



Universidad Galileo Guatemala  
Instituto Panamericano Contra la Ceguera  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Sub-Especialidad Retina, Vítreo y Mácula

**BIOMARCADORES DE OCT MACULAR EN DEGENERACIÓN  
MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EN EL INSTITUTO  
PANAMERICANO CONTRA LA CEGUERA**

Autor: Dra. Natalia Baldivieso Hurtado  
Asesor: Dr. Mario Augusto Gutiérrez Paz

## **AGRADECIMIENTOS**

En este largo camino quiero dar un especial agradecimiento a mi maestro y tutor el Dr. Mario Gutiérrez Paz, por su apoyo, paciencia, y por siempre alentarme a los nuevos desafíos, así como su constante enseñanza en toda mi formación como Sub-Especialista en Retina y Vítreo. Además tutor como investigador clínico en el presente estudio.

A mis Residentes Fátima, Itzel, Homero y David por su constante apoyo y motivación incondicional a lo largo de este recorrido.

## RESUMEN

**Propósito:** Establecer una data mediante tomografía computarizada macular de los principales biomarcadores en la degeneración macular asociada a la edad para su incorporación a medios de inteligencia artificial.

**Lugar:** Instituto Panamericano contra la Ceguera, Ciudad de Guatemala, Guatemala.

**Diseño:** Estudio retrospectivo, observacional.

**Material y Métodos:** Recolección de datos de Enero 2024 a Septiembre 2024. Se admitieron pacientes con diagnóstico de Degeneración macular asociada a la edad neovascular, con al menos un estudio tomográfico, con o sin tratamiento previo.

**Resultados:** Los biomarcadores más frecuentemente encontrados fue material hiperreflectivo (n=29); integridad de la elipsoides (n=28), fluido intraretinal (n=21); focos hiperreflectivos (n=20), DEP fibrovascular (n=18), fluido subretinal (n=16); signo de la doble línea (n=9); y drusas (n=8).

**Discusión:** Los biomarcadores de actividad de la enfermedad así como de progresión coinciden con otros autores Eleodora et al, Tina Ristau y el Fluid study; tales como material hiperreflectivo, fluido intraretiniano y fluido subretiniano influyen en el pronóstico visual del paciente por lo que su presencia debe indicar una intervención de la enfermedad.

**Conclusión:** Los biomarcadores son herramientas útiles para el cribado, seguimiento y respuesta al tratamiento de la enfermedad pueden usarse como valor pronóstico y así ajustar el esquema de seguimiento y tratamiento por medio de la inteligencia artificial.

Palabras clave: degeneración macular asociada a la edad (DMAE), biomarcadores.

## INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la mayor causa de pérdida visual central irreversible en los individuos mayores a 50 años en países desarrollados; tiene una tasa de progresión de DMAE seca a DMAE neovascular de 27% a 5 años, el cual incrementa su cifra cada año. Las complicaciones asociadas con la DMAE tales como cicatrización, actividad de la enfermedad y atrofia del tejido macular son factores importantes que contribuyen a la pérdida continua de visión correspondientes a la historia natural de la enfermedad. Desde la introducción de la tomografía de coherencia óptica (SD-OCT), es posible una mejor diferenciación de los componentes de la lesión neovascular, así como la identificación de biomarcadores morfológicos, los cuales son claves para la determinar la conducta a seguir. La terapia con el factor de crecimiento endotelial vascular (Anti-VEGF) es actualmente el tratamiento de elección para la DMAE neovascular. <sup>1, 2</sup>

Los biomarcadores son herramientas utilizadas como parámetro biológico cuantificable que se mide y evalúa como indicador de respuestas biológicas normales, patogénicas o farmacológicas a una intervención terapéutica, según la definición de los Institutos Nacionales de Salud de múltiples enfermedades. El advenimiento de los biomarcadores para la DMAE se centra en la identificación de los factores de riesgo de la enfermedad, tanto en el desarrollo de ensayos para el cribado y el diagnóstico, así como en el uso de esta información para su aplicación pronóstica y para guiar la toma de decisiones terapéuticas. <sup>3, 4, 5</sup>

El objetivo del presente estudio es analizar, describir y documentar los biomarcadores de imágenes mediante la (SD-OCT) de la DMAE neovascular con la finalidad de crear una base de datos junto a un software para la utilización de la inteligencia artificial como medio de cribado, seguimiento y evaluación terapéutica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional en el Instituto Panamericano contra la Ceguera, Ciudad de Guatemala. El objetivo principal del estudio fue establecer una base de datos mediante tomografía computarizada macular de los principales biomarcadores en la degeneración macular asociada a la edad neovascular.

Criterios de inclusión: pacientes con edad mayor a 50 años con diagnóstico de DMAE neovascular con al menos un estudio tomográfico, con o sin tratamiento previo.

Criterios de exclusión: pacientes con otras patologías oculares que puedan causar hallazgos tomográficos adicionales a la patología por DMAE.

Se evaluaron los siguientes biomarcadores vistos en la DMAE neovascular. Tabla 2.

| <b>Biomarcadores en DMAE neovascular</b>                                      |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Drusas Largas                                                                 | Biomarcador Progresión                     |
| DEP Fibrovascular                                                             | Biomarcador Actividad                      |
| Material hiperreflectivo                                                      | Biomarcador Actividad / Pronóstico Visual  |
| Fluido (intraretiniano, subretiniano y sub epitelio pigmentario de la retina) | Biomarcador Actividad                      |
| Tubulaciones externas                                                         | Biomarcador Cronicidad / Pronóstico Visual |
| Focos hiperreflectivos                                                        | Biomarcador Cronicidad                     |
| Signo de la doble línea                                                       | Biomarcador Cronicidad                     |
| Integridad de la Elipsoides                                                   | Biomarcador Pronóstico Visual              |

Tabla 2. DMAE: degeneración macular asociada a la edad. DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Mediante tomografía óptica computarizada macular de dominio espectral (SD-OCT) se estableció una data de los principales biomarcadores encontrados en la DMAE neovascular para su registro y utilización como registro de base de datos para su uso en software por inteligencia artificial, mediante la Universidad Galileo.

Las variables fueron presentadas en números y porcentajes (%). Todos los datos fueron introducidos en MS EXCEL.

## **BIOMARCADORES**

### **DRUSAS**

Son depósitos de lípidos y proteínas en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) que varían de tamaño; según su clasificación se dividen en drusas pequeñas < 63  $\mu\text{m}$ ; intermedias de 63 – 124  $\mu\text{m}$  y largas > 124  $\mu\text{m}$ . Las drusas largas son el signo asociado a estadios avanzados de DMAE; siendo un volumen basal de drusas superior a 0.03  $\text{mm}^2$  un factor predictivo significativo para el desarrollo de una enfermedad avanzada, con un riesgo 4 veces mayor en 1 – 2 años. Así mismo el aumento del volumen de drusas también se ha relacionado con el desarrollo de neovascularización coroidea (NVC). Figura 1A. <sup>4, 6, 7, 8</sup>

1. Depósito Laminar Basal (BlamD): Depósito de membrana basal en el interior de la lámina basal del EPR, formado por lamininas, bronectina, colágeno tipo VI; además contiene matriz extracelular 1 (EFEMP1) que contiene el factor de crecimiento epidérmico, la metaloproteinasa de matriz 7 (MMP7), el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 3 (TIMP3), factores del complemento y glicoproteínas. <sup>9</sup>
2. Pseudodrusas: También conocidas como depósitos drusenoides subretinianos, se diferencian de las drusas convencionales por su

ubicación por encima del EPR. Se consideran un factor de riesgo de progresión en el ojo contralateral de las personas con DMAE tardía. <sup>4</sup>

3. Drusas Cuticulares: Son un subtipo de drusas, de lesiones entre 50 – 75 um de diámetro, que pueden aparecer a una edad relativamente temprana. <sup>4</sup>

### **DESPRENDIMIENTO DEL EPITELIO PIGMENTARIO (DEP)**

Son causados por la elevación y separación de la monocapa del EPR y su membrana basal de la capa colágena interna de la membrana de Bruch debido a material fibrovascular. Son vascularizados que corresponden a neovascularización coroidea; están localizados por debajo del EPR asociados a signos de proliferación e infiltración fibrovascular hacia el espacio subretiniano. <sup>7</sup> Figura 2B.

### **MATERIAL HIPERREFLECTIVO**

Es una región de reflectividad aumentada en OCT que puede ocultar las características anatómicas normales de la retina. La fibrosis se considera una respuesta excesiva de la cicatrización de heridas al daño tisular. Este proceso se caracteriza por la proliferación y/o infiltración de varios tipos de células: epitelio pigmentario de la retina, células gliales, fibroblastos, células similares a miofibroblastos y macrófagos, que interactúan con citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento y dan lugar a una remodelación sustancial de la matriz extracelular (MEC).

Puede clasificarse por su aspecto morfológico y su localización. El material hiperreflectivo con alta reflectividad cuyos límites están claramente delineados de los componentes neurales circundantes de la retina se clasifica como bien definida; y el material hiperreflectivo de baja reflectividad con bordes no definidos en donde no se distingue los componentes neurales de la retina se clasifica como indefinida. Según su localización pueden estar en el espacio subretiniano, sub – EPR e intraretiniano. <sup>2, 10</sup> Figura 2C.

## **FLUIDO**

Existen 3 compartimientos donde puede acumularse fluido. Figura 2D.

- 1.1 Fluido Intraretinal: Acumulación de líquido dentro de las capas internas de la retina.
- 1.2 Fluido Sub – EPR: Puede formar parte del DEP fibrovascular.
- 1.3 Fluido Subretinal: Se localiza por arriba del EPR y por debajo de los fotorreceptores.

Se ha demostrado que el fluido es un marcador de actividad en la enfermedad. Estudios han demostrado que pueden tolerarse pequeñas cantidades (definidas por el estudio FLUID como inferiores a 200  $\mu$ m) residual estable sin afectar a la agudeza visual. <sup>11</sup>

## **TUBULACIONES EXTERNAS**

Se pueden definir como un reacomodamiento de la capa de fotorreceptores en respuesta a la injuria y su presencia se asocia a mal pronóstico visual debido a daño irreversible a los fotorreceptores. Se observan como estructuras hiperreflectivas ovaladas con un lumen hiporreflectivo, generalmente en la capa nuclear externa. Su localización es frecuente en cicatrices fibrosas, sitios donde hubo previamente fluido subretinal o adyacentes a las áreas de atrofia. <sup>1, 7</sup> Figura 2E.

## **FOCOS HIPERREFLECTIVOS**

Son lesiones puntiformes hiperreflectivas detectables mediante OCT que pueden estar presentes tanto en la capa interna como en la externa de la retina, que se especula corresponden a la activación y la migración del epitelio pigmentario y son un factor predisponente para el desarrollo de la atrofia geográfica. Sin embargo no son específicas de DMAE, sino que pueden ser vistas en múltiples patologías tales como retinopatía diabética y la oclusión venosa de la retina. <sup>1, 3, 12, 13</sup> Figura 2F.

### **SIGNO DE DOBLE LINEA**

Se caracteriza por la elevación y separación superficial e irregular del EPR con respecto a la membrana de Bruch, correspondiendo a una fina banda reflectante debajo de un EPR sobre elevado; visualizado por OCT. <sup>5, 13</sup> Figura 2G

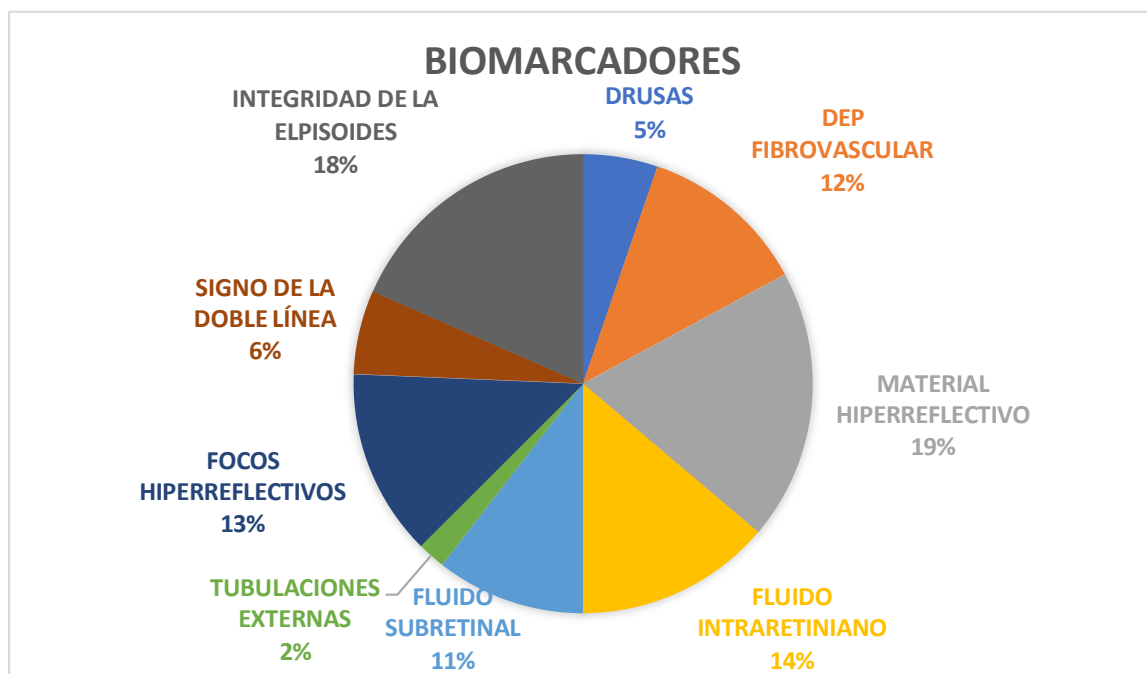
### **INTEGRIDAD DE LA ELIPSOIDES**

Se define como la integridad entre la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores, el cual es denso en mitocondrias y, por tanto, fundamental para la salud y la función de los fotorreceptores. La disminución de la intensidad de la reflectividad de la zona elipsoide puede indicar daño fotorreceptor precoz. <sup>4, 8</sup> Figura 2H.

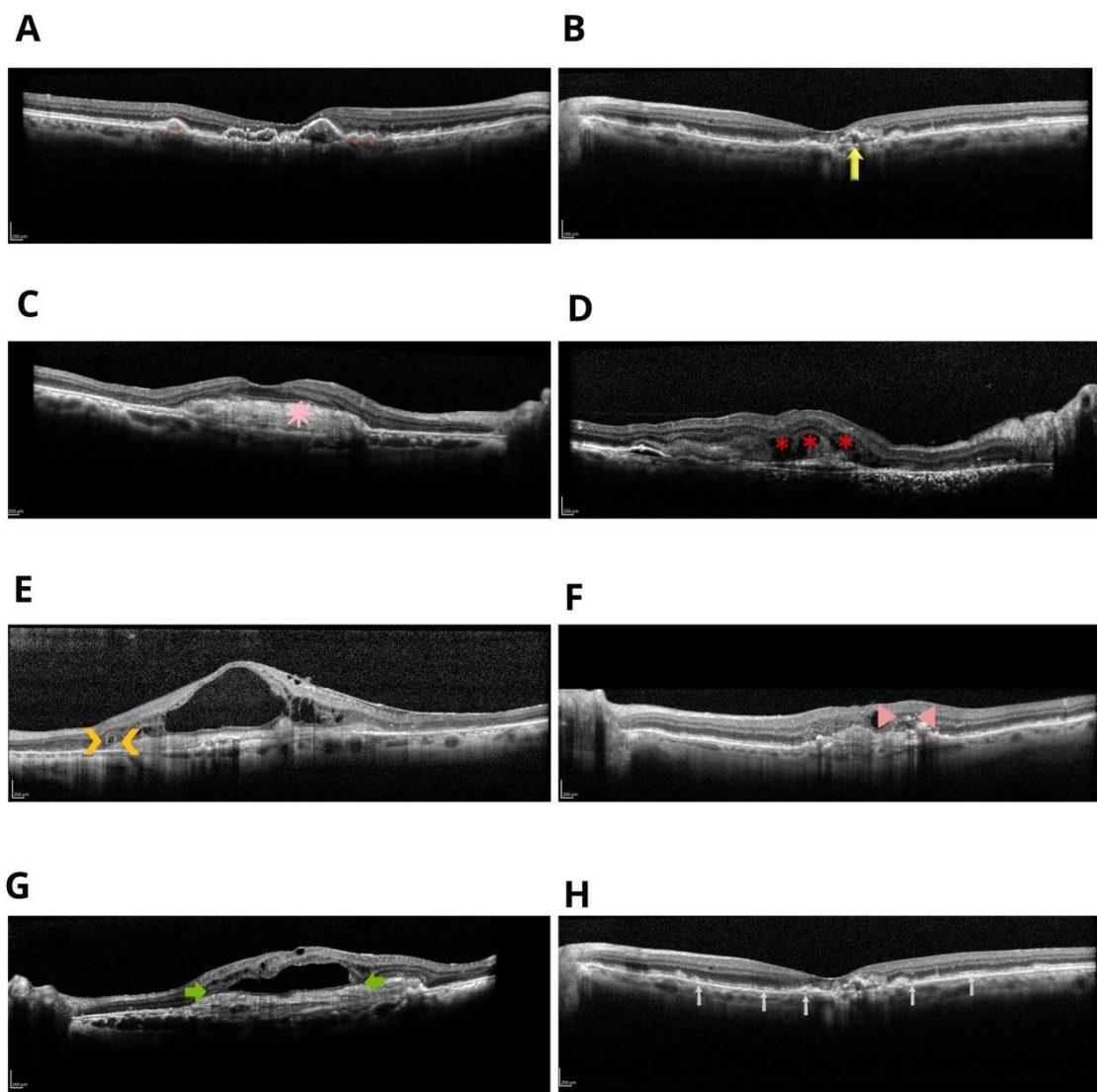
### **RESULTADOS**

Se registraron 49 ojos de 39 pacientes con diagnóstico de DMAE neovascular los cuales se realizaron SD-OCT macular, de Enero del 2024 a Septiembre del 2024; fueron incluidos en el estudio.

Los biomarcadores más frecuentemente encontrados fue material hiperreflectivo (n=29); integridad de la elipsoides (n=28), fluido intraretinal (n=21); focos hiperreflectivos (n=20), DEP fibrovascular (n=18), fluido subretinal (n=16); signo de la doble línea (n=9), drusas (n=8) y tubulaciones externas (n=3). Figura 1 y 2.



**Figura 1.** Biomarcadores.



**Figura 2.** A. Drusas largas (asterisco naranja). B. DEP Fibrovascular (flecha naranja). C. Material Hiperreflectivo (asterisco rosado). D. Fluido Intrarretiniano (asterisco rojo). E. Tubulaciones Externas. (Flecha rosada) F. Focos Hiperreflectivos. G. Signo de Doble Línea. (Flecha verde) H. Integridad de la Zona Elipsoides. (Flecha blanca)

## **MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO**

En la actualidad el tratamiento de primera línea para la forma neovascular de la DMAE es la inyección intravítrea de fármacos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti - VEGF).

El OCT se utiliza tanto en la evaluación inicial, seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento de los pacientes con DMAE neovascular. Se ha observado que varios biomarcadores basados en la OCT, están asociados con la actividad de la enfermedad tales como fluido intrarretiniano o subretinal, DEP fibrovascular y material hiperreflectivo; pronóstico visual relacionado con la integridad de la zona elipsoides, material hiperreflectivo, DEP fibrovascular y cantidad de fluido intraretinal; y cronicidad de la enfermedad tales como tubulaciones externas y focos hiperreflectivos.<sup>14</sup>

Se ha encontrado que la presencia de más de un biomarcador en la evaluación inicial, impacta negativamente en los resultados visuales posterior al tratamiento; tales asociaciones se han visto con material hiperreflectivo asociado a líquido intraretinal así como DEP fibrovascular con un diámetro mayor a 250 um ya que tiene riesgo de fractura del EPR post terapia anti angiogénica.<sup>14, 15</sup>

## **ROL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)**

Software estandarizado, que imita funciones cognitivas mediante el procesamiento y reconocimiento de patrones sometidos a una red amplia de base de datos; la cual tiene como propósito la detección y cuantificación automatizada de biomarcadores ya establecidos para diferentes patologías de manera rápida y con fácil acceso.

Los modelos de IA están mejorando rápidamente, y se espera con el tiempo proporcionen un mejor método de cribado, seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica de manera rápida y eficaz.

Sin embargo mientras no se obtenga la aprobación de las autoridades reguladoras para su uso fuera de un entorno de investigación, el uso eficaz de la IA en ensayos clínicos y en oftalmología en general seguirá siendo un reto. <sup>4</sup>

## **DISCUSIÓN**

En el presente estudio se encontró una asociación de drusas largas con el desarrollo de DEP fibrovascular así como de MNVC, Eleonora et al, describe que es controversial utilizar este biomarcador como progresión de la enfermedad ya que las drusas aumentan o disminuyen según su ciclo vital. Por lo que su uso debe ser asociado a otros biomarcadores. <sup>4</sup>

Mohammed Ashraf et al, menciona que los pacientes con PED basal son más propensos a desarrollar recurrencias y actividad de la enfermedad al pasar de un régimen mensual a uno flexible; por lo que deben tener un seguimiento más de cerca. <sup>1</sup>

Tina Ristau et al, reporta una correlación positiva significativa con la agudeza visual y presencia de material hiperreflectivo, los cuales asocian mal pronóstico visual. Russell Pokroy evidencia que una alta reflectividad con bordes bien definidos asociados a focos hiperreflectivos son indicadores de pobres resultados visuales a pesar de tratamiento. <sup>16, 17</sup>

Tina Ristau et al, registra que el fluido intrarretiniano está fuertemente asociado con actividad de la enfermedad y su presencia asocia una disminución de agudeza visual sin tratamiento. Laurent Kodjikian, recomienda que el fluido intraretiniano así como el fluido subretiniano está justificado una tolerancia de cero para los criterios de OCT; sin embargo también un fluido intraretiniano de larga evolución, persistente puede indicar daño retiniano irreversible por lo que no debe continuar con tratamiento antiangiogénico. El Fluid study evidencia que cantidades pequeñas de fluido

subretiniano residual menor a 200 um puede ser tolerado sin impactar negativamente en la agudeza visual; así mismo este difiere con el fluido intraretiniano. <sup>11, 16, 18</sup>

Úrsula Schmidt et al, comenta que las tubulaciones externas están compuestos por membrana limitante externa del fotorreceptor así como mitocondrias, por lo que su presencia anuncia daño avanzado a los fotorreceptores. Su prevalencia se ha descrito 17% anual; en el presente estudio se describió una prevalencia del 2%. <sup>7</sup>

Úrsula Schmidt et al, reporta que los focos hiperreflectivos se han asociado con riesgo de progresión de la enfermedad ya que se ha encontrado una disociación de las células del EPR de su monocapa; estos hallazgos se han relacionado con signos tempranos de MNVC y su presencia predice pobres resultados visuales. <sup>7</sup>

Eleonora et al, describe que la presencia del signo de la doble línea se observó que tenía un valor predictivo positivo del 25% y un valor predictivo negativo del 100% para la MNVC. <sup>4</sup>

La integridad de la elipsoides la cual representa la unión de los segmentos internos y externos del fotorreceptor, ha sido estudiada en diversos estudios Eleodora et al, Yoon Hyung Kwon; como biomarcador de pronóstico visual. La pérdida de este biomarcador representa un daño al fotorreceptor irreversible. La reflectividad de la EZ no puede ser medida directamente por OCT, por lo que su identificación es limitado en entornos clínicos; la inteligencia artificial podría ayudar en este análisis. <sup>4, 19</sup>

## **CONCLUSIONES**

La identificación de los biomarcadores de imagen es una herramienta útil en predecir la respuesta al tratamiento así como la monitorización de la actividad

de la enfermedad en los pacientes con DMAE neovascular. Estos biomarcadores en conjunto con la agudeza visual inicial del paciente, pueden usarse como valor pronóstico y así ajustar el esquema de seguimiento y tratamiento por medio de la inteligencia artificial.<sup>15, 20</sup>

El presente estudio tiene ciertas limitaciones, incluyendo la pequeña muestra de pacientes para la recolección de base de datos que necesita del software para reconocer de manera automatizada patrones de imagen, llamado biomarcadores por OCT. La clasificación de las imágenes de OCT en el presente estudio se basó en el juicio personal del cirujano oftalmólogo, en la actualidad no existe un consenso de biomarcadores de imagen que pueda utilizarse como guía de tratamiento de la enfermedad.

## REFERENCIAS DE BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmologica*. marzo de 2018;96(2):120-33.
2. Casalino G, Scialdone A, Bandello F, Chakravarthy U. Hyperreflective material as a biomarker in neovascular age-related macular degeneration. *Expert Review of Ophthalmology*. 3 de marzo de 2020;15(2):83-91.
3. Hanson RLW, Airody A, Sivaprasad S, Gale RP. Optical coherence tomography imaging biomarkers associated with neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Eye*. agosto de 2023;37(12):2438-53.
4. Eleonora M. Lad, Robert P. Finger, Robyn Guymer. Biomarkers for the progression of intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. Septiembre 2023;12:2917-2941.
5. Bafalluy DJ, Challiol C, Gay G, Lavaque A, Pozzoni C. Biomarcadores de imágenes de DMAE.
6. 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*. 13 de julio de 2016;57(9):OCT288.
7. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. enero de 2016;50:1-24.
8. Sardi C, Espinosa J, Mejía ME, Sánchez JG, Arango M, Vásquez EM, et al. Marcadores de imagen como predictores de respuesta en la degeneración macular neovascular asociada a la edad tratada con ranibizumab. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 5 de septiembre de 2018;92(5S):247-54.
9. Amol A. Sura, Ling Chen, Jeffrey Messinger, Thomas A. Swain, Gerald McGwin, et al. Measuring the contributions of basal laminar deposit and

Bruch's membrane in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis. November 13, 2020; 61:1-16.

10. Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. Experimental Eye Research. enero de 2016;142:19-25.
11. Kodjikian L, Parravano M, Clemens A, Dolz-Marco R, Holz FG, Munk MR, et al. Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management: literature review and consensus recommendations. Eye. agosto de 2021;35(8):2119-35.
12. Kwon YH, Lee DK, Kim HE, Kwon OW. Predictive Findings of Visual Outcome in Spectral Domain Optical Coherence Tomography after Ranibizumab Treatment in Age-related Macular Degeneration. Korean J Ophthalmol. 2014;28(5):386.
13. Pandya BU, Grinton M, Mandelcorn ED, Felfeli T. Retinal Optical Coherence Tomography Imaging Biomarker A Review of the Literature. Retina. 2024;44:369-380
14. Ristau T, Keane PA, Walsh AC, Engin A, Mokwa N, Kirchhof B, et al. Relationship between Visual Acuity and Spectral Domain Optical Coherence Tomography Retinal Parameters in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmologica. 2014;231(1):37-44.
15. Lai TT, Hsieh YT, Yang CM, Ho TC, Yang CH. Biomarkers of optical coherence tomography in evaluating the treatment outcomes of neovascular age-related macular degeneration: a real-world study. Sci Rep. 24 de enero de 2019;9(1):529.
16. Tina Ristau, Pearse A. Keane, Alexander C. Walsh, Alicia Engin, Nils Mokwa, Bernd Kirchhof, et al. Relationship between visual acuity and spectral domain optical coherence tomography retinal parameters in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 2014;231:37-44.
17. Russel Pokroy, Michael Mimouni, Edward Barayev, Fani Segev, Noa Geffen, Arie y Nemet, et al. Prognostic value of subretinal hyperreflective material in

neovascular age-related macular degeneration treated with bevacizumab. The journal of retinal and vitreous diseases. 2017;0:1-7.

18. Robyn Guymer, Caroline Markey, Ian Mcallister Mark Gillies, Alex Hunyor, Jennifer Arnold, et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat and extend regimen. Fluid study 24 months results. American academy of ophthalmology. 2018;11.025:1-12.
19. Yoon Hyung Kwon, Dong Kyu Lee, Hyung Eun Kim, Oh Woong Kwon. Predictive findings of visual outcome in spectral domain optical coherence tomography after ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. The Korean ophthalmological society. 2014;28(5):386-392.
20. Shah VP, Shah SA, Mrejen S, Freund KB. Subretinal Hyperreflective Exudation Associated With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Retina. julio de 2014;34(7):1281-8