



**Caracterización del material hiperreflectivo subretiniano en pacientes con
degeneración macular relacionada con la edad neovascular tratados con
antiangiogénicos**

Autor

Wuily Carpio Rosso, Said Meneses, Francisco J. Rodríguez

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Fellow en retina y vítreo**

Tutores o director de tesis

Francisco J. Rodríguez

Shirley Rosenstiehl

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2022

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Caracterización del material hiperreflectivo subretiniano en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular tratados con antiangiogénicos

Instituciones participantes: Fundación Oftalmológica Nacional

Tipo de investigación: Estudio descriptivo longitudinal

Investigador principal: Wully Carpio Rosso

Investigadores asociados: Said Meneses

Francisco J. Rodríguez

Asesor clínico o temático: Francisco J. Rodríguez

Asesor metodológico: Shirley Rosenstiehl

1 Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
1.2 <i>Justificación</i>	7
2. MARCO TEÓRICO.....	8
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
4. OBJETIVOS.....	14
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	14
5. METODOLOGÍA.....	14
5.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
5.2 POBLACIÓN.....	15
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
5.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
5.4 TAMAÑO DE MUESTRA.....	15
5.5 VARIABLES.....	16
5.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
5.7 PROCESO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	18
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	18
7. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO.....	20
7.1 CRONOGRAMA.....	20
7.2 PRESUPUESTO.....	20
8. RESULTADOS.....	21
9. DISCUSIÓN.....	23
10. REFERENCIAS.....	26

RESUMEN

Propósito:

Analizar las características morfológicas del material hiperreflectivo subretiniano (MHRS) y resultados visuales a corto plazo en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMREn) tratados con antiangiogénicos en la Fundación Oftalmológica Nacional entre el 2011 y 2017.

Metodología:

Estudio descriptivo longitudinal, en el que se incluyeron 65 pacientes con DMREn no tratada previamente, entre enero del 2011 y diciembre del 2017. Se revisó la tomografía de coherencia óptica (OCT) estructural para determinar las características cuantitativas y cualitativas del MHRS, y la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en LogMAR antes y después del tratamiento.

Resultados:

La mediana de edad fue 76 años (rango 68-84). La mayoría de pacientes fueron mujeres en 56.9%. La lateralidad del ojo más afectado fue el derecho en 50.8%. Aflibercept fue el antiangiogénico más empleado en el 40% de los pacientes.

La mediana de AVMC fue de 0.7 (rango 0.5-1.2) logMAR y 0.7 (rango 0.4-1) logMAR de base y después del tratamiento, respectivamente.

Los parámetros de base con una correlación positiva por análisis bivariado antes y después del tratamiento fueron la AVMC, reflectividad, bordes y extensión del MHRS.

Los parámetros que se asociaron a una mejoría en la AVMC después del tratamiento fueron la presencia de zona elipsoide (ZE) y membrana limitante externa (MLE), la reflectividad, homogeneidad y extensión del MHRS.

Conclusión:

Este estudio proporciona características tomográficas del MHRS asociadas con resultados visuales a corto plazo en ojos con DMREn tratados con antiangiogénicos.

Palabras claves: Degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización, tomografía de coherencia óptica, biomarcadores, material hiperreflectivo subretiniano.

ABSTRACT

Purpose:

To analyze the morphological characteristics of subretinal hyperreflective material (SHRM) and short-term visual outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) treated with anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) at the Fundacion Oftalmologica Nacional between 2011 and 2017.

Methodology:

Descriptive longitudinal study, including 65 patients with previously untreated nAMD, between January 2011 and December 2017. The structural optical coherence tomography (OCT) was reviewed to determine quantitative and qualitative characteristics of SHRM, and best corrected visual acuity (BCVA) in LogMAR before and after treatment.

Results:

The median age was 76 years (range 68-84). The majority of patients were women in 56.9%. The laterality of the most affected eye was the right in 50.8%. Aflibercept was the most widely used antiangiogenic in 40% of the patients.

The median BCVA was 0.7 (range 0.5-1.2) logMAR and 0.7 (range 0.4-1) logMAR at baseline and after treatment, respectively.

The baseline parameters with a positive correlation by bivariate analysis before and after treatment were the BCVA, reflectivity, edges and extension of the SHRM.

The parameters that were associated with an improvement in BCVA after treatment were the presence of the ellipsoid zone (EZ) and external limiting membrane (ELM), reflectivity, homogeneity and extension of the SHRM.

Conclusion:

This study provides tomographic features of the SRHM associated with short-term visual outcomes in eyes with nAMD treated with anti-VEGF.

Keywords: Age-related macular degeneration, neovascularization, optical coherence tomography, biomarkers, subretinal hyperreflective material

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema:

La pérdida de visión en la DMREn se debe en gran parte al proceso de neovascularización (1). La neovascularización coroidea representa la formación de nuevos vasos sanguíneos anormales desde la coroides hacia el espacio subretiniano o sub-epitelio pigmentario de la retina (EPR), lo cual produce exudación y daño en los fotorreceptores, resultando en la pérdida de visión central (2). Según Wong y colaboradores, la NVC puede producir una pérdida severa de la visión en más del 40% de los pacientes en un periodo de 3 años si no son tratados (3).

El exudado que se produce en la membrana neovascular coroidea (MNVC) da lugar al acumulo de material intraretiniano y subretiniano, incluyendo hemorragia, lípidos, pigmento y fibrosis, observado como un material hiperreflectivo subretiniano (MHRS) en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) (3,4). Este MHRS se ha descrito como un biomarcador en la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos y diferentes autores han descrito sus características cualitativas (localización, hiperreflectividad, definición de bordes, relación con la membrana limitante externa y zona elipsoide) y cuantitativas (tamaño) para asociarlas al desenlace visual después del tratamiento (5–7).

El advenimiento del SD-OCT permite una mejor visualización de las estructuras retinianas y la identificación del MHRS relacionado con la actividad de la MNVC, permitiendo definir mejor sus características (8).

La respuesta de las características del MHRS y su relación con la agudeza visual y las capas externas de la retina se han descrito de manera separada y en periodos mayores a 12 meses; en cambio la respuesta rápida y la modificación de las capas externas después de una dosis de carga de 3 inyecciones aún no han sido descritas.

1.2 Justificación

La DMREn es una causa importante de discapacidad visual y es responsable de más del 80% de casos de ceguera legal en pacientes con DMRE (3).

El MHRS es el resultado de la proliferación fibrovascular y reacción inflamatoria de la MNVC en pacientes con DMRE húmeda y se ha descrito como un indicador de actividad (4), por lo que en su tratamiento se usan antiangiogénicos con la finalidad de detener el proceso inflamatorio y revertir la actividad de la MNVC (7,9).

La terapia antiangiogénica produce cambios en las características tomográficas del MHRS, estos cambios han sido estudiados para la monitorización de la actividad y pronóstico de la enfermedad con respecto a la agudeza visual (5–7).

La descripción de las características tomográficas y la modificación del material hiperreflectivo y las capas externas de la retina ante el uso de una dosis de carga de 3 antiangiogénicos nos permitirá evaluar la respuesta rápida y los cambios de las capas externas relacionadas con la agudeza visual.

2. Marco Teórico

Las MNVC son entidades clínicas que se caracterizan por el crecimiento anormal de neovasos desde la coroides hacia el espacio subretiniano e intraretiniano (10–12), las cuales parten desde un defecto en la membrana de Bruch (12). Esta proliferación vascular se encuentra estimulada por diferentes factores angiogénicos, especialmente por el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés) (13,14).

Las MNVC pueden ocurrir de manera idiopática o secundaria a muchas entidades clínicas, como la DMRE, síndrome de histoplasmosis ocular, miopía degenerativa, trauma, estrías angioides y enfermedades inflamatorias de la coroides y retina (11,14).

Debido a la proliferación de neovasos y su localización, sobre todo en el área macular, se manifiesta con disminución severa de la visión y metamorfopsias que incrementan con el tiempo, así también pueden presentar hemorragias y escape del medio de contraste al realizar el examen con angiografía fluoresceínica (10,11).

Degeneración macular relacionada con la edad neovascular

La DMRE es la principal causa de ceguera irreversible en mayores de 50 años (13), se estimó que el número de personas con esta enfermedad sería de 196 millones en el año 2020 y de 288 millones en el 2040, afectando a 39 millones de individuos sólo en Latinoamérica (9). Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de drusas -material de desecho extracelular- las cuales se ubican entre el EPR y la membrana de Bruch y se consideran características distintivas de esta enfermedad (11,13). Estos depósitos pueden intervenir en la regulación bioquímica que produce el EPR hacia la coriocapilaris y dar inicio a la invasión neovascular (13).

Debido a la variedad de sus presentaciones, hacen que se divida en una forma seca, atrófica, no neovascular y una forma húmeda, exudativa y con neovasos (11,13), siendo esta última la menos frecuente (11).

La MNVC son el principal componente en la forma húmeda de la DMRE. Clínicamente estas membranas se observan como parches grisáceos en el fondo de ojo. Pueden estar rodeadas de exudados lipídicos, hemorragias y notarse la presencia de líquido subretiniano, su ubicación habitual esta en el área macular, por lo que los síntomas estarán asociados a disminución de la agudeza visual y metamorfopsias. La progresión de estas membranas se dará, sobre todo, por el estímulo de factores angiogénicos, y de no ser tratadas progresarán a desprendimientos hemorrágicos del EPR, los cuales pueden terminar en cicatrices disciformes fibrosas (11,13).

El diagnóstico se realiza en el examen del fondo de ojo y con exámenes imagenológicos como: la angiografía fluoresceínica, muy útil, ya que nos permite ver el componente exudativo de esta patología y la tomografía óptica coherente con la cual podemos identificar la localización de esta membrana, su espesor y la respuesta al tratamiento (11,13).

Terapia antiangiogénica

La neovascularización representa el proceso de angiogénesis desde la coroides hacia el espacio sub-EPR o subretiniano, comúnmente ello resulta en una pérdida de visión central debido al daño que se produce en los fotorreceptores por la presencia de exudación, dando lugar a fluido subretiniano/sub-EPR, hemorragia y cicatrización fibrótica. El factor de crecimiento endotelial vascular es un mediador de angiogénesis y juega un rol muy importante en la proliferación y migración de células endoteliales, incrementando la permeabilidad vascular. Altos niveles de este factor se encuentran presentes en el desarrollo de las membranas neovasculares (2).

Las opciones de terapia disponibles para el proceso neovascular incluyen laser focal térmico, terapia fotodinámica con verteporfina y terapia antiangiogénica. Sin embargo, los inconvenientes que se presentan con la primera opción es que no se puede tratar una membrana neovascular localizada en la región de la fovea y que no previene la recurrencia de esta. Con respecto a la segunda opción los pacientes requieren con frecuencia múltiples tratamientos y es posible que se produzca daño en las estructuras sanas adyacentes. Finalmente, el mecanismo de acción de los antiangiogénicos es inhibir la acción del VEGF,

reduciendo el acumulo de fluido intraretiniano y subretiniano mediante la reducción de la permeabilidad vascular (2).

Inclusive se ha reportado un estudio en el que el anti-VEGF no solo reduce el riesgo de pérdida de visión, sino que también incrementa la posibilidad de recuperar la misma (15).

Material hiperreflectivo subretiniano

El MHRS es una característica morfológica vista en el OCT como material hiperreflectivo localizado en la retina externa, por encima del EPR. Este material se ha visto principalmente en ojos con membranas neovasculares coroideas no tratados y tratados con terapia antiangiogénica. Se piensa que este hallazgo tomográfico tiene efectos adversos sobre la agudeza visual (6).

En el estudio CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trials) donde se realizó seguimiento a dos años en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad y membrana neovascular coroidea, se dividieron los pacientes en 4 brazos de tratamiento: Bevacizumab, Ranibizumab, y esquemas de tratamiento PRN (Pro re nata o a necesidad) y mensual. 1185 ojos del estudio tras dos años de seguimiento presentaban material hiperreflectivo, el cual estaba presente en 84.5% de los ojos con deterioro importante de la agudeza visual. Se tomó OCT al inicio y cada 4 meses, durante el primer año con OCT de dominio de tiempo y a partir del 2 año OCT de dominio espectral. La presencia o ausencia de material hiperreflectivo se evaluó en todas las imágenes de los participantes del CATT (6).

Entre los 1185 ojos con OCT al inicio del estudio, el material hiperreflectivo se presentó en 908 de los 1185 ojos (76.6%). La prevalencia del material se disminuyó a 670 de 1153 (58,1%) a la semana 4. En los siguientes dos años, el material continuó disminuyendo de forma gradual; al primer año de seguimiento 515 de 1092 (47.2%) tenían material hiperreflectivo y a los dos años 468 de 1024 (45.7%) ojos tenían material hiperreflectivo (6).

El material hiperreflectivo subretiniano posiblemente está compuesto por varios elementos incluidos: fluidos, fibrina, sangre, material cicatricial y neovascularización coroidea, con la composición cambiando en el tiempo. La terapia anti-VEGF disminuye la permeabilidad

endotelial, por ende reduce el escape de fluido vascular, pero es menos efectivo en disminuir el tamaño del complejo neovascular. En este estudio se plantea la hipótesis que el descenso rápido del espesor del material hiperreflectivo se genera por una reducción en el componente de fluido inducido por el anti-VEGF. También plantean que a medida que el tratamiento continua y la cantidad de fluido disminuye, puede aumentar el componente fibrótico, haciendo que la terapia anti-VEGF sea menos efectivo en disminuir el espesor del material (6).

En un subgrupo de ojos, la integridad y la presencia de la zona elipsoide, membrana limitante externa y el material hiperreflectivo se evaluaron en la misma localización, en el centro de la fovea. La zona elipsoide en el centro de la fovea estaba ausente con mayor frecuencia en ojos con material hiperreflectivo subretiniano comparado con ojo sin material hiperreflectivo (81 vs 38%), por lo que la agudeza visual era menor en estos pacientes (6).

Por otro lado una membrana limitante externa intacta en el centro foveal no se relaciono de forma significativa con la presencia o ausencia de material hiperreflectivo subyacente (6).

La asociación entre las características de localización y tamaño del material hiperreflectivo macular subretiniano y agudeza visual fue evaluado en el subgrupo de ojos con OCT-SD obtenidos en la semana 56. La presencia de material hiperreflectivo se asocio a una peor agudeza visual en todas las localizaciones a pesar de su altura o su extensión. La agudeza visual promedio disminuyo de 73.5 letras cuando no existía material hiperreflectivo a 63.9 letras cuando existía material hiperreflectivo estaba en el centro de la fovea (6).

Se encontró una correlación significativa entre la agudeza visual y la altura del material y la agudeza visual y la extensión del material, siendo peor cuando la altura y la extensión eran mayores. La diferencia mayor de AV ocurrio cuando el material estaba localizado en el centro foveal con una extensión que superaba las 1000 mm (6).

Es probable que el material hiperreflectivo macular subretiniano forme una barrera mecánica a los nutrientes e intercambio metabólico entre el EPR y los fotorreceptores y pueda interferir con el ciclo visual normal. Estos procesos, que se exacerban en ojos con material hiperreflectivo grueso, pueden disminuir la función normal de los fotorreceptores generando

deterioro de la agudeza visual. El material hiperreflectivo puede dañar los fotorreceptores que están por encima directamente por un efecto tóxico (6).

En ojos con material hiperreflectivo foveal, la zona elipsoide que esta encima usualmente esta ausente. Estos datos apoyan la noción de que el material hiperreflectivo altera los fotorreceptores y puede llevar a mala visión. Una membrana limitante externa integra puede predecir una recuperación en los fotorreceptores (6).

Estudiar los parámetros anatómicos del material hiperreflectivo como la definición del borde, reflectividad y homogenicidad es de utilidad como un biomarcador. En un estudio realizado por Pokroy y col. se comparó el valor pronóstico del material hiperreflectivo al inicio de la enfermedad con otros biomarcadores de OCT como el fluido subretiniano . Se evaluó el valor pronóstico a un año de varias características del OCT en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, en pacientes nuevos tratados con bevacizumab intravítreo. Se midió: altura máxima del material hiperreflectivo en el inicio (previo al tratamiento) , extension máxima del material hiperreflectivo en el inicio, área de sección trasversal máxima del material hiperreflectivo dentro de 1 mm² central, hiperreflectividad (Alta: similar al EPR, baja (similar a la capa nuclear interna y externa o a la reflectividad de la plexiforme). Los bordes del material se clasificaron como: bien definidos o pobremente definidos. La homogenicidad del material hiperreflectivo fue calificado como homogéneo o no homogéneo. 47 ojos (64.4%) tenían material hiperreflectivo en el centro (5).

El estudio encontró que el material hiperreflectivo estaba presente en 64.4 los ojos no tratados previamente con DMRE neovascular. El estudio fue consistente con el estudio del CATT que demostró que el material hiperreflectivo estaba presente en la mayoría de los ojos con DMRE no tratados previamente (5).

El material hiperefectivo que comprometia los 1 mm² de diámetro centrales, que presentaban bordes definidos, fluido intraretiniano y un grosor mayor de material, predecían un peor desenlace visual tras 12 meses de tratamiento con bevacizumab (5).

Zona elipsoide en OCT

Esta estructura se observa en la tomografía de coherencia óptica como una línea hiperreflectiva rodeada de dos líneas hiporreflectivas de mayor grosor y se encuentra ubicada entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario de la retina (ambas hiperreflectivas), conformando así 3 de las 4 líneas hiperreflectivas que conforman las capas retinales externas. La zona elipsoide representa la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (16). Existen diferentes estudios que han buscado la correlación entre la integridad de la zona elipsoide en el área foveal y la agudeza visual, como el trabajo descrito por Tortorella y col en donde describieron esta relación en pacientes con edema macular uveítico, encontrando que con la disrupción de la zona elipsoide se encontraba una peor agudeza visual (16). Otros estudios como el de Arepalli, describieron esta relación en pacientes con retinitis pigmentosa y encontraron que la agudeza visual estaba directamente correlacionada con la zona elipsoide/segmento externo de fotorreceptores (17).

Su relación con el MHRS fue descrita por Willoughby, quien encontró que la zona elipsoide se encontraba ausente por encima del MHRS y este podría ser un efecto secundario debido a toxicidad directa o al formar una barrera mecánica para el adecuado intercambio de nutrientes entre el EPR y los fotorreceptores (6).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características tomográficas del material hiperreflectivo subretiniano y agudeza visual en pacientes con DMRE neovascular antes y después del tratamiento con antiangiogénicos en la Fundación Oftalmológica Nacional entre el 2011 y 2017?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir las características tomográficas del material hiperreflectivo subretiniano y agudeza visual en pacientes con DMRE neovascular antes y después del tratamiento con antiangiogénicos en la Fundación Oftalmológica Nacional entre el 2011 y 2017.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes con DMRE neovascular antes y después del tratamiento con antiangiogénicos.
2. Describir la agudeza visual de los pacientes con DMRE neovascular antes y después del tratamiento con antiangiogénicos.
3. Describir las características tomográficas cualitativas y cuantitativas del material hiperreflectivo subretiniano en los pacientes con DMRE neovascular antes y después del tratamiento con antiangiogénicos.
4. Describir la integridad de la zona elipsoide y membrana limitante externa en la tomografía de los pacientes con DMRE neovascular antes y después del tratamiento con antiangiogénicos.

5. Metodología

5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo longitudinal. Se revisará la información de las historias clínicas de pacientes de la Fundación Oftalmológica Nacional, que hayan sido inyectados con antiangiogénicos por DMRE neovascular.

La información de las historias clínicas se consignará en Excel v.15.33. Se incluirán variables cualitativas codificadas y cuantitativas, de los hallazgos de agudeza visual y tomográficos antes y después del tratamiento. Los datos personales serán codificados para que no pueda ser identificado el sujeto de estudio.

5.2 Población:

- *Población de referencia:* Pacientes de la Fundación Oftalmológica Nacional.
- *Población objetivo:* Pacientes con DMRE neovascular tratados con antiangiogénicos.
- *Población accesible:* Pacientes con DMRE neovascular tratados con antiangiogénicos entre enero 2011 y diciembre del 2017 en la Fundación Oftalmológica Nacional.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico DMRE neovascular tratados con anti-VEGF entre enero 2011 y diciembre del 2017.
- Pacientes con historia clínica completa, que incluya agudeza visual antes y después de una dosis de carga de 3 inyecciones mensuales.
- Pacientes con tomografía óptica coherente macular de la DMRE neovascular antes y después de una dosis de carga de 3 inyecciones mensuales.

5.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que tengan el antecedente de haber recibido tratamiento antiangiogénico.
- Pacientes que no hayan recibido como mínimo 3 inyecciones, 1 inyección cada mes.
- Pacientes con patología retiniana concomitante como: Membranas epirretinianas, retinopatía diabética, oclusiones vasculares, enfermedades hereditarias, trauma y otras causas de neovascularización.

5.4 Tamaño de muestra:

La población de estudio será seleccionada de los registros de cirugía de la Fundación Oftalmológica Nacional, realizando un filtro en el sistema de acuerdo al tipo de procedimiento quirúrgico. Se hará un muestreo no probabilístico por conveniencia, se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de membrana neovascular secundaria a DMRE tratados con antiangiogénicos entre enero 2011 y diciembre del 2017 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

5.5 Variables

Tabla 1. Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	POSIBLES VALORES
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cuantitativa	Continua	Años	
Género	Identidad sexual	Cualitativa	Nominal		Masculino (1) Femenino (2)
Ojo afectado	Lado del ojo evaluado	Cualitativa	Nominal dicotómica		Ojo derecho (1) Ojo izquierdo (2)
Zona elipsoide	Línea hiperreflectiva localizada encima del EPR en OCT	Cualitativa	Nominal dicotómica		Presente (1) Ausente (2)
Membrana limitante externa	Línea hiperreflectiva discreta localizada encima de la zona elipsoide	Cualitativa	Nominal dicotómica		Presente (1) Ausente (2)
Reflectividad del MHR	Color en escala de grises	Cualitativa	Nominal		Reflectividad alta (similar al EPR) (1), baja (similar a

					las capas plexiformes) (2)
Bordes del MHR	Definición de los límites con el tejido que lo rodea	Cualitativa	Nominal dicotómica		Definido (1), no definido (2)
Extensión del MHR	Tamaño de extensión y altura obtenido en micras	Cuantitativa	Continua	Micras	
Localización del MHR	Ubicación dentro o fuera de 1mm ² de la fovea	Cualitativa	Nominal dicotómica		Central (1), no central (2)
Homogeneidad del MHR	Uniformidad en la coloración de escala de grises	Cualitativa	Nominal dicotómica		Homogéneo (1), no homogéneo (2)
Agudeza visual	Máxima visión corregida cuantificada en consulta	Cuantitativa	Continua	Escala de Snellen	

5.6 Plan de análisis estadístico

Se realizará un análisis univariado con descripción de frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas. Se explorará la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test estadístico de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas continuas

con distribución normal serán descritas como media y desviación estándar; las variables cuantitativas con distribución no normal serán descritas como mediana y rango intercuartílico. El análisis estadístico será realizado con el programa estadístico SPSS v21.

5.7 Proceso de la recolección de la información:

Se filtrará a los pacientes inyectados con antiangiogénicos por DRME neovascular del registro diario de cirugías, la información se recolectará revisando las historias clínicas de aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Se tomarán los datos demográficos, agudeza visual mejor corregida antes y después de las 3 inyecciones de antiangiogénicos de carga, estos datos se guardaran asignando un número consecutivo a cada una de las historias para guardar la confidencialidad de los datos.

Se revisará los exámenes de tomografía de coherencia óptica de cada paciente para registrar las características cualitativas y cuantitativas del material hiperreflectivo antes y después de las inyecciones de antiangiogénicos. Para las características cualitativas se tomará en cuenta las definiciones y posibles valores de acuerdo al apartado de variables, para las características cuantitativas se utilizará el software de medición incluido en el equipo Zeiss Cirrus de dominio espectral para medir la altura y extensión máxima del material hiperreflectivo, poniendo como límites de medición las estructuras y capas normales de la retina.

La valoración de las características cualitativas y cuantitativas se realizará con dos evaluadores (WC y HR), en caso de desacuerdo se consultará con un tercer evaluador (F.R)

Se usará un computador con una tabla de datos de Microsoft Excel v.15.33 para facilitar la recolección.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”.

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría “sin riesgo: El cual se define como estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: Revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Los datos deben ser guardados de manera confidencial, los datos personales serán codificados para que no pueda ser identificado el sujeto de estudio, solo el investigador tendrá acceso a esta información. Los investigadores harán uso de su usuario y contraseña brindada por la Fundación Oftalmológica Nacional para acceder a las historias clínicas y recolectar los datos.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

8. Resultados:

Se revisaron las historias clínicas de 1405 pacientes con diagnóstico CIE 10 (H.353) de degeneración macular relacionada con la edad, que fueron inyectados con antiangiogénicos entre enero del 2011 y diciembre del 2017 en la Fundación Oftalmológica Nacional. Después de filtrar a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se recolectaron 65 pacientes con DMREn no tratados previamente y que contaban con historia clínica completa, AVMC y OCT macular antes y después del tratamiento con 3 dosis de antiangiogénicos.

Las características demográficas de la población total están descritas en la tabla 1. La mediana de edad para el total de pacientes fue de 76 años (rango de 68-84 años), la distribución con respecto al género fue de hombres 43.1% y mujeres 56.9%.

Tabla 1. Características demográficas (n=65)

Variables	%	Mediana	Rango
Edad/años		76	68-84
Género H/M	43.1/56.9		

La lateralidad del ojo afectado fue mayor en el ojo derecho en 50.8% e izquierdo en 49.2%. Los antiangiogénicos empleados fueron: bevacizumab 23.1%, ranibizumab 36.9% y aflibercept en 40.0% (tabla 2).

Tabla 2. (n=65)

Variables	%		
Lateralidad	Ojo derecho 50.8	Ojo izquierdo 49.2	
Antiangiogénicos	Bevacizumab 23.1	Ranibizumab 36.9	Aflibercept 40

La mediana de AVMC fue de 0.7 (rango 0.5-1.2) logMAR y 0.7 (rango 0.4-1) logMAR de base y después del tratamiento, respectivamente.

Las características tomográficas del MHRS antes y después del tratamiento fueron: la ZE y la MLE estuvieron presentes en 41.5% y 47.7% y, 46.2% y 56.9%, respectivamente. Antes y

después del tratamiento la reflectividad del MHRS fue baja en 58.5% y 9.2%, los bordes del MHRS fueron poco definidos en 61.5% y 16.9%, y la homogeneidad del MHRS no fue homogénea en 20% y 10.8%, respectivamente. La mediana de extensión del MHRS antes y después del tratamiento fue de 1377 micras (rango 825-2030 u) y 472 micras (rango 0-1427 U), respectivamente. La localización del MHRS antes y después del tratamiento fue central en 89.2% y 55.4%, respectivamente. El MHRS se resolvió en el 35% de los pacientes después del tratamiento.

Se encontró correlación positiva por análisis bivariado, antes y después del tratamiento: Una mejor AVMC antes del tratamiento se correlacionó con una mejor AVMC después del tratamiento ($p=0,001$), el MHRS con reflectividad baja y bordes no definidos de base se correlacionó con su mejoría/resolución después del tratamiento ($p=0,017$ y $p=0,037$, respectivamente) y una menor extensión del MHRS se correlacionó de manera positiva antes y después del tratamiento ($p=0,001$) (tabla 3).

Tabla 3. Correlación de variables antes y después del tratamiento

Variables	Correlación de Pearson (R)	Significancia (p)
AVMC	0,83	0,001
ZE		0,54
MLE		0,10
Reflectividad		0,017
Bordes		0,037
Homogeneidad		0,75
Localización		1,0
Extensión	0,70	0,001

Los parámetros que se asociaron a una mejoría en la AVMC después del tratamiento fueron la presencia de la ZE ($p=0,017$), presencia de MLE ($p=0,002$) y las características del material hiperreflectivo subretiniano: Baja reflectividad ($p=0,048$), MHRS no homogéneo ($p=0,048$) y una menor extensión del MHRS ($p=0,043$). Se definió como mejoría de la AVMC sí el paciente mejoraba 1 o más líneas de visión después de la intervención.

9. Discusión:

El MHRS es una característica morfológica valorada en la tomografía de coherencia óptica de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular, la cual se define como una imagen hiperreflectiva localizada entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina, y se considera un biomarcador de esta enfermedad (5,6). La composición del MHRS no está bien establecida, se cree que está compuesto por muchos elementos como: sangre, fibrina, componentes inflamatorios y neovasculares, entre otros, y su composición cambia con el tiempo. La terapia antiangiogénica disminuye la permeabilidad vascular endotelial, por lo que reduce el escape de fluido al espacio subretiniano y tiene efecto sobre el MHRS (6,18).

Se han descrito diferentes características cualitativas y cuantitativas del MHRS como la reflectividad, bordes, homogeneidad, localización, extensión, altura, persistencia de la zona elipsoide (ZE) y membrana limitante externa (MLE), y se han asociado a la agudeza visual en estudios a largo plazo (5–7). Sin embargo, se ha descrito que las lesiones que no responden al tratamiento pueden progresar a fibrosis tan temprano como en 3 meses (19), por lo que valorar sus cambios a corto plazo es de importancia.

En este estudio, reportamos los resultados a corto plazo del MHRS y la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en pacientes con DMRE neovascular tratados con 3 dosis de antiangiogénicos en un centro de referencia en Bogotá-Colombia.

La mediana de edad en nuestra población fue de 76 años (rango de 68-84 años), resultados similares los encontrados en otros estudios y acordes a la patología de base (5), la distribución del género y la lateralidad del ojo afectado fue similar entre las variables dicotómicas y estas no son relevantes para nuestro estudio. En nuestro estudio se emplearon 3 diferentes antiangiogénicos, siendo el aflibercept el más empleado (40.0%), en estudios similares solo encontramos el uso de uno o dos antiangiogénicos, como en el estudio de Pokroy con bevacizumab (5), Willoughby con bevacizumab y ranibizumab (6) y Casalino con ranibizumab y aflibercept (7,20).

Se ha descrito que la persistencia del MHRS (5,7) y su presencia en cualquier localización, sobre todo si es central, se correlaciona con una peor agudeza visual a los 12 meses (5,6) y

que la recuperación de la MLE se correlaciona con un mejor resultado AVMC final (7). En nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre la AVMC de base y después del tratamiento, adicionalmente, los parámetros tomográficos que se asociaron a una mejoría en la AVMC final fueron la presencia de ZE, MLE y las características de baja reflectividad, no homogeneidad y una menor extensión en micras del MHRS.

Willoughby y Kumar reportaron que la ZE suprayacente al MHRS persistente se encontraba ausente (6,21). En la publicación del primero estuvo ausente en el 81% de los casos; también se reportó que la MLE intacta podría predecir una potencial recuperación de los fotorreceptores (6) y su disrupción se considera un predictor negativo de la AVMC a 12 meses (7). Estos hallazgos son similares en los resultados a corto plazo según lo reportado en nuestros hallazgos.

La reflectividad alta del MHRS se ha descrito como un parámetro de pobre pronóstico visual y esta asociado a una peor AMVC final (5,21). Según Charafeddin, después del tratamiento con antiangiogénicos, el MHRS aumenta en reflectividad y esto se acompaña con la reducción en volumen y tamaño del MHRS (8). Nosotros encontramos que la reflectividad baja tuvo una correlación positiva con su resolución después del tratamiento.

En nuestro estudio no encontramos relación entre el estado de los bordes y la AVMC final, pero los bordes no definidos del MHRS tuvieron una correlación positiva con su resolución después del tratamiento. Pokroy describió que los bordes bien definidos del MHRS predecían el resultado visual final a 12 meses mejor que la presencia de fluido intraretiniano (5). El MHRS no definido se convierte a definido con el tratamiento, debido a que se resuelve el fluido dejando componentes sólidos como el complejo neovascular y fibrosis (7,20). Ores y col, consideran al MHRS no definido como criterio cualitativo de retratamiento (18).

Pokroy también describió que los cambios en la homogeneidad no son significativos en la AVMC final después del tratamiento (5); sin embargo, nosotros encontramos que un MHRS no homogéneo estuvo asociado a una mejoría en la AVMC final, esto nos hace pensar que el MHRS no homogéneo contiene diferentes componentes entre elementos sólidos y fluido, este último sería el más propenso a modificarse después del tratamiento.

La extensión del MHRS se considera una característica importante. Se ha descrito que ha mayor extensión y altura se obtienen peores agudezas visuales (5,6,21), siendo la extensión el parámetro más importante debido a que el paciente no podrá tener una fijación excéntrica (6). Se cree que el MHRS forma una barrera mecánica en el intercambio de metabolitos y nutrientes entre el EPR y los fotorreceptores, interfiriendo con el ciclo visual normal (6). En nuestro estudio encontramos que la extensión del MHRS se correlacionó de manera positiva antes y después del tratamiento, y una menor extensión del MHRS se asoció a una mejoría de la AVMC final. Resultados similares fueron publicados por Charaffedin (8).

Nuestro estudio tiene limitaciones que deben ser consideradas al discutir nuestros resultados. Primero, este fue un análisis retrospectivo que puede ser susceptible a sesgos de selección y verificación. Segundo, los sujetos no fueron seguidos en un intervalo regular, sin embargo, se recolectó la información requerida antes y después del tratamiento. Tercero, las características tomográficas fueron tomadas de un equipo de dominio espectral, el cual por las fechas de estudio, no contaba con tecnología de angiotomografía, la cual nos hubiera brindado información adicional de importancia.

En conclusión, este estudio longitudinal descriptivo provee biomarcadores de OCT asociados a resultados de AVMC a corto plazo en ojos con DMRE neovascular tratados con antiangiogénicos. Nuestros hallazgos pueden ser empleados como biomarcadores predictores de la respuesta y mejoría de agudeza visual en pacientes con MHR de baja reflectividad, no homogeneidad, menor extensión y que conserven las capas externas ZE y MLE.

10. Referencias

1. Jonas JB, Gemmy C, Panda-Jonas S. Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2017;6:493–7.
2. T Eng K, Kertes PJ. Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):451–66.
3. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116–26.
4. Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB. Subretinal hyperreflective exudation associated with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(7):1281–8.
5. Pokroy R, Mimouni M, Barayev E, Segev F, Geffen N, Nemet A, et al. Prognostic value of subretinal hyperreflective material in neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. *Retina*. 2017;0(0):1–7.
6. Willoughby AS, Ying GS, Toth CA, Maguire MG, Burns RE, Grunwald JE, et al. Subretinal Hyperreflective Material in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2015;1–8.
7. Casalino G, Bandello F, Chakravarthy U. Changes in neovascular lesion hyperreflectivity after anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: An integrated multimodal imaging analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):288–98.
8. Charafeddin W, Nittala MG, Oregon A, Sadda SR. Relationship Between Subretinal Hyperreflective Material Reflectivity and Volume in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2015;46(5):523–30.

9. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e106–16.
10. Giani A, Esmaili DD, Luiselli C, Cigada M, Salvetti P, Miller JW, et al. Displayed reflectivity of choroidal neovascular membranes by optical coherence tomography correlates with presence of leakage by fluorescein angiography. *Retina*. 2011;31(5):942–8.
11. Bhatt N, Diamond J, Jalali S, Das T. Choroidal Neovascular Membrane. *Indian J Ophthalmol*. 1998;46:67–80.
12. Michalewski J, Nawrocki J, Trebinska M, Michalewska Z. Spectral-domain optical coherence tomography features preceding new-onset neovascular membrane formation. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(4):339–44.
13. Eagle RC. *Eye Pathology*. Philadelphia USA: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 145–148 p.
14. Charles S. Choroidal Neovascular Membranes [Internet]. 2017. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1226568-overview#a6>
15. Bressler NM, Doan Q V, Varma R, Lee PP, Suñer IJ, Dolan C, et al. Estimated Cases of Legal Blindness and Visual Impairment Avoided Using Ranibizumab for Choroidal Neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):709–17.
16. Tortorella P, D'Ambrosio E, Iannetti L, De Marco F, La Cava M. Correlation between visual acuity, inner segment/outer segment junction, and cone outer segment tips line integrity in uveitic macular edema. *Biomed Res Int*. 2015;1–5.
17. Arepalli S, Traboulsi EI, Ehlers JP. Ellipsoid Zone Mapping and Outer Retinal Assessment in Stargardt Disease. *Retina*. 2017;1–5.
18. Ores R, Puche N, Querques G, Blanco-Garavito R, Merle B, Coscas G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular

degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(2):354–61.

19. Roberts PK, Zotter S, Montuoro A, Pircher M, Baumann B, Ritter M, et al. Identification and quantification of the angiofibrotic switch in neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(1):304–11.
20. Casalino G, Stevenson MR, Bandello F, Chakravarthy U. Tomographic Biomarkers Predicting Progression to Fibrosis in Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Multimodal Imaging Study. *Ophthalmol Retin*. 2017;2(5):451–61.
21. Kumar JB, Stinnett S, Han JIL, Jaffe GJ. Correlation of Subretinal Hyperreflective Material Morphology and Visual Acuity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2019;(00):1–12.