

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Diagnóstico

Pregunta 1: En personas mayores de 50 años, ¿cómo se debería diagnosticar y clasificar la DMRE?

Conceptos previos:

La degeneración macular relacionada a la edad presenta diferentes estadios clínicos que van desde una lesión incipiente hasta un daño extenso con compromiso de la agudeza visual del paciente. Dentro de este espectro clínico se encuentra la forma exudativa o neovascularización coroidea, una de las más severas de la enfermedad. Se caracteriza por la formación de nuevos vasos sanguíneos anormales de origen coroideo en el espacio subretiniano, que ocasionan pérdidas de fluidos y sangre. Este proceso causa un daño permanente en la retina, generando cicatrices y comprometiendo la visión central. (22) El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) cumple un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, como mediador del incremento de la permeabilidad vascular y del desarrollo de la neovascularización coroidea (23).

Estos cambios morfológicos en la retina generan alteraciones de la agudeza visual, fundamentalmente en el campo visual central. Dichos cambios estructurales de la retina pueden ser evidenciados al examen de fondo de ojo, o también visualizándose: drusas (depósitos de lipofuscina), anormalidades en el epitelio pigmentario de la retina (hipo o hiperpigmentación, atrofia geográfica), pseudo-drusa reticular o neovascularización coroidea (24).

Las características mencionadas (alteración del fondo de ojo y agudeza visual), definen a la enfermedad. Esta definición de enfermedad potencialmente puede realizarse por el examen clínico o fotografía de fondo de ojo, o también por procedimientos más avanzados como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiofluoresceinografía retinal (AFG).

Justificación de la pregunta:

Tomando en cuenta que la DMRE tiene características definitorias de la enfermedad que incluyen hallazgos clínicos (alteración en el fondo de ojo y agudeza visual). Es prioritario evaluar si el examen clínico oftalmológico es suficiente para detectar y clasificar la enfermedad o, por el contrario, son necesarias otras opciones de imágenes (OCT y AFG) para mejorar la precisión diagnóstica. Por ello, la presente GPC aborda esta pregunta, para evaluar la precisión diagnóstica de la evaluación clínica, fotografía de fondo de ojo, OCT y AFG.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1.1	Pacientes con sospecha de DMRE no exudativa	Evaluación Clínica / OCT / AFG / Fotografía de fondo de ojo	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -
1.2	Pacientes con sospecha de DMRE exudativa	OCT / AFG	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -

RV +: Razón de verosimilitud positiva; **RV -:** Razón de verosimilitud negativa
OCT: Tomografía de coherencia óptica; **AFG:** Angiofluoresceinografía retinal

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró que la guía NICE (2018) (13) realizó una RS sobre esta pregunta. No se encontraron otras RS publicadas como artículos científicos, que respondieran la pregunta. A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
NICE (2018) (13)	14/16	enero 2017	15 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Especificidad • RV + • RV -

RV +: Razón de verosimilitud positiva; **RV -:** Razón de verosimilitud negativa

Resumen de la evidencia:

Decidimos tomar como referencia la RS de NICE (2018) (13), debido a que es la única, de buena calidad, en la que se realizó una búsqueda reciente e incluyó estudios observacionales que responden la pregunta. Debido a que se busca la confirmación de la DMRE mediante el uso de las pruebas diagnósticas evaluadas, el estimado de especificidad es el más importante para tomar una decisión, y secundariamente la RV +.

PICO 1.1: Pacientes con sospecha de DMRE no exudativa:

Fotografía de fondo de ojo vs Evaluación clínica para detectar atrofia geográfica

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:

- La RS de NICE (2018) (13) reportó un serie de casos prospectivos (Pirbhai 2005) que incluyó 223 ojos (118 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo en comparación con la evaluación clínica, encontrando un estimado de sensibilidad del 66.0% (IC95% 51.5, 78.0) y de especificidad del 86.9% (IC95% 81.1, 91.2). Además, se reportó una RV + de 5.05 (IC95% 3.27; 7.78) y una RV - de 0.39 (IC95% 0.26, 0.59).

Fotografía de fondo de ojo vs Evaluación clínica para detectar desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un serie de casos prospectivos (Pirbhai 2005) que incluyó 223 ojos (118 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo en comparación con la evaluación clínica, encontrando un estimado de sensibilidad del 40.0% (IC95% 21.44, 61.6) y de especificidad del 94.1% (IC95% 90.5, 96.9). Además, se reportó una RV + de 6.77 (IC95% 3.14; 14.58) y una RV - de 0.64 (IC95% 0.45, 0.91).

Tomografía de coherencia óptica (OCT) vs Fotografía de fondo de ojo para detectar DMRE no exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de caso control (Mokwa 2013) que incluyó 120 ojos (66 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la de la OCT en comparación con la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 89.3% (IC95% 81.5, 95.2) y de especificidad del 75.6% (IC95% 62.2, 86.8). Además, se reportó una RV + de 3.65 (IC95% 2.17; 6.14) y una RV - de 0.14 (IC95% 0.07, 0.28).

Angiofluoresceinografía retinal (AFG) vs Fotografía de fondo de ojo para detectar DMRE no exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de caso control (Mokwa 2013) que incluyó 120 ojos (66 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la de la AFG en comparación con la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 92.0% (IC95% 84.9, 97.0) y de especificidad del 82.2 (IC95% 69.9; 91.8). Además, se reportó una RV + de 5.18 (IC95% 2.75; 9.73) y una RV - de 0.10 (IC95% 0.04, 0.21).

Fotografía de fondo de ojo para detectar DMRE no exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de serie de casos (Lim 2002) que incluyó 33 ojos (17 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 50.0% (IC95% 9.4, 90.6) y de especificidad del 98.4 (IC95% 79.4; 99.9). Además, se reportó una RV + de 32.0 (IC95% 1.64; 625.10) y una RV - de 0.51 (IC95% 0.16, 1.58).

Fotografía de fondo de ojo para detectar desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.

- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018) (13) reportó un estudio de serie de casos (Lim 2002) que incluyó 33 ojos (17 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo, encontrando un estimado de sensibilidad del 50.0% (IC95% 18.5, 81.5) y de especificidad del 98.2 (IC95% 77.0; 99.9). Además, se reportó una RV + de 28.0 (IC95% 1.63; 481.68) y una RV - de 0.51 (IC95% 0.24, 1.07).

PICO 1.2: Pacientes con sospecha de DMRE exudativa:

Tomografía de coherencia óptica (OCT) vs Angiofluoresceinografía retinal (AFG) para detectar DMRE exudativa

- El GEG consideró no actualizar la RS de NICE (2018), debido a la reciente búsqueda y a su adecuada calidad metodológica.
- Resumen de la evidencia:
 - La RS de NICE (2018)(13) realizó un MA de 4 estudios observacionales retrospectivos (Talks 2007; Wilde 2015; Mathew 2014; Mokwa 2013) que incluyó 854 ojos (759 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 93.5% (IC95% 79.2 a 98.8) y de especificidad del 89.2% (IC95% 74.8 a 95.8). Además, se reportó una RV + de 6.72 (IC95% 3.19, 14.14) y una RV - de 0.08 (IC95% 0.02, 0.30).
 - La RS de NICE (2018)(13) realizó un MA de 3 estudios prospectivos (Do 2012; Padnick 2012; Sandhu 2005) que incluyó 295 ojos (282 personas) para evaluar la precisión diagnóstica de la OCT en comparación con la AFG, encontrando un estimado de sensibilidad del 84.4% (IC95% 49.0 a 96.8) y de especificidad del 75.0% (IC95% 48.6 a 90.5%). Además, se reportó una RV + de 3.27 (IC95% 1.27, 8.43) y una RV - de 0.21 (IC95% 0.05, 0.96).

Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

El GEG consideró importante señalar que el diagnóstico y clasificación de DMRE se realiza habitualmente en base a la evaluación clínica y pruebas diagnósticas complementarias como OCT y AFG de estar indicadas.

Además, se acordó que tanto la sensibilidad como la especificidad son desenlaces críticos para emitir la recomendación sobre pruebas diagnósticas, debido a que falsos negativos conllevarían a un mayor riesgo de desarrollar estadios avanzados de enfermedad tratables, ocasionando pérdida de agudeza visual potencialmente prevenible y comprometiendo la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, numerosos falsos positivos ocasionarían un uso inadecuado de recursos, sobrecarga en los servicios especializados de oftalmología, angustia innecesaria en las personas e incluso prolongar los tiempos de espera para las atenciones por consulta externa para el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de pacientes con DMRE exudativa.

Pacientes con sospecha de DMRE no exudativa:

Fotografía de fondo de ojo vs Evaluación clínica para detectar DMRE no exudativa

- Teniendo como prueba de referencia estándar a la evaluación clínica, la fotografía de fondo de ojo presentó:
 - Para la detección de DMRE no exudativa:
 - Sensibilidad de 66.0% (IC95% 51.5, 78.0)
 - Especificidad de del 86.9% (IC95% 81.1, 91.2)
 - La razón de verosimilitud positiva fue de 5.05 (IC95% 3.27; 7.78)
 - La razón de verosimilitud negativa fue de de 0.39 (IC95% 0.26, 0.59)

El GEG señaló que aunque en los estudios incluidos en la RS de NICE (2018) (13) se reportaron diferentes comparaciones entre las diferentes pruebas diagnósticas disponibles para DMRE, en base a la práctica clínica de los expertos, la prueba estándar para el diagnóstico de DMRE no exudativa se basa en la presencia de síntomas oculares y hallazgos en el examen de fondo de ojo con dilatación pupilar, sea en lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta.

- **Conclusión:** La fotografía de fondo de ojo no presenta una adecuada sensibilidad para el diagnóstico de DMRE no exudativa (calidad de la evidencia: **Muy Baja** ver Anexo N° 4).

Pacientes con sospecha de DMRE exudativa:

OCT vs AFG para detectar DMRE exudativa

- Teniendo como prueba de referencia estándar a angiofluoresceinografía retinal (AFG), la tomografía de coherencia óptica (OCT) presentó:
 - Para la detección de DMRE exudativa:
 - Sensibilidad de 84.4% (IC95% 49.0 a 96.8) a 93.5% (IC95% 79.2 a 98.8)
 - Especificidad de 75.0% (IC95% 48.6 a 90.5%) a 89.2% (IC95% 74.8 a 95.8)
 - La razón de verosimilitud positiva fue de 3.27 (IC95% 1.27, 8.43) a 6.72 (IC95% 3.19, 14.14)

- La razón de verosimilitud negativa fue de 0.08 (IC95% 0.02, 0.30) a 0.21 (IC95% 0.05, 0.96)
- **Conclusión:** La tomografía de coherencia óptica (OCT) presenta una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DMRE exudativa (calidad de la evidencia: **Muy Baja**, ver **Anexo N° 4**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que un importante grupo de pacientes/familiares preferirían métodos no invasivos como el examen clínico, fotografía de fondo de ojo y un grupo importante de pacientes/familiares no estarían de acuerdo con métodos invasivos como la AFG, que requieren la administración de contraste.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que los médicos especialistas aceptarían con facilidad la realización del examen clínico, OCT y AFG como pruebas diagnósticas confirmatorias según el estadio de enfermedad.

Factibilidad: El GEG consideró que la realización del examen clínico es más factible que la fotografía de fondo de ojo y que el uso de OCT es más factible que la AFG, ya que esta última requiere de un entrenamiento para los médicos especialistas.

Uso de recursos: El GEG consideró que el examen clínico es menos costoso, sin embargo, en el contexto de personas con sospecha de DMRE exudativa el uso de OCT, podría ser a largo plazo menos costoso debido a que la detección y tratamiento oportuno de la DMRE exudativa contribuiría en la prevención de complicaciones como la ceguera irreversible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:**

Examen de fondo de ojo con dilatación pupilar: Aunque no fue posible determinar la precisión diagnóstica del examen clínico al no haber sido comparado con un gold standard; se consideró que en la actualidad el examen clínico es la prueba de referencia para diagnosticar DMRE, siendo esto aceptado por los médicos especialistas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor del examen de fondo de ojo con dilatación pupilar** como prueba diagnóstica confirmatoria en pacientes con DMRE no exudativa.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): Aunque la especificidad de la OCT reportada en los estudios incluidos fue inadecuada, se consideró que en la actualidad la OCT es el gold standard para el diagnóstico de DMRE; siendo esto aceptado por los médicos especialistas, por lo que se decidió formular una recomendación **a favor de la tomografía de coherencia óptica (OCT)** como prueba diagnóstica confirmatoria en personas con DMRE exudativa.

- **Fuerza de la recomendación:**

Examen de fondo de ojo con dilatación pupilar: A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, se consideró que el examen clínico es preferido por los pacientes, aceptado por los médicos especialistas, y es factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Tomografía de coherencia óptica (OCT): A pesar de que la calidad de la evidencia fue muy baja, se consideró que la OCT es preferida por los pacientes, aceptada por los médicos especialistas y es factible de aplicar; por lo que se decidió asignarle una **fuerza fuerte** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buenas prácticas clínicas:

1. El GEG relevó la importancia de la evaluación oftalmológica en personas mayores de 50 años en relación al incremento de la prevalencia de DMRE a partir de esa edad, siendo más pronunciada luego de los 65 años con o sin síntomas al momento del diagnóstico (25) (26).
2. El GEG consideró importante mencionar que la sospecha de DMRE en personas mayores de 50 años, se basa en presencia de síntomas como la disminución aguda de la agudeza visual, escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante), tal como señala la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15).
3. El GEG consideró optó por la clasificación de la DMRE como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica) para fines clínicos y terapéuticos. Se encontró que los diferentes sistemas de clasificación; incluido los más recientes (27, 28), presentan criterios que difieren entre sí para catalogar a la DMRE temprana/intermedia, siendo además limitadas las intervenciones terapéuticas en esos estadios de enfermedad. Adicionalmente, estudios recientes abordan la problemática de no contar con un sistema de clasificación unificado que permita la comparación entre estudios, evidenciando la necesidad de mayor investigación sobre la etiología y patogenia de la DMRE temprana/intermedia y los factores relacionados a la progresión a DMRE tardía, para poder identificar intervenciones preventivas o terapéuticas. (29, 30)
4. El GEG consideró importante mencionar como hallazgos clínicos sugestivos de neovascularización: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana, tal como señala la American Academy of Ophthalmology (AAO) (2015) (15).
5. El GEG consideró como indicación para la angiofluoresceinografía retinal (AFG), en personas con DMRE con OCT no concluyente (que no descarte neovascularización) y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica.

Recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En personas mayores de 50 años, la evaluación oftalmológica debe ser parte de la evaluación médica periódica, incluso en asintomáticos.
2. En personas mayores de 50 años, se sospechará de DMRE cuando el paciente refiera disminución aguda de la agudeza visual, presencia de escotoma central (mancha oscura en el campo visual central) y/o metamorfopsia (líneas rectas de apariencia ondulante).

Recomendación 1:

3. En personas mayores de 50 años con sospecha de DMRE, recomendamos realizar examen de fondo de ojo con dilatación pupilar (sea con lámpara de hendidura o por oftalmoscopia indirecta) como prueba diagnóstica confirmatoria.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

4. La DMRE puede clasificarse como exudativa (también conocida como húmeda o con neovascularización coroidea) o no exudativa (también conocida como seca o atrófica).
5. En personas con DMRE, se sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea) cuando el paciente presenta alguno de los siguientes hallazgos en el fondo de ojo: hemorragia subretiniana, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR), presencia de fluido intraretinal o subretinal, fibrosis subretiniana.

Recomendación 2:

6. En personas con sospecha de DMRE exudativa (neovascularización coroidea), recomendamos realizar tomografía de coherencia óptica (OCT) como prueba diagnóstica confirmatoria.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)

Puntos de buena práctica clínica:

7. En personas con DMRE con OCT no concluyente y que presenten pérdida de la agudeza visual o una nueva metamorfopsia no explicada por la evaluación oftalmológica, indicar angiofluoresceinografía retinal (AFG).