, así como monitorizar la respuesta al tratamiento en DMAE exudativa [25]. Los nuevos OCT de dominio espectral (SD-OCT) permiten una más rápida adquisición de imágenes y además reduce los artefactos relacionados con los movimientos del paciente [8]. El resultado final es una imagen de alta calidad y resolución, con una mejor definición de las capas de la retina y de los cambios que se pudieran presentar en ella [9]. Gracias a la mayor resolución del SD-OCT [8], se han descrito recientemente nuevos hallazgos, como las tubulaciones retinianas externas (ORTs) en distintas patologías maculares entre ellas la DMAE [33].

Las ORTs son estructuras tubulares (redondas u ovoides), ramificadas, de tamaño y forma variable que varían poco a lo largo del tiempo. Son estructuras generalmente hiporreflectivas con bordes hiperreflectivos de ubicación exclusiva en la capa nuclear externa por encima de áreas de daño del epitelio pigmentario como fibrosis subretiniana, neovascularización coroidea, líquido subretiniano o de atrofia [26-27]. Se desarrollan fundamentalmente junto a las cicatrices fibróticas en las formas húmedas y en la periferia de las zonas atróficas [28]. Se ha postulado que las ORTs son focos de fotorreceptores en degeneración [28] y se ha propuesto como mecanismo patofisiológico de su aparición la pérdida de las interdigitaciones de los segmentos externos de los fotorreceptores con el epitelio pigmentario y la subsecuente separación entre ambos [29-32]. Recientemente se ha descrito una completa correlación en cuanto a la composición, ubicación, forma, y etapas de formación entre los hallazgos histológicos postmortem y los hallazgos de SD-OCT en pacientes con DMAE exudativa [33].

Dado que las ORTs apenas se ven en casos recién diagnosticados y son cada vez más frecuentes en casos más evolucionados, podríamos considerar que las ORTs son un signo de cronicidad de la lesión neovascular. Por otra parte no queda claro en la literatura cuales son las lesiones morfológicas iniciales en OCT, sobre las que posteriormente aparecen las ORTs y esto será también motivo de estudio en el presente trabajo.

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Las ORTs podrían ser consideradas como un signo de cronicidad y por tanto de valor pronóstico para el resultado funcional tras tratamiento antiangiogénico en pacientes con DMAE exudativa. La identificación de cambios precursores de ORTs podría ayudarnos a dar un pronóstico funcional y de respuesta al tratamiento anti-VEGF en estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar la incidencia de ORTs en el momento del diagnóstico de los pacientes con DMAE exudativa en el Servicio de Oftalmología del CAUPA y las características morfológicas basales estudiadas mediante SD-OCT de las zonas de retina donde se desarrollan ORTs a lo largo del seguimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comprobar la respuesta al tratamiento antiangiogénico de pacientes con ORTs a través de espesor central macular (CRT), agudeza visual (AV) y número de inyecciones requeridas a los 6, 12 y eventualmente a los 18 meses tras inicio de tratamiento.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de pacientes con DMAE exudativa recién diagnosticados y tratados con anti-VEFG desde el 1 junio del 2013 hasta 31 de mayo del 2014 en el Servicio de Oftalmología del CAUPA.

El estudio ha sido enviado para valoración por el Comité Ético de Investigación del CAUPA. Toda la labor investigadora se ha adherido a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. Se ha garantizado la confidencialidad de los datos de las historias clínicas revisadas para cualquier presentación pública de los resultados, cumpliendo con la legislación vigente en materia de protección de datos.

PACIENTES

Selección de la muestra

Se han considerado para inclusión todos los pacientes diagnosticados de DMAE exudativa en los que se inició tratamiento con anti-VEGF, en el Servicio de Oftalmología del CAUPA desde el 1 junio del 2013 hasta 31 de mayo del 2014. El diagnóstico de DMAE exudativa se realizó mediante los hallazgos fundoscópicos y se confirmó mediante AFG y SD-OCT. Se revisaron sus historias clínicas, exploraciones de SD-OCT de forma sistemática y por el mismo investigador.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico reciente de DMAE exudativa en la fechas indicadas.
- Pacientes tratados desde el inicio al final del periodo de estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no hayan completado el seguimiento mínimo de 1 año.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados estudiando las siguientes variables:

- Datos demográficos: sexo, edad.
- Ojo tratado
- Diagnóstico de ojo contralateral según clasificación de Ferris y colaboradores [16].
- Mejor agudeza visual inicial corregida (AV) en el momento del diagnóstico, a los 6, 12 y eventualmente a los 18 meses, en formato decimal y con optotipos ETDRS para AV menores de 0,1. Las AV no cuantificables con el optotipo ETDRS a 1m (movimientos de mano y contar dedos) se han cuantificado según lo establecido por Schulze-Bonzel y colaboradores [34].
- Espesor central de retina medido en la fóvea (CRT) en la exploración inicial, 6, 12 y 18 meses medido manualmente con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania).
- Número de inyecciones recibidas a los 6, 12 y eventualmente a los 18 meses tras inicio del tratamiento.
- Presencia/ausencia de ORT al inicio, 6, 12 y 18 meses tras inicio del tratamiento con Anti-VEGF. Se realizó el estudio con OCT en todas las visitas, con la estrategia Fast macular, en fijación central, con un tamaño de la tomografía de 20° x 20° y 25 secciones, con una distancia entre las secciones de 240 µm. La tomografía realizada en la exploración basal se marcó como referencia para seguir la progresión durante el seguimiento en su modo *follow up*, que permite el seguimiento de los cambios morfológicos siempre en la misma localización anatómica. Esto nos ha permitido que, en aquellos pacientes en los que se desarrollan ORTs a lo largo del seguimiento, se puedan detectar los cambios que preceden a las ORTs [25].

- Se registró la presencia de áreas de atrofia y áreas de fibrosis en las lesiones mediante los hallazgos de OCT. Estas lesiones fueron confirmadas con las retinografías de los pacientes en los casos dudosos y las imágenes de autofluorescencia (FAF) cuando se disponían de ellas.
- Se prestó especial atención a los cambios morfológicos en las zonas donde se desarrollaban ORTs, anotando los hallazgos en OCT previos en los mismos cortes.
- Como régimen de tratamiento en todos los pacientes de nuestra muestra se empleó el PRN que consiste en 3 inyecciones mensuales de carga inicial, seguida de revisiones mensuales y tratamiento según actividad de la lesión [6].
- Para hacer la comparación entre grupos se ha considerado a todos los pacientes que presentan ORTs en el punto de seguimiento de 12 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron introducidos, codificados y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows® (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU). Para la estadística descriptiva se utilizaron la media y los porcentajes. Para la comparación de medias se usó el coeficiente de correlación de Person.

RESULTADOS

Se valoraron 53 ojos de 43 pacientes de los cuales se han excluido 10 ojos de 10 pacientes: 5 abandonan el seguimiento y 5 tenían datos incompletos. Fueron incluidos 43 ojos de 33 pacientes. La edad media de la muestra fue de 82,93 \pm 6,34 años y de los pacientes con ORTs de 84,80 \pm 3,76 años. La distribución edad, sexo y diagnóstico de ojo contralateral queda reflejada en la tabla 1. De los 43 ojos incluidos 21 tienen un seguimiento de 18 meses.

La tasa de pacientes que presentaron OTRs a lo largo del seguimiento fue de 3/43 en el momento del diagnóstico, 5/43 a los 6 meses, 11/43 a los 12 meses y 4/21 a los 18 meses.

La Agudeza visual inicial, a los 6 y 12 meses tanto de la muestra como de los pacientes que desarrollaron ORTs puede apreciarse en la tabla 2. Aunque las AV de los pacientes con ORTs son menores en todos los puntos de seguimiento, esta diferencia es estadísticamente significativa al inicio AV inicial ($p=0,01$) y a los 6 meses ($p=0,04$), pero no a los 12 meses ($p=0,21$).

Los valores del espesor central macular y el número de inyecciones quedan reflejadas en la tabla 2.

Los cambios morfológicos oftalmoscópicos de ambos grupos como atrofia y fibrosis en la primera visita, a los 6 y 12 meses se presentan en la tabla 3.

Los cambios morfológicos en la SD-OCT que precedieron a la aparición de ORTs en el mismo sitio fueron la duplicación de la membrana limitante externa, la presencia de líquido subretiniano, y el borramiento de la capa plexiforme externa.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se determinaron las características basales de los pacientes que desarrollaron ORTs, detectadas con Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral en pacientes con DMAE exudativa durante el curso del tratamiento con anti-VEGF. La prevalencia de ORTs en nuestro estudio aumenta constantemente desde 6,96 % al inicio a 25,58% después de un período de 12 meses de tratamiento y seguimiento. Faria-Correia et al. reportan una incidencia de ORT en pacientes con DMAE exudativa del 41% en 4 años de seguimiento, pero no aportan el dato de prevalencia de ORTs al inicio del tratamiento [36]. Un sub-análisis del estudio CATT de los pacientes estudiados mediante SD-OCT establece una prevalencia de ORTs en pacientes con DMAE exudativa de 10,1% en la semana 56 del estudio y 17,4% en la semana 104 [31]. Muy recientemente Dirani et al. presentan más datos sobre el incremento progresivo de la frecuencia de ORTs a lo largo del seguimiento de estos pacientes: encuentran una prevalencia de 2,5% en el momento del diagnóstico, 9,8% a los 6 meses y 17,5% a los 12 meses [36]. Estos datos son ligeramente inferiores a los encontrados en nuestro estudio. Esto podría indicar un cierto retraso en el diagnóstico e inicio en el tratamiento de nuestros pacientes aunque las diferencias podrían deberse a otras causas, como el distinto instrumento de OCT utilizado. Estos autores también han valorado mediante SD-OCT la presencia de áreas de atrofia y áreas de tejido subretiniano hiperreflectivo adyacentes a las ORTs. Encuentran que las ORTs se desarrollan junto a zonas atróficas en un tercio de los casos y en dos tercios junto a áreas de tejido subretiniano hiperreflectivo. La valoración de la presencia de atrofia y fibrosis en nuestro trabajo se ha realizado con los datos de estudio oftalmoscópico / OCT y eventualmente FAF, pero no se ha valorado en concreto la presencia de estas alteraciones junto a las ORTs sino en el conjunto de la lesión. A pesar de esto creemos que no existe discordancia entre los hallazgos de Dirani et al. y el presente trabajo.

En nuestro estudio los pacientes que desarrollaron ORTs mostraron niveles más bajos de AV desde el inicio hasta el final del tratamiento; una asociación similar entre la función visual y las ORTs ha sido informada por Faria-Correia et al. quienes mostraron que los pacientes con DMAE y con ORTs al inicio del estudio tenían menor AV inicial y final en comparación con los pacientes sin ORTs [36].

En cuanto al número de inyecciones administradas a lo largo del seguimiento no encontramos estudios que comparen estos resultados. En el presente trabajo no hay diferencias en el número de inyecciones precisadas en ambos grupos, por lo que no podemos concluir que los pacientes con ORTs respondan peor al tratamiento.

En cuanto al CRT los pacientes con ORTs presentan retinas discretamente más gruesas al inicio del estudio y más adelgazadas al final del seguimiento aunque estos valores no alcanzan significación estadística. El hecho de que los pacientes con ORTs presentaran menor CRT al final del estudio, podría interpretarse como una mejor respuesta al tratamiento aunque también podría deberse a la destrucción o pérdidas de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores lo que produciría un adelgazamiento retiniano. No existen otros datos publicados en relación al CRT en pacientes con ORTs.

En cuanto a los cambios morfológicos precursores, recientemente se ha publicado los hallazgos de Dirani et al. Estos autores encuentran como lesiones precursoras de ORTs la existencia de fluido subretiniano, nódulos densos hiperreflectivos y pequeñas elevaciones cupuliformes de la capa de elipsoides. En nuestro estudio encontramos lesiones precursoras coincidentes con el estudio anterior como el fluido subretiniano. Sin embargo los cambios que hemos descrito como duplicación de membrana limitante externa podría corresponder a los cambios que describen Dirani et al. en la capa de elipsoides, puesto que en las imágenes de OCT estas dos líneas son adyacentes y es difícil de interpretar a que corresponden cuando los cambios morfológicos secundarios a la enfermedad son severos.

En esta última semana se ha publicado el estudio realizado por Schaal et al. que aportan una importante información sobre la equivalencia entre los cambios histológicos reales y los hallazgos en OCT de los pacientes con DMAE avanzada (seca y exudativa) que presentan ORTs. Describen 4 estadios evolutivos histológicamente distinguibles en ORTs: Fase inicial (exposición de segmentos internos y externos de fotorreceptores que sobresalen en el lumen de la lesión); fase madura (sólo se aprecian segmentos internos y los externos se han perdido); fase degenerada (remanentes de segmentos internos) y fase terminal en la que no hay fotorreceptores reconocibles, sólo células de Müller que forman la membrana limitante externa. Por todas estas descripciones concluyen que los hallazgos histológicos y de SD-OCT se correspondían en cuanto a la composición, ubicación, forma, y etapas de formación de ORTs [33].

Este estudio tiene importantes limitaciones. Junto a las debilidades propias de un estudio retrospectivo, tenemos que reconocer el escaso número de pacientes y el corto seguimiento de los mismos y nos proponemos alargar el periodo de seguimiento y recoger un mayor número de pacientes.

Debemos destacar la escasez de estudios sobre ORTs debido a su reciente descripción.

CONCLUSIONES

- ✓ La incidencia de ORTs en DMAE aumenta con el tiempo durante el seguimiento, por lo que podrían ser un indicador indirecto de cronicidad.

- ✓ No hemos encontrado que la presencia de ORTs sea un factor pronóstico de mala respuesta terapéutica.

- ✓ Los cambios que precedieron a la aparición de ORTs son la duplicación de la línea de la membrana limitante externa, la presencia de líquido subretiniano y el borramiento de la capa plexiforme externa.

TABLAS

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

	MUESTRA COMPLETA	PACIENTES CON ORTs*
Nº	43	11
EDAD (años)	82,93 +/-6,34	84,88 +/-3,76
SEXO		
-Hombres	12 (27,90%)	5 (45,45%)
-Mujeres	31 (72,15%)	6 (54,60%)
DX. OJO CONTRALATERAL		
-Cambios N. Edad	7 (16,27%)	3 (27,27%)
-DMAE Precoz	7 (16,27%)	2(18,18%)
-DMAE Intermedia	1 (2,32%)	0 (0%)
-DMAE Avanzada	28 (65,11%)	6 (54,54%)

*Al año del inicio del seguimiento

Nº : Número de pacientes, DX : Diagnóstico, N: Normales.

TABLA 2. VARIABLES ESTUDIADAS

VARIABLE	Nº	MEDIA	%	p VALOR
AV inicial				
Grupo Total	43	0,29	100	0,015
Grupo ORT	3	0,17	6,96	
AV 6 meses				
Grupo Total	43	0,28	100	0,041
Grupo ORT	5	0,10	11,62	
AV 12 meses				
Grupo Total	43	0,25	100	0,206
Grupo ORT	11	0,09	25,58	
AV 18 meses				
Grupo Total	21	0,31	100	
Grupo ORT	4	0,10	19,04	
Inyecciones 6 meses				
Grupo Total	43	3,60	11,62	0,420
Grupo ORT	5	3,09	100	
Inyecciones 12 meses				
Grupo Total	43	5,50	100	0,652
Grupo ORT	11	4,72	25,58	
Inyecciones 18 meses				
Grupo Total	21	8,46	100	
Grupo ORT	4	8,50	19,04	
CRT inicial				
Grupo Total	43	301	100	0,994
Grupo ORT	3	325	6,96	
CRT 6 meses				
Grupo Total	43	208	100	0,879
Grupo ORT	5	179	11,62	
CRT 12 meses				
Grupo Total	43	196	100	0,308
Grupo ORT	11	161	25,58	
CRT 18 meses				
Grupo Total	21	238	100	
Grupo ORT	4	130	19,04	

TABLA 3. VARIACIONES MORFOLÓGICAS OFTALMOSCÓPICAS

	MUESTRA COMPLETA	PACIENTES CON ORTs *
Nº	43	11
ATROFIA:		
- Inicial	8 (18,60%)	4 (36,36%)
- 6 meses	10 (23,25%)	5 (45,45%)
- 12 meses	11 (25,58%)	5 (45,45%)
FIBROSIS:		
- Inicial	11 (25,58%)	7 (63,63%)
- 6 meses	15 (34,88%)	9 (81,81%)
- 12 meses	18 (41,86%)	9 (81,81%)

* Al año del inicio del seguimiento

Nº : Número de pacientes, ORTs : Tubulaciones retinianas externas.

FIGURAS

Figura 1. Ferris y colaboradores [16].



Figura 2: Nomenclatura para OCT macular no patológica propuesta por el Consenso Internacional para la Nomenclatura de OCT. Tomada de: Staurenghi y colaboradores [35].

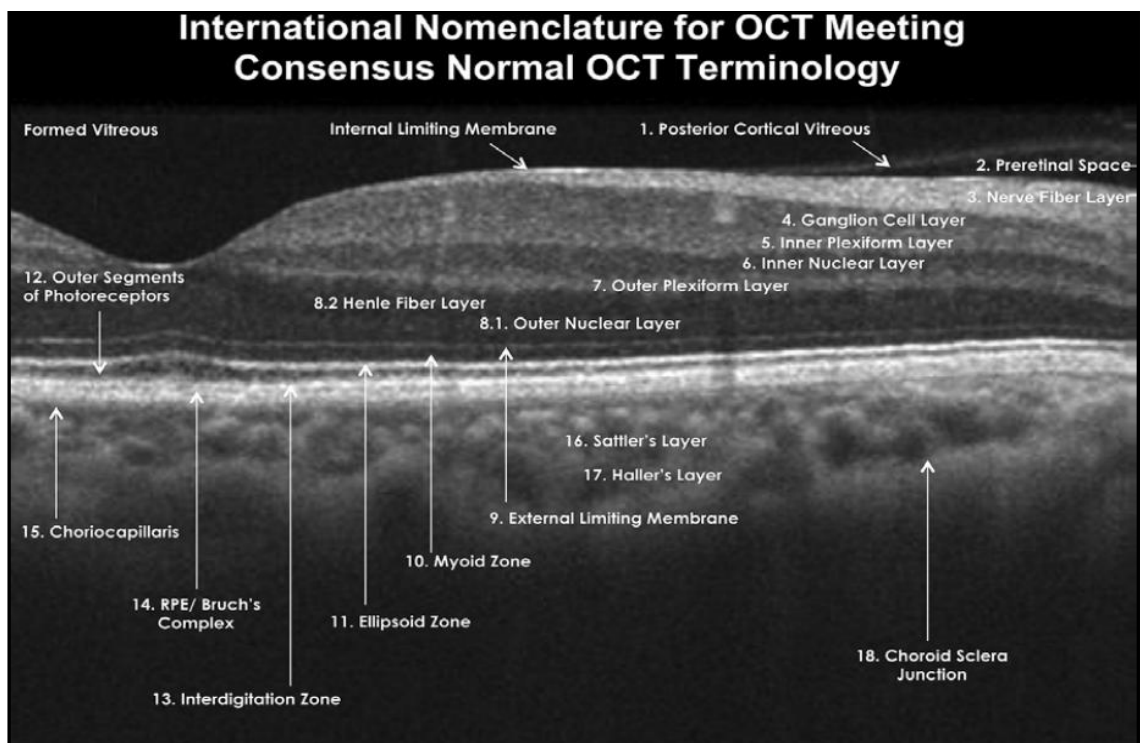
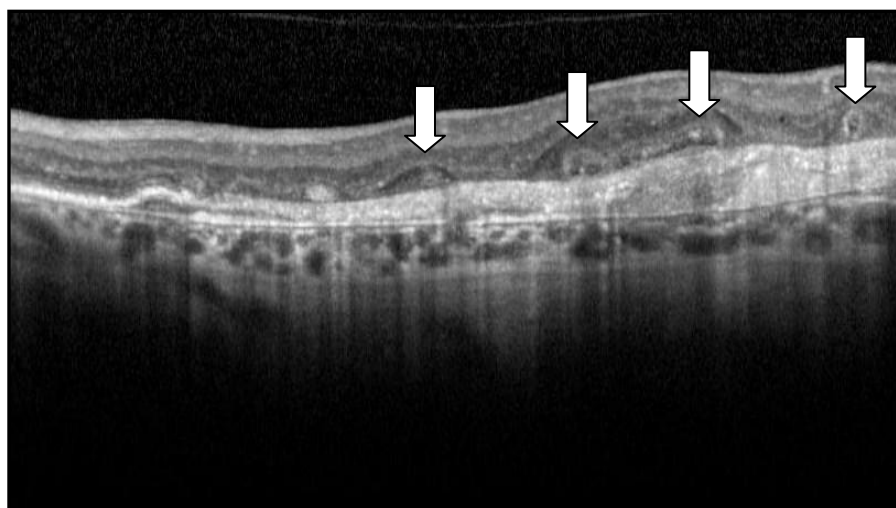
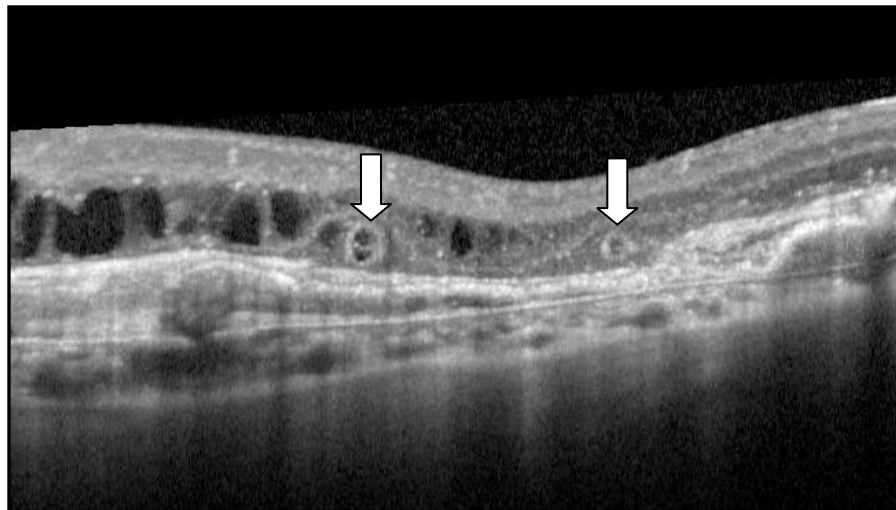
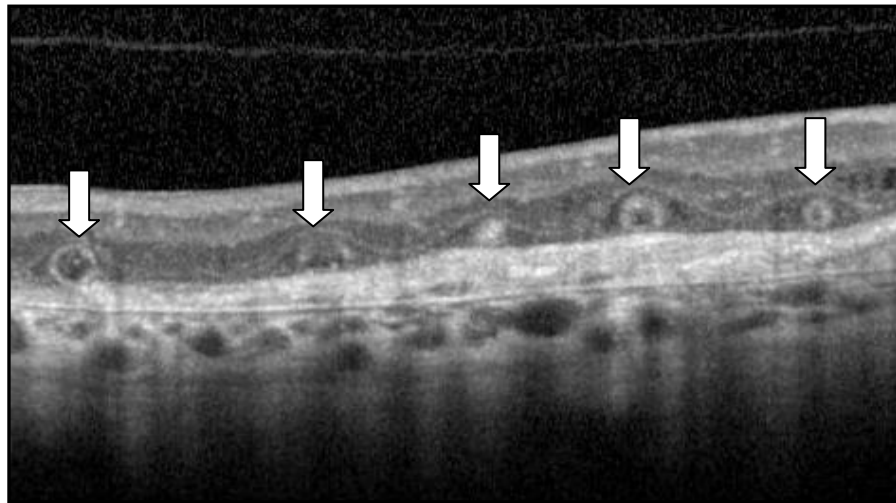



Figura 3, 5 y 6 : ORTs, con SD-OCT.



ORTs () son estructuras redondeadas, tubulares de tamaño y forma variable y permanecen estables en el tiempo [26].

BIBLIOGRAFÍA

1. Azad R, Chandra P, Gupta R. The economic implications of the use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55 : 441–443.
2. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de la población Española calculada a partir del censo de población de 2011. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase>. Acceso 11 de abril 2015.
3. Xu Jianjiang, Li Yimin and Hong Jiayu. Progress of anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease: benefits and challenges, *Chinese Medical Journal* 2014; 127(8): 1550-1557.
4. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009 Jan; 116(1): 57-65.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 Oct 5; 355 (14):1419-1431.
6. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(1): 43–58.
7. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: Treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009 Jul; 84(7): 333-344.

8. Wolff B, Matet A, Vasseur V, et al. En face OCT Imaging for the Diagnosis of the Outer Retinal Tubulations in Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol* 2012; 2012 :542417.
9. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1236–1249.
10. Zweifel SA, Engelbert M, Laud k, et al. Outer Retinal Tubulation, A Novel Optical Coherence Tomography Finding. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1596-1602.
11. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: A Clinico-Pathological Study. *Br J Ophthalmol* 1976 May ;60(5) :324-341.
12. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 96: 614–618
13. Mousavi K. Estrategias terapéuticas en la degeneración macular asociada a la edad.available at:
<http://www.laboratoriosthea.com/archivos/publicaciones/00071.pdf>.Acceso 12 mayo 2015.
14. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: Etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257–293.
15. Tezel TH, Bora NS, Kaplan HJ. Pathogenesis of age-related macular degeneration. *Trends Mol Med* 2004 Sep10 (9): 417-420.
16. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. 3rd Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013 Apr;120 (4): 844-851.
17. Singh RP, Kaiser PK. Role of ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 421–425.

18. European Medicines Agency. Resumen del EPAR para el público general: available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000620/WC500026216.pdf. Acceso el 13 de abril 2015.
19. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en la DMAE
www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA. Acceso 13 de abril 2015.
20. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010; 340: c2459.
21. Arias Barquet, L. Terapia antiangiogénica Antiangiogenic therapy . *Arch Soc Esp Oftalmol* v.80 n.8 Madrid ago. 2005. Versión impresa ISSN 0365-6691.
22. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al: Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence trials. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 2–13.
23. Rosenfeld PJ: Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1966–1967.
24. Cukras C, Wang YD, Meyerle CB, et al: Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time- vs. Spectral domain devices. *Eye (Lond)* 2010; 24: 775–783.
25. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al: An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566–583.

26. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al: A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the Pronto Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 43–58.
27. Wolff B, Maftouhi E, Mateo MA, et al. “Outer retinal cysts in age-related macular degeneration,” *Acta Ophthalmologica*, vol. 89, n^o. 6, pp. e496–e499, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
28. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009;148: 266 –271.
29. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908.
30. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119:1388–1398.
31. Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2014.Dec; 121(12): 2423.
32. González S, Abreú R, Alonso M. Abreú P. Espesor y volúmen macular normal en Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Spectralis. *Arch. Soc. Canar. Oftal* 2012-nº23 Revisiones.
33. Schaal KB, Freund KB, Litts KM, et al. Outer Retinal Tubulation in Advanced age-related macular degeneration. Optical Coherence Tomographic Findings Correspond to Histology. *Retina, the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2015- vol 35, n^o 7: 1339-1350.
34. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M.

Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Mar;47(3):1236-40.

35. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN OCT Consensus. *Ophthalmology.* 2014; 121(8): 1572-1578.

36. Faria-Correia F, Barros-Pereira R, Queiros-Mendanha L, et al. Characterization of neovascular age-related macular degeneration patients with outer retinal tubulations. *Ophthalmologica* 2013; 229: 147–51.

37. Dirani A1, Gianniou C, Marchionno L, et al. Incidence of outer retinal tubulation in ranibizumab-treated age-related macular degeneration. *Retina.* 2015 Jun; 35(6): 1166-72.

38. Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, et al. Outer retinal tabulation in degenerative retinal disorders. *Retina* 2013; 33: 1871–1876.

39. Sergouniotis PI, Davidson AE, Lenassi E, et al. Retinal structure, function, and molecular pathologic features in gyrate atrophy. *Ophthalmology* 2012; 119: 596–605.

40. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120: 2292–2299.