

Pseudodrusen reticulares y su asociación a las maculopatía relacionadas con la edad

Pseudodrusen reticularis and its association with age-related maculopathy

Miguel Ángel Hernández Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6163-8700>

Rafael Ernesto Gonzáles Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-8783-3771>

Beatriz N. Rodríguez Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0461-3210>

Eva Rossana Santana Alas¹ <https://orcid.org/0000-0002-1647-6260>

Yuri Fernández Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6132-9614>

Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: beatrizr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Junto al incremento de la población envejecida existe un aumento de las enfermedades asociadas a la edad. Por consiguiente, esta revisión tiene como objetivo determinar las características de los pseudodrusen reticulares y su asociación con la degeneración macular asociada con la edad. En los últimos tiempos, con el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica, se facilita el estudio de los pseudodrusen reticulares y su asociación con la maculopatía seniles. Por lo tanto, resulta de vital importancia realizar este tipo de investigación documental y de revisión bibliográfica sobre el sustrato teórico del tema. Los pseudodrusen reticulares clasifican como otro fenotipo de la degeneración macular relacionada con la edad y son más prevalentes de lo que se aprecia clínicamente. En consecuencia, representan el segundo componente subretinal de la degeneración macular vinculada con la edad, aunque su patogénesis aún es discutida. Los pseudodrusen reticulares muestran el papel de la inflamación y la participación del sistema inmune en la degeneración macular relacionada con la edad y además indican la afectación anatómica y funcional de los bastones asociados a ellos. Una de las líneas en estudio sobre el tema también indaga sobre la probabilidad de que constituyan un biomarcador pronóstico de la degeneración macular asociada con la edad y la atrofia coroidea.

Palabras clave: pseudodrusen reticulares; degeneración macular relacionada con la edad; depósitos drusenoides subretinianos.

ABSTRACT

Along with the increase in the aging population, there is an increase in age-related diseases. Therefore, this review aims to determine the characteristics of reticular pseudodrusen and its association with age-related macular degeneration. In recent times, with the development of optical coherence tomography, the study of reticular pseudodrusen and its association with senile maculopathy is facilitated. Therefore, it is of vital importance to carry out this type of documentary research and bibliographic review on the theoretical substratum of the subject. Reticular pseudodrusen classifies as another phenotype of age-related macular degeneration and is more prevalent than is clinically appreciated. Consequently, they represent the second subretinal component of age-related macular degeneration, although their pathogenesis is still controversial. Reticular pseudodrusen show the role of inflammation and the involvement of the immune system in age-related macular degeneration and also it indicates the anatomical and functional involvement of the associated rods. One of the lines under study on the subject also investigates the probability that they constitute a prognostic biomarker of age-related macular degeneration and choroidal atrophy.

Keywords: reticular pseudodrusen; age-related macular degeneration; subretinal drusenoid deposits.

Recibido: 23/11/2020

Aceptado: 13/01/2021

Introducción

La población mundial está envejeciendo: la mayoría de países del mundo están experimentando un aumento en el número y la proporción de personas mayores. Según datos de la revisión de 2017 del informe “Perspectivas de la Población Mundial”, se espera que el número de personas mayores, es decir, aquellas de 60 años o más, se duplique para 2050 y triplique para 2100: pasará de 962 millones en 2017 a 2100 millones en 2050 y 3100 millones en 2100. A nivel mundial, este grupo de población crece más rápidamente que los de personas más jóvenes.⁽¹⁾

Al cierre del 2019 en Cuba el 20,8 % de la población cubana tenían 60 años y más ⁽²⁾, para el 2050 nos encontramos entre los países que tendrán 30 % ⁽³⁾, lo cual confirma el acelerado proceso de envejecimiento demográfico que vive hoy el país.

Junto al incremento de la población envejecida existe un aumento de las enfermedades asociadas a la edad. La retina estructura receptora de la visión no está excepta de estos cambios. Específicamente en el área macular existen cambios maculares seniles donde se encuentra la temida degeneración macular asociada con la edad, causantes del 6 % de la ceguera a nivel mundial según el grupo de experto en baja visión. ⁽⁴⁾ En Cuba según la encuesta de ceguera evitable realizada en el 2016 en personas de 50 años y más, se encontró que por degeneración macular relacionada con la edad, el 2,3 % de la población tiene ceguera, el 5,5 % tiene una discapacidad visual grave y en el 1,1% tiene discapacidad visual moderada. ⁽⁵⁾

Dentro de la maculopatía relacionada con la edad además de la degeneración macular existe el envejecimiento normal que da lugar a un espectro de cambios en la mácula, algunos de los cuales no se detectan clínicamente, estos afectan la retina externa, el epitelio pigmentario de la retina, la membrana de Bruch y la coriocalpilar. ⁽⁶⁾

La degeneración macular asociada con la edad es una enfermedad degenerativa de la mácula, crónica y progresiva con disminución de la función visual central por disfunción o muerte de los fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina en individuos mayores de 50 años. Pueden presentarse drusen y alteraciones del epitelio pigmentario, que incluyen áreas de hiperpigmentación e hipopigmentación y atrofia geográfica. Cuando hay crecimiento patológico de vasos sanguíneos a partir de la coriocalpilar que atraviesa la membrana de Bruch, se produce membrana neovascular coroidea con hemorragia, edema, exudación y cicatrización en la mácula. ⁽⁷⁾

Los drusen que habitualmente acompañan a la degeneración macular asociada con la edad son lesiones focales, abovedadas situadas debajo del epitelio pigmentario de la retina entre la lámina basal del epitelio pigmentario de la retina y la capa colágeno interna de la membrana de Bruch. Sus principales componentes son lipoproteína y desechos de membranas celulares. Tienen un diámetro entre 30 a 300 μm de color amarillo-blanco. ⁽⁸⁾

En los últimos tiempos, se habla de los pseudodrusen reticulares caracterizados por la acumulación de material en el espacio subretiniano que se extiende hasta el segmento externo de los fotorreceptores e incluso en las capas nucleares externas, tiene algunas similitudes en su composición con los drusen, pero aún no se conoce con exactitud su composición. ⁽⁹⁾ Tiene

algunas similitudes en su composición con los drusens, pero aún no se conocen con exactitud sus componentes.

Mimoun, Soubrane y Coscas describieron por primera vez el pseudodrusen en 1990 para definir lesiones retinianas con un diámetro variable de aproximadamente 100 μm que no aparecían hiperfluorescentes en la angiografía con fluoresceína, pero presentaban mayor visibilidad con luz azul.⁽¹⁰⁾ En 1991, el pseudodrusen reticular se incorporó al sistema de clasificación de Wisconsin de la degeneración macular asociada con la edad.⁽¹¹⁾ En 1995, Arnold y otros autores caracterizaron aún más al pseudodrusen reticular y lo demostraron en estudios histopatológicos.⁽¹²⁾ Desde entonces, la nomenclatura pseudodrusen reticular se extendió en la literatura actual, aunque se han utilizado otros términos dentro de ellos depósitos drusenoides subretinianos, enfermedad macular reticular, y drusas reticulares.

Con el desarrollo de la tomografía de coherencia óptica se ha facilitado el estudio de los pseudodrusen reticulares y su asociación con la maculopatía senil, por lo que adquiere importancia realizar estudios documentales sobre el sustrato teórico del tema. Se realizó un estudio teórico de revisión bibliográfica que responde al objetivo de conocer los pseudodrusen reticulares y su asociación a las maculopatía asociadas con la edad.

Pseudodrusen reticulares

Los pseudodrusen reticulares se ubican en el espacio subretiniano, pueden extender hasta el segmento externo de los fotorreceptores e incluso pueden llegar a las capas nucleares externas.^(9,12)

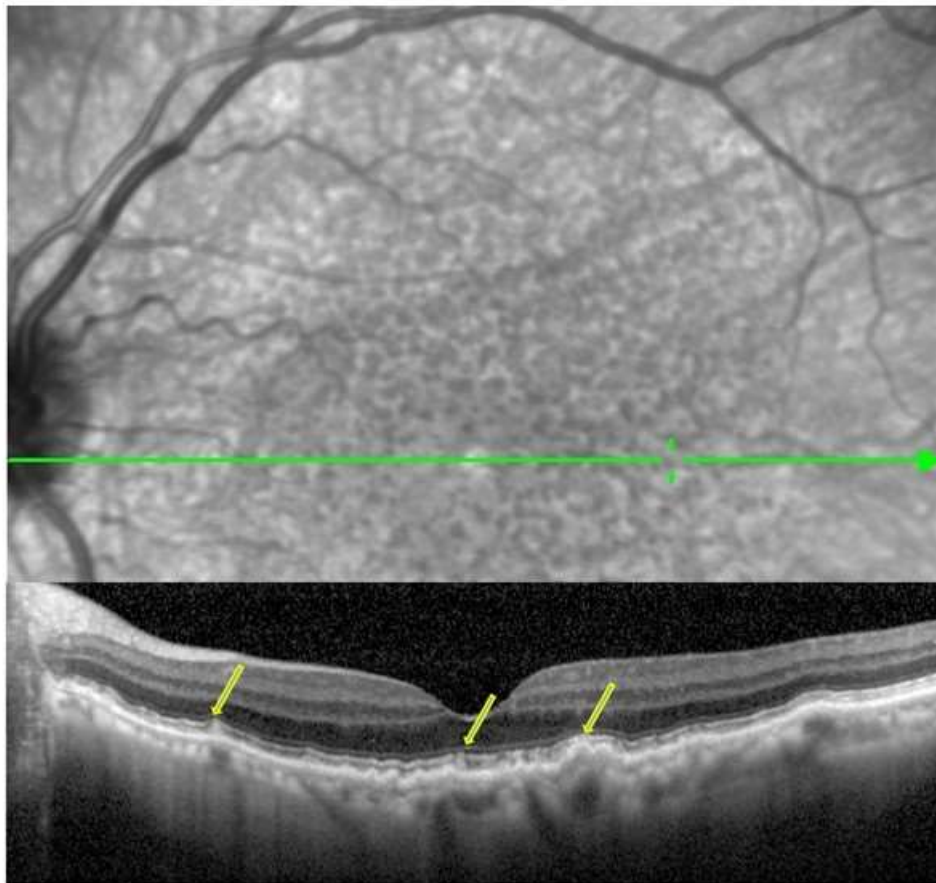


Fig. 1. Pseudodrusen reticulares (flechas amarillas).

Cambios fisiopatológicos Pseudodrusen reticulares

La presencia de pseudodrusen reticulares, se asocia con el polimegatismo del epitelio pigmentario de la retina, la interrupción de fotorreceptores y la gliosis reactiva.⁽⁹⁾

Aunque los pseudodrusen reticulares tienen algunas similitudes con los drusen en su composición (lípidos neutros, colesterol, amiloide, factor del complemento y residuos membranosos), tienen diferencias significativas en sus componentes. Los pseudodrusen reticulares tienen una mayor concentración de colesterol no esterificado, vitronectina, que incluyen opsinas, aglutinina y pigmentos fotorreceptores. Dado que los pseudodrusen reticulares y los lípidos de las drusas en estudios histológicos no se tiñen de igual forma, muestra que hay diferencias en la composición lipídica entre ellos. Además, los pseudodrusen reticulares son ricos en células inmunes, predominantemente microglía y macrófagos inmunorreactivos, lo que confirma el papel de la inflamación. Sin embargo, la composición precisa de pseudodrusen reticulares aún no se ha determinado.^(9,13)

Igualmente no se conoce exactamente cuál es el mecanismo patofisiológico que envuelve la formación de los pseudodrusen reticulares, existen algunas hipótesis:

Alteración de la respuesta inmune. Rudolf y colaboradores demostraron que los pseudodrusen reticulares no son simplemente una extensión de la reacción inflamatoria externa al epitelio pigmentario de la retina, varias evidencias plantean que es una manifestación de pérdida de respuesta reguladora de la inmunidad (parainflamación).⁽¹⁴⁾

La parainflamación es un proceso adaptativo activo del tejido para mantener la homeostasis del mismo frente al estrés del tejido externo y al daño endógeno o lo que es lo mismo al estrés y la disfunción celular. Dada la alta actividad metabólica, la alta tensión de oxígeno, la alta exposición a la luz y la presencia de lípidos insaturados de cadena larga, este mecanismo puede ser importante para la salud de la retina.⁽¹⁴⁾

Se propone que el pseudodrusen reticulares puede ser una manifestación de la pérdida de la capacidad para regular el daño a través de la parainflamación, lo que produce una respuesta inmune intensificada que provoca daños en los tejidos.⁽¹⁴⁾

Actividad metabólica de los fotorreceptores: El epitelio pigmentario de la retina juega un papel importante en el mantenimiento de los fotorreceptores también se vuelve metabólicamente ineficiente con la edad. Esta reducción de la capacidad metabólica asociada con la edad del epitelio pigmentario de la retina puede deberse a la exposición de por vida al estrés oxidativo, a los agregados de proteínas inflamatorias y a otros factores de estrés. Las células de Müller son el almacén de glucógeno en la retina, brindan apoyo metabólico a los fotorreceptores en momentos de estrés metabólico.⁽¹⁴⁾

Se ha visto que la adaptación a la oscuridad retrasada y la sensibilidad escotópica alterada en el área parafoveal en los ojos con pseudodrusen reticulares apuntan hacia una disfunción temprana de los bastones o pérdida de los bastones en los pseudodrusen reticulares. Evidencia adicional de la afectación primaria del fotorreceptor puede derivarse de las observaciones clínicas realizadas por Spaide de que los ojos que muestran regresión de los pseudodrusen reticulares a largo plazo desarrollan atrofia retiniana externa y adelgazamiento coroideo, lo que indica que la disfunción inicial del fotorreceptor conduce a la muerte celular.⁽¹⁴⁾

Aun no se sabe si los pseudodrusen reticulares son principalmente una manifestación de la atenuación de la actividad metabólica de los fotorreceptores por anomalías en la barrera o si es un problema primario en la energía de los fotorreceptores.⁽¹⁴⁾

Cambios primarios de la coroides: existen evidencias contradictorias de que cambio primario en la vasculatura coroidea o en la coroides contribuye a la aparición de los pseudodrusen reticulares.⁽¹⁴⁾

Arnold y colaboradores informaron una pérdida significativa de la capa media, de los vasos pequeños coroideos y una mayor separación entre las venas coroideas grandes, lo que sugiere que la fibrosis del estroma coroideo y la pérdida de vascularidad fueron responsables del desarrollo de los pseudodrusen reticulares y los proponen como marcador de isquemia coroidea. Esto sugiere que la hipoperfusión coroidea está implicada en la patogénesis de los pseudodrusen reticulares.⁽¹⁴⁾

En un estudio retrospectivo reciente se investigó la relación entre el grosor coroideo y los pseudodrusen reticulares en pacientes mayores de 60 años con miopía alta. Se encontró que los ojos con miopía alta y por lo tanto con adelgazamiento coroideo significativo, no desarrollaron pseudodrusen reticulares. Aunque hubo una mayor prevalencia de pseudodrusen reticulares en ojos con grosor coroideo subfoveal entre 50 y 100 μm y hubo una disminución de la proporción de la aparición de pseudodrusen reticulares por debajo de ese rango de espesor, los autores concluyeron que no hay pruebas suficientes para definir una relación causal directa entre el desarrollo de los pseudodrusen reticulares y el adelgazamiento coroideo. Además, Vongkulsiri y colaboradores no encontraron relación entre los pseudodrusen reticulares y los grandes vasos coroideos. Spaide no informó anomalías generalizadas en las imágenes de las coriocapilares en pacientes con pseudodrusen reticulares.⁽¹⁴⁾

Por lo tanto, la evidencia hasta la fecha sugiere que el adelgazamiento coroideo en los ojos con pseudodrusen reticulares parece ser una secuela de los insultos responsables de la patogénesis de los pseudodrusen reticulares. El adelgazamiento coroideo se observa más en ojos con pseudodrusen reticular y atrofia geográfica.⁽¹⁴⁾

Alteraciones de la homeostasis lipídica de la retina externa: Curcio y colaboradores han investigado las alteraciones patológicas en los mecanismos de transporte de lípidos entre el epitelio pigmentario de la retina y los segmentos externos de los fotorreceptores, con la consiguiente acumulación de material en el espacio subretiniano. Los sistemas de transporte de lípidos de los bastones como de los conos mantienen un alto contenido de colesterol no esterificado y, por lo tanto, pueden explicar la predilección de pseudodrusen reticulares a las áreas extrafoveales donde son más frecuente los bastones, en comparación con los drusen blandos, que se localizan más en el área foveal.⁽¹⁴⁾

Sin embargo, dado que los pseudodrusen reticulares no son ricos en lípidos, a excepción del colesterol no esterificado, este concepto no puede explicar completamente la patogénesis de los pseudodrusen reticulares.⁽¹⁴⁾

Cambio de la membrana Bruch: Como los pseudodrusen reticulares también está presente en otras enfermedades como la distrofia de Sorsby y el pseudoxantoma elástico, se caracterizan por engrosamiento de la membrana de Bruch, cambios patológicos de esta, de la interfase membrana de Bruch- epitelio pigmentario de la retina, se ha postulado que desempeñan un papel importante en la patogénesis de los pseudodrusen reticulares también. Por lo tanto, el papel potencial del engrosamiento de la membrana de Bruch en la patogénesis de los pseudodrusen reticulares debe explorarse más a fondo. ⁽¹⁴⁾

Diagnósticos de los Pseudodrusen reticulares

Cambios en la función visual: Steinberg y colaboradores observaron una reducción más pronunciada de la sensibilidad escotópica en comparación con la sensibilidad fotópica en áreas con pseudodrusen reticularen con áreas sin alteraciones visibles que establecen la participación del sistema de bastones en el pseudodrusen reticular. La prueba de agudeza de baja luminancia Smith-Kettlewell, mide la visión espacial en el contexto de bajo contraste y luminancia también se ve afectada en los ojos con pseudodrusen reticular. ⁽¹⁴⁾

Como las pruebas de función visual comunes utilizadas en la práctica clínica están mediadas por cono, varios investigadores también han explorado el impacto de pseudodrusen reticular en el sistema de cono. Los resultados de la electroretinografía multifocal en áreas de pseudodrusen reticular siguen siendo poco conocidos. Los tiempos implícitos de electroretinografía multifocal de Wu y colaboradores se retrasaron en áreas de pseudodrusen reticular en ojos con drusas intermedias, lo que indica una alteración en la función del cono; sin embargo, Alten y colaboradores no notaron discrepancias entre la función retiniana superior e inferior con electroretinografía multifocal, a pesar de la abundancia de pseudodrusen reticular en las arcadas superiores. Tampoco observaron una diferencia en electroretinografía multifocal entre los ojos con pseudodrusen reticular y los ojos normales; sin embargo, encontraron una disminución en las grabaciones de la electroretinografía multifocal después de 12 meses, lo que no se correlacionó con los cambios morfológicos. ⁽¹⁴⁾

El impacto de la pseudodrusen reticular en el sistema de conos basado en pruebas funcionales no es tan evidente como se observa en el sistema de bastones, los cambios estructurales sugieren la pérdida de conos en los ojos con pseudodrusen reticular. ⁽¹⁴⁾

La distribución y el número de pseudodrusen reticular se correlacionan con una sensibilidad retiniana media reducida en todas las regiones maculares, especialmente en las arcadas superiores. Como la distribución de pseudodrusen reticular está más extendida que las drusas, la sensibilidad retiniana también se reduce más ampliamente que en los ojos con drusas solas.

Querques y colaboradores postularon una alteración generalizada del intercambio de nutrientes entre los fotorreceptores y los coriocapilares en ojos con pseudodrusen reticular sobre la base de una disminución generalizada de la sensibilidad retiniana en áreas de pseudodrusen reticular. Estas observaciones sobre la sensibilidad retiniana mesópica concuerdan con los resultados observados con otras pruebas de función macular, como la agudeza visual cercana, la sensibilidad al contraste y la puntuación de perimetría macular. ⁽¹⁴⁾

Examen clínico: A diferencia de los drusen subretinales, estas formaciones no son visibles por biomicroscopía hasta alcanzar un monto suficiente para adoptar la morfología reticular. ⁽¹⁴⁾ Se notan mejor entre el borde superior de la fovea y los vasos temporales. La prevalencia de pseudodrusen reticulares no se ha determinado con exactitud debido a que su diagnóstico depende de técnicas de diagnóstico por imagen específica. No obstante, por imágenes simples pueden diagnosticarse aun cuando su número y distribución no permite su identificación clínica. En la mayoría de los ojos con pseudodrusen reticulares aparecen alguna otra manifestación de degeneración macular asociada con la edad, y en un 50 % de los casos se asocia con neovascularización coroidea. ⁽¹⁵⁾

Los pseudodrusen reticulares son estructuras dinámicas que se expanden, agrandan y regresan con el tiempo. Cabe destacar que, a lo largo de los años, los ojos con pseudodrusen reticular muestran un aumento en el número de los mismos y las áreas de afectación se expanden. Steinberg y colaboradores demostraron en otro estudio longitudinal que el área retiniana afectada por lesiones de pseudodrusen reticular crece a 4,4 mm² por año en pacientes con atrofia geográfica coexistente. ⁽¹⁴⁾

Estudio multimodal: Si bien las imágenes multimodales han mejorado la visualización de pseudodrusen reticular, es sorprendente que las características anatómicas de pseudodrusen reticulares varíen según la modalidad de imagen. El estudio multimodal más utilizado para el diagnóstico de los pseudodrusen reticulares incluye: Retinografía en color, imagen infra-roja, autofluorescencia de fondo, tomografía de coherencia óptica espectral. Otros estudios aceptados, aunque con carácter invasivo son la angiografía fluorescénica y la angiografía con verde indocianina.

En la *Retinografía en color* se registra el patrón reticular que tiende a ser más puntual a medida que se acercan más a la fovea. El patrón reticular es de color blanco amarillento, más pálido que los drusen blandos. Predomina en la parte superior y temporal de la macula. La técnica es insatisfactoria, debido a la baja sensibilidad. ⁽¹⁶⁾ Por el contrario, su especificidad es

extremadamente alta, alcanzando prácticamente el 100 %, y, por lo tanto, podría ser una prueba confirmatoria poderosa ⁽⁹⁾ (figura 2).

Red free (verde) 518 nm y azul 488nm: se define mejor porque la longitud de onda se absorbe por el epitelio pigmentario de la retina y ofrece mejor contraste ⁽⁹⁾ (figura 2).

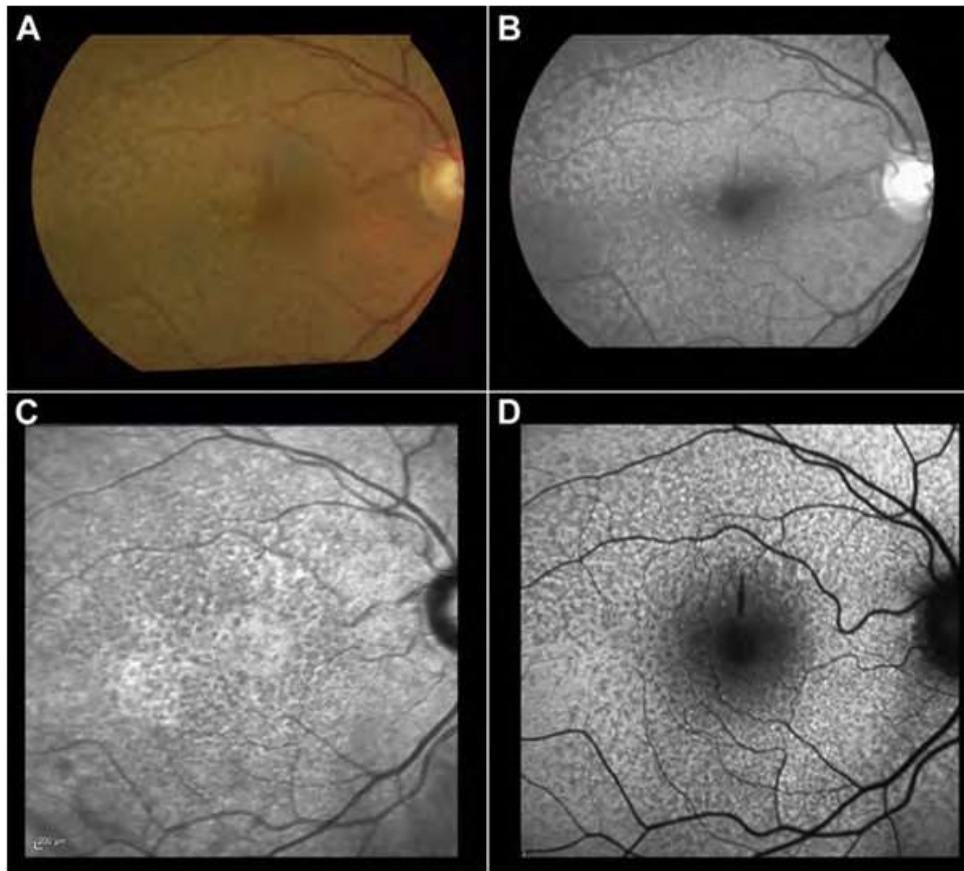


Fig. 2. Pseudodrusen reticulares. (A) Multicolor, (B) Red free, (C) Infrarrojo, (D) Autofluorescencia.

La imagen *infrarroja* (815 nm) muestra lesiones hiporreflectivas bien delimitadas que pueden llegar a estar agrupadas en un patrón reticular sobre un fondo hiperreflectivo y un aspecto variable, con un núcleo isorreflectivo rodeado de halo hiporreflectante ⁽⁹⁾ (figura 2).

Los pseudodrusen reticulares se clasifican en 3 subtipos diferentes: En el primer tipo, el Infrarrojo revela puntos hiporreflectantes perifoveales que a menudo muestran un aspecto como de blancos; el segundo tipo se caracteriza por cordones hiporreflectantes perifoveales tenues; y el tercer subtipo se caracteriza por manchas hiperreflectivas en la media periferia. ⁽¹⁷⁾ Los diferentes subtipos de pseudodrusen reticular pueden tener distintos componentes y pueden conferir un riesgo diferente de progresión de la enfermedad. Dado que no es invasivo, es

rápido, muy sensible y confiable, las imágenes infra-rojo se han recomendado como una prueba de detección para identificar pseudodrusen reticular. ⁽¹⁶⁾

MultiColor (Spectralis SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) combina 3 canales láser diferentes (es decir, infra-rojo: $\lambda = 820$ nm; reflectancia verde: $\lambda = 515$ nm; reflectancia azul a $\lambda = 488$ nm) en una sola imagen de pseudocolor. Los pseudodrusen reticular tienen un peculiar patrón reticular de color verde amarillento y son más evidentes en verde e infra-rojo que en la reflectancia azul. ⁽¹⁸⁾ Similar a infra-rojo, el pseudodrusen reticular puede tener un aspecto objetivo con un núcleo amarillento / verdoso más intenso rodeado de una intensidad disminuida. ⁽¹⁸⁾ MultiColor demostró tasas de identificación iguales de autofluorescencia e infra-rojo⁽⁹⁾ (figura 3).

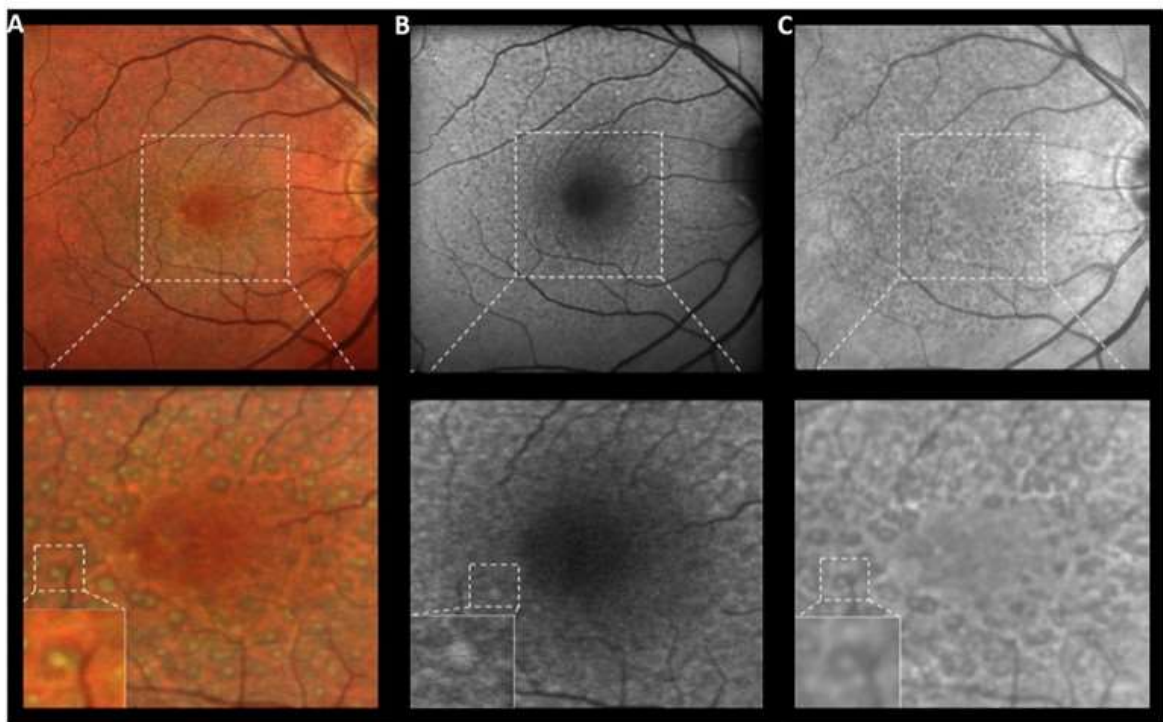


Fig. 3. Pseudodrusen (A) Multicolor, (B) Autofluorescencia, (C) Infrarrojo.

Autofluorescencia: Dado que es rápido, no invasivo, altamente confiable, preciso (sensibilidad: 86 %, especificidad: 92 % - 95 %). ⁽¹⁶⁾ Revela que los pseudodrusen reticular se ven como puntos hipofluorescentes pequeños y mal definidos, estos puntos pueden estar rodeados por áreas de hiperautofluorescencia. ⁽¹⁴⁾ La razón por la cual el pseudodrusen reticular aparece como hipofluorescente aún es incierta ⁽¹⁶⁾ (figura 4). Una posible explicación es que la reflexión del pseudodrusen reticular y el bloqueo de la luz de excitación azul evita que alcance el RPE. ⁽¹⁴⁾

Se plantea que el pseudodrusen reticular que se ve hiperautofluorescente podría ser una forma transitoria de pseudodrusen o focos pequeños de material viteliforme adquiridos. ⁽¹⁹⁾ Actualmente, no está claro si estos hallazgos indican enfermedad por epitelio pigmentario de la retina o si las áreas de hiperautofluorescencia indican defectos en ventana a través de la ausencia de fotorreceptores o si representan una fluorescencia bloqueada del epitelio pigmentario de la retina normal. ⁽¹⁴⁾

Por otro lado, la mayoría de los depósitos de pseudodrusen reticular / materiales subretinianos pueden tener un núcleo isofluorescente que confiere a estas lesiones un "aspecto objetivo". Este aspecto peculiar podría derivarse de la acumulación en el núcleo de pseudodrusen reticular de material similar a la lipofuscina, que probablemente represente un segmento externo del fotorreceptor no fagocitado, podrían estar relacionado con la interrupción de la zona elipsoide de los fotorreceptores. ⁽⁹⁾

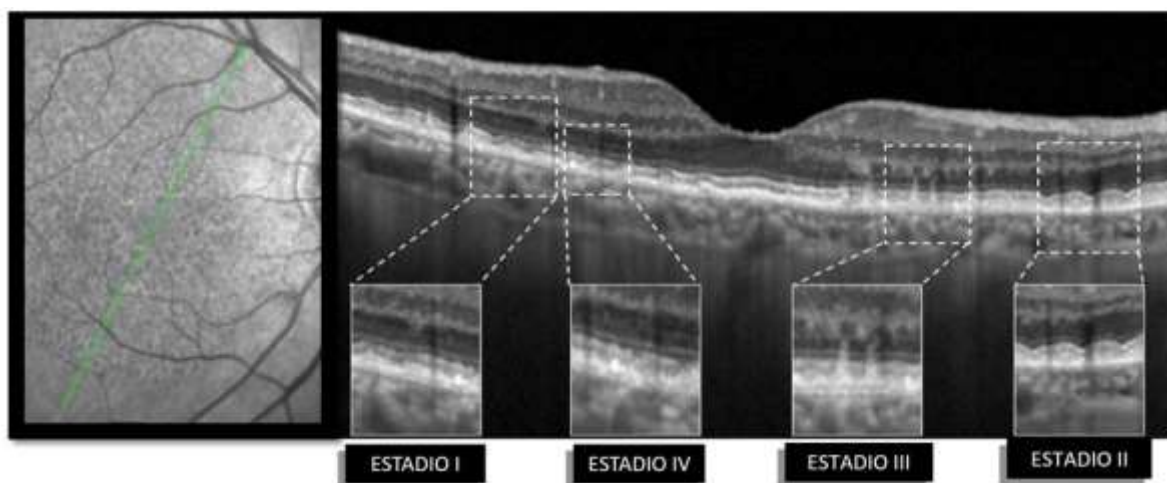


Fig. 4. Estadios de los pseudodrusen reticulares según el grado de acumulación de material extracelular por tomografía de coherencia óptica.

La tomografía de coherencia óptica identifica los depósitos como acúmulo de material hiperreflectivo en la interfaz fotorreceptor-epitelio pigmentario retiniano.

Más específicamente es una lesión granular hiperreflectiva de forma triangular entre epitelio pigmentario de la retina y la zona elipsoide de los fotorreceptores. ⁽⁹⁾

Zweifel y colaboradores además de Querques y colaboradores identificaron diferentes etapas de RPD en función del grado variable de acumulación de material extracelular Tiene cuatro estadios cuando se usa el protocolo de adquisición: OCT – Spectral, volumen de 20 x 20, cortes a 11 micras. ⁽¹⁴⁾

- I. Depósito difuso entre epitelio pigmentario de la retina y zona elipsoide de fotorreceptores.
- II. Depósito en forma de montículo que modifica el contorno de la zona elipsoide.
- III. Depósito acuminado que atraviesa la zona elipsoide.
- IV. Desintegración del depósito con migración hacia capas internas. Disrupción manifiesta de la zona elipsoide.

Las etapas avanzadas del ciclo de vida de pseudodrusen se asocian con la degeneración y acortamiento de los fotorreceptores epitelio pigmentario de la retina sublesional. ⁽²⁰⁾ Pequeñas series informaron que el pseudodrusen reticular puede desaparecer completamente durante el tiempo, y este fenómeno puede ser unilateral y asimétrico. ⁽²¹⁾ La desaparición del pseudodrusen reticular puede dejar atrofia de la retina externa y reducción focal en el grosor de la coroides, esto podría representar un fenotipo novedoso de degeneración macular asociada con la edad tardía no incluido en los sistemas de clasificación actuales. Se ha especulado que la atrofia retiniana externa después de la regresión de pseudodrusen reticular puede eventualmente involucrar epitelio pigmentario de la retina y coriocapilar, lo que lleva a atrofia geográfica. ⁽²²⁾

Como se mencionó anteriormente, varios estudios que utilizaron *Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI)* y *Swept-source-OCT (SS-OCT)* demostraron que los ojos con pseudodrusen reticular se caracterizan por el agotamiento vascular coroideo y el reemplazo fibrótico, lo que resulta en una reducción generalizada del grosor coroideo. ⁽⁹⁾

Se ha planteado una alta prevalencia de pseudodrusen reticular en ojos que sufren atrofia coroidea relacionada con la edad, que es una entidad descrita recientemente caracterizada por una reducción del grosor de la coroides, cambios pigmentarios y escasez de vasos coroideos visibles, lo que refleja una enfermedad de pequeños vasos que afectan a la coroides. ⁽²³⁾

El aspecto de los pseudodrusen reticulares varía de acuerdo al tipo de imagen utilizada para el diagnóstico y el estadio de la degeneración macular asociada con la edad. Se recomienda para el diagnóstico positivo al menos 2 modalidades de imagen, preferiblemente la Imagen infrarroja + tomografía de coherencia óptica – Spectral. La sensibilidad de la imagen infrarrojo es de 95 %, pero exhibe alto porcentaje de falsos positivos, es poco específica por su similitud con drusen blandos. La tomografía de coherencia óptica- Spectral aislado posee alta sensibilidad (96,4 %) y especificidad (98,4 %). Se ha utilizado la combinación de imagen red-free, azul e ICG. Esta combinación posee alta especificidad (73 % - 100 %) pero con una sensibilidad inferior a la imagen infra-rojo + tomografía de coherencia óptica – Spectral. ⁽²⁴⁾

Asociación entre los Pseudodrusen reticulares y los distintos tipos de maculopatía relacionadas con la edad

Aunque con poca frecuencia pueden aparecer en individuos sin otra patología aparente, sus tasas más altas de aparición están asociadas con la degeneración macular asociada con la edad, para la cual tienen importancia clínica al estar altamente correlacionadas con los subtipos de enfermedad sobre todo en etapa avanzada: neovascularización coroidea y atrofia geográfica.⁽²⁵⁾

Los drusen reticulares comparten los mismos factores de riesgo que la degeneración macular asociada con la edad por lo que tiende a considerarse un fenotipo más de la enfermedad. El riesgo de progresión a formas avanzadas de degeneración macular asociada con la edad en 5 años es de 4 a 6 veces superior para el que portan estos depósitos subretinales.⁽¹⁴⁾

Independientemente del estado macular, la presencia de pseudodrusen reticular aumenta 3,4 veces la posibilidad de padecer degeneración macular asociada con la edad en la población mayor en general. La prevalencia de pseudodrusen reticular en pacientes con degeneración macular asociada con la edad es obviamente mayor que en la población general, con un rango de 16,8 % a 79 %, dependiendo de la modalidad de imagen utilizada, etapa y tipo de degeneración macular asociada con la edad.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Su presencia general en la degeneración macular asociada con la edad neovascular oscilan entre el 22 % y el 36 %; los pseudodrusen reticular se encuentran más fácilmente en los ojos con neovascularización coroidea de tipo 3 o proliferación angiomasosa retinal (68,4 % -83 %). Por el contrario, se observan con menos frecuencia en los ojos con una degeneración macular húmeda neovascular típica (tipo 1 y 2) o vasculopatía coroidea polipoidea con una prevalencia del 9 % -13,9 % y del 2 % -3,4 %, respectivamente.^(29,30) En los ojos con atrofia geográfica, la prevalencia de pseudodrusen reticular oscila entre el 29 % y el 50 %.⁽⁹⁾

Los suplementos de luteína y zeaxantina, según estudios recientes, parecen disminuir el ritmo de progresión a formas avanzadas de degeneración macular asociada con la edad en los pacientes con este tipo de drusen, los que están reconocidos como un factor de riesgo para la progresión a la atrofia geográfica y a la neovascularización coroidea en pacientes con degeneración macular asociada con la edad. Estos se asocian con más frecuencia con proliferación angiomasosa retinal y menos con vasculopatía coroidea polipoidea. Según reportes actuales solo el 2,7 % de los pacientes con drusen reticulares no desarrollan degeneración macular asociada con la edad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que

la pseudodrusen reticular puede ocurrir sin ninguna evidencia de degeneración macular asociada con la edad como un hallazgo independiente. ⁽¹⁴⁾

Si bien la pseudodrusen reticular se encuentra comúnmente en la degeneración macular asociada con la edad, también se ha asociado con otras afecciones retinianas, como drusas de inicio temprano, ⁽³¹⁾ pseudoxantoma elástico, distrofia macular de Sorsby, distrofia viteliforme foveomacular de inicio en adultos, deficiencia de vitamina A y nefropatía por IgA. ⁽³²⁾ Se ha informado una asociación entre el pseudodrusen reticular y el desprendimiento viteliforme adquirido, lo que sugiere una disfunción del epitelio pigmentario de la retina y un deterioro de la rotación de los segmentos externos. ⁽⁹⁾

Los pseudodrusen reticulares clasifican como otro fenotipo de la degeneración macular asociada con la edad, son más prevalentes de lo que se aprecia clínicamente. Representa el segundo componente subretinal de la degeneración macular asociada con la edad. Su patogénesis aún es discutida. Los pseudodrusen reticulares muestran el papel de la inflamación y la participación del sistema inmune en la degeneración macular asociada con la edad y además demuestra la afectación anatómica y funcional de los bastones asociados a ellos. Es probable constituyan un biomarcador pronóstico de la degeneración macular asociada con la edad y atrofia coroidea, en estudio.

Referencias bibliográficas

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248
2. ONEI. Anuario estadístico de Cuba. Población 2019. 2019 [citado 23 mayo 2020]. Disponible en: <http://www.one.cu/aec2019.htm>
3. Organización mundial de la salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015 [citado 21 septiembre 2017]. Disponible en: www.who.int.
4. Flaxman SR, Bourne R, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB and et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017;5(12):e1221-e1234.
5. Ríos Torres M, Rodríguez Rodríguez BN, Padilla González CM, Barroso Lorenzo R, et al. Encuesta Nacional de ceguera y discapacidad visual en el adulto mayor. 2016. La Habana, Organización panamericana de la salud; 2017.

6. American Academy of Ophthalmology. Enfermedades adquiridas que afectan a la macula. En Basic and Clinical Science Course. Retina and Vitreous. Capítulo 4. Editorial Elsevier. 2011-2012 p. 59.
7. González Díaz RE, Santana Alas ER, Fernández Gómez Y. Degeneración macular asociada a la edad. En manual de diagnóstico y tratamiento. Editorial ciencias medicas. 2017 p. 257
8. Curcio CA, Johnson M. Structure, Function, and Pathology of Bruch's Membrane en Ryan Retina capitulo 22 sexta edición. 2018 p. 1541
9. Cicinelli MV, Rabiolo A, Sacconi R, Lamanna F, Querques L, Bandello F, Querques G. Retinal vascular alterations in reticular pseudodrusen with and without outer retinal atrophy assessed by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(9):1192-1198.
10. Mimoun G, Soubrane GCG. Macular drusen. *J Fr Ophthalmol* 1990; 13(10): 511–530.
11. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991; 98(7):1128–1134.
12. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina*. 1995;15(3):183–191.
13. Lindsay KJ, Du J, Slost SR. Pyruvate kinase and aspartate-glutamate carrier distributions reveal key metabolic links between neurons and glia in retina. *ProcNatlAcadSci* 2014;111(43):15579-15584.
14. Sivaprasad S, Bird A, Nitiahpapand R. Perspectives on reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology* 2016; 61(5):521-537
15. Mohammad AM, El-Hifnawy, Amir R. Gomaa, Ahmed M. Abd El-Hady, Hassan E. Elkayal. Spectralis optical coherence tomography normal macular thickness in Egyptians. *Delta Journal of Ophthalmology*. 2016,17:143–150
16. Ueda-Arakawa N, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Yoshimura N. Sensitivity and specificity of detecting reticular pseudodrusen in multimodal imaging in Japanese patients. *Retina*. 2013;33(3):490–497.
17. Suzuki M, Sato T, Spaide RF. Pseudodrusen subtypes as delineated by multimodal imaging of the fundus. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):1005–1012.
18. Querques G, Srouf M, Massamba N, Puche N, Souied EH. Reticular pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2013;120(4):872.
19. Lee MY, Ham DI. Subretinal drusenoid deposits with increased autofluorescence in eyes with reticular pseudodrusen. *Retina*. 2014;34(1):69–76.

20. Xu X, Liu X, Wang X, et al. Retinal pigment epithelium degeneration associated with subretinal drusenoid deposits in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:87–98.
21. Schick T, Ersoy L, Kirchhof B, Liakopoulos S. Asymmetrical behaviour of disappearance of reticular pseudodrusen in both eyes during long-term follow-up with spectral domain optical coherence tomography. *GMS Ophthalmol Cases*. 2014;4:Doc06.
22. Spaide RF. Outer retinal atrophy after regression of subretinal drusenoid deposits as a newly recognized form of late age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(9):1800–1808.
23. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):801–810.
24. Sohrab MA, Smith RT, Salehi-Had H. Image registration and multimodal imaging of reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5743e8.
25. Wightman AJ, Guymer RH. Reticular pseudodrusen: current understanding. *Clin Exp Optom*. 2019 Sep;102(5):455-462.
26. Zarubina AV, Neely DC, Clark ME. Prevalence of subretinal drusenoid deposits in older persons with and without age-related macular degeneration, by multimodal imaging. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1090–1100.
27. De Bats F, Mathis T, Mauget-Faysse M, Joubert F, Denis P, Kodjikian L. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration using multimodal imaging. *Retina*. 2016;36(1):46–52.
28. Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Baird PN, Guymer RH. Reticular pseudodrusen in intermediate age-related macular degeneration: prevalence, detection, clinical, environmental, and genetic associations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):1310–1316.
29. Wilde C, Patel M, Lakshmanan A, Morales MA, Dhar-Munshi S, Amoaku WM. Prevalence of reticular pseudodrusen in eyes with newly presenting neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(2):128–134.
30. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Lee TG, Kim CG. Prevalence of subtypes of reticular pseudodrusen in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Retina*. 2015;35(12):2604–2612.
31. De Bats F, Wolff B, Mauget-Faysse M, Meunier I, Denis P, Kodjikian L. Association of reticular pseudodrusen and early onset drusen. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:273085.
32. Wightman AJ. and Guymer RH. Reticular pseudodrusen: current understanding. *Clin Exp Optom* 2019;102(5): 455–462.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.