

# Utilidad clínica de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular

Revisión sistemática y metanálisis

Clinical utility of optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration management. *Executive summary.*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Junta de Andalucía



Asociación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía



Utilidad clínica de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Revisión sistemática y metanálisis

Clinical utility of optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration management.

*Executive summary.*

Maesa Márquez, José María

Utilidad clínica de la angio-tomografía de coherencia óptica en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular. Revisión sistemática y metanálisis / José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2021.

67 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 371-2021

1. Degeneración Macular 2. Angiografía 3. Angiografía por Tomografía Computarizada 4. Tomografía de Coherencia Óptica I. Baños Álvarez, Elena II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: José María Maesa-Márquez, Elena Baños-Álvarez, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 4 de marzo de 2019 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 13 de diciembre de 2019)

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.  
Consejería de Salud y Familias

## Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.  
41020 Sevilla. España – Spain  
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es  
www.aetsa.org  
Ministerio de Sanidad.  
Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España



Depósito legal: SE 371-2021

NIPO: 133-22-085-6

Cita sugerida:

Maesa-Márquez JM, Baños-Álvarez E, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Utilidad clínica de la angio-tomografía de coherencia óptica en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular. Revisión sistemática y metanálisis. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2021.

# Utilidad clínica de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Revisión sistemática y metanálisis

Clinical utility of optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration management.

*Executive summary.*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA





# Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



# Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, José María Maesa Márquez y Elena Baños Álvarez.
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y José María Maesa Márquez.
- Obtención de los datos: José María Maesa Márquez y Elena Baños Álvarez.
- Análisis y presentación de los resultados: José María Maesa Márquez y Elena Baños Álvarez.
- Elaboración del manuscrito: José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Revisión final del documento: José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

# Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por el Dr. Juan Antonio Vallejo, jefe de servicio de medicina nuclear del Hospital Reina Sofía de Córdoba. La revisión interna del mismo ha sido llevada a cabo por la Dra. Agnieszka Dobrzynska.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

Resumen estructurado .....	11
Executive summary .....	13
Justificación .....	15
Objetivos .....	17
Introducción .....	19
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología .....	19
Descripción de la tecnología .....	24
Metodología .....	27
Tipo de estudio .....	27
Búsqueda .....	27
Criterios de selección de los artículos recuperados .....	28
Extracción de los datos .....	29
Evaluación de la calidad metodológica .....	29
Síntesis de los resultados .....	29
Resultados .....	31
Resultado de la búsqueda .....	31
Descripción y calidad de los artículos .....	31
Principales resultados de eficacia diagnóstica .....	38
Riesgo y seguridad .....	46
Discusión .....	47
Calidad de los estudios y validez de los resultados .....	48
Limitaciones de la tecnología .....	49
Potencial impacto de la tecnología .....	50
Limitaciones del informe .....	50
Lagunas del conocimiento .....	51
Conclusiones .....	52
Referencias .....	53
Anexos .....	57
Anexo 1. Estrategia de búsqueda .....	57
Anexo 2. Diagrama de flujo .....	64
Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo .....	65

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....	34
Tabla 2. Descripción de la población incluida en los estudios incluidos.....	35
Tabla 3. Características de la intervención en los estudios incluidos.....	36
Tabla 4. Validez diagnóstica de la OCTA en los estudios incluidos.....	41
Tabla 5. Resultados del metaanálisis.....	43
Figura 1. Algoritmo de manejo de la degeneración macular asociada a la edad elaborado de acuerdo con la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo.....	22
Figura 2. Riesgo de sesgo y validez externa de los estudios analizados.....	38
Figura 3. Diagrama de bosque representando las sensibilidades y especificidades de los estudios incluidos con 95 % de intervalo de confianza..	44
Figura 4. Representación gráfica de los valores de sensibilidad y especificidad de los estudios en el espacio ROC para evaluar el efecto umbral.....	44
Figura 5. <i>Forest plot</i> y resultado del metanálisis de sensibilidad y especificidad.....	45
Figura 6. <i>Forest plot</i> y resultado del metanálisis de razones de verosimilitud....	45
Figura 7. Diagrama de bosque y resultado del metanálisis de <i>odds ratio</i> diagnóstica.....	45
Figura 8. Representación de la curva SROC simétrica por el método <i>DerSimonian-Laird</i> .....	46

# Resumen estructurado

**Título:** Utilidad clínica de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular.

**Autores:** José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introducción/justificación

La angio-tomografía de coherencia óptica (OCTA) es una técnica no invasiva que podría ser una alternativa a la angiografía fluoresceínica (AF) tradicional, realizada con contraste y por lo tanto, con mayor morbilidad asociada. Esta técnica podría resultar fundamental para la identificación de neovascularización coroidea, específicamente en el diagnóstico y seguimiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), en su modalidad exudativa (muy prevalente entre los mayores de 50 años y principal causa de pérdida de visión en este grupo poblacional).

## Objetivo

Evaluar la efectividad y seguridad de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en la identificación de neovascularización coroidea en la degeneración macular asociada a la edad frente a la angiografía fluoresceínica.

## Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos referenciales hasta marzo de 2020: Medline, EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Library* y *Centre for Reviews and Dissemination*. Se activaron sistemas de alerta en todas las bases de datos referenciales para garantizar la inclusión de estudios relevantes en el análisis hasta la publicación del informe. Además se realizó una revisión manual de los sitios web de agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias, así como una revisión secundaria de los artículos seleccionados. Se seleccionaron los estudios que comparasen la OCTA frente a angiografía fluoresceínica para el diagnóstico de neovascularización coroidea debida a DMAE en los que se incluyesen datos referentes a validez diagnóstica de la prueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud) o los datos necesarios para su cálculo. Para la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta QUADAS-2. El análisis cuantitativo de los resultados se realizó

mediante metanálisis. La selección, análisis crítico y evaluación de riesgo de sesgo, así como la extracción de datos se realizó por pares, resolviendo discrepancias por discusión y consenso.

## **Resultados**

Se incluyeron 8 documentos, 7 estudios primarios y una guía de práctica clínica. La calidad de la evidencia fue buena. La población total incluida en el metanálisis fue de 553 ojos, con una sensibilidad acumulada de 85,9 % (intervalo de confianza, IC al 95 % entre 81,9 – 89,3 %), especificidad acumulada de 89 % (IC al 95 % de 83,5 – 93,2 %), razones de verosimilitud acumuladas positiva y negativa de 8,36 y 0,15, respectivamente (IC al 95 % de 3,05 – 22,890 y 0,09 – 0,24, respectivamente) y una *odds ratio* diagnóstica acumulada del 67,21 % (IC al 95 % entre 22,58 – 200,05).

## **Conclusiones**

La evidencia localizada no demuestra la superioridad de OCTA frente a la angiografía fluoresceínica en la identificación de neovascularización coroidea relacionada con DMAE. No obstante, su uso como técnica de apoyo podría ayudar en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad, y disminuir el número de angiografías al que hay que someter a los pacientes. Se necesita más evidencia para determinar la validez del método en población tratada y no tratada.

# Executive summary

**Title:** Clinical utility of optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration management.

**Authors:** José María Maesa Márquez, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introduction/justification

Optical coherence tomography angiography (OCTA) is a non-invasive technique that could be an alternative to traditional fluorescein angiography, performed with contrast and therefore with higher associated morbidity. This technique could be fundamental for the identification of choroidal neovascularization, specifically in the diagnosis and monitoring of age-related macular degeneration (AMD), in its exudative mode (very prevalent among the over-50s and the main cause of vision loss in this population group).

## Objective

To evaluate the effectiveness and safety of optical coherence tomography angiography in the identification of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration versus fluorescein angiography.

## Methods

A systematic literature search was conducted in the following reference databases up to March 2020: Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library and Centre for Reviews and Dissemination. Alert systems were activated in all reference databases to ensure the inclusion of relevant studies in the analysis until the publication of the report. In addition, a manual review of the websites of national and international health technology assessment agencies was conducted, as well as a secondary review of selected articles. We selected studies comparing OCTA versus fluorescein angiography for the diagnosis of choroidal neovascularization due to AMD in which data regarding the diagnostic validity of the test (sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios) or the data necessary for its calculation were included. The QUADAS-2 tool was used for the quality assessment. Quantitative analysis of the results was performed by a meta-analysis. Selection, critical analysis and risk of bias assessment, as well as data extraction was done in pairs, resolving discrepancies by discussion and consensus.

## **Results**

Eight papers, seven primary studies and a clinical practice guide were included. The quality of evidence was good. The total population included in the meta-analysis was 553 eyes, with a cumulative sensitivity of 85.9 % (95 % confidence interval, CI, 81.9 - 89.3 %), cumulative specificity of 89 % (95 % CI, 83.5 - 93.2 %), cumulative positive and negative likelihood ratios of 8.36 and 0.15, respectively (95 % CI from 3.05 - 22.890 and 0.09 - 0.24, respectively) and a cumulative diagnostic odds ratio of 67.21 % (95 % CI from 22.58 - 200.05).

## **Conclusions**

Retrieved evidence does not demonstrate the superiority of OCTA over fluorescein angiography in the identification of choroidal neovasculture related to AMD. However, its use as a support technique could help in the diagnosis, treatment and follow-up of the disease, and decrease the number of angiographies that patients have to undergo. More evidence is needed to determine the validity of the method in treated and untreated populations.

# Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la utilidad clínica de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de neovascularización relacionada con la degeneración macular asociada a la edad.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa en la actualidad la primera causa de ceguera en los países desarrollados, y es de las patologías asociadas a la ceguera que más crecerán en los próximos años<sup>1</sup>. La prevalencia en España<sup>2</sup> de esta patología es del 3,32 %.

La DMAE exudativa, que supone el 15 % de los diagnósticos, es la que está asociada a mayor pérdida de visión<sup>3</sup>. Sin embargo, existe un tratamiento que se ha demostrado eficaz para la neovascularización asociada a la DMAE que consiste en inyecciones intravítreas de anti-angiogénicos (por ejemplo, anti-VEGF).

Su diagnóstico se realiza mediante angiografía fluoresceínica, una técnica invasiva que requiere la inyección de un contraste, presentando una morbilidad importante asociada. Los neovasos en la macula de tipo I, II, que son los asociados a la DMAE, son muy comunes y existe un amplio margen de pacientes con incertidumbre sobre administración de tratamiento.

La angiografía por tomografía de coherencia óptica es una técnica no invasiva, de ejecución rápida, que permite la adquisición de imágenes del fondo de ojo en unos segundos. Esta tecnología podría facilitar la identificación de los neovasos y el seguimiento del tratamiento en pacientes con esta patología, lo que justifica la necesidad de su evaluación.



# Objetivos

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia, en términos de validez diagnóstica y la seguridad de la angiografía por tomografía de coherencia óptica en la identificación de membranas neovasculares coroidales debidas a degeneración macular asociada a la edad.

Este informe trata de dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación:

***¿Es la angiografía por tomografía de coherencia óptica empleada para la identificación de membranas neovasculares coroidales en pacientes con degeneración macular asociada a la edad eficaz —en términos de validez clínica— y segura, en comparación con los métodos diagnósticos disponibles actualmente?***



# Introducción

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

La DMAE es una enfermedad ocular degenerativa que afecta a la retina y por la cual se va produciendo una pérdida gradual de la visión central, manteniéndose la visión periférica. Esto hace que se vaya perdiendo paulatinamente la capacidad de realizar actividades cotidianas como leer, conducir o distinguir caras, y que por lo tanto tenga un importante impacto en la dependencia de las personas que la padecen.

Se trata de una enfermedad progresiva que afecta a la mácula, que es la zona central de la retina, donde se acumulan la mayor cantidad de fotorreceptores y es responsable de la visión de mayor resolución. El primer cambio que se produce en esta zona del ojo, identificable clínicamente, es el depósito de residuos lipídicos y proteínicos de diferentes tamaños llamados drusas, y que se pueden identificar en un examen de fondo de ojo a lo largo de toda la retina<sup>4</sup>. Aunque las drusas existen sin que se produzca una disminución en la agudeza visual y son parte del proceso normal de envejecimiento, se ha identificado el principal factor de riesgo en el posterior desarrollo de DMAE el hallazgo de 10 o más drusas de tamaño a partir de 125 micras<sup>5</sup>.

El proceso normal de envejecimiento del ojo implica daños en el epitelio pigmentario de la retina y la coroides, producidos por el estrés oxidativo, el engrosamiento de la membrana de Bruch, el depósito de drusas y el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria. La existencia de factores de riesgo añadidos de tipo genético o ambientales, hace que este proceso normal avance hacia una situación patogénica, en la que los cambios en la membrana extracelular alteren el balance entre las sustancias pro y anti-angiogénicas, llegando a una situación patológica de DMAE<sup>6</sup>.

En cuanto a la clasificación de esta patología, tradicionalmente se han diferenciado la DMAE seca y la húmeda:

- La DMAE seca supone la gran mayoría de los casos. En su forma inicial no existen fenómenos de vascularización y todos los síntomas se asocian a la presencia de depósitos o drusas. En su forma más avanzada puede convertirse en atrofia geográfica, en la que se van atrofiando células maculares y se pierde paulatinamente la visión central.

- La DMAE húmeda, exudativa o neovascular aparece en el 15 % de los pacientes diagnosticados con esta patología y en la mayoría de los casos con pérdida de visión<sup>3</sup>, depósito de drusas y daño oxidativo, en los que como respuesta al proceso patológico se produce una vascularización excesiva. A su vez, siguiendo la propuesta de Freund *et al.*<sup>7</sup>, la DMAE exudativa se puede clasificar según el tipo de membrana vascular en:
  - Tipo 1: es la forma más frecuente. Se corresponde con la membrana oculta, llamada así porque está localizada por debajo del epitelio pigmentario, sin signos de infiltración hacia el espacio subretiniano.
  - Tipo 2: es la más infrecuente. Se corresponde con la llamada membrana clásica, siendo aquella localizada en el espacio subretiniano, por encima de un epitelio pigmentario retiniano lesionado e invadido por la proliferación fibrovascular.
  - Tipo 3: se corresponde con la proliferación angiomasosa retiniana, en la que existe desprendimiento seroso del epitelio pigmentario retiniano y puede presentar edema retiniano quístico asociado a fluido subretiniano.

Actualmente, se prefiere una clasificación diferente en la que hay cinco situaciones<sup>8</sup>:

- Situación 1: sin signos de envejecimiento retiniano.
- Situación 2: cambios normales con la edad (drusas menores de 63 micras).
- Situación 3: DMAE precoz (drusas entre 63 y 125 micras sin alteraciones del epitelio pigmentario de la retina).
- Situación 4: DMAE intermedia (drusas mayores de 125 micras o menores pero con alteraciones del epitelio pigmentario de la retina).
- Situación 5: DMAE tardía. Incluye la anteriormente considerada DMAE húmeda, o neovascular y también atrofia geográfica.

Para el diagnóstico de esta patología se requieren técnicas de imagen que permitan visualizar el fondo de ojo. En el caso de la DMAE no exudativa y de la agudeza visual, el diagnóstico se realiza a partir de la identificación de drusas, ya sean duras y bien delimitadas, en el caso de los primeros estadios, o de lesiones amarillentas de bordes indefinidos, correspondiendo estas a drusas blandas en la enfermedad más avanzada, que son las que llegan a producir la atrofia del epitelio pigmentario retiniano. La exploración se realiza mediante lámpara de hendidura o, en casos en los que haya que descartar neovascularización, con la ayuda de angiografía<sup>9</sup>. En la DMAE exudativa se produce una pérdida súbita de la agudeza visual, apareciendo escotomas centrales. Los hallazgos

característicos pueden ser desprendimientos de retina exudativo, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano o hemorragias y exudados con aparición de membranas neovasculares coroideas. En relación con las membranas neovasculares, pueden presentarse otras dos entidades diferentes: la proliferación angiomasosa retiniana (enfermedad neovascular que evoluciona hasta anastomosis retinocoroidea) y la vasculopatía coroidea polipoidea idiopática (dilataciones vasculares polipoideas en la coroides)<sup>9</sup>.

No existe un tratamiento eficaz para la DMAE no exudativa, aunque la ingesta de antioxidantes puede disminuir la progresión en las variedades no atróficas. La luteína, la zeaxantina o ácidos grasos omega 3 son beneficiosos en este sentido, mientras que la vitamina E y los beta-carotenos aumentan el riesgo de progresión<sup>10</sup>.

El tratamiento de elección en cualquier forma de DMAE exudativa son las inyecciones intravítreas de anti factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), ya que éste es el principal factor estimulador del crecimiento vascular y actualmente es el tratamiento más eficaz<sup>9</sup>. Existen diferentes fármacos disponibles: Ranibizumab (Lucentis®, fracción variable del anticuerpo anti-VEGF), bevacizumab (Avastin®, anticuerpo completo anti-VEGF), pegaptanib sódico (Macugen®, aptámero contra la isoforma 165 del VEGF) y aflibercept (Eylea®, VEGF Trap-Eye es una proteína de fusión soluble)<sup>9</sup>.

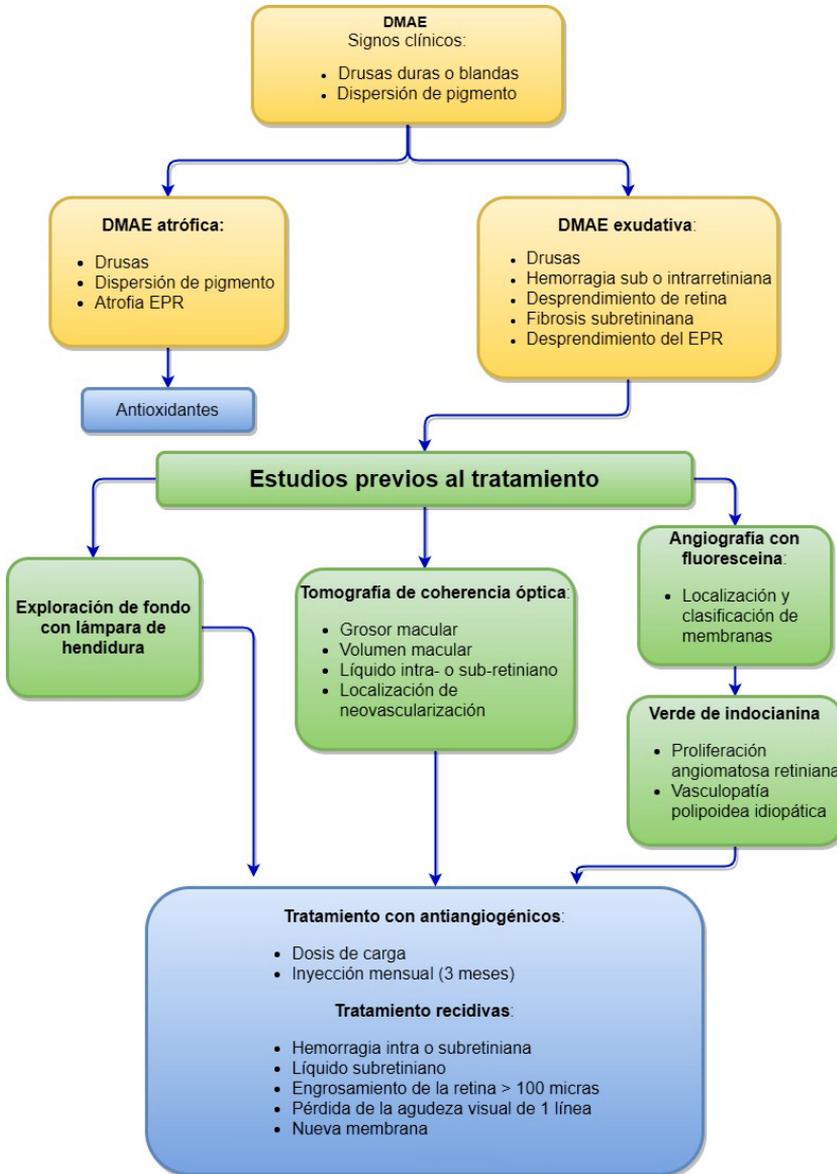
El algoritmo diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad se presenta en la Figura 1.

## Carga de la enfermedad

La DMAE es la principal causa de ceguera en las personas mayores de 50 años en los países desarrollados<sup>1</sup>.

En el estudio EUREYE<sup>2</sup>, en el que se utilizó una población de más de 4.000 participantes mayores de 65 años de siete países europeos, entre ellos España, se calculó una prevalencia del 3,32 %, siendo mucho mayor en mujeres (4 %) que en hombres (2,49 %).

**Figura 1. Algoritmo de manejo de la degeneración macular asociada a la edad elaborado de acuerdo con la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo**



## Tecnología alternativa en uso

Como ya se ha indicado, para el diagnóstico de esta patología se emplean diferentes técnicas de imagen, entre las que se encuentran las siguientes:

- **Lámpara de hendidura:** mediante el análisis biomicroscópico de la retina con la lámpara de hendidura se puede identificar la presencia de drusas y demás lesiones relacionadas con la DMAE precoz e intermedia o con la atrofia geográfica, sin necesidad de recurrir a tomografía o angiografía para el diagnóstico de estas patologías. En casos más complicados o avanzados con desprendimientos de EPR y sospecha de la existencia de NVC, para el diagnóstico diferencial se puede recurrir a estas otras técnicas<sup>9</sup>.
- **Tomografía de coherencia óptica (OCT):** es una técnica no invasiva basada en la interferometría que permite la obtención de imágenes de la sección del fondo de ojo. Existen diferentes técnicas dentro de la OCT, fundamentalmente la de dominio de tiempo (TD-OCT) y las de mayor resolución, que son de dominio frecuencial (SD-OCT), pero ambas permiten realizar un barrido de medidas puntuales de la retina y las capas subyacentes, y luego reconstruirlas en una única imagen tomográfica (formada de tomos o imágenes sucesivas)<sup>11</sup>. Estas pruebas, por su rapidez y comodidad, son las más usadas en el diagnóstico y seguimiento de la DMAE exudativa, pues además permiten un análisis cuantitativo.
- **Angiografía fluoresceínica:** es una de las técnicas que han sido más empleadas en el diagnóstico de retinopatías. Requiere la administración de un contraste intravenoso (fluoresceína sódica), permitiendo la obtención de imágenes bidimensionales en las que se puede visualizar dinámicamente el flujo sanguíneo. Los diferentes patrones de neovascularización y exudados están clasificados y recogidos en la literatura<sup>12,13</sup>, y el conocimiento exacto del tipo de membrana neovascular es útil para decidir el tratamiento, pues las de tipo clásico son más agresivas que las ocultas<sup>9</sup>. Sigue considerándose la técnica de referencia para el diagnóstico de DMAE exudativa, aunque cada vez es menos usada debido a su carácter invasivo, por la necesidad de inyectar un contraste, y el riesgo de reacciones adversas y anafilaxis<sup>14</sup>, además de necesitar mucho más tiempo para su realización que otras pruebas, como las tomográficas.

- **Angiografía con verde de indocianina:** es otra técnica angiográfica con contraste. Utiliza verde de indocianina que fluoresce en el infrarrojo, a diferencia de la fluoresceína que lo hace en el rango visible. Esto implica la utilización de una cámara sensible al infra-rojo pero añade la ventaja de captar capas más profundas, que son penetradas por la luz infrarroja. Es muy útil en el diagnóstico de proliferación agnionmatosa retiniana y vasculopatía coroidea polipoidea idiopática<sup>9</sup>.

## Descripción de la tecnología

La OCT genera imágenes transversales, reconstruyendo una sección del fondo de ojo, basándose en la interferencia que produce la interacción de un haz de luz con los tejidos de la retina, y aproximando la imagen obtenida a secciones histológicas. Permite visualizar los diferentes niveles de vasculatura de la retina y coroides y observar las sucesivas capas entre la membrana de Bruch y la retina interna en las que se pueden encontrar las membranas vasculares, con un tiempo de adquisición de la imagen de unos pocos segundos<sup>15</sup>.

La OCTA es una herramienta informática que se aplica a la OCT para conseguir decorrelacionar la señal proveniente de tejido, de aquella proveniente de células en movimiento, y en una serie de escaneos consecutivos con OCT en un mismo punto, construye una imagen del flujo sanguíneo<sup>16</sup>.

La principal limitación de la OCTA se refiere a la existencia de artefactos, por otro lado, habituales en las técnicas de imagen, pero que dificultan la interpretación del resultado. Aunque el análisis es rápido, la técnica requiere un tiempo de captura de la imagen de al menos 3 segundos, eso provoca que el movimiento involuntario del ojo, el parpadeo o el propio movimiento del paciente provoquen estos artefactos. También la sombra que proyectan los vasos sanguíneos más grandes y superficiales en capas más profundas puede provocar estos efectos. Además, la OCTA no es capaz de detectar fugas, es decir, extravasaciones de sangre o fluidos serosos, y no permite identificar los desprendimientos serosos<sup>15,17,18</sup>.

## Evolución de la tecnología

La OCT es una tecnología que ha ido evolucionando, aumentando la resolución de la imagen obtenida y, por tanto, su sensibilidad.

La primera que surgió fue la OCT de dominio de tiempo (TD-OCT, del inglés *time domain optical coherence tomography*) cuya sensibilidad y velocidad fueron superadas por la de dominio frecuencial (SD-OCT, del inglés *spectral domain optical coherence tomography*) capaz de detectar pequeños

cambios morfológicos en las capas de la retina y actividad neovascular en DMAE exudativa<sup>19</sup>.

Posteriormente surgió la OCT de barrido de fuente (SS-OCT, del inglés *swept source optical coherence tomography*), que incorporó un láser capaz de barrer velozmente y de llegar a mayores longitudes de onda, con lo que las imágenes eran capaces de mostrar niveles más allá del epitelio pigmentario de la retina<sup>20</sup>.

Todas estas técnicas basadas en OCT proporcionaban información estructural, pero no eran capaces de dar información acerca del flujo sanguíneo, que es de gran utilidad en la DMAE exudativa para monitorizar la evolución de la neovasculatura coroidea al modo de la angiografía tradicional. En ese sentido surgieron desarrollos de la OCT que han permitido emplear la técnica para la obtención de imágenes 3D de la microvasculatura ocular y así es como apareció la OCTA<sup>16</sup>.

## Nombre de la tecnología

Hay diversas tecnologías disponibles para lograr la decorrelación. La primera en aparecer fue el sistema de microangiografía óptica (OMAG)<sup>21</sup>, un algoritmo que, mediante el procesamiento de la señal con transformadas de Hilbert, separa las procedentes de tejidos y del flujo sanguíneo. Otro algoritmo que combinado con OCT consigue imágenes angiográficas de gran sensibilidad es el denominado *Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography* (SSADA)<sup>22</sup>, que es capaz de dividir la señal del espectro para eliminar el ruido de fondo y aumentar la sensibilidad, siendo utilizado por Angiovue<sup>®</sup>, el software de angiografía que emplean los dispositivos OCT de Optovue (Fermont, CA)<sup>23</sup>, probablemente los de mayor implantación a nivel mundial.

Otras compañías han desarrollado sus propias versiones de estos algoritmos de decorrelación para aplicarlos a sus dispositivos de OCT, como es el caso de Heidelberg Engineering para su Spectralis<sup>®24</sup>, o Topcon (Japón) con el algoritmo OCTARA (OCTA *Ratio Analysis*)<sup>25</sup>.



# Metodología

## Tipo de estudio

Revisión sistemática y metanálisis de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>26</sup>. La síntesis de los resultados se realizó siguiendo los criterios establecidos por la metodología GRADE<sup>27-29</sup>.

## Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo, se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que facilitasen la elaboración de la búsqueda bibliográfica.

Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática basada en dos partes, una búsqueda manual en los sitios WEB de agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias y otra estructurada en bases de datos referenciales.

Entre los sitios web consultados se encontraron la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), la base de datos del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), así como la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la base de datos de proyectos en marcha de EUnetHTA (POP-DATABASE) y las webs de las agencias europeas: KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*), HAS (*French National Authority for Health*), DIMDI (*German Institute for Medical Documentation and Information*), IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) HIQA (*Health Information and Quality Authority*), Agenas (*Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*), ASSR (*Regione Emilia Romagna Regional Agency for Health and Social Care*), ZIN (*National Health Care Institute*), NOKC (*Norwegian Knowledge Center for the Health Services*), INFARMED (*National Authority of Medicines and Health Products*), SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*), NETSCC (*NIHR Evaluation, Trials*

and Studies Coordinating Centre) y HunHTA (Hungarian Office for Health Technology Assessment).

Las bases de datos referenciales (marzo de 2020) fueron las siguientes (la estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1): Medline, EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Library* y *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD).

Se activaron sistemas de alerta en todas las bases de datos referenciales para garantizar la inclusión de estudios relevantes en el análisis hasta la publicación del informe.

Finalmente se realizó una revisión secundaria recorriendo las referencias de los trabajos seleccionados para su análisis final.

## Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- Población: pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de DMAE exudativa.
- Intervención: angio-tomografía de coherencia óptica (OCTA).
- Comparación: angiografía fluoresceínica o angiografía con verde de indocianina.
- Resultados: eficacia (en términos de validez diagnóstica como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y/o razones de verosimilitud y/o posibilidad de obtener las tablas de contingencia 2x2) y seguridad.

### Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios con diseño caso-control.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español, inglés o francés.

## Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo entre las variables recogidas información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron datos para construir las tablas de contingencia y se calcularon a partir de ellas los parámetros de validez diagnóstica con el 95 % de intervalo de confianza (IC). De esta forma, o bien se calcularon, o bien se extrajeron directamente del texto, los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud.

## Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los estudios primarios se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane<sup>30</sup>. Para la valoración de la calidad metodológica se utilizó AMSTAR-2<sup>31</sup> para revisiones sistemáticas y QUADAS-2<sup>32</sup> para estudios de pruebas diagnósticas.

## Síntesis de los resultados

Los resultados de los estudios se presentaron de forma cualitativa y cuantitativa, en caso de poder ser acumulados.

La combinación estadística de los datos se realizó con el programa estadístico Meta-Disc versión 1.4.

Se consideraron valores de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativos, con intervalos de confianza al 95 % y método de efectos aleatorios utilizando el procedimiento de *DerSimonian Laird*.

Se calcularon los valores acumulados de sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa y las *odds ratio* diagnósticas (ORD). Se representó la curva SROC mediante el método de *DerSimonian Laird* y se calculó el área bajo la curva (AUC).

Para estimar la existencia de efecto umbral, muy probable en pruebas diagnósticas de imagen debido a la subjetividad existente en el umbral de decisión o punto de corte de la prueba, se emplearon dos métodos:

- En primer lugar, se evaluó el coeficiente de correlación de Spearman, que indicaría efecto umbral cuando existe correlación inversa entre especificidad y sensibilidad.
- En segundo lugar, se representaron los valores de sensibilidad y especificidad de los diferentes estudios en el espacio ROC, para comprobar gráficamente si existe dispersión (gran heterogeneidad) o si los puntos se adaptan a una curva (posible efecto umbral).

## Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad se determinó mediante varias pruebas. Para la sensibilidad y especificidad acumuladas se aplicó el test de razón de verosimilitud. Para las razones de verosimilitud acumuladas y ORD acumulada se empleó el test de la Q de Cochran. En ambas pruebas se detectaría heterogeneidad cuando el valor de Ji-cuadrado obtuviera una  $p < 0,05$ . Además se determinó el valor de la inconsistencia ( $I^2$ ) para todos los parámetros. Se consideró que existía heterogeneidad significativa cuando se obtuvieron valores de  $I^2$  superiores al 50 %.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Entre un total de 770 referencias, se identificaron 676 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a título y resumen, descartándose inicialmente 620 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 56 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 7 para su análisis. El diagrama de flujo se muestra en la anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el anexo 3.

## Descripción y calidad de los artículos

De 8 trabajos analizados, 1 fue una guía de práctica clínica<sup>33</sup> y 7 estudios de pruebas diagnósticas<sup>34-40</sup>.

### Guía de práctica clínica

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicó en 2018 una guía de práctica clínica<sup>33</sup> para el manejo de la DMAE. Entre los aspectos considerados por esta guía estaba el de las herramientas de diagnóstico de la DMAE, para lo que realizaron una revisión estructurada de la literatura cuyos parámetros de búsqueda englobaban los considerados en este trabajo. En esta guía se seleccionó un único estudio<sup>39</sup>, también incluido en esta revisión, para analizar la OCTA frente a la angiografía fluoresceínica. Los autores concluyeron que la evidencia disponible no era suficiente para obtener una conclusión sobre la utilidad de la OCTA.

### Estudios de pruebas diagnósticas

#### Descripción general de los estudios.

En relación al diseño de los estudios de pruebas diagnósticas, cabe destacar que 4 fueron estudios de cohorte prospectiva<sup>34-37</sup> y los otros 3 estudios retrospectivos transversales<sup>38-40</sup>.

Dos de los estudios fueron realizados en Asia, uno de ellos en Pakistán<sup>34</sup>, y el otro en China<sup>39</sup>. Uno más se realizó en EEUU<sup>37</sup>. Los cuatro restantes se desarrollaron en Europa, dos en Austria<sup>36,38</sup>, uno en Italia<sup>35</sup> y otro en Francia<sup>40</sup>.

El principal y más generalizado criterio de inclusión de la población en los estudios analizados fue el diagnóstico de DMAE, salvo en Gong *et al.*<sup>39</sup> que consideraron criterio de inclusión la mera sospecha de DMAE, sin diagnóstico confirmatorio. En todos los estudios, el diagnóstico debía ser de DMAE exudativa o neovascular, o al menos que hubiera sospecha o signos de neovascularización coroidea<sup>34,39</sup>.

Salvo para Ahmed *et al.*<sup>38</sup> y Faridi *et al.*<sup>37</sup>, el tratamiento previo de la DMAE exudativa no fue considerado un criterio de exclusión. Otras patologías oculares sí fueron tenidas en cuenta para no incluir pacientes, especialmente la presencia de neovascularización coroidea no debida a DMAE<sup>34,35,39</sup>, pero también DMAE no exudativa en Usman *et al.*<sup>34</sup> o DMAE exudativa tipo 3 en Told *et al.*<sup>36</sup>

Todos los estudios seleccionados utilizaron como test de referencia la angiografía fluoresceínica, considerada como *gold standard* para el diagnóstico de DMAE exudativa. Cinco de los trabajos<sup>35,36,38-40</sup> realizaron la angiografía fluoresceínica con el dispositivo Spectralis®, Usman *et al.*<sup>34</sup> utilizaron el dispositivo TRC 50DX® de Topcon, mientras que Faridi *et al.*<sup>37</sup> no especificaron el dispositivo empleado.

En relación al establecimiento de diagnóstico de DMAE, Faridi *et al.*<sup>37</sup> tuvieron en cuenta la existencia de neovasos con fuga detectada en angiografía fluoresceínica en un área de 3x3 milímetros (mm), centrada en la fóvea y, además, fluido intra, sub-retinal o sub-epitelio pigmentario de la retina mediante OCT. También en Told *et al.*<sup>36</sup> el diagnóstico de DMAE exudativa tipo 1 o 2 sobre el que se realiza el análisis de OCTA, se estableció con el uso combinado de angiografía fluoresceínica y OCT.

En la Tabla 1 se muestra la información sobre las características generales de los estudios de pruebas diagnósticas incluidos.

## Descripción de la población.

La edad media de la población incluida en los estudios analizados oscilaba entre  $58,5 \pm 5,05$  y  $77 \pm 6,4$ , siendo criterio de inclusión que los pacientes fueran mayores de 50 años en varios de los estudios<sup>34,35,39,40</sup>.

Usman *et al.*<sup>34</sup> incluyeron una población compuesta por 90 ojos de 58 pacientes, 65 con signos claros de neovascularización coroidea y 25 con sospecha. La presencia de DMAE exudativa bilateral se dio en 32 pacientes y unilateral en 26. Ahmed *et al.*<sup>38</sup> emplearon una población de 156 ojos en 98 pacientes, de

los que 89 pacientes tuvieron afección unilateral y 9 bilateral. Emplearon el ojo sano de los pacientes con afectación unilateral como casos negativos. El estudio de Nikolopoulou *et al.*<sup>35</sup> incluyó 50 casos y 20 controles con DMAE no exudativa. Told *et al.*<sup>36</sup> incluyeron 40 ojos afectados de DMAE exudativa, sin incluir controles. Faridi *et al.*<sup>37</sup> emplearon una población de 72 ojos, de los cuales 32 sufrían DMAE exudativa, 20 DMAE no exudativa y 20 eran sanos. Gong *et al.*<sup>39</sup> usaron una población de 86 ojos con DMAE, 52 fueron diagnosticados con DMAE exudativa y el resto usados como controles. Finalmente, el estudio de Coscas *et al.*<sup>40</sup> enroló 80 ojos de 73 pacientes con DMAE exudativa, de los que la enfermedad quedó confirmada en 58 ojos, consitiyendo con el resto el grupo de controles negativos.

La Tabla 2 ofrece mayor información sobre las características de la población de los estudios incluidos en la revisión.

## Descripción de la intervención

La tecnología OCTA empleada en los diferentes estudios seleccionados abarcó las diferentes opciones presentes en el mercado.

Cuatro de los estudios<sup>35,37-39</sup> fueron realizados con equipos SD-OCT Avanti® de la compañía Optovue (Fermont, CA), que utilizaron el algoritmo de decorrelación SSADA<sup>22</sup>. En el caso de Coscas *et al.*<sup>40</sup> usaron un prototipo OCTA basado en el Spectralis® OCT-2 (Heidelberg Engennering), que utilizaba un algoritmo diferente<sup>24</sup>. Usman *et al.*<sup>34</sup> utilizaron un equipo RS 3000® de Nidek (Gamagori, Japón), que empleaba el algoritmo OMAG<sup>21</sup> y Ahmed *et al.*<sup>38</sup> el equipo DRI Triton® (Topcon, Tokyo, Japón), basado en el algoritmo OCTARA<sup>25</sup>.

Todos estos dispositivos ofrecían imágenes angiográficas de las diferentes capas de retina y coroides y las diferencias surgían en aspectos técnicos como la longitud de onda del láser empleado, la velocidad de escaneo o el área macular cubierta por un escaneo. También existieron diferencias en las aplicaciones, como la posibilidad de eliminar el movimiento involuntario del ojo, sólo presente en el Spectralis y RS 3000.

En el trabajo de Faridi *et al.*<sup>37</sup> utilizaron, además de las imágenes angiográficas vistas en posición anterior (de frente), otro juego de imágenes reconstruidas con la sección tisular típica de OCT estructural combinada con la detección del flujo vascular en una angiografía transversal que emplean para identificar artefactos.

En la Tabla 3 se muestran las características de las intervenciones desarrolladas en cada uno de los estudios incluidos en el presente informe.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos						
Autor, año	País	N ojos (N pacientes)	Diseño	Criterios de inclusión y exclusión	Intervención	Comparador
Usman <i>et al.</i> <sup>34</sup> 2019	Paquistán	90 (58)	Cohorte prospectiva	I: DMAE; sospecha de NVC, > 50 años E: DMAE seca, NVC debido a otras patologías, pacientes con retinopatía diabética o hipertensiva, oclusión venosas retinales o miopía patológica	OCTA Nidek RS-3000®	AF (Topcon TRC 50DX)
Nikolopoulou <i>et al.</i> <sup>35</sup> 2018	Italia	70 (70)	Cohorte prospectiva	I: DMAE exudativa tratada o no tratada, ≥50 años, adecuada dilatación pupilar para obtener imágenes de alta calidad E: NVC debida a otra patología, alergia a contrastes	OCTA AngioVue System, XR Avanti	AF (Spectralis HRA-OCT)
Told <i>et al.</i> <sup>36</sup> 2018	Austria	40 (39)	Cohorte prospectiva	I: DMAE tipo 1 o 2 activas E: DMAE tipo 3, mixta o cualquier patología	SD-OCTA (AngioVue)	AF + SD-OCT (Spectralis 2)
Faridi <i>et al.</i> <sup>37</sup> 2017	EELU	72 (72)	Cohorte prospectiva	I: DMAE exudativa sin tratar ni diagnosticar previamente E: Imágenes de baja calidad o artefactos	SD-OCTA (RTVue-XR Avanti)	AF + OCT
Ahmed <i>et al.</i> <sup>38</sup> 2018	Austria	156 (98)	Transversal retrospectivo	I: DMAE neovascular activa y no tratada E: Tratamiento previo	Versión beta de DRI Triton SS A-OCT	AF (Spectralis HRA-OCT)
Gong <i>et al.</i> <sup>39</sup> 2016	China	86 (53)	Transversal retrospectivo	I: >50 años con sospecha de DMAE, signos de DMAE exudativa, A-OCT y AF con 7 días o menos de diferencia E: NVC debida a otra patología, cataratas y opacidades	OCTA (AngioVue, Avanti SD-OCT)	AF (Spectralis HRA-OCT)
Coscas <i>et al.</i> <sup>40</sup> 2015	Francia	80 (73)	Transversal retrospectivo	I: >50 años, diagnóstico de DMAE exudativa, NVC diagnosticada con AF y AVI, signos de CNV en A-OCT E: Condiciones previas que puedan alterar la interpretación de las imágenes	OCTA Spectralis	AF (Spectralis HRA-OCT)

N: tamaño muestral; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; I: criterios de inclusión; E: criterios de exclusión; OCT: tomografía de coherencia óptica; OCTA: angiografía OCT; AF: angiografía fluoresceínica; AVI: angiografía con verde de indocianina; NVC: neovascularización coroidal

Tabla 2. Descripción de la población incluida en los estudios incluidos										
Autor	Edad Media ± DE	Mujeres %	Prevalencia % (N)	Tipo DMAE			Tipo mixto	Tratados (Anti-VEGF)		
				Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3				
Usman <i>et al.</i> <sup>34</sup>	58,5 ± 5,05	-	80	24 (34,8)	45 (65,2)	3	-	-		
Nikolopoulou <i>et al.</i> <sup>35</sup>	70,9 ± 10,27	40	71,4 (50)	32 (45,7)	8 (11,4)	4 (5,7)	6 (8,6)	17		
Told <i>et al.</i> <sup>36</sup>	77 ± 6,4	55	100	19 (47)	21 (53)	-	-	29		
Faridi <i>et al.</i> <sup>37</sup>	76,7 ± 8,9	50	44,4 (32)	-	-	-	-	-		
Ahmed <i>et al.</i> <sup>38</sup>	75,3 ± 9,17	64,3	68,5 (89)	72 (67,3)	9 (8,4)	11 (10,3)	15 (14)	-		
Gong <i>et al.</i> <sup>39</sup>	67	38	60,5	9 (17)	28 (54)	-	15 (29)	28		
Coscas <i>et al.</i> <sup>40</sup>	74,1 ± 8,5	53,4	82,5	58 (72,5)	2 (2,5)	-	6 (7,5) Pólipos: 11(13,7)	-		

DE: desviación estándar; N: número de casos; anti-VEGF: tratamiento anti factor de crecimiento vascular endotelial

Tabla 3. Características de la intervención en los estudios incluidos							
Autor	Dispositivo	Algoritmos	Velocidad escaneo (scan/s)	Área escaneada (mm)	Segmentación	Fuente de luz (nm)	Otras características
Usman <i>et al.</i> <sup>34</sup>	OCTA Nidek RS-3000®	OMAG	53.000	3x3 o 6x6	4 capas: coroides, retina externa, plexo vascular profundo y superficial	880	Sistema para eliminar artefactos de proyección
Nikolopoulou <i>et al.</i> <sup>35</sup>	OCTA AngioVue System, XR Avanti	Angio vue (SSADA)	70.000	3x3 o 6x6	Retina y coroides (se puede cambiar automáticamente el límite superior e inferior)	840	-
Told <i>et al.</i> <sup>36</sup>	SD-OCTA (AngioVue)	Angio vue (SSADA)	70.000	3x3 o 6x6	Selección manual	840	-
Faridi <i>et al.</i> <sup>37</sup>	SD-OCTA (RTVue-XR Avanti)	Angio vue (SSADA)	70.000	3x3	3 capas: retina exterior, retina superficial y coroides.	840	Corrección de movimientos micro-sacádicos y sistema para eliminar artefactos de proyección
Ahmed <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Versión beta de DRI Triton SS A-OCT	OCTARA	100.000	4,5x4,5 o 6x6	4 capas: coroides, retina externa, plexo vascular profundo y superficial	1050	Sistema para eliminar artefactos
Gong <i>et al.</i> <sup>39</sup>	OCTA (AngioVue, Avanti SD-OCT)	Angio vue (SSADA)	70.000	3x3 o 6x6	Se ajustó manualmente para abarcar desde la membrana de Bruch hasta las capas más internas	840	Corrección de movimientos micro-sacádicos
Coscas <i>et al.</i> <sup>40</sup>	OCTA Spectralis	Algoritmo de decorrelación	85.000	4,4x1,5 o 4,4x2,9	Automático (retina y coroides) o manual	870	Modo "Automated Real Time" para y sistema "Eye Tracking" para reducir artefactos

OCT: tomografía de coherencia óptica; OCTA: angiografía OCT; OMAG: sistema de microangiografía óptica; OCTARA: OCTA ratio analysis; SSADA: split-spectrum amplitude-decorrelation angiography; mm: milímetros; nm: nanómetros

## Descripción de la calidad de los estudios

El análisis de la calidad no halló riesgo alto de sesgo en los dominios analizados mediante la herramienta QUADAS-2 para ninguno de los estudios incluidos en este informe. A continuación, pasamos a describir los resultados de este análisis para cada dominio.

### **Selección de pacientes**

No se identificó riesgo de sesgo en la selección de pacientes o su aplicabilidad en ninguno de los estudios, salvo un riesgo indeterminado para dos de los documentos: Gong *et al.*<sup>39</sup> y Faridi *et al.*<sup>37</sup> debido a que no resultaba claro si se habían evitado la selección de casos y controles.

### **Intervención**

En dos estudios<sup>34,38</sup> no se especificaba si hubo enmascaramiento de los investigadores encargados de interpretar la OCTA con respecto al resultado del test de referencia, por lo que se decidió especificar un riesgo de sesgo indeterminado en el dominio de la intervención. La aplicabilidad presentaba un riesgo de sesgo bajo en todos los estudios.

### **Test de referencia**

De la misma forma que sucedía en el dominio de la intervención, existió incertidumbre sobre el cegamiento de los investigadores con respecto al resultado de los diferentes tests en dos estudios<sup>34,38</sup>. Además, existió un riesgo indeterminado de sesgo en la aplicabilidad del test de referencia en los estudios de Told *et al.*<sup>36</sup> y Faridi *et al.*<sup>37</sup> puesto que basaban el diagnóstico en la combinación de angiografía fluoresceínica y OCT.

### **Flujo y tiempos**

No se hallaron riesgos de sesgo concernientes a este dominio en ninguno de los estudios.

En la Figura 2 se representa gráficamente el riesgo de sesgo de estos dominios para cada uno de los estudios evaluados.

Figura 2. Riesgo de sesgo y validez externa de los estudios analizados

	Riesgo de sesgo				Aplicabilidad		
	Selección de pacientes	Intervención	Referencia	Flujo y tiempos	Selección de pacientes	Intervención	Referencia
Ahmed 2018	+	+	+	+	+	+	+
Coscas 2015	+	+	+	+	+	+	+
Faridi 2017	?	+	+	+	+	+	?
Gong 2016	?	+	+	+	+	+	+
Nikolopoulou 2018	+	+	+	+	+	+	+
Told 2018	+	?	?	+	+	+	?
Usman 2019	+	?	?	+	+	+	+

<span style="color: red;">●</span> Alto	<span style="color: yellow;">?</span> Indeterminado	<span style="color: green;">+</span> Bajo
---	---	---

## Principales resultados de eficacia diagnóstica

### Resultados de los estudios de pruebas diagnósticas

Los principales resultados sobre validez diagnóstica aportados por cada uno de los estudios analizados se presentan detalladamente en la Tabla 4.

A continuación resumimos brevemente los hallazgos más característicos.

- **Sensibilidad:** los resultados de sensibilidad oscilaron entre 75,7 (IC al 95 %: 68,8 – 82,8) y 96,6 (IC al 95 %: 88,3 – 99). En el estudio de Told *et al.*<sup>36</sup> se obtienen los siguientes valores según el tipo de DMAE, para el tipo I de 94,7 (IC al 95 %: 75,4 – 79,1) y para el tipo II 85,7 (IC al 95 %: 65,4 – 95).
- **Especificidad:** los resultados de este parámetro oscilaron entre 80 (IC al 95 %: 58,4 – 91,9) y 100 (IC al 95 %: 92,7 – 100).

- **Valor predictivo positivo:** los resultados identificados oscilaron entre 80,4 (IC al 95 %: 68,2 – 88,7) y 100 (IC al 95 %: 95,5 – 100).
- **Valor predictivo negativo:** los datos sobre valores predictivos negativos oscilaron entre 65,3 (IC al 95 %: 54,1 – 75,1) y 90,5 (IC al 95 %: 71,1 – 97,3).
- **Razón de verosimilitud positiva (del inglés *likelihood ratio*, LR+):** en relación a la utilidad de la prueba en la evaluación de pacientes con la enfermedad, los estudios arrojaron resultados dispares que oscilaron entre una alta relevancia para su diagnóstico (LR+ > 10)<sup>37,40</sup> y valores que indicaban una relevancia regular (LR+ entre 2 -5)<sup>34,39</sup>.
- **Razón de verosimilitud negativa (LR-):** la utilidad de la prueba en la evaluación de pacientes sanos presentó la misma disparidad que el LR+, pero en este caso la mayoría de los estudios mostraban una relevancia alta (LR- < 0,1)<sup>34,40</sup> o buena (LR- entre 0,1 y 0,2)<sup>35,37,39</sup>.
- **Otros resultados:**
  - El estudio de Faridi *et al.*<sup>37</sup>, realizó la identificación de neovascularización coroidea mediante el trabajo de dos especialistas en retina de forma independiente, de manera que obtuvieron dos resultados de validez diagnóstica, uno por cada investigador. Ambos tuvieron los mismos seis falsos negativos, cuatro de ellos coincidiendo con casos de grandes hemorragias subretinales. En cuanto a los casos negativos, un especialista tuvo tres falsos positivos y el otro sólo uno, obteniendo por tanto una especificidad mayor. Adicionalmente, utilizaron imágenes de OCTA transversales, en las que se apreciaba la sección tisular y el flujo presente en neovascularización coroidea, con las que lograron eliminar todos los falsos negativos y mejoraron la especificidad hasta el 97,5 %.
  - En el trabajo de Ahmed *et al.*<sup>38</sup> se diagnosticó DMAE exudativa en 107 ojos y no exudativa en 49, encontrando una mayor probabilidad de clasificación errónea para el Tipo 1 que para los demás ( $p = 0,0269$ ).
  - Por su parte Nikolopoulou *et al.*<sup>35</sup> proporcionaron valores de concordancia entre angiografía fluorescénica y OCTA. Para ello emplearon el valor de la *kappa* de Cohen, hallando una buena concordancia ( $k = 0,88$ ), que resultó menor si sólo se incluían las DMAE tipo I (valor no proporcionado) y mayor al combinar angiografía fluorescénica con angiografía con verde de indocianina frente a OCTA ( $k = 0,91$ ).

- Finalmente, en el estudio de Told *et al.*<sup>36</sup>, los autores también establecieron una comparación de OCTA con angiografía con verde de indocianina en base al área de neovascularización coroidea medida por ambos métodos, resultando significativamente mayor con esta última ( $p < 0,01$ ).

Tabla 4. Validez diagnóstica de la OCTA en los estudios incluidos										
Estudios	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad % (95 % IC)	Especificidad % (95 % IC)	VPP % (95 % IC)	VPN % (95 % IC)	LR+ (95 % IC)	LR- (95 % IC)
Usman <i>et al.</i> <sup>34</sup>	65	16	4	5	92,9 (84,3 – 96,9)*	80 (68,4 – 91,9)*	94,2 (86,0 – 97,7)*	76,2 (54,9 – 89,4)*	4,64 (1,93 – 11,18)*	0,089 (0,04 – 0,21)*
Nikolopoulou <i>et al.</i> <sup>35</sup>	44	18	2	6	88 (76,2 – 94,4)*	90 (69,9 – 97,2)*	95,7 (85,5 – 98,8)*	75 (55,1 – 88)*	8,8 (2,95 – 32,9)*	0,13 (0,06 – 0,28)*
Told <i>et al.</i> <sup>36</sup>	36	-	-	4	Tipo I: 94,7 (75,4 – 99,1)	-	-	-	-	-
					Tipo II: 85,7 (65,4 – 95)	-	-	-	-	-
					Total: 90 (76,9 – 96)	-	-	-	-	-
Faridi <i>et al.</i> <sup>37</sup>	A	37	3	6	81,3 (64,7 – 91,1)*	97,5 (87,1 – 99,6)*	96,3 (81,7 – 99,3)*	86,7 (73,8 – 93,7)*	32,5 (4,66 – 226,7)*	0,19 (0,09 – 0,39)*
	B	26	1	39		92,5 (80,1 – 97,4)*	89,7 (73,6 – 96,4)*	10,84 (3,6 – 32,6)*	0,202 (0,09 – 0,42)*	
Ahmed <i>et al.</i> <sup>38</sup>	81	49	0	26	75,7 (66,8 – 82,8)	100 (92,7 – 100)	100 (95,5 – 100)	65,3 (54,1 – 75,1)	-	0,24 (0,17 – 0,34)
Gong <i>et al.</i> <sup>39</sup>	45	23	11	7	86,5 (74,7 – 93,3)*	67,6 (50,8 – 80,9)*	80,4 (68,2 – 88,7)*	76,7 (59,1 – 88,2)*	2,67 (1,63 – 4,4)*	0,2 (0,09 – 0,41)*
Coscas <i>et al.</i> <sup>40</sup>	56	19	2	2	96,6 (88,3 – 99)*	90,5 (71,1 – 97,3)*	96,6 (88,3 – 99)*	90,5 (71,1 – 97,3)*	10,17 (2,71 – 37,92)*	0,038 (0,01 – 0,15)*

\*: datos calculados por los autores de este informe a partir de los valores proporcionados en el estudio

A y B: estudio con dos investigadores; A y B, que presenta resultados por separado; VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; IC: intervalo de confianza

## Resultados del metanálisis

Para la síntesis cuantitativa de los resultados se incluyeron los datos extraídos de todos los estudios analizados en el presente informe salvo los correspondientes al estudio de Told *et al.*<sup>36</sup>, dada la ausencia de casos negativos en el mismo, lo que impidió la elaboración de una tabla de contingencia para el cálculo de los parámetros necesarios. De esta forma, la población total incluida en el cálculo fue de 553 ojos.

En la tabla 5 se presentan los resultados hallados en el metanálisis, así como el peso de cada uno de los estudios en el cálculo de las razones de verosimilitud y ORD.

El valor del coeficiente de correlación de Spearman entre sensibilidad y especificidad fue de 0,486, lo que supone una correlación pobre, pero directa, por lo que no indicaría existencia de efecto umbral. Al representar la curva ROC con los valores de sensibilidad y especificidad de los estudios se obtuvo una dispersión de puntos en la que tampoco se aprecia efecto umbral, pero sí heterogeneidad (ver Figuras 3 y 4).

Los valores acumulados estimados fueron los siguiente para sensibilidad: 85,9 % (IC al 95 %: 81,95 – 89,3); especificidad: 89 % (IC al 95 %: 83,5 – 93,2) y razones de verosimilitud positiva: 8,36 (IC al 95 %: 3,055 – 22,890) y negativa: 0,15 (IC al 95 %: 0,095 – 0,24). El trazado de la curva SROC dio un resultado de AUC para el conjunto de los estudios de  $0,944 \pm 0,019$ . La ORD acumulada obtuvo un resultado de 67,21 (IC al 95 %: 22,5 – 200,05).

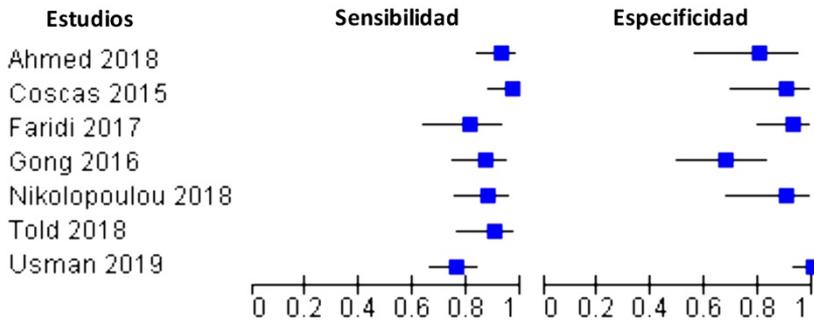
La representación gráfica de los datos y resultados obtenidos se recogen en las Figuras 5 a la 8.

La heterogeneidad medida mediante la prueba de razón de verosimilitud para sensibilidad y especificidad acumuladas, y el test Q de Cochran para las razones de verosimilitud y ORD acumulados fue detectada en todas las pruebas ( $p < 0,05$ ), pero hay que tener en cuenta el reducido número de estudios incluido en este metaanálisis, lo que reduce la robustez de estos test. Más fiable es la heterogeneidad medida mediante el estadístico  $I^2$  que fue elevada en el caso de sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitud positiva (74,2 %, 82,6 % y 77,3 %, respectivamente).

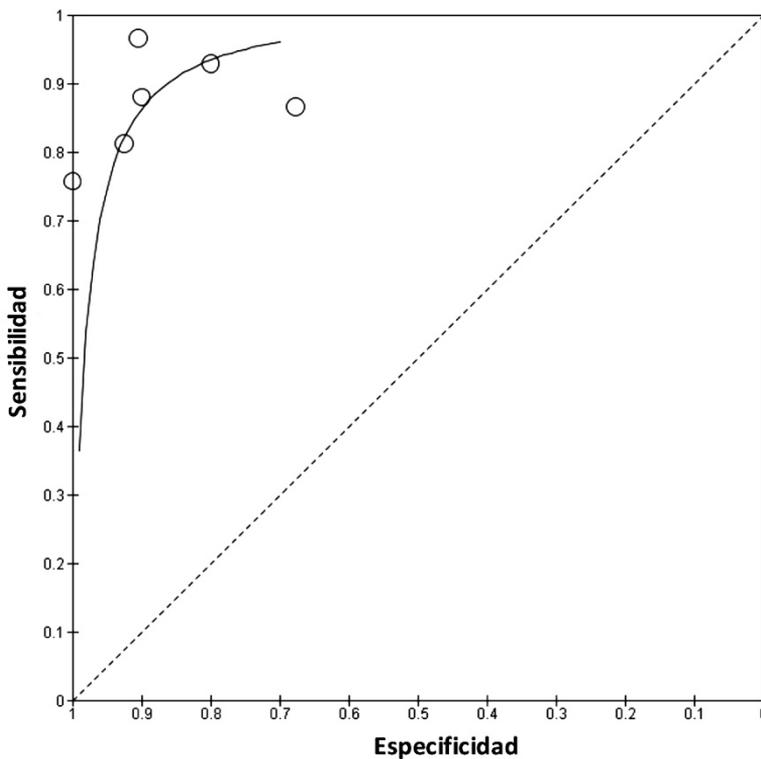
Tabla 5. Resultados del metaanálisis						
Variable resultado acumulado (N = 553)	Usman <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Nikolopoulou <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Faridi <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Ahmed <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Gong <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Coscas <i>et al.</i> <sup>40</sup>
Efecto umbral : r de Spearman			0,486			
SROC: AUC			0,9443 ± 0,019			
% (IC 95 %)			0,859 (0,819 – 0,893)			
<b>Sensibilidad</b>		Ji-cuadrado	19,34; p = 0,002			
		I <sup>2</sup>	74,2 %			
% (IC 95 %)			0,890 (0,835 – 0,932)			
<b>Especificidad</b>		Heterogeneidad	28,71; p = 0			
		I <sup>2</sup>	82,6 %			
<b>LR +</b>		Peso (%)	21,3	8,83	19,5	8,73
		(95 % IC)			8,364 (3,056 – 22,890)	23,94
		Heterogeneidad			22,05; p = 0,001	
		I <sup>2</sup>			77,3 %	
<b>LR -</b>		Peso (%)	14,33	17,20	17,11	26,19
		(95 % IC)			0,153 (0,097 – 0,242)	17,09
		Heterogeneidad			12,38; p = 0,030	
		I <sup>2</sup>			59,6 %	
<b>ODR</b>		Peso (%)	20,61	9,66	20,11	10,17
		(95 % IC)			67,212 (22,581 – 200,05)	24,31
		Heterogeneidad			11,54; p = 0,042	
		I <sup>2</sup>			56,7 %	

N: tamaño muestral (número de ojos); AUC: área bajo la curva; LR+/LR-: razón de verosimilitud +/-; ODR: odds ratio diagnóstica

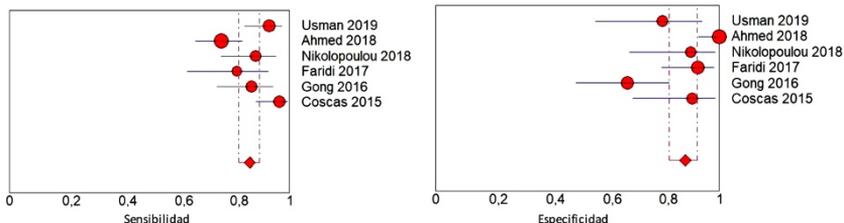
**Figura 3. Diagrama de bosque representando las sensibilidades y especificidades de los estudios incluidos con 95 % de intervalo de confianza**



**Figura 4. Representación gráfica de los valores de sensibilidad y especificidad de los estudios en el espacio ROC para evaluar el efecto umbral**

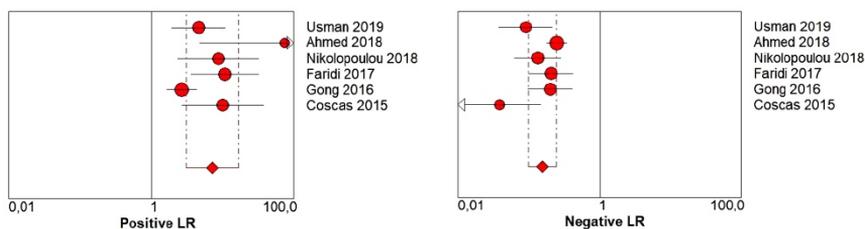


**Figura 5. Forest plot y resultado del metanálisis de sensibilidad y especificidad**



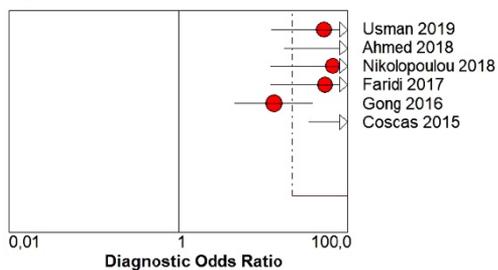
Sensibilidad acumulada: 85,9 (IC al 95 %: 81,9 - 89,3); y especificidad acumulada: 89 (IC al 95 %: 83,5 - 93,2).

**Figura 6. Forest plot y resultado del metanálisis de razones de verosimilitud**



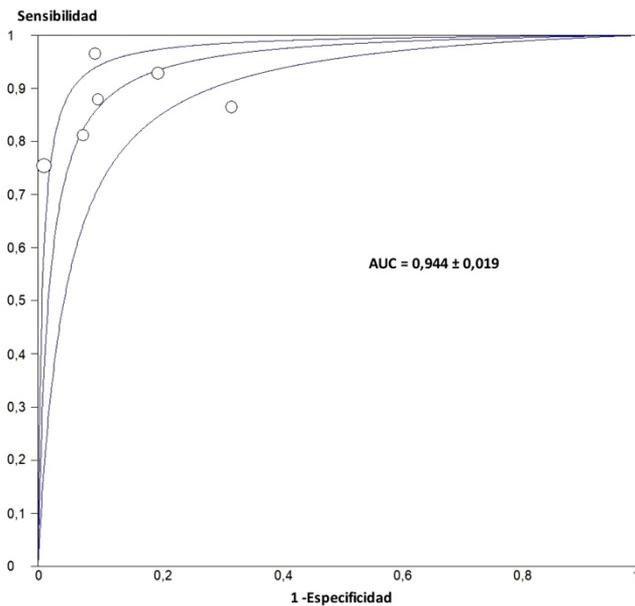
Razones de verosimilitud positiva y negativa acumuladas: 8,36(3,05-22,890) y 0,15(0,09 – 0,24).

**Figura 7. Diagrama de bosque y resultado del metanálisis de odds ratio diagnóstica**



Odds ratio diagnóstica acumulada: 67,21(22,58-200,05).

**Figura 8. Representación de la curva SROC simétrica por el método *DerSimonian-Laird***



## Riesgo y seguridad

No se han identificado reacciones adversas relacionadas con la aplicación de la tecnología, probablemente por la naturaleza no invasiva de la intervención evaluada.

# Discusión

La OCTA es una tecnología no invasiva que sólo lleva algunos años siendo utilizada en la práctica clínica. Sus indicaciones diagnósticas son varias, como la retinopatía diabética, telangiectasia macular, glaucoma o la oclusión venosa retiniana<sup>15</sup>. La evaluación de estas escapa al alcance de este informe, que se centra en analizar su utilidad clínica en el diagnóstico y seguimiento de la degeneración macular tardía asociada a la edad (DMAE), en sus modalidades exudativas.

El desarrollo tecnológico que supuso la obtención de algoritmos de decorrelación capaces de separar la señal de OCT procedente de tejidos, permitiendo diferenciarla de aquella producida por el flujo sanguíneo<sup>21,22</sup>, y por lo tanto obtener angiografías sin necesidad de contraste y en un tiempo de pocos segundos<sup>18</sup>, es sin duda, una ventaja en este tipo de enfermedades caracterizadas por el surgimiento de estructuras vasculares patológicas. La OCTA es, en ese sentido, una clara alternativa para identificar DMAE exudativa a la OCT convencional, que ofrece una información de tipo corte histológico de las estructuras de la retina, sin posibilidad de construir angiogramas, o que la más tradicional, y aún considerada *gold standard*, angiografía fluoresceínica, que requiere la utilización de contraste, y por tanto tener que esperar hasta que el contraste se distribuya, además de el riesgo de reacciones adversas<sup>14</sup>.

Sin embargo, la OCTA presenta algunas limitaciones que contrarrestan estas claras ventajas. La principal es el problema técnico que supone la aparición de artefactos que pueden, o bien confundirse con estructuras vasculares inexistentes, o enmascarar la presencia de las existentes<sup>17</sup>, así como la incapacidad de esta técnica para detectar los derrames y hemorragias<sup>18</sup>.

Debido a lo reciente de la aparición de esta técnica, hasta la fecha no existe una revisión estructurada de la evidencia existente sobre la OCTA aplicada al manejo de la DMAE exudativa, que aporte una respuesta sobre su utilidad clínica. En el año 2018 NICE publicó una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la DMAE<sup>33</sup>, que ha sido incluida en este trabajo. En esa guía se abordaba el análisis de la utilidad clínica de OCTA mediante una revisión sistemática de la literatura. Ante la escasez de evidencia recabada (su búsqueda abarcó hasta 2017 y sólo identificaron un documento que comparaba OCTA angiografía fluoresceínica y que también se incluye en el presente informe como estudio primario<sup>39</sup>), concluyeron que eran necesarios más estudios para obtener resultados concluyentes.

Desde entonces se han publicado nuevos trabajos. En este informe hemos incluido siete estudios primarios de pruebas diagnóstica<sup>34-40</sup> en los que se analizaba la validez diagnóstica de la OCTA en la DMAE exudativa, comparándola con la angiografía fluoresceínica sola o en combinación con la OCT<sup>37,38</sup>. Se descartaron los estudios primarios que no ofrecían los datos necesarios para construir la tabla de contingencia del diagnóstico o los parámetros de validez diagnóstica, o cuyo diseño no correspondía a estudios en fase II de Sackett o superiores (se han descartado los diseños tipo casos y controles).

## Calidad de los estudios y validez de los resultados

La mayoría de los estudios incluidos presentaron un riesgo de sesgo bajo, y sólo se identificó riesgo de sesgo indeterminado por problemas puntuales en el enmascaramiento del test de referencia en dos estudios<sup>34,38</sup> y la utilización de OCT junto a angiografía fluoresceínica para el diagnóstico en otros dos estudios<sup>37,38</sup>, pudiendo, por tanto, ser considerados como de validez alta, tanto interna como externa.

Las poblaciones con las que se desarrollaron seguían unos criterios de inclusión y exclusión similares, como se ha descrito previamente. Todas ellas presentaban diagnóstico confirmado o sospecha de DMAE exudativa, lo que hace que la prevalencia fuese alta en todas; además recordar que todas incluían tipología de DMAE variada. Del mismo modo, los diseños de los estudios fueron similares, haciendo que la heterogeneidad clínica entre los estudios y el riesgo de sesgo fuesen bajos. Por todo ello, se decidió realizar una síntesis cuantitativa de los resultados, a pesar del número relativamente reducido de estudios primarios que componen este trabajo. Además, no se detectó presencia de efecto umbral ni en el análisis gráfico de la curva ROC ni en la correlación de Spearman entre sensibilidad y especificidad, que fue directa.

El metaanálisis dio como resultado un rendimiento diagnóstico para la OCTA en la detección de DMAE exudativa buena, con valores acumulados de sensibilidad del 85,9 %, especificidad del 89 % y razones de verosimilitud positiva y negativa del 8,36 y 0,15, respectivamente. Todos estos resultados eran equivalentes a los obtenidos en otros estudios para la OCT en una aplicación similar<sup>33,41</sup>. Además, el valor de la ORD acumulada fue alto y significativo, con un intervalo de confianza lejos de la unidad (67,21; IC al 95 %: 22,58 - 200,05).

Estos resultados deben de ser matizados por la presencia de limitaciones como la heterogeneidad en el metaanálisis, detectada por valores  $p < 0,05$  en la prueba Ji cuadrado en todos los parámetros calculados, así como valores de  $I^2 > 50 \%$  para ORD y razones de verosimilitud acumuladas e  $I^2 > 75 \%$  para sensibilidad y especificidad acumuladas. Las fuentes de esta heterogeneidad pueden rastrearse en varios elementos. Las poblaciones, aunque de características clínicas similares, fueron de muy diferente procedencia, pues varios estudios se realizaron en Europa<sup>35,36,38,40</sup>, otro en EEUU<sup>37</sup> y dos más en Asia<sup>34,39</sup>. Los dispositivos empleados para la realización de la OCTA fueron diferentes: RS 3000<sup>®34</sup>, DRI Triton<sup>®36</sup>, Avanti<sup>®35,37-39</sup> y Spectralis<sup>®40</sup>, con distintas velocidades de escaneo o áreas cubiertas, lo que forzosamente añade dispersión. Y uno de los estudios incluido en el análisis<sup>37</sup> emplea angiografía fluoresceínica y OCT combinadas como test de referencia, lo que también puede afectar. Por último, dos estudios<sup>36,37</sup> excluyeron pacientes tratados con anti-VEGF, los demás incluyeron tanto pacientes tratados como no tratados. El tratamiento antiangiogénico produce cambios en las lesiones detectadas, por lo que deberían ser entendidas como diferentes poblaciones, o al menos, tenido en cuenta en los resultados.

También hay que tener presente que los trabajos analizados fueron estudios de pruebas diagnósticas fases II o III de Sacket, que suelen estar compuestos por una población muy seleccionada con sospecha de padecer la enfermedad. Esto hace que las prevalencias en las poblaciones estudiadas sean muy altas, oscilando entre 44 % y 82,5 %. Estas prevalencias tan altas, alejadas de la población general, aunque normales en este tipo de estudios, pueden provocar una sobrestimación de los parámetros de validez diagnóstica.

## Limitaciones de la tecnología

En todos los estudios se informaba de falsos negativos y, salvo en Ahmed *et al.*<sup>38</sup> también se produjeron falsos positivos. Los autores explican muchos de estos falsos negativos basándose en una de las limitaciones ya comentadas para la OCTA: la imposibilidad de identificar fugas o desprendimientos. En todos estos casos, la presencia de grandes hemorragias, fugas serosas o el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, ha ocultado la presencia de neovascularización coroidea activa impidiendo su correcta clasificación. Por el contrario, en varios estudios se informa de falsos positivos que resultaron ser neovasculaturas coroideas no detectadas por angiografía y que debieron ser tratadas<sup>34</sup>, o que eran neovasos quiescentes no detectados por angiografía fluoresceínica<sup>35,39</sup>.

Varios estudios emplearon sistemas para reducir la presencia de artefactos debidos al movimiento del ojo, proyección de vasos sanguíneos, etc<sup>34,36,37,39,40</sup>, aunque se señala que la utilización de estos métodos podía implicar

la pérdida de información<sup>34</sup>, y que la abundancia de artefactos producidos por diferencias en la señal, proyección de capas superiores, movimiento del ojo, etc. obligaba a continuas correcciones manuales<sup>36</sup> y que los artefactos, por lo tanto, eran los principales causantes de falsos positivos<sup>37,39</sup>.

En dos de los trabajos<sup>35,36</sup> se halló una peor capacidad diagnóstica de la OCTA en la identificación de la DMAE exudativa tipo 1.

Por último, al tratarse de una técnica de imagen, es habitual que conlleve la necesidad de usuarios muy bien entrenados para su correcta interpretación y, aún así, estar sujeta a una importante subjetividad no tan presente en técnicas más fácilmente cuantificables.

## Potencial impacto de la tecnología

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, la OCTA es una técnica que ha alcanzado un nivel de desarrollo que le ha conferido una efectividad en el diagnóstico de NVC en el contexto de la DMAE que parece demostrada. No obstante, posee importantes limitaciones, tales como la presencia de abundantes artefactos visuales en la imágenes, y, sobre todo, la incapacidad de detectar fluidos procedentes de hemorragias, exudados serosos o desprendimientos del epitelio pigmentario retiniano, que comprometen su utilidad como técnica aislada en el diagnóstico en la DMAE exudativa.

Sin embargo, si se emplea en combinación con las ya tradicionales OCT y angiografía con fluoresceína, ambas capaces de superar los puntos débiles de la OCTA, podría suponer una ayuda importante en el manejo de pacientes con lesiones neovasculares debidas a DMAE y tomar decisiones sobre iniciar o continuar el tratamiento antiangiogénico. Si el diagnóstico inicial se define en base a la angiografía fluoresceínica, con la ayuda de OCTA, la utilización de técnicas no invasivas y rápidas como OCT y OCTA para el seguimiento de estos pacientes podría agilizar el flujo de pacientes y disminuir el impacto de las pruebas sobre los mismos.

## Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba. Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el metanálisis, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión, se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

## Lagunas del conocimiento

Los estudios analizados permitieron identificar algunas lagunas de conocimiento y necesidades de investigación señaladas por los diversos grupos de trabajo en esta materia. Así, entre esos puntos destacan los siguientes:

- Sería necesaria más evidencia sobre la capacidad diagnóstica de la OCTA en población tratada y no tratada, analizada separadamente.
- Del mismo modo, sería importante estudiar la capacidad de OCTA para diferenciar las diferentes tipologías de DMAE exudativa.
- El impacto de enfermedades concomitantes con la DMAE exudativa y potencialmente interferentes en la identificación del origen de la neovascularización coroidea mediante OCTA no ha sido suficientemente estudiada.

# Conclusiones

- La evidencia localizada no demuestra la superioridad de la OCTA con respecto a la angiografía fluoresceínica en la identificación de neovascularización coroidea en la DMAE.
- La OCTA tiene limitaciones técnicas importantes que pueden provocar falsos negativos y positivos, como son, los frecuentes artefactos en las imágenes angiográficas y la imposibilidad de identificar fluidos producidos por derrames serosos o hemorrágicos, ni desprendimientos del epitelio pigmentario retiniano.
- La utilización de la OCTA, sin abandonar la angiografía fluoresceínica y la OCT, podría ayudar en el diagnóstico y seguimiento de una gran parte de los pacientes y reducir el número de angiografías fluoresceínicas.
- Se necesita más evidencia para poder determinar la validez del método, diferenciando entre población tratada y no tratada.

# Referencias

1. Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP, Pararajasegaram R, Etya'ale D, Négrel AD, et al. 2002 global update of available data on visual impairment: a compilation of population-based prevalence studies. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004;11(2):67-115.
2. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol.* 2006;124(4):529-35.
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2224-32.
4. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2606-17.
5. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(4):519-26.
6. Zarbin MA. Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):598-614.
7. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina.* 2010;30(9):1333-49.
8. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120(4):844-51.
9. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Guías de Práctica Clínica de la SERV [Internet]. [Galicia]: SERV; 2014 [consultado 7 abril 2020]. URL: [https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia\\_SERV\\_01\\_segundaRevision.pdf](https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_01_segundaRevision.pdf)
10. Olson JH, Erie JC, Bakri SJ. Nutritional supplementation and age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol.* 2011;26(3):131-6.
11. Sánchez González JM. Tomografía de coherencia óptica: técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular. *Gaceta de optometría y óptica oftálmica.* 2015; (500):64-71

12. Witmer MT, Parlitsis G, Patel S, Kiss S. Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis® noncontact ultra-widefield module versus the Optos® Optomap®. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:389-94.
13. Weinhaus RS, Burke JM, Delori FC, Snodderly DM. Comparison of fluorescein angiography with microvascular anatomy of macaque retinas. *Exp Eye Res.* 1995;61(1):1-16.
14. López-Sáez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainza T, Zubeldia JM, et al. Fluorescein- induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5):428-30.
15. Chalam KV, Sambhav K. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):84-92.
16. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:5.
17. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50.
18. Vallejo E, Gómez HF, Martínez LC. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica. *Soc Colomb Oftalmol.* 2018;51(1):63-71.
19. Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser PK. Comparison of Spectral-Domain versus Time-Domain Optical Coherence Tomography in Management of Age-Related Macular Degeneration with Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2009;116(5):947-55.
20. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1435-44.
21. An L, Wang RK. In vivo volumetric imaging of vascular perfusion within human retina and choroids with optical micro-angiography. *Opt Express.* 2008;16(15):11438-52.
22. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude- decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012;20(4):4710-25.
23. Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:6-12.

24. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:1-5.
25. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-Source Optical Coherence Tomography AngioTM (Topcon Corp, Japan): Technology Review. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:13-7.
26. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11.
27. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. The GRADE Working Group.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4):395-400.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M et al; GRADE Working Group. GRADE guidelines: Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302.
30. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [citado el 19 de junio de 2010]. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells GA, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare intervention, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
32. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallet S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-36.
33. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Age-related macular degeneration: diagnosis and management. London: NICE; 2018.
34. Usman M, Iqbal K, Ali MH, Nafees K. Features and Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Cureus.* 2019;11(12):e6485.

35. Nikolopoulou E, Lorusso M, Micelli Ferrari L, Cicinelli MV, Bandello F, Querques G, et al. Optical Coherence Tomography Angiography versus Dye Angiography in Age-Related Macular Degeneration: Sensitivity and Specificity Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6724818.
36. Told R, Sacu S, Hecht A, Baratsits M, Eibenberger K, Kroh ME, et al. Comparison of SD- optical coherence tomography angiography and indocyanine green angiography in type 1 and 2 neovascular age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(6):2393-400.
37. Faridi A, Jia Y, Gao SS, Huang D, Bhavsar K V., Wilson DJ, et al. Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. *Kidney Int Reports.* 2017;1(4):294-303.
38. Ahmed D, Stattin M, Graf A, Forster J, Glittenberg C, Krebs I, et al. Detection of treatment-naive choroidal neovascularization in age-related macular degeneration by swept source optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2019;38(11):2143-9.
39. Gong J, Yu S, Gong Y, Wang F, Sun X. The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol.* 2016;2016:7521478.
40. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: A new diagnostic challenge. *Retina.* 2015;35(11):2219-28.
41. Faes L, Bodmer NS, Locher S, Keane PA, Balaskas K, Bachmann LM, et al. Test performance of optical coherence tomography angiography in detecting retinal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Eye.* 2019;33(8):1327-38.

# Anexos

## Anexo1. Estrategia de búsqueda

### Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to March 10, 2020>

Lanzamiento: 10 de marzo de 2020

Search Strategy:

1. \*macular degeneration/ or wet macular degeneration/
2. macular edema/ not (diabetic or diabetes).hw.
3. retinal hemorrhage/ or choroid hemorrhage/
4. choroidal neovascularization/
5. retinal neovascularization/ not (diabetes or diabetic).hw.
6. ((exudative or wet or neovascular) and amd).tw.
7. ((exudative or wet or neovascular) adj3 ('age related' or degenerat\$ or macula\$)).tw.
8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9. \*Tomography, Optical Coherence/mt
10. \*Computed Tomography Angiography/mt
11. Angiography/mt
12. ("Optical coherence tomography angiography" or OCTA or "OCT Angiography").ti,ab.
13. (OCT-A or SS-OCTA or SD-OCTA).ti,ab.
14. 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15. 8 and 14 (1063)
16. Fluorescein Angiography/
17. ((angiography or photography) adj3 fluoresce\*).ti,ab.
18. Fluorescein/
19. (Fluorescein or FA).ti,ab.
20. indocyanine green/
21. ((indocyanine or Infracyanine) adj3 green).ti,ab.

22. (ICG or IFCG).ti,ab.
23. 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24. 15 and 23
25. (letter or "case report\*" or "historical article\*" or (commentor editorial or in vitro or news)).pt.
26. 24 not 25
27. animals/ not (animals/ and humans/)
28. 26 not 27

## EMBASE

Lanzamiento: 12 de marzo de 2020

- #1. 'macular degeneration'/mj OR 'wet macular degeneration'/de
- #2. 'macular edema'/de NOT (diabetic:ti,ab OR diabetes:ti,ab)
- #3. 'macular edema'/de NOT 'diabetic diabetes':ti,ab
- #4. 'retina hemorrhage'/de OR 'choroid hemorrhage'/de
- #5. 'subretinal neovascularization'/de
- #6. 'retina neovascularization'/de NOT (diabetes:ti,ab OR diabetict:ti,ab)
- #7. (exudative:ti,ab OR wet:ti,ab OR neovascular:ti,ab) AND amd:ti,ab
- #8. ((exudative OR wet OR neovascular) NEAR/3 ('age related' OR degenerat\$ OR macula\$)):ti,ab
- #9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10. 'optical coherence tomography angiography'/exp
- #11. 'computed tomographic angiography'/mj
- #12. 'angiography'/de
- #13. method:ti,ab
- #14. #12 AND #13
- #15. 'optical coherence tomography angiography':ti,ab OR octa:ti,ab OR 'oct angiography':ti,ab
- #16. 'oct a':ti,ab OR 'ss octa':ti,ab OR 'sd octa':ti,ab
- #17. #10 OR #11 OR #14 OR #15 OR #16
- #18. #9 AND #17
- #19. 'fluorescence angiography'/exp
- #20. ((angiography OR photography) NEAR/3 fluoresce\*):ti,ab
- #21. 'fluorescein'/de

- #22. fluorescein\*:ti,ab OR fa:ti,ab
- #23. 'indocyanine green angiography'/exp OR 'angiographyindocyanine green':ti,ab
- #24. 'indocyanine green'/exp
- #25. ((indocyanine OR infracyanine) NEAR/3 green):ti,ab
- #26. icg:ti,ab OR ifcg:ti,ab
- #27. (infracyanine NEAR/3 green):ti,ab
- #28. #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 O  
R #27
- #29. #18 AND #28
- #30. 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it  
OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract  
report' OR 'letter'/exp OR 'letter'
- #31. #29 NOT #30
- #32. 31 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

## Web of Science

Lanzamiento: 17 de marzo 2020

- #1. TS=("macular degeneration" or "wet macular degeneration")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #2. TS(("macular edema" OR "retinal neovascularization") NOT  
(diabetic or diabetes))  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #3. TS=((retinal or choroid) AND hemorrhage)  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #4. TI=("choroidal neovascularization")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #5. TS=((exudative or wet or neovascular) AND AMD)  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #6. TI=((exudative or wet or neovascular) AND ('age related' or  
degeneration or macular))  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #7. #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020

- #8. TS=("Tomography Optical Coherence")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #9. TS=("Computed Tomography Angiography")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #10. TS=("Optical coherence tomography angiography" or OCTA or  
"OCT Angiography")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #11. #10 OR #8  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #12. #11 AND #7  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #13. TS=("Fluorescein Angiography")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #14. TS=((angiography or photography) NEAR/3 fluoresce\*)  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #15. TI=(Fluorescein OR "indocyanine green")  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #16. TI=(indocyanine or Infracyanine NEAR/3 green)  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #17. TS=(ICG OR IFCG)  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #18. #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #19. #18 AND #12  
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020
- #20. #18 AND #12

Refinado por: [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: ( MEETING  
ABSTRACT OR EARLY ACCESS OR LETTER OR EDITORIAL  
MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER )

Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=1900-2020

# COCHRANE LIBRARY

Lanzamiento: 13 de marzo 2020

- #1. [mh "macular degeneration"] or [mh "wet macular degeneration"]
- #2. [mh "macular edema"] NOT(diabetic or diabetes):ti,ab
- #3. [mh "retinal hemorrhage"] or [mh "choroid hemorrhage"]
- #4. [mh "choroidal neovascularization"]
- #5. [mh "retinal neovascularization"] NOT (diabetes or diabetic):ti,ab
- #6. ((exudative or wet or neovascular) AND amd):ti,ab
- #7. ((exudative OR wet OR neovascular) NEAR/3 ('age related' OR degenerat\* OR macula\*)):ti,ab
- #8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9. [mh "Tomography, Optical Coherence"/mt]
- #10. [mh "Computed Tomography Angiography"/mt]
- #11. [mh ^Angiography/mt]
- #12. ("Optical coherence tomography angiography" or OCTA or "OCT Angiography"):ti,ab
- #13. (OCT-A or SS-OCTA or SD-OCTA):ti,ab
- #14. #9 or #10 or #11 or #12 or #13
- #15. #8 AND #14
- #16. [mh "Fluorescein Angiography"]
- #17. ((angiography or photography) NEAR/3 fluoresce\*):ti,ab
- #18. [mh Fluorescein]
- #19. (Fluorescein or FA):ti,ab
- #20. [mh "indocyanine green"]
- #21. ((indocyanine or Infracyanine) NEAR/3 green):ti,ab
- #22. (ICG or IFCG):ti,ab
- #23. (Infracyanine NEAR/3 green):ti,ab
- #24. #16 or #17 or # 18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23
- #25. #15 AND #24

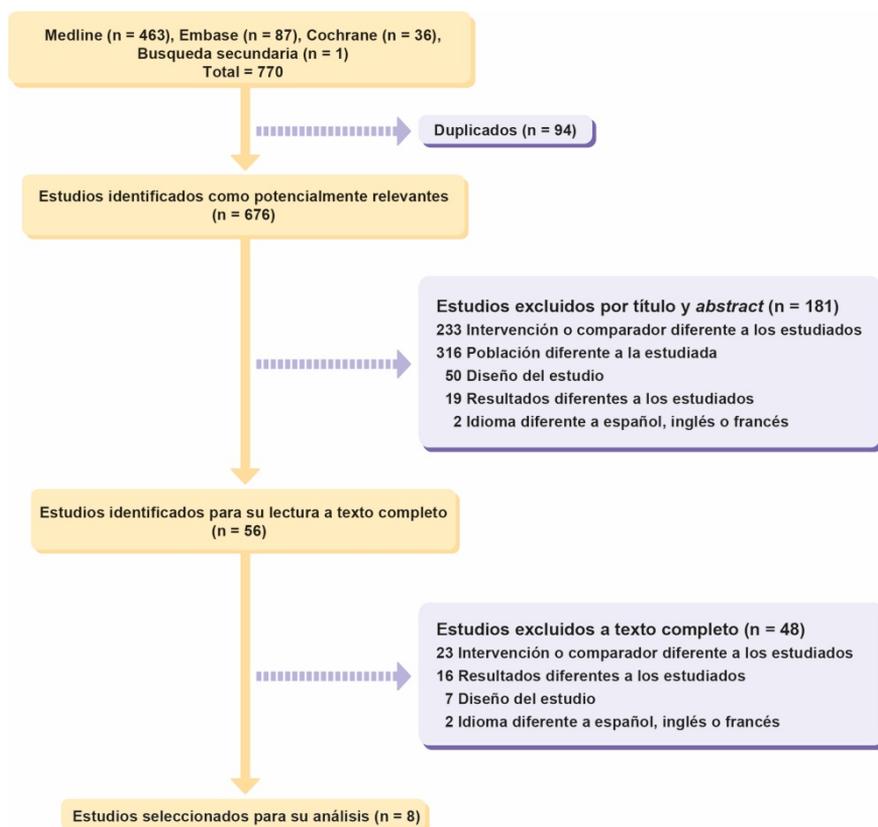
## Center for Reviews and Dissemination

Lanzamiento: 16 de marzo 2020

1. (MeSH DESCRIPTOR macular degeneration EXPLODE ALL TREES)
2. (MeSH DESCRIPTOR wet macular degeneration EXPLODE ALL TREES)
3. (MeSH DESCRIPTOR macular edema EXPLODE ALL TREES)
4. (((diabetic or diabetes)))
5. (#3 NOT #4)
6. (MeSH DESCRIPTOR retinal hemorrhage EXPLODE ALL TREES)
7. (MeSH DESCRIPTOR choroid hemorrhage EXPLODE ALL TREES)
8. (MeSH DESCRIPTOR choroidal neovascularization EXPLODE ALL TREES)
9. (MeSH DESCRIPTOR retinal neovascularization EXPLODE ALL TREES)
10. ((#9 NOT #4))
11. (((exudative or wet or neovascular) AND AMD)))
12. ((exudative or wet or neovascular) NEAR3 ('age related' or degenerat\* or macula\*))
13. #1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #10 OR #11 OR #12
14. MeSH DESCRIPTOR Tomography, Optical Coherence EXPLODE ALL TREES
15. MeSH DESCRIPTOR Computed Tomography Angiography EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER MT
16. MeSH DESCRIPTOR Angiography WITH QUALIFIER MT
17. ("Optical coherence tomography angiography" or OCTA or "OCT Angiography")
18. (OCT-A or SS-OCTA or SD-OCTA)
19. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20. #13 AND #19
21. MeSH DESCRIPTOR Fluorescein Angiography EXPLODE ALL TREES

22. (((angiography or photography) NEAR3 fluoresce\*))
23. MeSH DESCRIPTOR Fluorescein EXPLODE ALL TREES
24. (Fluorescein or FA)
25. MeSH DESCRIPTOR indocyanine green EXPLODE ALL TREES
26. ((indocyanine or Infracyanine) NEAR3 green)
27. (ICG or IFCG)
28. #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
29. #20 AND #28

## Anexo 2. Diagrama de flujo



## Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Motivo de exclusión
<b>Intervención, población o comparador diferente a los estudiados</b>
Ahn SM, Lee SY, Hwang SY, Kim SW, Oh H, Yun C. Retinal vascular flow and choroidal thickness in eyes with age-related macular degeneration with reticular pseudodrusen. <i>BMC Ophthalmology</i> . 2018;18:184-93.
Amoroso F, Miere A, Semoun O, Jung C, Capuano V, Souied EH. Optical coherence tomography angiography reproducibility of lesion size measurements in neovascular age-related macular degeneration. <i>Br J Ophthalmol</i> . 2018;102:821-6.
Arrigo A, Aragona E, Capone L, Pierro L, Romano F, Bandello F, et al. Advanced optical coherence tomography angiography analysis age-related macular degeneration complicated by onset of unilateral choroidal neovascularization. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2018;195:233-42.
Borrelli E, Souied EH, Freund B, Querques G, Miere A, Gal-Or O, et al. Reduced choroicapillaris flow in eyes with type 3 neovascularization and age-related macular degeneration. <i>Retina</i> . 2018;38:1968-76.
Castillo MM, Mowatt G, Lois N, Elders A, Fraser C, Amoaku W, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. <i>Eye</i> . 2014;28:1399-406.
Chen L, Zhang X, Gan Y, Liu B, Zhang Y, Wen F. Retinal pigment epithelium hyperplasia overlying pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration can masquerade as neovascularization on optical coherence tomography angiography. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2018;256:2283-91.
De Carlo TE, Bonini MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Baurnal CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. <i>Ophthalmology</i> . 2015;122:1228-38.
Giocanti-Auregan A, Dubois L, Dourmad P, Cohen SY. Impact of the optical coherence tomography angiography on the non-invasive diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2020;258:537-41.
Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal vascularization in age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121:1435-44.
Lauermann JL, Woetzel AK, Treder M, Alnawaiseh M, Clemens CR, Eter N, et al. Prevalences of segmentation errors and motion artifacts in OCT angiography differ among retinal diseases. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2018;256:1807-16.
Liang MC, de Carlo TE, Baurnal CR, Reichel E, Waheed NK, Duker JS, et al. Correlation of spectral domain optical coherence tomography angiography and clinical activity in neovascular age-related macular degeneration. <i>Retina</i> . 2016;36:2265-73.
Malamos P, Tsolkas G, Kanakis M, Mylonas G, Karatzenis D, Oikonomopoulos N, et al. OCT-angiography for monitoring and managing neovascular age-related macular degeneration. <i>Cur Eye Res</i> . 2017;42:1689-97.
Miere A, Querques G, Semoun O, Amoroso F, Zambrowsky O, Chapron T, et al. Optical coherence tomography angiography changes in early type 3 neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor treatment. <i>Retina</i> . 2017;37:1873-9.
Mowatt G, Hernández R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. National Institute for Health Research. Health Technology Assessment. 2014;18:69.
Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. <i>Retina</i> . 2015;35:2204-11.
Parravano MC, Borrelli E, Sacconi R, Costanzo E, Marchese A, Manca D, et al. A comparison among different automatically slabs to assess neovascular AMD using swept-source OCT-angiography. <i>Trans Vis Sci Tech</i> . 2019;8:8.
Patel R, Wang J, Campbell JP, Kiang L, Lauer A, Flaxel C, et al. Classification of choroidal neovascularization using projection-resolved optical coherence tomographic angiography. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2018;59:4285-91.

### Motivo de exclusión

Pfau M, Möller PT, Künzel SH, von der Emde L, Lindner M, Thiele S, et al. Type 1 choroidal neovascularization is associated with reduced localized progression of atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina*. In press.

Soomro T, Talks J. The use of optical coherence tomography angiography for detecting choroidal neovascularization, compared to standard multimodal imaging. *Eye*. 2018;32:661-72.

Told R, Ginner L, Hecht A, Sacu S, Leitgeb R, Pollreis A, et al. Comparative study between a spectral domain and a high-speed single-beam swept source OCTA system for identifying choroidal neovascularization in AMD. *Scientific Reports*. 2016;6:38132.

Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, et al. Quantitative choriocapillaris evaluation in intermediate age-related macular degeneration by swept-source optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e919-26.

Xu D, Dávila JP, Rahimi M, Rebhun CB, Alibhai AY, Waheed NK, et al. Long-term progression of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2018;187:10-20.

Zhang Q, Chen CL, Chu Z, Zheng F, Miller A, Roisman L, et al. Automated quantification of choroidal neovascularization: a comparison study between spectral domain and swept-source OCT angiograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1506-13.

### Resultados diferentes a los estudiados

Cicinelli MV, Caballeri M, Consorte AC, Rabiolo A, Sacconi R, Bandello F, et al. Swept-source and spectral domain optical coherence tomography angiography versus DYE angiography in the measurement of type I neovascularization. *Retina*. 2020;40:499-506.

Costanzo E, Miere A, Querques G, Capuano V, Jung C, Souied EH. Type I choroidal neovascularization lesion size: indocyanine green angiography versus optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT307-13.

Eandi CM, Ciardella A, Parravano M, Missiroli F, Alovisei C, Veronese C, et al. Indocyanine green angiography and optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:3690-6.

Faes L, Bodmer NS, Locher S, Keane B, Balaskas K, Bachmann LN, et al. Test performance of optical coherence tomography angiography in detecting retinal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Eye*. 2019;33:1327-38.

Farecki ML, Gutfleisch M, Faatz H, Rothaus K, Heimes B, Spital G, et al. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:913-21.

Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, Dansingani KK, Dhrami-Gavazi E, Suzuki M, et al. A comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for the imaging of type 1 neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT314-23.

Lindner M, Fang PP, Steinberg JS, Domdei N, Pfau M, Krohne TU, et al. OCT angiography based detection and quantification of the neovascular network in exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:6342-8.

Miere A, Querques G, Semoun O, Ameen AE, Capuano V, Souied EH. Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. *Retina*. 2015;23:2236-41.

Motulsky EH, Zheng F, Shi Y, Gregori G, Rosenfeld PJ. Anatomical localization of type 1 and type 2 macular neovascularization using swept-source OCT angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49:878-86.

Or C, Heier JS, Boyer D, Brown D, Shah S, Alibhai AY, et al. Vascularized drusen: a cross-sectional study. *Int J Retin Vitre*. 2019;5:36-41.

Serra R, Coscas F, Boulet JF, Cabral D, Lupidi M, Coscas GJ, et al. Predictive activation biomarkers of treatment-naïve asymptomatic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2019;00:1-10.

Told R, Reiter GS, Orsolya A, Mittermüller TJ, Einberberger K, Schlanitz FG, et al. Swept source optical coherence tomography angiography, fluorescein angiography, and indocyanine green angiography comparisons revisited. Using a novel deep-learning assisted approach for imaging registration. *Retina*. 2019;00:1-8.

Wang R, Liang Z, Liu X. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2019;19:162.

### Motivo de exclusión

Yeo JH, Chung H, Kim JT. Swept-source optical coherence tomography angiography according to the type of choroidal neovascularization. *J Clin Med*. 2019;8:1272-86.

Yu S, Lu J, Cao D, Liu R, Liu B, Li T, et al. The role of optical coherence tomography angiography in fundus vascular abnormalities. *BMC Ophthalmology*. 2016;16:107.

Zhao Z, Yang F, Gong Y, Yu S, Liu H, Wang H, et al. The comparison of morphologic characteristics of type 1 and type 2 choroidal neovascularization in eyes with neovascular age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmology*. DOI: 10.1159/000497491.

### Diseño del estudio

Carnevali A, Cicinelli MV, Capuano V, Corvi F, Mazzaferro A, Querques L. Optical coherence tomography angiography: a useful tool for diagnostic of treatment naïve quiescent coroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:189-98.

Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:1-5.

Querques G, Miere A, Souied EH. Optical coherence tomography angiography features of type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol Basel Krager*. 2016;56:57-61.

Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Greg G, Zhang A, Chen CL, et al. Optical coherence tomography angiography of indocyanin green angiographic plaques in asymptomatic intermediate related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123:1309-19.

Tuuminen R. The Finnish national guideline for diagnosis, treatment and follow-up of patients with wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:649-50.

Zhang Q, Zhang A, Lee CS, Lee AY, Rezaei KA, Roisman L, et al. Projection artifact removal improves visualization and quantification of macular neovascularization imaged by optical coherence tomography angiography. *Ophthalmol Retina*. 2017;1:124-36.

Souedan V, Souied EH, Caillaux V, Miere A, Ameen AL, Blanco-Garavito R. Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of coroidal vascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. *Int Ophthalmol*. 2018;38:1051-60.

### Idioma diferente a español, inglés o francés

Lang GE, Enders C, Werner JU. Neue Möglichkeiten in der retinalen diagnostik mittels OCT angiographie. *Klin MonatsblAugenheilkd*. 2016;233:613-21.

Pauleikhoff LJB, Blobner K, Wehrmann K, Feucht N, Lohmann CP, Maier M. Fluoreszein-, Indocyaninegrün- und optische kohärenz-tomographie-angiographie bei patienten mit native exsudativer altersabhängiger makuladegeneration. *Ophtalmologe*. 2018;115:579-84.



