

Marcadores de imagen como predictores de respuesta en la degeneración macular neovascular asociada a la edad tratada con ranibizumab

Image markers as predictors of response in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab.

Claudia Acosta^{1,2*}, Carolina Sardi^{1,2}, Julián Espinosa³, María E. Mejía⁴, Juan G. Sánchez^{1,2}, Mauricio Arango¹, Elsa M. Vásquez⁵ y Manuela Colorado⁶

¹Clínica Oftalmológica de Antioquia - Ciofán; ²Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología, INIO; ³Posgrado de Oftalmología, Universidad CES; ⁴Facultad de Medicina, Universidad CES; ⁵División de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad CES; ⁶Médica general, Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología, INIO. Medellín, Colombia

Resumen

Objetivos: Identificar características en tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), angiografía fluoresceínica (FA) y autofluorescencia de fondo (FAF) de pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMREn) como marcadores de pobre respuesta a la terapia con ranibizumab intravítreo. **Métodos:** Estudio transversal, comparativo y descriptivo. Se evaluaron las historias clínicas de pacientes con DMREn en tratamiento con ranibizumab intravítreo. Los participantes se dividieron en 2 grupos: aquellos con buena respuesta a ranibizumab (G1) y aquellos con pobre respuesta al tratamiento (G2). A todos los pacientes se les realizó FA, FAF y SD-OCT en el momento del diagnóstico y a los 6 meses. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas, fortaleza de asociación (χ^2) y razón de prevalencia, con nivel de significancia del 95%. **Resultados:** El análisis incluyó 30 ojos, 15 en G1 y 15 en G2. Se encontró una correlación significativa entre pacientes con pobre respuesta y la presencia de tubulaciones externas ($p = 0.03$). En el grupo con buena respuesta hubo correlación significativa con la presencia de fluido subretiniano ($p = 0.04$), ausencia de engrosamiento subretiniano ($p < 0.01$), ausencia de fibrosis en la FA ($p = 0.02$) y hallazgos hiperautofluorescentes en la FAF ($p \leq 0.01$). **Conclusiones:** La identificación de marcadores de imagen en pacientes con DMREn podría ayudar a predecir la respuesta a la terapia con ranibizumab. La presencia de fluido subretiniano, ausencia de engrosamiento subretiniano, ausencia de fibrosis y hallazgos hiperautofluorescentes se asociaron a buena respuesta. Estos marcadores, más la agudeza visual inicial, podrían usarse como guía para la categorización de pacientes de acuerdo a las expectativas de respuesta, y así ajustar el esquema de seguimiento.

Palabras clave: Degeneración Macular. Marcadores de imagen. Tomografía de coherencia óptica. Angiografía fluoresceínica. Autofluorescencia de fondo. Ranibizumab.

Abstract

Objective: To identify features in enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), fluorescein angiography (FA), and fundus auto fluorescence (FAF) of patients with neovascular age-related macular degenera-

Correspondencia:

*Claudia Acosta

Clínica Ciofán, Consultorio 1221

Carrera 48 No. 19^a-40

Medellín, Colombia

E-mail: dr.claudiaacosta@iniocolombia.com

Fecha de recepción: 05-02-2018

Fecha de aceptación: 05-07-2018

DOI: 10.24875/RMO.M18000044

Disponible en internet: 05-09-2018

Rev Mex Oftalmol. 2018;92(5):247-254

www.rmo.com.mx

0187-4519/© 2018 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tion (nAMD), as image markers of poor response to intravitreal Ranibizumab therapy. **Methods:** Descriptive, comparative, cross sectional study. We evaluated the clinical charts of patients with nAMD on intravitreal Ranibizumab therapy. Subjects were divided into 2 groups: those with good response to Ranibizumab (G1) and those with poor response to therapy (G2). All patients underwent wide field fundus FA, wide field FAF and SD-OCT. Absolute and relative frequencies, strength of association (χ^2) and prevalence ratio, with a level of significance of 95% were calculated. **Results:** The analysis included 30 eyes, 15 eyes in G1 and 15 eyes in G2. We found a statistically significant correlation between poor responders and the presence of external tubulations ($p = 0.03$). In the good responder group there was significant correlation with the presence of subretinal fluid ($p = 0.04$), absence of subretinal thickening ($p < 0.01$), absence of fibrosis at the FA ($p = 0.02$) and presence of hyper-autofluorescent findings on the FAF ($p \leq 0.01$). **Conclusion:** The identification of image markers prior to treatment could help predict the response to ranibizumab therapy in nAMD patients. The presence of subretinal fluid, absence of subretinal thickening, absence of fibrosis and presence of hyper-autofluorescent were associated with good responder. These markers, plus initial visual acuity can be used as a guide for categorization of patients according to response expectation, and therefore tailor the follow up scheme.

Key words: Macular degeneration. Image markers. Optical coherence tomography. Fluorescein angiography. Fundus autofluorescence. Ranibizumab.

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMRE) es la causa principal de pérdida visual irreversible en países desarrollados y tiene un enorme impacto en los costos del sistema de salud^{1,2}. El advenimiento de ranibizumab intravítreo, un anticuerpo monoclonal dirigido contra las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), representa un cambio significativo en el tratamiento previamente disponible para la degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMREn), y actualmente es considerado el «Gold Standard» en el tratamiento^{3,4}.

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que un esquema mensual con ranibizumab es efectivo para prevenir la pérdida visual y es capaz de mejorar significativamente la agudeza visual (AV) en hasta un tercio de pacientes con DMREn subfoveal^{3,5}. Las inyecciones mensuales, sin embargo, resultan en una carga para el paciente y en costos elevados para el sistema de salud⁶, por lo tanto, sería deseable una reducción en la frecuencia de tratamiento sin perder su eficacia. El estudio Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Ranibizumab (PrONTO) mostró que, después de 3 inyecciones mensuales con ranibizumab, el tratamiento guiado por tomografía de coherencia óptica (OCT) provee resultados similares a las dosis mensuales del medicamento⁷. Otros estudios han indicado que los resultados de dosis *pro-re-nata* (PRN) son variables^{8,9}.

Aproximadamente el 20 a 30% de pacientes puede mostrar una respuesta pobre al tratamiento (definido como pérdida de más de 5 letras en Early Treatment

Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]). La AV inicial ha sido identificada como el predictor de mayor influencia para el cambio de AV inicial a los 24 meses, seguido por el tamaño de la neovascularización coroidea (NVC) y la edad del paciente¹⁰. Identificar indicadores pronósticos de respuesta permitiría diseñar esquemas de tratamiento orientados al tipo de respuesta de cada paciente.

El propósito de este estudio fue identificar características de base en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), angiografía fluoresceínica (FA) y autofluorescencia de fondo (FAF) de pacientes con DMREn, como marcadores que se correlacionen con pobre o buena respuesta al tratamiento con ranibizumab intravítreo.

Métodos

Estudio transversal, descriptivo, analítico, que involucró la revisión de historias clínicas e imágenes de SD-OCT, FA y FAF de pacientes con diagnóstico de DMREn, evaluados en la Clínica de Oftalmología de Antioquia – Ciofán, Medellín, Colombia, entre el 31 de octubre del 2013 y el 30 de marzo de 2015. Este estudio fue aprobado por una Junta de Revisión Institucional y Comité de Ética Independiente, el Comité de Estudios Médicos, todos los participantes firmaron un consentimiento informado para ingresar en el estudio. El estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, en la versión revisada de 1983.

Se incluyeron pacientes de 55 años de edad o mayores, de ambos sexos, cualquier raza o etnicidad con diagnóstico confirmado de DMREn en al menos un ojo, que tuvieran una FA y FAF de campo amplio (Optos

200Tx, Dunfermline, UK), un SD-OCT (RTVue, Optovue Inc., Freemont, CA, USA) previos al inicio del tratamiento antiangiogénico y también a los 6 meses después. En el OCT de línea de base se evalúan las características descritas, en el OCT de los 6 meses después de iniciar el tratamiento se evalúan los criterios de inclusión como no respondedor o como respondedor. Además debían tener un examen oftalmológico completo como parte de su evaluación, previo a recibir cualquier tratamiento ocular, y que hayan cumplido con la dosis de carga de 3 inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis®, Genentech, San Francisco, CA, USA), seguido de un esquema fijo mensual o PRN con al menos 6 meses de seguimiento.

A partir de allí se seleccionó un grupo de pacientes con pobre respuesta al tratamiento (G2), definido como aquellos pacientes que después de las 3 dosis mensuales de carga y esquema fijo o PRN, siguiendo el protocolo del estudio PrONTO⁷, hayan tenido pérdida de más de 5 letras en ETDRS y no hayan mostrado reducción en el grosor macular o en la cantidad de fluido subretiniano en el SD-OCT. Los controles fueron aquellos pacientes que mostraron buena respuesta al tratamiento (G1), es decir, que alcanzaron una mejoría en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y estabilidad durante los 6 meses de seguimiento. A fin de controlar por la variable edad y sexo, ambos grupos fueron emparejados por estas características (± 3 años).

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron cualquiera de las siguientes características: tabaquismo positivo, enfermedad ocular concomitante en el ojo estudiado que interfiera con la mejoría de la AV, agujero macular idiopático en el ojo contralateral, vitrectomía previa, tratamiento previo para DMREn, uso previo de esteroides intraocular o periocular, uso previo de otro agente anti-VEGF, cualquier forma de terapia combinada, NVC atribuible a otra causa diferente de DMREn, cirugía intraocular en los 6 meses previos, tratamiento láser macular previo, cualquier otro tratamiento láser ocular en los 3 meses previos, enfermedad ocular (incluyendo ojo seco grave) que pueda, en la opinión de los autores, dificultar la realización de los exámenes del estudio, sospecha o alergia conocida a la fluoresceína, longitud axial ocular mayor a 26 mm o defecto refractivo ± 3.00 D y cicatriz fibrovascular. También se excluyeron del estudio pacientes con una MAVC inicial mejor que 40 letras en ETDRS (equivalente a 0.3 logMAR, 20/20 Snellen o 0.50 decimal), puesto que uno de los criterios para definir a los pacientes con pobre respuesta fue la pérdida de más de

5 letras en ETDRS, y el hecho de no mejorar una AV de 20/20 no lo califica como no respondedor.

Características morfológicas en la tomografía de coherencia óptica

Las características de la arquitectura intrarretiniana fueron analizadas en el área subfoveal (6 mm). Se evaluó: pérdida de integridad de la membrana limitante externa (MLE)¹¹, ausencia de partículas densas pequeñas¹², pérdida de la integridad de zona elipsoide presunta unión de los segmentos externos/internos de los fotorreceptores¹¹, ausencia de engrosamiento subretiniano (engrosamiento subretiniano definido como una capa homogénea de hiperreflectividad de la banda debajo de la MLE, extendiéndose hasta la banda que representa el epitelio pigmentado de la retina, esta variable es de tipo cualitativa), presencia de tubulaciones externas retinianas^{13,14}, ausencia de tracción vitreomacular o membrana epirretiniana¹⁵, presencia de desprendimiento del epitelio pigmentado de la retina (DEPR)¹⁶, evidencia de estelactitas de segmentos externos¹⁷, ausencia de atrofia geográfica, presencia de edema difuso, presencia de adelgazamiento coroideo o alteración de la anatomía normal coroidea basado en los valores de grosor coroideo normales¹⁸ (el grosor coroideo fue medido desde la cara externa de la línea hiperreflectiva correspondiente al Epitelio Pigmentado de la Retina (EPR) hasta la cara interna de la unión esclero-coroidea subfoveal, a intervalos de 500 desde la fovea al sector nasal y temporal, hasta completar 5 medidas), ausencia de quistes intrarretinianos y fluido subretiniano¹⁹.

Características en la angiografía fluoresceínica de campo amplio

Las características en la FA analizadas fueron ausencia de fibrosis, ausencia de fuga, presencia de hemorragia, presencia de NCV tipo oculta y tamaño de la NVC (tomando como unidad de medida diámetros de disco).

Características en la autofluorescencia de fondo de campo amplio

Se analizó la presencia de patrón hiperautofluorescente o hipoautofluorescente, tanto en el polo posterior como en la retina periférica.

Todas las imágenes de SD-OCT, FA y FAF fueron juzgadas por un calificador experimentado enmascarado para la variable dependiente (respuesta al

Tabla 1. Datos epidemiológicos y características de base

	G1 n=15	G2 n=15	p
Sexo			
Femenino, n (%)	10 (66%)	7 (46%)	0.269
Masculino, n (%)	5 (33.3%)	8 (53.3%)	
Presencia de HTA, n (%)	9 (60%)	8 (53%)	0.713
Presencia de DM, n (%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0.143
Presencia de enfermedad cardiovascular, n (%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1
Fumador/exfumador, n (%)	5 (33.3%)	6 (40%)	0.705
Ojo de estudio			
OD, n (%)	3 (20%)	9 (60%)	0.025
OI, n (%)	12 (80%)	6 (40%)	
Edad, media \pm DE	72.66 \pm 10.72	72.13 \pm 11.36	-
Promedio de inyecciones, mediana P25-P75	10.8-14	10.8-15	-
MAVC, mediana P25-P75 (ETDRS)	45.22-50	32.3-45	-

G1: pacientes con buena respuesta a ranibizumab; G2: pacientes con pobre respuesta a ranibizumab; DE: desviación estándar; DM: degeneración macular; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HTA: hipertensión arterial; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; MAVC: mejor agudeza visual corregida.

tratamiento) y al resto de las covariables recolectadas. Para las variables cuantitativas se usaron medidas de dispersión y tendencia central, mientras que para las variables cualitativas se obtuvieron proporciones absolutas y relativas. Se usó el test de Chi cuadrado y se determinó la razón de prevalencia (RP) para comparar proporciones de algunas características entre buenos respondedores y pobres respondedores, con un nivel de significancia de 95%. El software usado para el análisis de la información fue SPSS versión 18, y la tabulación de los datos en Microsoft Excel 2016.

Resultados

Se seleccionaron 15 ojos de 15 pacientes para conformar cada grupo. Todos los participantes fueron hispanos. La edad promedio de los pacientes fue 72.66 ± 10.72 años y 72.13 ± 11.36 años en G1 y G2, respectivamente. La [tabla 1](#) resume las características de base de los pacientes.

Características en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

La frecuencia de hallazgos en SD-OCT en total y cada grupo se listan en detalle en la [tabla 2](#). El hallazgo más frecuente en G1 fue la ausencia de engrosamiento subretiniano en el 72.20% de los ojos. Por otro lado, el hallazgo más frecuente en el SD-OCT en G2 fue la

presencia de tubulaciones externas en el 100% de los ojos ([Fig. 1](#)). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta favorable a tratamiento con ausencia de engrosamiento subretiniano ($p < 0.01$; RP: 13) ([Fig. 2](#)) y presencia de fluido subretiniano ($p = 0.04$; RP: 5.6) ([Fig. 3](#)); y una asociación estadísticamente significativa entre la pobre respuesta a tratamiento y la presencia de tubulaciones externas retinianas ($p = 0.03$; RP: 1.36) ([Fig. 1](#)).

Características en la angiografía fluoresceínica

La frecuencia de los hallazgos en FA se listan en detalle en la [tabla 3](#). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grupo con buena respuesta al tratamiento y la ausencia de fibrosis ($p = 0.02$; RP: 7.4). No se observó asociación estadísticamente significativa entre la respuesta a tratamiento y el tamaño de la NVC ($p = 0.47$). El tipo de NVC más frecuente fue NVC oculta, que se observó en el 50% de los ojos en cada grupo ([Tabla 3](#)).

Características en autofluorescencia de fondo

Los hallazgos en la FAF se describen en la [tabla 3](#). Se observó la presencia de patrón hiperautofluorescente en el 88.90% en G1 ($p = <0.01$; RP: 21.3) y en

Tabla 2. Comparación de las características en la OCT de ojos con degeneración macular asociada a la edad neovascular al inicio del estudio, entre buenos respondedores y pobres respondedores a terapia con ranibizumab. Se muestran las frecuencias totales y valores de p

Hallazgos en el SD-OCT	G1		G2		p	RP	IC
Depresión foveal conservada	8	66.70%	4	33.30%	0.13	3.14	0.6-14.5
Perdida de integridad de MLE	6	37.50%	10	62.50%	0.14	3	0.6-13.3
Ausencia de partículas densas pequeñas	9	64.30%	5	35.70%	0.14	3	0.67-13.3
Pérdida de integridad de zona elipsoide	7	38.90%	11	61.10%	0.13	3.1	0.6-14.5
Ausencia de engrosamiento subretiniano	13	72.20%	5	27.80%	< 0.01	13	2.07-81.4
Presencia de tubulaciones externas	0	0%	4	100%	0.03	2.3	1.5-3.7
Ausencia de tracción vitreomacular	14	54%	12	46%	0.28	3.5	0.32-38.2
Desprendimiento del EPR	8	57.10%	6	42.90%	0.46	1.71	0.4-7.2
Estalactitas de segmentos externos	3	50%	3	50%	1	1	0.1-5.9
Ausencia de atrofia geográfica	11	61.10%	7	38.90%	0.13	3.1	0.68-14.5
Presencia de edema difuso	7	53.80%	6	46.20%	0.71	1.3	0.3-5.5
Ausencia de quistes intrarretinianos	9	56.30%	7	43.80%	0.46	1.7	0.4-7.2
Presencia de fluido subretiniano	13	61.90%	8	38.10%	0.04	5.6	0.9-34.4
Adelgazamiento coroideo	6	60%	4	40%	0.43	1.8	0.3-8.5

Los números corresponden a la cantidad de ojos con ese hallazgo y el porcentaje es la frecuencia de ese hallazgo en el grupo.

EPR: epitelio pigmentado de la retina; G1: pacientes con buena respuesta a ranibizumab; G2: pacientes con pobre respuesta a ranibizumab; MLE: membrana limitante externa; SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

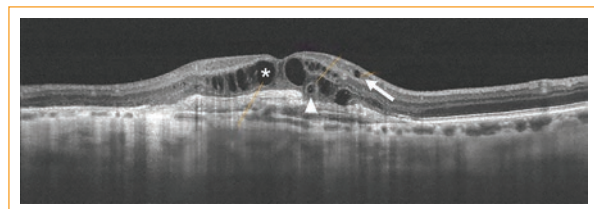


Figura 1. SD-OCT donde se observa tubulaciones externas retinianas (punta de flecha), pseudoquiste en retina externa (asterisco blanco) y pseudoquiste en la retina interna (flecha blanca).

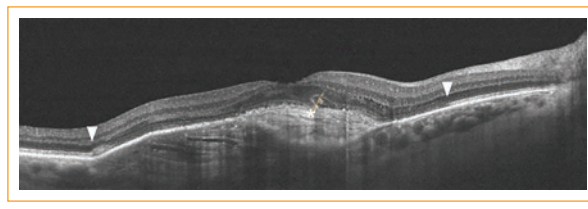


Figura 2. SD-OCT donde se observa pérdida de integridad de la zona elipsoide (puntas de flechas) y engrosamiento subretiniano (asterisco blanco).

el 11.10% en G2 (Figs. 4 y 5), y se observó una asociación estadísticamente significativa entre hallazgos hiperautofluorescentes y buena respuesta a tratamiento ($p \leq 0.01$; RP 21.3). No se estudió si hubo relación con el área.

Discusión

La identificación de marcadores de imagen ha cobrado gran relevancia en los últimos años en el campo

de la oftalmología y específicamente en el área de la retina. Su identificación en el tratamiento de la DMRE puede impactar en el esquema de tratamiento. Esto no solo se reflejará en los resultados anatómicos y funcionales, sino también en la disminución de la carga para el paciente y en los costos para el sistema de salud⁶. Hallazgos clínicos como la AV¹⁰ y el grosor retiniano²⁰ son reconocidos como marcadores de imagen²¹.

Con los avances en la tecnología de OCT, como la ultra alta resolución y el advenimiento de la angiografía y autofluorescencia de campo amplio, se pueden

Tabla 3. Comparación de características en la FA de ojos con degeneración macular asociada a la edad neovascular al inicio del estudio, entre buenos respondedores y pobres respondedores a terapia con ranibizumab. Se muestran las frecuencias totales y valores de p

Características en FA	G1	n = 15	G2	n = 15	p	RP	IC
NVC tipo oculta	12	50%	12	50%	1	1	0.16-5.98
Ausencia de fibrosis	13	65%	7	35%	0.02	7.4	1.2-45.0
Presencia de hemorragia	0	0%	1	100%	0.3	1.07	0.93-1.22
Ausencia de fuga	12	60%	8	40%	0.12	3.5	0.69-17.7
Membrana neovascular > 2 DD	5	35.7%	3	23.10%	0.47	1.8	0.34-10.0
FAF hiperautofluorescente	8	88.90%	1	11.10%	<0.01	21.3	1.8-252.2

DD: diámetro de disco; FA: angiografía fluoresceínica; FAF: autofluorescencia de fondo; G1: pacientes con buena respuesta a ranibizumab; G2: pacientes con pobre respuesta a ranibizumab; NVC: neovascularización coroidea.

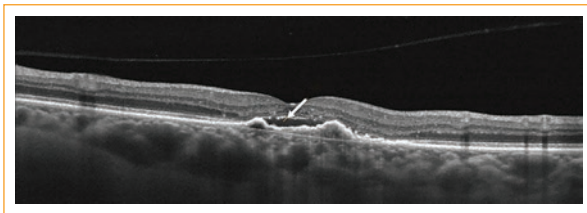


Figura 3. SD-OCT donde se observa fluido subretiniano (flecha blanca).

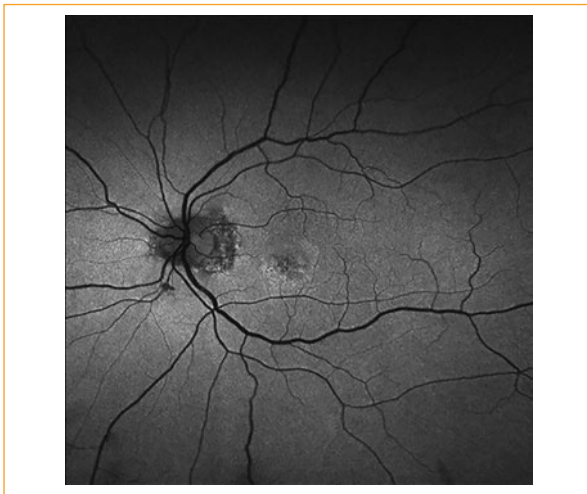


Figura 4. Autofluorescencia de fondo del ojo izquierdo donde se observa patrón de hiperautofluorescencia focal.

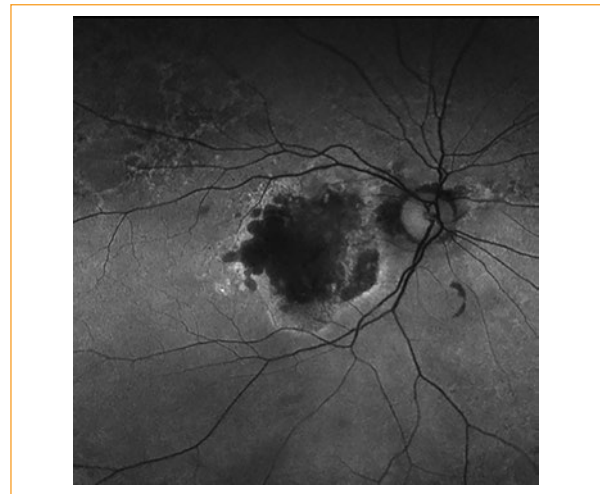


Figura 5. Autofluorescencia de fondo del ojo derecho donde se observa patrón de hipo-autofluorescencia central rodeado por halo de hiperautofluorescencia.

antiangiogénicos. Algunos autores han clasificado al paciente de acuerdo a la respuesta al tratamiento²⁴, la categorización del paciente en respondedor o pobre respondedor se presta a controversia. Nosotros nos basamos en los resultados funcionales y morfológicos para determinar si el paciente es respondedor o pobre respondedor.

En nuestro estudio, algunas características en el SD-OCT, como la ausencia de engrosamiento subretiniano y la presencia de fluido subretiniano, se correlacionaron con buena respuesta al tratamiento con ranibizumab. La ausencia de engrosamiento subretiniano, en nuestra muestra, se asoció 12 veces más a una buena respuesta al tratamiento. Por su parte, la presencia de fluido subretiniano se asoció 4 veces más a una respuesta favorable. Nuestra

evaluar nuevas características en la DMRE. En publicaciones previas se ha establecido que las alteraciones en la MLE^{17,22}, como también la presencia de DEPR²³, entre otras características en el OCT, se correlacionan con pobre respuesta al tratamiento con

hipótesis de por qué se asoció la presencia de fluido subretiniano a una mejor respuesta al tratamiento, es que si se tiene una estructura celular retiniana más íntegra, el líquido se mantiene en el espacio subretiniano, y así se protegen las capas internas de la retina.

Los hallazgos en la FA no fueron muy útiles para predecir la respuesta al tratamiento, sin embargo, la ausencia de fibrosis se asoció directamente con una respuesta favorable, y la ausencia de fibrosis en la FA se asoció 6 veces más a una buena respuesta al tratamiento, comparado con aquellos ojos que mostraron fibrosis en la FA. Adicionalmente, el 50% de los ojos mostraron NVC del tipo oculta, por lo que no se pudo establecer una asociación con la respuesta a ranibizumab. Este resultado difiere de otros reportes publicados²⁵.

Dentro de las limitaciones de este estudio, la principal fue el tamaño de la muestra: solo se incluyeron los pacientes que tenían un estricto seguimiento y adherencia a los protocolos. Esto explica porque se redujo el número de pacientes que fueron incluidos en el estudio. Si bien el carácter exploratorio de este estudio permite identificar algunos marcadores de relevancia, se requieren estudios con una muestra mayor que permita establecer diferencias significativas.

La identificación de marcadores de imagen en pacientes con DMREn, podría ayudar a predecir la respuesta a terapia con ranibizumab. Las tubulaciones externas y fibrosis subretiniana se asociaron a pobre respuesta, ya que son signos de deterioro marcado de las estructuras celulares. Estos marcadores, más la AV inicial, podrían usarse como guía para la categorización de pacientes de acuerdo al pronóstico de respuesta, y así ajustar el esquema de seguimiento.

Conclusiones

La identificación de marcadores de imagen en pacientes con DMREn, podría ayudar a predecir la respuesta a terapia con ranibizumab.

La presencia de fluido subretiniano, ausencia de engrosamiento subretiniano, ausencia de fibrosis y hallazgos hiperautofluorescentes, se asociaron a buena respuesta. Estos marcadores más la AV inicial, podrían usarse como valor pronóstico y así ajustar el esquema de seguimiento. Sin embargo, al ser una muestra pequeña no se puede definir que estos resultados sean concluyentes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que han recibido un apoyo económico de Novartis® para la realización de esta investigación.

Bibliografía

1. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):486-95.
2. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1754-60.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michaels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
4. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
6. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(2):246-52.
7. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):566-83.
8. Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, Sivaprasad S. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3):386-90.
9. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):409-13.
10. Tsimbaris MK, López-Gálvez MI, Gallego-Pinazo R, Margaron P, Lambrou GN. Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *J Ophthalmol*. 2016;2016:4367631.
11. Gamulescu MA, Panagakis G, Theek C, Helbig H. Predictive Factors in OCT Analysis for Visual Outcome in Exudative AMD. *J Ophthalmol*. 2012;851684.
12. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5965-9.
13. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(12):1596-602.
14. Wolff B, Matet A, Vasseur V, Sahel JA, Mauguet-Fayssse M. En Face OCT Imaging for the Diagnosis of Outer Retinal Tubulations in Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol*. 2012;2012:542417.
15. Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, Silva GA, Kozak I, Nigam N, Freeman WR. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(2):218-27.

16. Ahlers C, Golbaz I, Einwallner E, Dunavölgyi R, Malamos P, Stock G, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Identification of optical density ratios in subretinal fluid as a clinically relevant biomarker in exudative macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3417-24.
17. Mathew R, Richardson M, Sivaprasad S. Predictive value of spectral-domain optical coherence tomography features in assessment of visual prognosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):720-6.e1.
18. Sardi Correa C, Acosta Cadavid C, Rodríguez Gómez A, Mejía Estrada M, Vásquez Trespalacios E. Grosor corioideo central en sujetos hispanos sanos medido por tomografía de coherencia óptica con imagen de profundidad mejorada. *Revista Mexicana de Oftalmología.* 2017; 91(1):2-8.
19. Nakajima H, Mizota A, Tanaka M. Technical note: method for estimating volume of subretinal fluid in cases of localized retinal detachment by OCT ophthalmoscopy. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27(5):512-7.
20. Brown DM, Tuomi L, Shapiro H. Pier Study Group. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2013;33(1):23-34.
21. Singh RP, Fu EX, Smith SD, Williams DR, Kaiser PK. Predictive factors of visual and anatomical outcome after intravitreal bevacizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 2009;1353-8.
22. Roberts P, Mittermueller TJ, Montuoro A, Sulzbacher F, Munk M, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. A quantitative approach to identify morphological features relevant for visual function in ranibizumab therapy of neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6623-30.
23. Young M, Forooghian F. Serous Index of Pigment Epithelial Detachments in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Predicts Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46(7):724-7.
24. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Design, Development and Therapy.* 2016;10:1857-67.
25. Otsuji T, Nagai Y, Sho K, Tsumura A, Koike N, Tsuda M, Nishimura T, Takahashi K. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). *Clin Ophthalmol.* 2013; 7:1487-90.