

## **Desgarro del epitelio pigmentario en la degeneración macular húmeda**

Tear of the pigment epithelium in wet macular degeneration

Eva Rossana Santana Alas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1647-6260>

Rafael Ernesto Gonzáles Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8783-3771>

Yuri Fernández Gómez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6132-9614>

Beatriz Natividad Rodríguez Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0461-3210>

Mayumi Chang Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6167-6456>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [evasantana76@gmail.com](mailto:evasantana76@gmail.com)

## RESUMEN

Los desgarros del epitelio pigmentario de la retina (EPR) se asocian con desprendimientos fibrovasculares del EPR en el curso de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda e implican un peor pronóstico visual. El desarrollo de la imagenología de la retina ha mejorado la comprensión del origen y evolución de estos desgarros epiteliales. Estudios recientes reportan un aumento de su incidencia a partir de la introducción de la terapia antifactor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) por vía intravítrea para esta enfermedad. Esta revisión resume los conocimientos actuales sobre el desarrollo, los factores de riesgo y pronóstico, así como las estrategias terapéuticas de los desgarros del EPR en la DMAE húmeda. Los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de la rotura del EPR están relacionados con el relleno no homogéneo, la altura y el diámetro lineal del DEPR. También se encuentran una proporción menor del tamaño de la NVC respecto al tamaño del DEPR y las líneas hiperreflectivas en imágenes infrarrojas, relacionadas con pliegues en la OCT. Otros factores están asociados a la presencia de hendiduras o interrupciones del EPR, microdesgarros y la duración del DEPR. Se describen tres componentes del desgarro de EPR por OCT: zona I correspondiente a la ausencia de EPR, zona II relacionada con EPR retraído y la zona III con NVC o DEPR fibrovascular. En la era de los anti-VEGF es controversial su empleo en el tratamiento de aquellos que presentan alto riesgo de desarrollar el desgarro o una vez instaurado este.

**Palabras clave:** degeneración macular asociada a la edad; desgarro de epitelio pigmentario retinal; antifactor de crecimiento del endotelio vascular.

## ABSTRACT

Tears of the retinal pigment epithelium (RPE) are associated with fibro-vascular detachments of the RPE in the course of wet age-related macular degeneration (AMD) and implying a worse visual prognosis. The development of retinal imaging has improved the understanding of the origin and evolution of these epithelial tears. Recent studies report an increase in its incidence after the introduction of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy for this disease. This review summarizes current knowledge about the development, risk and prognostic factors, as well as therapeutic strategies of RPE tears in wet AMD. The most frequent risk factors for the development of RPE rupture are related to inhomogeneous filling, height and linear diameter of the RPE. A smaller ratio of CNV size to

RPED size and hyper-reflective lines on infrared images, related to folds on OCT, are also found. Other factors are associated with the presence of cracks or interruptions in the RPE, microtears, and the duration of the RDE. Three components of the RPE tear are described by OCT: zone I, corresponding to the absence of RPE; zone II, related to retracted RPE; and zone III, with CNV or fibro-vascular RPE. In the anti-VEGF era, its use in the treatment of those who present a high risk of developing the tear or once it has been established is controversial. **Keywords:** age-related macular degeneration; retinal pigment epithelial tear; anti-vascular endothelial growth factor.

Recibido: 14/10/2020

Aprobado: 06/01/2021

## Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida visual severa irreversible en adultos mayores. Aproximadamente el 10 % de los pacientes presenta la forma neovascular de la enfermedad, la que puede acompañarse de desprendimiento del Epitelio Pigmentario de la Retina. (DEPR).<sup>(1)</sup>

En Cuba según la Encuesta Rápida de Ceguera Evitable conocido como RAAB, por sus siglas en inglés, Rapid Assessment of Avoidable Blindness realizada en el 2016, en personas de 50 años y más, se encontró que por DMAE el 2,3 % de la población presenta ceguera, el 5,5 % una discapacidad visual grave y el 1,1 % discapacidad visual moderada.<sup>(2)</sup>

El DEPR se define anatómicamente como la separación del epitelio pigmentario retiniano de la membrana de Bruch. Este se asocia a varias patologías retinianas, siendo la más común la DMAE neovascular.<sup>(3)</sup>

El desgarro del epitelio pigmentario de retina (EPR) es una complicación, que provoca disminución brusca de la visión. El epitelio pigmentario se retrae generalmente hacia la neovascularización coroidea, quedando la coroides desnuda o expuesta. <sup>(1)</sup> Se presenta espontáneamente o después de diversos tratamientos para la neovascularización como: láser térmico, terapia fotodinámica (TFD) con verteporfin, inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona o de agente anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) como pegaptanib, bevacizumab y ranibizumab.<sup>(3)</sup>

En 1981, Hoskin y col. documentaron por primera vez los desgarros del EPR<sup>(4)</sup> como complicación en pacientes con DEPR debido a una degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Realizan así la primera descripción de la fisiopatología de los desgarros de epitelio pigmentario de la retina. Gass,<sup>(3)</sup> en su texto Atlas Estereoscópico, describe los hallazgos típicos previos al desgarro de EPR reportados por Hoskin:

- Desprendimiento de EPR extenso, oval, redondo o en forma de domo con una de las partes más elevada que la otra: asimétrico.
- Preservación de los detalles del EPR, incluyendo drusen del EPR en la porción más pequeña y menos elevadas del desprendimiento de EPR.
- Tinción fluoresceínica irregular e incompleta en el área de menor elevación y un retardo en la tinción de la exudación sub-EPR en la porción más alta del desprendimiento seroso del EPR.

Desde el comienzo de la terapia anti-VEGF intravítrea en pacientes con DEPR debido a DMAE húmeda, se informa un incremento del número de desgarros del EPR como complicación de la inyección. Debido al aumento del número de inyecciones, los médicos se enfrentan con más frecuencia a la disyuntiva de prevenir el desgarro del EPR o tener que tratarlo después de que se haya formado.<sup>(4)</sup>

En la práctica clínica actual, la mayoría de los desgarros del EPR parecen relacionarse con tratamientos anti-VEGF: pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab y aflibercept. Su incidencia difiere con los fármacos y regímenes de tratamiento. Se reporta entre el 5 y el 27 % en personas de edad avanzada.<sup>(4)</sup> Casswell y otros<sup>(5)</sup> presentaron una tasa de desgarros espontáneos de los DEPR fibrovasculares del 10 %. Según la terapia utilizada: 36 % en la TFD, 13,6 % con la combinación de TFD e inyección intravítrea de acetónido de Triamcinolona. Más recientemente se reporta entre un 12 y un 24 % en los tratados con anti-VEGF.<sup>(6)</sup> No hay diferencias<sup>(4)</sup> entre los grupos tratados con ranibizumab y bevacizumab.

La primera descripción de un desgarro del EPR posterior a la inyección intravítrea de bevacizumab en el tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) por DMAE fue realizada en el 2006.<sup>(4)</sup> Según Chan y otros<sup>(7)</sup> esta complicación se produce después de la inyección de bevacizumab en el 2,2 % del total de pacientes con DMAE y en el 17 % de los pacientes con NVC y/o DEPR fibrovascular, relacionado con la misma.

La mayoría de los autores reportan efectividad del tratamiento con anti- VEGF en los ojos con DEPR fibrovascular. Este resultado terapéutico no difiere en los distintos regímenes de tratamiento.<sup>(6)</sup>

La incidencia de desgarros del EPR debe interpretarse con precaución, pues las series de pacientes, los regímenes de tratamiento y la nomenclatura de la morfología de la lesión son muy heterogéneos. No obstante, la mayor incidencia de desgarros del EPR en ojos tratados con anti-VEGF en comparación con la evolución natural de la enfermedad indica un efecto potenciador de los tratamientos anti-VEGF en el desarrollo de esta complicación.<sup>(4)</sup>

Esta revisión aborda los conocimientos actuales sobre las técnicas de diagnóstico por imágenes, la fisiopatología, factores de riesgo y pronóstico, así como las estrategias terapéuticas a seguir en pacientes de alto riesgo y posterior a la formación de los desgarros del EPR en la DMAE húmeda o neovascular.

## Diagnóstico por imágenes

El diagnóstico de desgarro de EPR se basa fundamentalmente en el examen clínico a través de la biomicroscopía. Las modernas técnicas de diagnóstico por imagen han mejorado su comprensión, caracterización y seguimiento. Las más empleadas son : las Retinografías, las imágenes monocromáticas, dentro de las que tiene relevancia la autofluorescencia de fondo (AFF), no sólo para el diagnóstico sino también por su valor pronóstico; además la angiografía fluoresceínica (AGF) y la tomografía de coherencia óptica (OCT).

### Diagnóstico por imágenes

En la **retinografía** e imágenes multicolor en etapas iniciales se observan hemorragias retinianas, subretinianas y sub-EPR, que pueden bloquear la visualización del desgarro (fig. 1A). Posterior a la reabsorción de la sangre es posible ver el área despigmentada correspondiente a la coroides expuesta o denudada (fig. 1B). En etapas posteriores se puede notar una línea hiperpigmentada bien definida en la zona del EPR replegado<sup>(4)</sup> (fig. 2A).

*Sarraf* y otros <sup>(8)</sup> introdujeron una clasificación de desgarros del EPR registrados en la retinografía:

Grado 1: < 200  $\mu$ m.

Grado 2: 200  $\mu$ m - 1 diámetro de disco.

Grado 3: > 1 diámetro de disco.

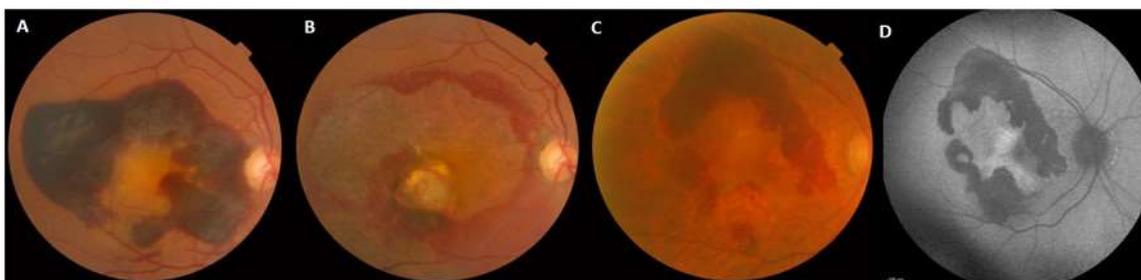
Grado 4: desgarro grado 3 que involucra el centro de la fovea.

### Autofluorescencia de fondo (AFF)

En la AFF las hemorragias aparecen como elementos hipoautofluorescentes por efecto de bloqueo. Este fenómeno, que suele presentarse en etapas iniciales, no solo puede enmascarar el área de defecto epitelial por superposición de ambos planos, sino pueden ser indiferenciables por tener igual patrón de hipoautofluorescencia. La retinografía en color es útil para discriminar y delimitar estos componentes de la lesión (fig. 1C y D).

En los desgarros del EPR la señal autofluorescente está notablemente reducida porque las células epiteliales con lipofuscina se pierden. Esta área corresponde a la zona de coroides desnudada por la solución de continuidad del EPR. El contraste de las áreas hipoautofluorescentes en comparación con la retina intacta, permite precisar los límites de la lesión.<sup>(4)</sup> En el borde inferior del desgarro del EPR se observa una zona de hiperautofluorescencia que corresponde con el doble contorno del EPR y la exposición de su cara interna (fig. 2 D). Los desgarros pequeños del EPR son más notables en la AFF que en la retinografía.

Con la evolución del desgarro, los bordes del área hipoautofluorescente se vuelven difusos y menos delimitados en la AFF. Los primeros cambios morfológicos que se observan en los bordes, no son perceptibles hasta 3 meses después del evento agudo de la formación del desgarro. Los procesos de remodelación en la zona limítrofe no parecen ser detectables por imágenes de AFF durante los primeros meses.<sup>(9)</sup>



**Fig. 1.** (A) Desgarro del EPR (grado IV) en etapa reciente con extensa área de hemorragias que impide ver el área de desgarro. (B) imagen 3 meses después donde se define área de coroides desnudada. Otro desgarro en EPR (grado IV) (C) Retinografía y (D) AFF con hipoautofluorescencia en área superior por hemorragia intrarretinal y en borde inferior por área de ausencia de EPR e hiperautofluorescencia en le borde del desgarro que corresponde a zona de EPR retraído.

En comparación con la atrofia geográfica en la DMAE, las áreas hipoautofluorescentes en el desgarro del EPR no muestran patrones de incremento anormal de la AFF en la zona limítrofe con el área de retina normal. <sup>(9)</sup>

### **Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT SD)**

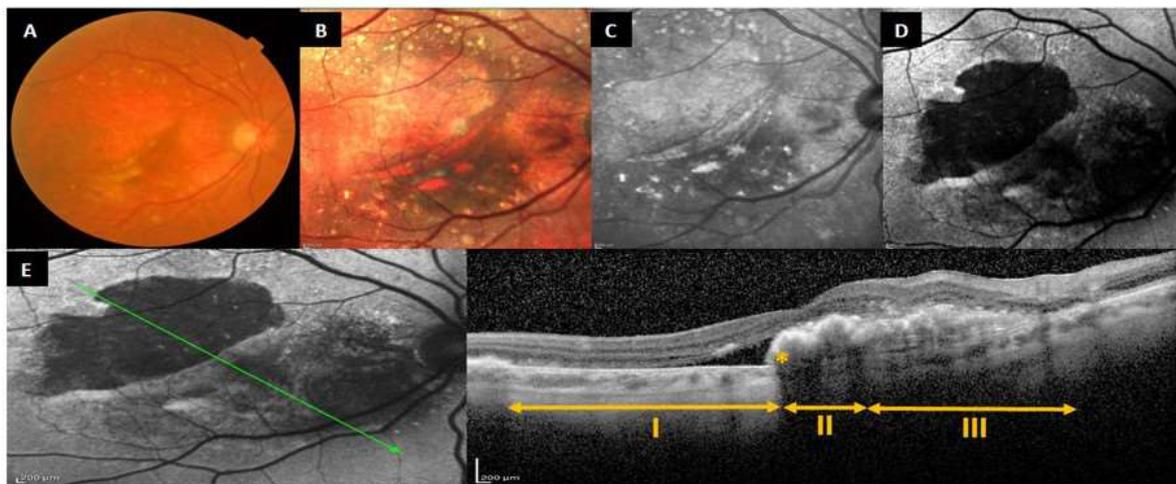
La OCT ha reemplazado la angiografía fluoresceínica en la práctica diaria; sin embargo, existen escasas publicaciones sobre la misma en el desgarro de EPR. <sup>(10)</sup>

*Giovannini*<sup>(11)</sup> publicó en el año 2000 la serie más numerosa de 16 pacientes estudiados mediante esta técnica. En las imágenes de OCT SD del desgarro de EPR típico él identifica un desprendimiento de EPR de aspecto peculiar, no cupuliforme, con interrupción de la banda del EPR en todos los casos. <sup>(11)</sup> También describe, al igual que otros autores, <sup>(4,10)</sup> la coroides desnuda con una hiperreflectividad profunda por la mayor penetración del haz en ausencia del efecto pantalla del EPR y la presencia de EPR retraído observado en las imágenes de OCT como una intensa hiperreflectividad por la duplicación de la capa. <sup>(11)</sup> Se señala además que el borde libre del EPR retraído se retrae hacia la NVC. <sup>(4)</sup> El desprendimiento de EPR y neurosensorial asociado es frecuente. <sup>(10)</sup> *Giovannini*, además observó como única diferencia entre el estadio agudo y cicatricial, la ausencia en este último de desprendimiento neurosensorial. <sup>(11)</sup>

En la figura 2E se identifican los componentes del desgarro del EPR por OCT en tres áreas o zonas. La zona I: hiperreflectividad profunda por la mayor penetración del haz en el área de ausencia del EPR, donde se encuentra la coroides desnuda con un efecto de incremento de la transmisión posterior de la señal que enmascara la coroides, zona II: elevación del EPR retraído que produce una intensa hiperreflectividad, que puede inducir un efecto pantalla al paso de la señal. La NVC ó desprendimiento fibrovascular se identifica como zona (III), hacia la cual se retrae el borde libre del EPR. Es típica la interrupción de la línea hiperreflectiva del EPR en estos casos o un escalón en el borde del EPR entre la zona I y II.

En presencia de fluido subretinal, en estadio agudo, se observa hiporreflectividad entre la retina neurosensorial y la coroides o subretinal (fig. 3C). En la literatura se encuentran diferentes términos cuando se describe la retracción del EPR hacia la NVC, como: retraído, plegado, replegado, enrollado o redundante, entre otros.

Hay que señalar que el orden de aparición de los elementos de la lesión en la imagen pudiese variar acorde a la localización, dirección y sentido del corte tomográfico (fig. 2E, 3C).



**Fig. 2.** (A) Retinografía: desgarro del EPR (grado IV) que involucra al centro de fovea. (B) Imagen multicolor (HRA-Spectralis): línea hiperpigmentada bien definida en la zona del EPR retraído, y área despigmentada correspondiente al desgarro EPR, donde se visualiza la coroides con ausencia de EPR. (C) Imagen infrarrojo (HRA- Spectralis). (D) AFF (HRA- Spectralis): área de hipoautofluorescencia a nivel del borde inferior del desgarro que corresponde al EPR retraído. (E) OCT- AFF (HRA- Spectralis). Interrupción de la línea hiperreflectiva del EPR(\*), hiperreflectividad de la coroides por incremento de la transmisión de la señal en la zona de ausencia de EPR. Hiporreflectividad subretinal por presencia de desprendimiento neurosensorial (I), EPR replegado (II), NVC (III).

La configuración de los desgarros del EPR se clasifica en: unilobular si las áreas del EPR tienen forma homogénea y en multilobular si los defectos en el EPR forman dos o más lóbulos separados por un fragmento de EPR intacto semejando un filamento. <sup>(4,12)</sup>

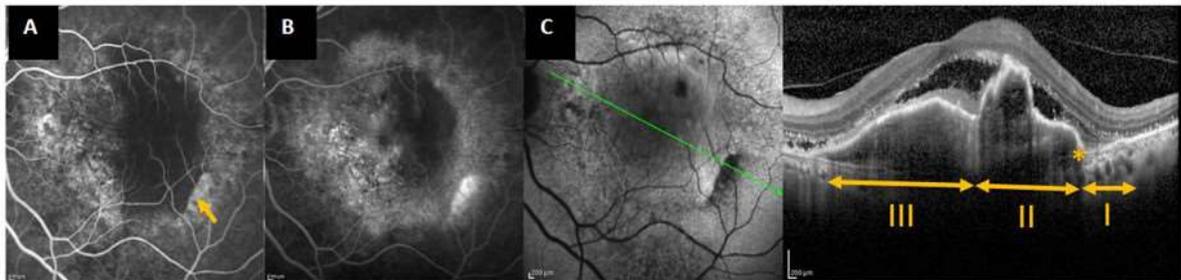
### Angiografía fluoresceínica

En la AGF es típica la hiperfluorescencia por defecto en ventana proveniente de la coroides desnuda o expuesta y el bloqueo de fluorescencia inducido por el EPR retraído o enrollado. Las dos zonas están separadas por una línea bien definida que es el borde libre del EPR replegado (Fig. 3).<sup>(12)</sup>

En 2010, *Sarraf* y otros<sup>(8)</sup> describieron un defecto leve en el margen del DEPR con un tenue anillo de hiperfluorescencia en la AGF. Esta observación se encontró en desgarros del EPR de grado 1 (mayor diámetro lineal < 200  $\mu$ m), llamados microdesgarros y representa un defecto microscópico del EPR detectable en las correspondientes imágenes de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT SD) (fig. 4C).

Las lesiones de  $>200\ \mu\text{m}$  se presentan mediante angiografía como defectos hiperfluorescentes ovalados en el borde del DEPR con difusión precoz, tinción tardía y un borde interior de bloqueo hipofluorescente sutil.

Los desgarros del EPR de mayor tamaño exhiben una gran área semilunar de hiperfluorescencia por defecto en ventana, con un área adyacente de bloqueo hipofluorescente.



**Fig. 3.** (A) AGF Fase temprana: desgarro del EPR (grado II) (fecha amarilla) (B) AGF Fase tardía. Hiperfluorescencia por defecto en ventana temporal inferior proveniente de la coroides con ausencia de EPR. (C) AFF+OCT (HRA- Spectralis) teniendo en cuenta la línea diagonal de izquierda a derecha se observa: DEPR fibrovascular (III), EPR replegado (II), escalón en el borde o interrupción de la línea hiperreflectiva del EPR (I) que corresponde con la zona de hipofluorescencia en la AFF. Hiporreflectividad subretinal que corresponde con el desprendimiento neurosensorial.

### Fisiopatología de la formación de los desgarros del EPR

Al igual que *Gass*<sup>(3)</sup>, en sus dibujos sobre desgarros de epitelio pigmentario, *Yanuzzi, Spaide* y otros en 1992 realizaron esquemas acerca del mecanismo de generación de la ruptura del epitelio pigmentario.<sup>(13)</sup>

Los autores que documentaron por primera vez los desgarros del EPR (*Hoskin* y otros) sugirieron como principal factor predisponente la separación del EPR de su membrana basal, asociado a fuerzas traccionales tangenciales en la porción más elevada del DEPR, llevándolo por estrés mecánico a la ruptura.<sup>(4)</sup>

Durante muchos años, se postuló un mecanismo de desgarro del EPR a partir de la contracción de membranas fibrovasculares.<sup>(4)</sup> La contracción de las NVC ocasiona un encogimiento del EPR, que provoca aumento de tensión en la superficie de la cavidad. Durante este proceso, dos fuerzas opuestas actúan en el EPR periférico: las de tracción a partir de la contracción de la NVC y las adhesivas a partir del EPR que todavía está unido. El aumento de la contracción

finalmente conlleva a la falla anatómica del EPR en la zona de unión del EPR adherido y desprendido (fig. 5 A-C).<sup>(4)</sup>

El desgarro del EPR puede desencadenarse como un proceso espontáneo o tras láser térmico, terapia fotodinámica o tratamiento anti-VEGF. El aumento en la incidencia de los desgarros del EPR en pacientes con DMAE, en la época de los anti-VEGF, confirmó la teoría establecida de fuerzas de tracción que provocan el desgarro.

Se han considerado diversos mecanismos, algunos autores están a favor de este mecanismo simple,<sup>(4,14)</sup> independiente de la presencia o ausencia de DEPR, es decir la inducción de fuerzas horizontales de la NVC contraída por los distintos métodos de tratamiento sobre la capa superior del EPR ya debilitada por los mecanismos de la DMAE.

Se considera como otro mecanismo de desgarro el aumento del transporte de fluidos en el espacio sub-EPR, en presencia de una membrana de Bruch hidrofóbica asociada con la DMAE. Sin embargo, este fenómeno tiene importancia solo en caso de DEPR seroso. En este mecanismo intervienen tanto el aumento de presión hidrostática del fluido dentro del espacio limitado por el epitelio pigmentario y su membrana basal desprendida y la membrana de Bruch, como el aumento de la tensión tangencial originando el desgarro en el sitio más débil localizado a nivel del extremo del desprendimiento.<sup>(4)</sup>

La contractura de la NVC dentro del desprendimiento del epitelio pigmentario adherida a la superficie inferior del EPR aplica la máxima tracción en la zona de unión del EPR adherido y desprendido, que representa el lugar de menor resistencia y se dispone perpendicular a la fuerza de contracción de la NVC. La exudación subretinal a partir de una membrana neovascular produce un abombamiento del epitelio pigmentario y su membrana basal. El borde libre del epitelio pigmentario rota sobre si mismo probablemente debido a la fuerza tangencial en el momento de la ruptura.<sup>(4)</sup>

Los desgarros del EPR, se asocian en su mayoría con desprendimientos fibrovasculares del EPR en el curso de una degeneración macular asociada a la edad húmeda (DMAEh) <sup>(3)</sup>. Este tipo de DEPR está presente entre un 62 % y 80 % de los ojos con DMAE húmeda.<sup>(6)</sup> La formación de estos, donde la cavidad de la lesión está completamente rellena por la membrana de la NVC, es menos frecuente. Esto se debe a que las fuerzas de contracción en respuesta a un tratamiento anti-VEGF pueden distribuirse de forma uniforme por toda la lesión del DEPR exponiendo la monocapa del EPR a una menor tensión mecánica. En cambio, en un DEPR fibrovascular con componente seroso, la membrana de la NVC solo rellena parcialmente la cavidad del desprendimiento.<sup>(4)</sup>

Los microdesgarros del EPR se describieron inicialmente como una fuga en el borde del desprendimiento del EPR por el que pasa la fluoresceína al espacio subretiniano.<sup>(13)</sup> Más tarde, *Sarraf* y otros<sup>(18)</sup> introdujeron un sistema de clasificación de desgarros del EPR definidos en grado 1.

Los autores *Yanuzzi, Spaide* y otros<sup>(13)</sup> en 1992 diferenciaron el microdesgarro generalmente espontáneo, del desgarro de epitelio pigmentario en el curso clínico y respuesta a la fotocoagulación. En contraposición a los desgarros del EPR convencionales, consideraron el mecanismo que conlleva un microdesgarro del EPR se debe a fuerzas hidrostáticas que solas producen una ruptura del borde del EPR.

La presencia del mecanismo descrito, independiente de la presencia o ausencia de DEPR, es decir la inducción de fuerzas horizontales de la NVC contraída, pudiera explicar su presencia en el curso de las NVC clásicas.

Pocos estudios describen la presencia de desgarros del EPR asociados con NVC clásicas en la DMAE, sin desprendimientos del EPR después de tratamiento con anti-FCEV. Se señala la incidencia de desgarros después de inyecciones de ranibizumab en ojos con NVC clásica mucho más baja (5,4%) que en ojos con DEPR fibrovasculares. (12,3%).<sup>(14)</sup>

### **Factores de riesgo y pronóstico**

La identificación de factores de riesgo resulta relevante por la asociación del desgarro de EPR con una pérdida grave de la agudeza visual central. La altura del DEPR es un factor de riesgo para la formación de desgarros del EPR. Resulta controversial la altura umbral del DEPR a considerar como riesgo. *Chan* y col.<sup>(7)</sup> reportaron aumento en la prevalencia de los desgarros del EPR en lesiones de DEPR con altura superiores a 400  $\mu\text{m}$ . *Doguizi* y *Ozdek*<sup>(15)</sup> determinaron de forma estadística que el umbral de altura de DEP para que exista riesgo de desgarro es de 580  $\mu\text{m}$ . *Sarraf* y otros<sup>(8)</sup> describieron una altura de 500  $\mu\text{m}$  como factor de riesgo para un desgarro del EPR. *Clemens* plantea valores mayores de 500 a 600  $\mu\text{m}$ .<sup>(12)</sup>

*Chan* y otros<sup>(7)</sup> describieron una tendencia más sólida al desarrollo de desgarros en casos de DEPR con una proporción menor del tamaño de la NVC con respecto al tamaño del mismo. Se considera un aumento del área de la superficie y un gran diámetro lineal de un DEPR como factores de riesgo para el desarrollo de un desgarro del EPR (fig. 4A y B).

La detección de un aumento de las señales de reflectancia en imágenes infrarrojas mediante oftalmoscopia confocal láser de barrido representa un marcador pronóstico de desgarro inminente del EPR. Estas líneas hiperreflectivas, que se originan de forma característica a partir del borde de los DEPR y que normalmente se extienden en forma de embudo,

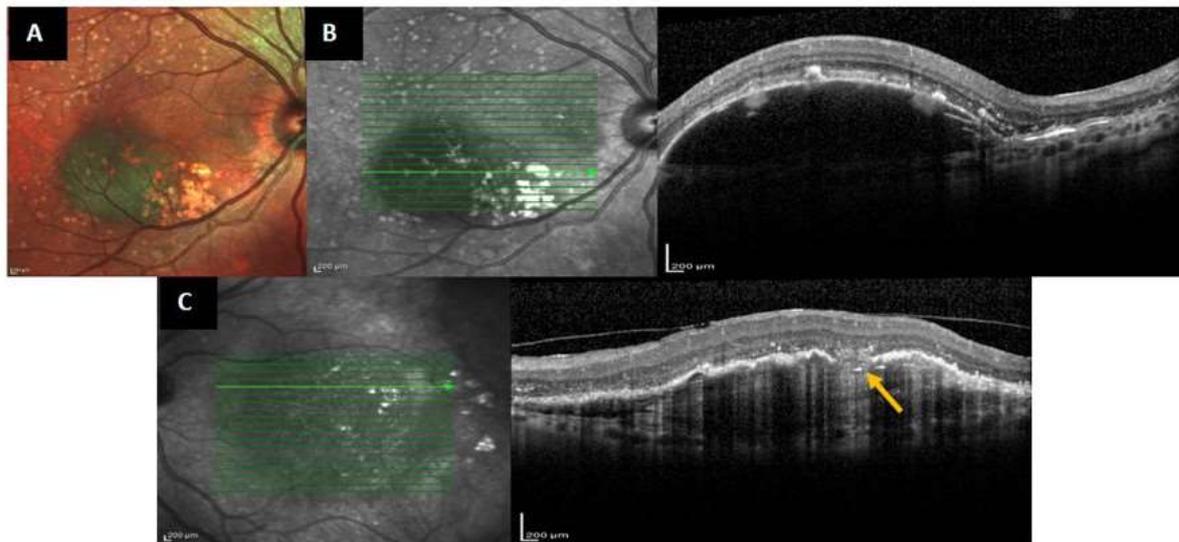
corresponden a la localización de la NVC. Las líneas hiperreflectivas se relacionan con pliegues en el EPR detectables en la OCT SD (fig. 5B).<sup>(4)</sup> Estos hallazgos morfológicos indican la tensión mecánica provocada tanto por la contracción como por la relajación de la NVC.

La observación de hendiduras o interrupciones pequeñas y espacios en la capa del EPR vista en el OCT están correlacionadas con aumento del riesgo de desarrollar un desgarro del EPR en pacientes con desprendimiento del epitelio pigmentario, después de tratamiento intravítreo con bevacizumab.<sup>(16)</sup>

Estas hendiduras o interrupciones del EPR pueden confundirse con otras alteraciones. La acumulación de pigmento en la parte superior del DEPR puede ser hiperreflectiva y producir un efecto pantalla al paso de la señal en el OCT, lo que pudiera interpretarse erróneamente como una ruptura en el EPR/coroides. Algunos autores<sup>(10,16)</sup> describen la presencia de bandas pigmentadas a lo largo de la cúpula del DEPR, que forman figuras lineales. Esta pigmentación es un signo de antigüedad. En otros casos la membrana neovascular puede estar incorporada a la capa del DEPR, lo que provoca una zona de hiperreflectividad más amplia. Ésta interrumpe el contorno homogéneo del DEPR y difiere de la interrupción en escalón que caracteriza al desgarro.

*Clemens* y otros<sup>(12)</sup> consideran a los microdesgarros como un factor de riesgo, al constatar que un paciente con microdesgarros desarrolló un desgarro foveal del EPR tras una inyección con anti-VEGF. Supuestamente, los microdesgarros reducen el umbral de resistencia del EPR, y un aumento de la contracción tras tratamiento anti-VEGF puede provocar una falla anatómica del EPR. *Mukai* y otros<sup>(20)</sup> describieron la formación de una fisura subretiniana previa al desarrollo de un desgarro del EPR en 3 pacientes. Esta característica en la OCT SD supone un posible factor de riesgo. La misma pudiera ser el resultado de una mayor tensión mecánica en el espacio inferior al EPR.

Existen diversas opiniones al respecto. Algunos autores plantean que el microdesgarro no debería considerarse un estadio previo ni el comienzo de un desgarro del EPR. Es mucho más probable que los microdesgarros y los desgarros del EPR representen dos entidades independientes basadas en distintos mecanismos etiológicos, tal y como postulan *Yanuzzi*, *Spaide* y otros<sup>(13)</sup> en contraposición a *Sarraf* y otros.<sup>(8)</sup>



**Fig. 4.** Imágenes de HRA- Spectralis. (A) Multicolor. (B) IR-OCT. DEP subfoveal alto y de gran diámetro lineal con NVC de escasa proporción (corresponde al paciente de la Fig. 2 antes de desarrollar el desgarro de EPR) (C) IR-OCT Microdesgarro del EPR (flecha amarilla).

Finalmente, *Doguizi y Ozdek*<sup>(15)</sup> presentaron una relación inversa entre la duración del DEPR y la formación de un desgarro del EPR. La corta duración del DEPR significa que el proceso neovascular se encuentra reciente, con vasos inmaduros. Dado que los vasos inmaduros son más susceptibles a los anti-VEGF y la respuesta a este tratamiento puede resultar mayor.<sup>(4)</sup>

De esta forma se resume como factores de riesgo de aparición de roturas del EPR: el relleno no homogéneo del DEP con mayor fluorescencia periférica ó la presencia de una MNVC tipo I frente a otros tipos de NVC. Otros factores mencionados incluyen la altura y el diámetro de la lesión del DEP, las líneas hiperreflectivas en imágenes infrarrojas, pliegues del EPR por OCT, una relación pequeña entre el tamaño de la NVC y del DEPR, la presencia de hendiduras o interrupciones del EPR, microdesgarros y la duración del DEPR.<sup>(4)</sup>

Los estudios apuntan un aumento en la incidencia de los desgarros del EPR en pacientes con DMAE, en la era de los anti-VEGF. Un efecto acumulativo de las inyecciones puede inducir el desgarro del EPR. La contracción horizontal en aumento de la NVC puede ser reforzada por las inyecciones reiteradas, provocando un aumento de la tensión en la capa del EPR. *Clemens*<sup>(4)</sup> observó desgarros del EPR en los pacientes luego de un promedio de cuatro inyecciones de ranibizumab, lo que se supone este efecto acumulativo estuvo presente en sus pacientes.

Los desgarros del EPR en pacientes en tratamiento anti-VEGF tienden a ocurrir en los primeros 3 meses del tratamiento intravítreo, mientras que los desgarros del EPR de comienzo tardío aparecen en pacientes no tratados previamente que se someten a terapia fotodinámica.<sup>(14)</sup> Moroz describe todos los desgarros de su serie se produjeron poco después de la primera inyección (entre 4 días y 4 semanas).<sup>(16)</sup> Los desgarros del EPR se originan con mayor frecuencia en el borde temporal del desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular.<sup>(4)</sup> Se desconoce la razón de este comportamiento.

### **Conducta en pacientes de alto riesgo**

Se recomienda la búsqueda de factores de riesgo del desgarro del EPR demostrados antes de administrar un tratamiento anti-VEGF en pacientes con DEPR fibrovascular por DMAE. Clemens y cols<sup>(4)</sup> recomiendan realizar un examen que incluya OCT SD y AFF en estos pacientes, después de administrar cada inyección. Si se detectan varios factores de riesgo o el aumento significativo de un único factor, se recomienda interrumpir el tratamiento y evaluar la lesión en 1 o 2 semanas.

Se propone reiniciar la inyección si los signos de contracción de la NVC han decrecido: disminución de los pliegues del EPR o desaparición de las líneas hiperreflectivas. Un régimen adaptado como este puede hacer que el tratamiento anti-VEGF sea más seguro respecto al desarrollo de desgarros del EPR en pacientes con DEPR fibrovascular de alto riesgo. La visión puede estabilizarse continuando el tratamiento, aunque posponerlo implica riesgo de progresión, con una pérdida significativa de la agudeza visual en 40 a 50% de los ojos en un plazo promedio de 9 a 10 meses.<sup>(4)</sup>

En la actualidad hay pocos estudios prospectivos que demuestren cual tratamiento es eficaz para el desprendimiento de epitelio pigmentario asociado a la DMAE neovascular, en particular aquellos no respondedores a los anti-VEGF. A pesar de no responder totalmente podrían tener cierta mejora visual o alcanzar estabilidad con el tratamiento. El tratamiento debe apuntar a mejorar la visión más que a resolver el desprendimiento ya que no hay una correlación aparentemente entre la mejora anatómica y funcional en la mayoría de los ojos con DEPR y DMAE neovascular.<sup>(17)</sup>

Chan y otros<sup>(7)</sup> presentaron resultados de un estudio prospectivo en el que se comparaban los resultados de las inyecciones de ranibizumab intravítreo de 0,5 y 2,0 mg para el tratamiento de DEPR fibrovascular. La dosis más alta reportó reducciones más rápidas y más completa del DEPR; no obstante, la incidencia de desgarro del EPR fue superior en este grupo. Una

sobredosis podría fácilmente provocar el desarrollo de un desgarro, en especial en pacientes de alto riesgo.

La mayoría de los estudios disponibles sobre desgarro del EPR y anti-VEGF intravítreo incluyen bevacizumab y ranibizumab, mientras que con aflibercept los reportes son más escasos. Las secuencias del receptor de aflibercept proporcionan una potente unión al VEGF (140 veces más que ranibizumab), y la molécula posee una actividad de unión intravítrea de 1 mes que excede tanto la de ranibizumab como la de bevacizumab. A diferencia de ambos agentes anti-VEGF, el aflibercept se une no solo a todas las isomerasas de la familia A-VEGF y B-VEGF, sino también al factor de crecimiento placentario. Teniendo en cuenta la mayor potencia de la contracción de la NVC con aflibercept, resultaría razonable preferir el uso de ranibizumab en pacientes con DEPR fibrovascular de alto riesgo y aflibercept en casos de pacientes con bajo riesgo para desarrollar desgarro del EPR. <sup>(18)</sup> Arshad y otros<sup>(17)</sup> plantean es probable que la inyección de ranibizumab esté asociada con una tendencia menor a inducir desgarros del EPR en dichos ojos en relación con otros agentes anti-VEGF. Sin embargo, en una serie (29 ojos) se encontró una incidencia similar de desgarro del EPR en ojos tratados con ranibizumab (2,3 %), y aflibercept (3,2 %).<sup>(19)</sup>

*Konstantinidis* apunta que es sorprendente que no se hayan informado casos de desgarro del EPR en el estudio ANCHOR, que incluyó 290 pacientes con NVC clásica tratados con ranibizumab (Brown y otros 2006).<sup>(14)</sup>

Además de la selección del agente anti-VEGF más adecuado en el caso de pacientes con alto riesgo de desgarro, otra duda por resolver es la adherencia a un determinado régimen terapéutico que pudiera resultar más seguro. En cualquier caso, y en particular en los ojos con DEPR de alto riesgo, los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de que se desarrollen desgarros durante el tratamiento anti-VEGF.

### **Conducta posterior a la formación de desgarros del epitelio pigmentario**

Actualmente entre las controversias que se enfrentan en la práctica clínica en el tratamiento de los pacientes con DMAE se encuentran: el manejo de los pacientes no respondedores y de aquellos DEPR fibrovasculares, que han desarrollado un desgarro del EPR ya sea espontáneo o durante el tratamiento o tienen riesgo de desarrollarlo durante el mismo.

Los resultados funcionales después de formado el desgarro del EPR varían ampliamente, independientemente de su causa. La pérdida de visión en caso de desgarro del EPR depende mayormente de la ubicación del desgarro con respecto al centro foveal avascular. La

localización y extensión de la exudación también son relevantes para los resultados. La afectación visual se debe al plegamiento del EPR ó a su ausencia a nivel subfoveal o a la formación de una placa fibrosa. <sup>(16)</sup>

*Mukai* y otros <sup>(20)</sup> observaron dos tipos de procesos de reparación tras el desarrollo de desgarros del EPR. En uno, el fluido subretinal persistente que se observó tras el desgarro conllevó a la reparación con un tejido proliferativo engrosado en el área donde se perdió el EPR. En el otro, se consigue una resolución completa del fluido subretinal tras el desarrollo del desgarro del EPR, la retina exterior aparece completamente unida a la membrana de Bruch sin que exista una penetración de tejido proliferativo en ella. Estas observaciones sugieren un efecto beneficioso sobre la morfología macular como consecuencia de un tratamiento anti-VEGF continuado tras el desarrollo de un desgarro del EPR. Sin embargo, todavía queda por demostrar si los dos mecanismos de reparación conllevan resultados funcionales diferentes.

*Mendis y Lois*<sup>(21)</sup> presentaron un estudio longitudinal de AFF en 14 pacientes con desgarro del EPR e informaron de una reconstrucción de la superficie del área desbridada del EPR en 10 ojos y una progresión de pérdida celular del EPR en 4 ojos. En el primer grupo, la recuperación de la señal de AFF sucedió de forma centrípeta, desde el borde del área del defecto hacia el centro, a excepción del borde en el que se encontraba el EPR replegado.

Estudios previos demostraron que la membrana basal del EPR tiende más a la reconstrucción de la superficie del EPR, pues sirve como estructura de andamiaje, que la capa de colágeno más profunda de la membrana de Bruch, lo que indica que la profundidad del plano de escisión puede afectar al alcance de la reconstrucción de la superficie del EPR. Varios estudios experimentales mostraron que las células del EPR realizan una acción de repoblación desde el borde hacia el centro, en lugar de hacerlo a partir de las células residuales que permanecen en el área desbridada. <sup>(4)</sup>

En la actualidad, la mayoría de los expertos en retina recomiendan tratamiento anti-VEGF tras el desarrollo de un desgarro del EPR. El esquema de inyección se elegirá según la actividad de la NVC teniendo en cuenta el beneficio funcional y la estabilización (fig. 5 D-F).

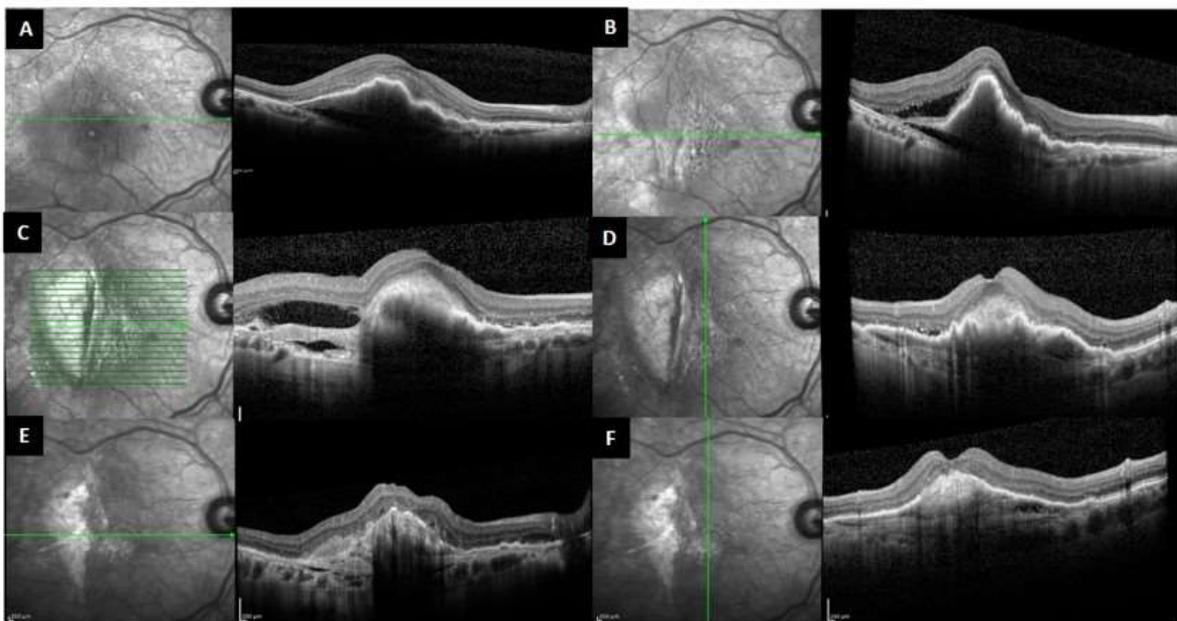
Un estudio prospectivo evaluó la eficacia del ranibizumab intravítreo en 24 ojos con desgarros del EPR secundarios a DMAE durante 12 meses con terapia mensual. Los ojos tratados presentaron estabilización de la agudeza visual durante este período. <sup>(22)</sup>

Un análisis retrospectivo de datos de tres ensayos clínicos en fase III aleatorizados y multicéntricos de ranibizumab para el tratamiento de DMAE neovascular, mostró en los

pacientes con desgarro del EPR mejores resultados visuales en los tratados con ranibizumab.

(14)

*Doguizi y Ozdek*<sup>(15)</sup> demostraron resultados estables de agudeza visual en 28 pacientes con tratamiento anti-VEGF continuado tras la formación de un desgarro del EPR en un periodo medio de seguimiento de 20,6 meses. La media de inyecciones anti-VEGF fue 4,1 durante este periodo de seguimiento. La agudeza visual final fue peor en el caso de desgarros mayores (grados 3 y 4) al compararlos con desgarros más pequeños (grados 1 y 2), lo que coincide con los resultados de Sarraf y otros.<sup>(8)</sup> Según estos autores, los estadios 4 presentan desfavorable resultado funcional, con un 67% de fibrosis subfoveal con y sin tratamiento. En los estadios 1 a 3 el tratamiento con Anti-VEGF obtiene mejores resultados que la conducta expectante. Se logró la remisión del líquido subretinal en un 80 % en los estadios 1 y 2 y en un 56 % en el estadio 3 y 4. También se ha reportado mejoría visual en pacientes con desgarros del EPR espontáneos que posteriormente se trataron con anti-VEGF. *Bartels* y otros<sup>(23)</sup> presentaron un caso de desgarro con mejoría funcional y anatómica significativas tras continuar un tratamiento anti- VEGF durante más de 3 años debido a la presencia de fluido subretiniano e intrarretiniano.



**Fig. 5.** (A) Desprendimiento del EPR fibrovascular. (B) Evolución hacia desgarro inminente 2 meses después. Signos de contracción de la NVC: pliegues del EPR y líneas hiperreflectivas, con pequeñas hendiduras ondeadas en la capa de EPR. (C) Desgarro del EPR (grado III) que no involucra la fóvea a los 6 meses. Interrupción en escalón de la continuidad del EPR. (D) Localización extrafoveal del desgarro. (E) Evolución anatómica al año de tratamiento con anti-VEGF (Bevacizumab). Nótese el

tejido proliferativo engrosado en el área de ausencia del EPR extrafoveal. (F) Un año posterior al tratamiento.

*Asao* y otros<sup>(24)</sup> evaluaron los efectos de un tratamiento anti-VEGF adicional en 10 ojos con desgarro del EPR tras 12 meses de tratamiento. Observaron un aumento del tamaño del área del desgarro del EPR del >20 % en la mitad de los ojos. *Clemens* y otros<sup>(15)</sup> presentaron 3 pacientes con desgarro del EPR multilobular que experimentaron un crecimiento significativo del desgarro con afectación foveal tras recibir otra inyección anti-VEGF. El mismo estudio mostró que los defectos de los desgarros del EPR unilobulares permanecieron estables durante un periodo de seguimiento de 6 meses. Es probable que los filamentos del EPR entre los lóbulos del desgarro del EPR eviten la progresión del desgarro en los casos de morfología multilobular. Si el área de desgarro del EPR en lesiones multilobulares aumenta, el tratamiento intravítreo con anti-VEGF debería posponerse, y solo se debería reiniciar si la actividad de la lesión se incrementa. En pacientes con pequeñas áreas de desgarro del EPR fuera de la fovea y con lesiones inactivas de la NVC, resulta más razonable realizar seguimientos cercanos que volver a administrar una inyección inmediata.

El desgarro del EPR es una complicación que se asocia a los desprendimientos fibrovasculares en el curso de la DMAE húmeda ya sea espontáneamente o durante el tratamiento. Los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de la rotura del EPR, están relacionados con el relleno no homogéneo del DEPR, la altura y el diámetro del DEPR, una proporción menor entre el tamaño de la NVC y del DEPR, las líneas hiperreflectivas en imágenes infrarroja, relacionadas con pliegues en la OCT, hendiduras o interrupciones del EPR, microdesgarros y la duración del DEPR. Se describen tres componentes del desgarro de EPR por OCT, zona I que corresponde a la ausencia de EPR, zona II relacionada con EPR retraído y la zona III con NVC o DEPR fibrovascular. En la era de los anti-VEGF es controversial su empleo en el tratamiento de aquellos que presentan alto riesgo de desarrollar el desgarro, así como una vez instaurado el mismo. Su presentación no representa una contraindicación para continuar con el tratamiento anti-VEGF en los estadios del 1 al 3. No obstante, existe la posibilidad de extenderse por la contracción continua de la NVC tratada. Por esta razón debe evaluarse de manera personalizada la reinyección tras un desgarro del EPR.

## Referencias bibliográficas

1. Bressler N, Bressler S, Fine S. Macular disease. Neovascular exudative age-related macular degeneration. 2016;(4)61:1077-8.
2. Ríos Torres M, Rodríguez Rodríguez BN, Padilla González CM, Barroso Lorenzo R, y col Encuesta Nacional de ceguera y discapacidad visual en el adulto mayor. 2016. La Habana. Organización panamericana de la salud; 2017 (citado 22 de febrero de 2020). <http://pesquizabvsalud.org/portal7resource/pt7biblio-972201>
3. Gass JDM. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. Br J Ophthalmol 1984;68(8):513-9.
4. Clemens Ch, Eter N. Desgarros del epitelio pigmentario de la retina: factores de riesgo, mecanismo y control terapéutico. Ophthalmologica 2017; 238(1):28–38.
5. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. Br J Ophthalmol.1985;69(6):397–403.
6. Karampelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D.Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmol Ther. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00291-5>.
7. Chan CK, Meyer CH, Gross JG y otros Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2007;27:541–551.
8. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. Retina 2010; 30(7):1039–1045.
9. Caramoy A, Fauser S, Kirchhof B. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography findings suggesting tissue remodelling in retinal pigment epithelium tear. Br J Ophthalmol 2010; 96(9):1211–1216.
10. Torrón-Fernández-Blanco C, Ferrer-Novella E, Ruiz-Moreno O, Honrubia-López F.M. Optical Coherence Tomography en desgarro del epitelio pigmentario retiniano. Arch Soc Esp. Oftalmol. 2007; 82(4) :245-9.
11. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini. Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear. Retina 2000;20(1):37-40.
12. Clemens CR, Alten F, Baumgart C, Heiduschka P, Eter N: Quantification of retinal pigment epithelium tear area in age-related macular degeneration. Retina 2015;34(1):24–31.
13. Yanuzzi L, Spaide RF, y otros Microrips of the retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol. 1992; 110(10):1443-9.

14. Konstantinidis L, Ambresin, A y otros Desgarro del epitelio pigmentario después de inyección intravítrea de ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(7):736–741.
15. Doguizi S, Ozdek S: Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina* 2014; 34(6):1156–1162.
16. Moroz I, Moisseiev J, Amir Alhalel A. Predictores en la tomografía de coherencia óptica de desgarro del epitelio pigmentario retiniano. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009; 40(6):570-575.
17. Arshad M. Khanani, David Aichenbaum, Patricio G. Schlottmann y otros Desprendimiento de epitelio pigmentario en ojos con DMAE. *Retina.* 2018; 38(11): 2103-2117.
18. Saito M, Kano M, Itagaki K, Oguchi Y, Sekiryu T: Retinal pigment epithelium tear after intravitreal aflibercept injection. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1287–1289.
19. Vazquez-Alfageme C, Nicholson L, Hamilton R. Incidence and long-term visual acuity outcomes of retinal pigment epithelium tears after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2019; 39(4):664-669.
20. Mukai R, Sato T, Kishi S: Precursor stage of retinal pigment epithelial tear in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(5):407-8.
21. Mendis R, Lois N: Fundus autofluorescence in patients with retinal pigment epithelial (RPE) tears: an in-vivo evaluation of RPE resurfacing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 252(7):1059–1063.
22. Larsen P, Oishi A. Ranibizumab in pigment epithelial tear secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2019; 39(12):2369-2377.
23. Bartels S, Barreilmann A, Book B, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D, Lommatzsch A: Tear in retinal pigment epithelium under anti-VEGF therapy for exudative age-related macular degeneration: function recovery under intensive therapy. *Ophthalmologe.* 2015; 111:460–464.
24. Asao K, Gomi F, Sawa M, Nishida K. Additional anti-vascular endothelial growth factor therapy for eyes with a retinal pigment epithelial tear after the initial therapy. *Retina.* 2014; 34:512-8.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.