



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN  
DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA  
CONDE DE VALENCIANA, I.A.P.®**

**CORRELACIÓN DE BIOMARCADORES EN CAPAS  
EXTERNAS DE LA RETINA Y CAPACIDAD VISUAL EN  
PACIENTES CON MEMBRANA EPIRETINIANA  
IDIOPÁTICA**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**QUE PRESENTA**

**DR. ARMANDO BAUTISTA BARBA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. GERARDO LEDESMA GIL**

**CIUDAD DE MÉXICO  
2022**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>1. TÍTULO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INVESTIGADORES .....</b>	<b>3</b>
<b>3. RESUMEN ESTRUCTURADO .....</b>	<b>3</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>7</b>
<b>6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>7. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>8. HIPÓTESIS .....</b>	<b>7</b>
<b>9. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>7</b>
<b>10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>7</b>
<b>11. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>8</b>
<b>12. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>8</b>
<b>13. TAMAÑO DE MUESTRA .....</b>	<b>9</b>
<b>14. VARIABLES DE ESTUDIO .....</b>	<b>9</b>
<b>15. RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
<b>16. DISCUSIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>17. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>18. ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>19. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD .....</b>	<b>13</b>
<b>20. FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>21. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS INVESTIGADORES .....</b>	<b>13</b>
<b>22. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>13</b>

## 1. Título

Correlación de biomarcadores en capas externas de la retina y capacidad visual en pacientes con membrana epirretiniana idiopática

## 2. Investigador responsable, investigadores asociados o participantes y departamentos y/o instituciones participantes

Investigador principal: Dr. Armando Bautista Barba<sup>1</sup>

Investigador principal: Dr. Gerardo Ledesma Gil<sup>2</sup>

Investigador asociado: Dra. Paulina Bueno Zarazúa<sup>1</sup>

1. Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana”
2. Adscrito del servicio de Retina y Enfermedades Vítreas del Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana”

## 3. Resumen estructurado

### Antecedentes:

La membrana epirretiniana (MER) se define como una proliferación pre-retiniana de células miofibroblásticas asociadas con matriz extracelular (MEC). Contienen elementos celulares reactivos, estructuras vítreas, y componentes fibrosos. Las MER idiopáticas no tienen una causa clara identificable. En el mundo, la MER se encuentra dentro de las causas más comunes de maculopatía en la población anciana con una prevalencia del 2-12%. En México no se han reportado estadísticas sobre la prevalencia e incidencia de MER. Generalmente los pacientes con MER no presentan síntomas en las etapas iniciales. Conforme avanza la enfermedad el paciente puede desarrollar alteraciones visuales (e.g. disminución de la agudeza visual [AV], distorsión visual, macropsia, diplopía monocular) que afectan sus actividades de la vida diaria. El uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha permitido identificar y cuantificar cambios morfológicos relacionados con la enfermedad a gran detalle. Por lo anterior, se han descrito diversos biomarcadores por OCT (e.g. grosor foveal externo [GFE], edema macular quístico [EMC], integridad de la zona elipsoides y segmento externo de los fotorreceptores y signo de la “bola de algodón”). Sin embargo, el análisis de las alteraciones presentes en las capas externas de la retina no han sido suficientes para predecir la AV posterior al tratamiento quirúrgico.

### Justificación:

La identificación de biomarcadores relevantes en MER (GFE, EMC, integridad de la zona elipsoides, longitud de segmento externo de los fotorreceptores y signo de la “bola de algodón”) y su correlación con la capacidad visual, pueden guiar al médico tratante y proveer una terapéutica individualizada, dependiente de la función visual, actividad de la enfermedad y pronóstico; a largo plazo ayudaría a planear, establecer expectativas y proveer un manejo más eficiente y efectivo.

### Hipótesis:

La capacidad visual en pacientes con MER idiopática se correlaciona directamente con la integridad de la zona de elipsoides.

### Objetivo general:

Determinar la correlación que existe entre la zona elipsoides con la capacidad visual en pacientes con MER idiopática.

### Materiales y métodos:

Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal en un solo centro de referencia. Dos investigadores (A.B.B. y P.B.Z.) revisarán los expedientes de pacientes, mayores de 18 años, pertenecientes al Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana con diagnóstico de MER idiopática e involucro macular, detectada clínicamente y por medio de OCT comprendiendo el periodo de enero 2018 a enero 2021, solo en su visita inicial. Todos los pacientes deberán tener registro de: AV con cartilla de Snellen, presión intraocular (PIO) con tonómetro de Goldman, exploración con lámpara de hendidura de segmento anterior, fundoscopia bajo dilatación farmacológica y OCT macular basal (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) de 31 escaneos B en un área de 25 x 30°, con cada escaneo B horizontal de alta resolución separado por una distancia de 240 µm.

### **Análisis de resultados:**

Para el análisis de los datos se realizará por medio de estadística descriptiva con medidas de dispersión y tendencia central para describir clínicamente la muestra, así como cada una de sus características principales que serán evaluadas en los participantes del estudio. Las variables cuantitativas se reportarán como medias, medianas, desviaciones estándar (SD), e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables categóricas se reportarán en términos de frecuencias y porcentajes.

### **4. Introducción**

La MER es una proliferación fibrocelular en la superficie de la retina neurosensorial asociada o no con pliegues retinianos. Compone elementos celulares reactivos, estructuras vítreas y componentes fibróticos. Las MER idiopáticas no tienen una causa clara identificable. [1,2]

Las MER secundarias ocurren posterior a desgarros o desprendimientos de retina, cirugía intraocular, trauma, y/o tratamiento con láser o crioterapia. [2] Se cree que una MER se desarrolla durante el proceso de recuperación y se asocia con la proliferación de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y/o gliales. Las MER también son comunes en ojos con retinopatía vascular. [3,4] Una revisión sistemática que incluyó más de 49,000 pacientes encontró que las MER son relativamente comunes en la población anciana, el metanálisis demostró que solo la edad avanzada y género femenino confieren un riesgo significativamente mayor de presentar MER. [5]

El vítreo tiene su unión más fuerte en la base vítrea, cabeza del nervio óptico y mácula. [6,7] Al ocurrir un desprendimiento de vítreo posterior (DVP) este evoluciona y progresa a lo largo de los años. [8] Inicialmente, el vítreo posterior se desprende parcialmente pero permanece unido en la región macular. Eventualmente, ocurre un desprendimiento completo cuando el vítreo se separa de la mácula y de la cabeza del nervio óptico. Cuando el vítreo se separa de la cabeza del nervio óptico, el paciente puede experimentar miodesopsias y/o fopsias. Combinados, representan los síntomas clásicos de un DVP agudo. A la fundoscopia, el anillo de Weiss representa el remanente glial del sitio de anclaje de la cabeza del nervio óptico de la corteza posterior del vítreo y generalmente se observa en la cara posterior del vítreo anterior al nervio óptico.

Durante la evolución de un DVP, el remanente vítreo puede estar anclado a la mácula. Ocurre tracción vitreomacular (TVM) cuando el vítreo perimacular continúa separándose de la retina posterior, sin embargo se mantiene anclado a la región o cerca del centro de la mácula. [7,8] El mecanismo patológico responsable de esta adhesión anormal dentro de la mácula que conlleva a TVM no está claro. La adherencia macular asociada a separación vítrea circundante crea tracción y puede ocasionar el engrosamiento, distorsión, cambio quísticos e incluso desprendimiento tracción en la mácula. [8] Tanto la TVM y MER pueden ocasionar disminución de la AV, metamorfopsias, e incluso diplopía.

El tipo más común de MER se presenta como una membrana delgada, translúcida - "brillo en celofán" - en la superficie de la retina. [6,9] Una MER puede no generar cambios traccionales, y la retina adyacente conserva su arquitectura. En otras ocasiones, las MER se contraen y ocasionan pliegues en la retina, distorsión de las capas internas y, a veces, externa de la mácula, tracción de vasos retinianos, e incluso desplazamiento macular o ectopia. La depresión foveal normal desaparece o distorsiona, y la mácula desarrolla espacios quísticos, agujeros lamelares, o incluso agujeros retinianos. Las MER con una apariencia gruesa, blanquecina y fibrótica, tienen un mayor riesgo de volverse sintomáticas. [10]

### **Epidemiología**

No se han reportado cifras en incidencia y prevalencia de MER en la población mexicana. Existe gran variabilidad en el reporte de prevalencia de MER entre grupos raciales y países. Los estudios incorporan el uso de OCT para la detección de MER. El Blue Mountains Eye Study (BMES) y Beaver Dam Eye Study (BDES) son dos estudios que reportaron una prevalencia del 7% y 11.8% respectivamente de MER idiopática y una incidencia acumulada del 5.3% basado en fotografía de fondo de ojo. [11–13] Las MER idiopáticas son bilaterales en 19.5 a 31% de los casos con una incidencia del 13.5% de involucro del segundo ojo a 5 años. [11,12,14] En el seguimiento a 20 años del BDES, se utilizó OCT dominio espectral (OCT-SD) para el diagnóstico de MER, la prevalencia fue del 34.1%, mucho más alta que el 11.8% detectada por fotografía de fondo. [13]

La edad avanzada es el factor más importante para el desarrollo de MER. [3,5,11] La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años de edad, tiene un pico de prevalencia en la séptima década de vida.

[11,14] En el BDES, la prevalencia incrementó del 1.9% (<60 años) a 7.2% (60-69 años) a 11.6% (70-79 años), antes de disminuir a un 9.3% en pacientes mayores de 80 años. [12] El Melbourne Collaborative Cohort Study (MCCS) encontró resultados similares pero con un aumento en la prevalencia en pacientes mayores de 80 años (17%). [15]

El género no es un factor importante, existen estudios que muestran una prevalencia equivalente entre hombres y mujeres [14,15], o una prevalencia ligeramente mayor en mujeres [5,12,16,17]. Existe una gran variabilidad en la prevalencia reportada entre diferentes grupos raciales y países. Se debe de tener cuidado al momento de comparar la prevalencia étnica entre los estudios. No solo varía la modalidad de imagen pero las metodologías y diferencias de pigmento en la retina pueden afectar la habilidad de detectar MER por fotografía de fondo o asignar erróneamente una MER por artefactos retinianos. [3] Es posible que las diferencias étnicas en la prevalencia de MER se deban a factores genéticos o estilo de vida, sin embargo no existe evidencia epidemiológica.

### **Etiología**

Las MER se han clasificado acorde a su etiología a pesar de su apariencia clínicamente similar. Las MER idiopáticas ocurren cuando no se asocian patologías oculares, o solo se observa DVP. Algunos autores hacen la diferencia entre MER primaria (cuando existe DVP), en lugar de idiopática. [18] Se presenta DVP en un 78% a 95% de las MER idiopáticas, siendo sugestivo de su importancia en el proceso patológico. [19,20]

Las MER secundarias se deben a una alteración ocular precedente o coexisten con ella. Alrededor de un 32.3% de las MER son secundarias [16], las causas más frecuentes son cirugía de catarata previa [12,14] (razón de momios 2.82 [21] a 10.6 [3], y hasta 77% [16]), retinopatía diabética [14] (razón de momios 1.84 [22] a 2.48 [3]) y oclusión de vena de la retina. [11,16] Un estudio reportó que el 11.2% de los ojos sin MER post quirúrgico de 1 mes, pueden desarrollar MER dentro los 3 próximos años. [23]

### **Biomarcadores basados en OCT**

Desde su introducción, el OCT se ha convertido en una de las principales herramientas diagnósticas en oftalmología. Existe un incremento en el número de aplicaciones e indicaciones para su implementación. A pesar del aumento de su utilidad, el OCT tiene 2 dilemas que impactan su uso: 1) La falta de parámetros basados en OCT para manejar la enfermedad, 2) La gran cantidad de datos que se adquiere a través de la imagen pero no se encuentran accesibles para el médico. Se han reconocido diversos cambios morfológicos específicos que son relevantes para la función visual, manejo de la enfermedad y pronóstico. Además, la tecnología digital permite una evaluación exhaustiva de "big data". A continuación analizaremos los biomarcadores por OCT más relevantes para la MER, su relación/pronóstico con la capacidad visual, y rol en la individualización del manejo de la enfermedad.

### **LONGITUD DEL SEGMENTO EXTERNO DE LOS FOTORRECEPTORES Y GROSOR FOVEAL EXTERNO**

Diversos estudios han reportado la asociación entre la longitud del segmento externo de los fotorreceptores, GFE y AV en pacientes con MER idiopática. *Shiono* y *cols.* demostraron que la longitud del segmento externo de los fotorreceptores es un indicador robusto de la función visual en pacientes con MER, así como un predictor de AV postquirúrgico. El GFE, de igual forma, tiene función pronóstica postquirúrgica. Sin embargo, la longitud del segmento externo de los fotorreceptores posee una correlación mayor con la AV que el GFE. Esto puede explicarse, ya que los principales componentes de la sustancia visual (opsina y all-trans-retinal) se localizan en el segmento externo [24].

### **DISRUPCIÓN DE LA ZONA ELIPSOIDES**

La tracción generada por la MER causa un daño a nivel de la capa de los fotorreceptores, ocasionando una pérdida profusa de la funcionalidad. El OCT detecta dichos cambios como alteraciones en la señal en las bandas hiperreflectivas de la retina externa. Se reporta una asociación significativa entre la condición de la zona elipsoide (ZE) en el OCT con la función visual en la MER. Sin embargo, la mayor limitante de las bandas retinianas externas como biomarcador es su cuantificación exacta por sus contornos sutiles. Por lo tanto, la mayoría de los estudios se limitan a pequeñas muestras y evaluación cualitativa en algunos cortes de OCT, reduciendo su reproducibilidad. A pesar de una pobre reproducibilidad y limitaciones con las estrategias actuales de evaluación, la magnitud del efecto en las alteraciones de los fotorreceptores en la función visual son sustanciales [24,25].

## **SIGNO DE LA BOLA DE ALGODÓN**

*Tsunoda y cols.* describieron el signo de la bola de algodón en una serie de casos con MER idiopática; se presenta como una región hiperrefléctica en el centro de la fovea entre la zona elipsoides y la terminación del segmento externo de los conos. El GCR en los casos que presentaban el signo era significativamente más gruesa. Esto indicaba que la tracción continua de la MER causaba el signo. Los autores proponen 2 razones anatómico-estructurales que hacen más susceptible al daño en los fotorreceptores por la que el signo se encuentra solo en el centro de la fovea en pacientes con MER. Primera, son los casos donde la membrana limitante se encuentra aplanada por la tracción tangencial ejercida por la MER, la fuerza de tracción hacia adentro aplica un mayor efecto en los fotorreceptores del centro foveal por la presencia de la depresión foveal. Segunda, los conos foveales poseen una forma elongada y su diámetro es mucho menor que aquellos localizados en la región parafoveal. Con base a esto, *Govetto y cols.* formularon que un área de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , denominada el “bouquet central” es el área más susceptible de daño por tracción en MER. En el bouquet central se puede manifestar 3 tipos de lesiones: signo de la bola de algodón, lesión viteliforme y desprendimiento foveolar. De estas, el signo de la bola de algodón se asocia con un mejor AV [26].

## **EDEMA MACULAR CISTOIDE**

*Hyun Lee y cols.* investigaron los tipos de quistes intrarretinianos que se asocian a MER, además evaluaron los efectos de cada tipo y sus resultados postquirúrgicos. Los quistes intrarretinianos generalmente se encuentran presentes en ojo con MER, estos pueden resolver, persistir o presentarse posterior a cirugía de MER. Los quistes intrarretinianos se han categorizado como una forma de edema macular cistoide (EMC), pero son un tipo diferente de edema. Recientemente se ha descrito el edema macular microquístico. Este se presenta, principalmente en la capa nuclear interna y se observa como áreas lagunares de hiporreflectividad con bordes libres por OCT. El edema macular microquístico asociado con MER es un factor de pobre pronóstico visual postquirúrgico. La persistencia del edema macular microquístico se relaciona con cambios estructurales crónicos [27].

## **TRATAMIENTO**

Las opciones de tratamiento para las MER se limitan actualmente a observación o quirúrgico. La MER es una enfermedad que progresa lentamente donde la mayoría de los pacientes no requiere intervención. [28] Se reportó en el BMES [11] que en un periodo de seguimiento de 5 años la mayoría de los ojos con MER no progresó en severidad, en un cuarto hubo regresión o se resolvió, y solo 1 en 10 pacientes progresaron de un brillo en celofán a fibrosis prerretiniana. La presencia de un agujero lamelar generalmente es sugestiva de estabilidad y normalmente no requiere cirugía a menos que exista un proceso de engrosamiento retiniano asociado a disminución de la AV. [29]

### **Manejo médico**

Actualmente no existe un manejo médico para las MER, aunque el edema macular asociado con causas secundarias de MER (retinopatía diabética, oclusión de vena retiniana y uveítis) pueden responder a terapia anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), esteroides o agentes no-esteroideos. Vitreofarmacolisis es un área que se está explorando actualmente con la utilidad de enzimas biológicas para disolver la MER. El uso de ocriplasma se ha utilizado en investigación en pacientes con tracción vitreomacular asociada con MER, pero no para la resolución de la membrana. [28]

### **Manejo quirúrgico para MER**

La cirugía vitreoretiniana para MER se realiza generalmente cuando existe pérdida de la visión o los síntomas afectan las actividades de la vida diaria del paciente. [28] Se desconoce el tiempo ideal para realizar una intervención quirúrgica y prevenir un daño irreversible. El objetivo de la cirugía es remover la membrana y liberar la tracción retiniana. La membrana limitante interna sirve como punto de partida para la proliferación celular y se ha vuelto una práctica común realizar limitorrexis al retirar la MER. [30] El riesgo de recurrencia de MER es significativamente menor con este doble procedimiento. La limitorrexis asegura un completa extirpación de la MER, reduciendo la necesidad de una segunda intervención quirúrgica. [30]

Se prefiere la cirugía faco vitrectomía por algunos cirujanos ya que evita un segundo procedimiento quirúrgico para remover la catarata, es costo-eficiente y ha demostrado un buen perfil de seguridad. [31] La vitrectomía microincisional (23-, 25- o 27- gauge) vía 3 puertos pars plana se ha convertido en el estándar para el manejo de la MER. Aunque algunos estudios no demuestran un beneficio de algún gauge en particular para la vitrectomía, otros han demostrado un beneficio al utilizar 27- sobre 25- gauge en términos de recuperación de AV y reducción en la GCR [32,33].



## **5. Planteamiento del problema**

Actualmente no existe un manejo estandarizado para los casos de MER idiopática. El tratamiento se limita a observación o intervención quirúrgica, y varía acorde a la experiencia del médico tratante. Este dilema podría resolverse con la identificación de biomarcadores relevantes al establecer una correlación con la capacidad visual, y en un futuro ayudar al médico y paciente a tomar mejores decisiones.

Se ha descrito previamente el daño a las capas internas y externas de la retina y su relación con la CV en casos con MER idiopática. Sin embargo, los estudios se enfocan principalmente en las capas internas y no se ha llegado a un acuerdo para determinar el mejor biomarcador. Además, no existen estudios en población mexicana y biomarcadores en capas externas de la retina.

## **6. Pregunta de investigación**

¿Existe correlación entre la integridad de la zona de elipsoides de la retina y la capacidad visual en pacientes con membrana epirretiniana idiopática?

## **7. Justificación**

Actualmente no existe un régimen estandarizado para decidir realizar tratamiento quirúrgico en pacientes con MER idiopática. Los oftalmólogos toman su decisión basados en su experiencia clínica y casos individuales. El tratamiento ideal consiste en remover la MER para disminuir los efectos adversos y maximizar los resultados terapéuticos. Los efectos adversos son raros pero pueden tener consecuencias significativas para la visión.

El uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha permitido identificar cambios morfológicos relacionados con la enfermedad con gran detalle y ha dado buenos resultados. Sin embargo, estas herramientas no han sido combinadas de manera óptima. Esto podría resolverse con la identificación de biomarcadores relevantes para la función visual, actividad de la enfermedad y pronóstico, que tengan la capacidad de guiar al médico para proveer una terapéutica individualizada para el paciente.

Características morfológicas cualitativas y cuantitativas obtenidas por el OCT demuestran una nueva perspectiva en la MER idiopática. Los biomarcadores retinianos pueden ser utilizados para proveer una terapia eficaz e individualizada para el paciente, y desarrollar modelos a larga escala basados en el pronóstico de la enfermedad. El conocer, al inicio del tratamiento, que paciente responde o no beneficiarse de la cirugía a largo plazo ayuda a planear y establecer expectativas.

## **8. Hipótesis**

La capacidad visual en pacientes con MER idiopática se correlaciona directamente con la integridad de la zona de elipsoides.

## **9. Objetivo general**

Determinar la correlación que existe entre la zona elipsoides con la capacidad visual en pacientes con MER idiopática.

## **10. Objetivo específicos**

- Determinar la correlación que existe entre el GFE con la capacidad visual en pacientes con MER idiopática.
- Determinar la correlación que existe entre el EMC con la capacidad visual en pacientes con MER idiopática.
- Determinar la correlación que existe entre la longitud de segmento externo de los fotorreceptores con la capacidad visual en pacientes con MER idiopática.
- Determinar la correlación que existe entre el signo de la “bola de algodón” con la capacidad visual en pacientes con MER idiopática.
- Determinar la capacidad visual de los pacientes con MER idiopática
- Identificar los biomarcadores externos de la retina: GFE, EMC, integridad de la zona elipsoides, longitud de segmento externo de los fotorreceptores y signo de la “bola de algodón”, en cada uno de los pacientes con MER idiopática



## 11. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal en un solo centro de referencia.

## 12. Materiales y métodos

Dos investigadores (A.B.B. y P.B.Z.) analizaron los expedientes de pacientes, mayores de 18 años, pertenecientes al Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana con diagnóstico de MER idiopática e involucro macular, detectada clínicamente y por medio de OCT comprendiendo el periodo de enero 2018 a enero 2021, solo en su visita inicial. Todos los pacientes tienen registro de: AV con cartilla de Snellen, presión intraocular (PIO) con tonómetro de Goldman, exploración con lámpara de hendidura de segmento anterior, fundoscopia bajo dilatación farmacológica y OCT macular basal (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) de 31 escaneos B en un área de 25 x 30°, con cada escaneo B horizontal de alta resolución separado por una distancia de 240 µm.

Las capas de la retina se identificaron acorde al léxico propuesto por el IN-OCT Consensus. Se realizaron las medidas, manualmente, de los siguientes 2 biomarcadores utilizando el software Fiji (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA):

- Longitud de segmento externo de los fotorreceptores: distancia entre el borde interno de la unión del segmento interno/externo de los fotorreceptores al borde externo del epitelio pigmentario de la retina.
- Grosor foveal externo: distancia entre el borde superior de la membrana limitante y el borde inferior del epitelio pigmentario de la retina.

La disrupción de la zona elipsoides se define como una alteración en la continuidad de la banda elipsoides; el “signo de la bola de algodón” se define por *Tsunoda y cols* [26], como la presencia de una región hiperfléctica redonda, localizada entre la zona elipsoides y zona de interdigitación en el centro de la fovea. La presencia de espacios cistoides hiporreflécticos intrarretinianos se considera como edema macular cistoide, presuntamente de origen traccional descrito por *Johnson y cols* [8]. Estos últimos biomarcadores se reportaron en términos de frecuencia y porcentaje.

### Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva con medidas de dispersión y tendencia central para describir clínicamente la muestra, así como cada una de sus características principales fueron evaluadas en los participantes del estudio. Las variables cuantitativas se reportaron como medias, medianas, desviaciones estándar (SD), e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables categóricas se reportaron en términos de frecuencias y porcentajes.

Se utilizó la cartilla de Snellen para evaluar la capacidad visual, posteriormente se obtuvo su equivalente al logaritmo del mínimo ángulo de resolución (LogMAR) para análisis estadístico. Los análisis de regresión lineal fueron utilizados para analizar la asociación entre la CV y presencia de biomarcadores de OCT. Se calcularon las medidas utilizando el software Fiji (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Por medio de modelos de regresión logística y de la prueba de coeficiente de correlación de Spearman, de acuerdo a las variables estudiadas, se analizaron la asociación entre la CV y biomarcadores de las capas externa de la retina (GFE, EMC, integridad de la zona elipsoides, longitud de segmento externo de los fotorreceptores y signo de la “bola de algodón”). Se estableció significancia al obtener una  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software GraphPad Prism 9 (La Jolla, CA).

### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años pertenecientes al Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana con diagnóstico de MER idiopática e involucro macular.
- Pacientes que hayan acudido al hospital comprendiendo el periodo de enero 2018 a enero 2021.
- Los pacientes deberán tener registro de: AV con cartilla de Snellen, presión intraocular (PIO) con tonómetro de Goldman, exploración con lámpara de hendidura de segmento anterior, fundoscopia bajo dilatación farmacológica y OCT macular basal (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) de 31 escaneos B en un área de 25 x 30°, con cada escaneo B horizontal de alta resolución separado por una distancia de 240 µm.

### Criterios de exclusión:

- MER secundarias causadas por desprendimiento de retina o enfermedades inflamatorias.
- Catarata severa (opacidad cortical grado 3 o mayor por Lens Opacities Classification System [LOCS] III).
- Alta miopía (equivalente esférico mayor a -6.0 dioptrías o longitud axial >26 mm).
- Cualquier cirugía de retina previa.
- Retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa con edema macular clínicamente significativo presente o detectado previamente.
- Retinopatía hipertensiva con historia de oclusión de arteria/vena.
- Glaucoma avanzado o cualquier otra neuropatía óptica.
- Agujeros lamelares o pseudoagujeros.
- Trauma ocular previo.
- Degeneración macular relacionada a la edad intermedia o avanzada.
- Telangiectasias maculares.
- Antecedente de neovascularización coroidea de cualquier etiología.
- Antecedente de síndrome de Irving-Gass.
- Hipoplasia foveal o fovea plana.
- Distrofia retiniana.
- Cualquier otra causa de baja visual que no sea membrana epirretiniana.

### 13. Tamaño de muestra

Como estudio piloto se decidirá una muestra similar a estudios previos y acuerdo a conveniencia del investigador

### 14. Variables de estudio

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
Edad	Número de años de vida	Cuantitativa, continua	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cualitativa, nominal	Hombre o mujer
Ojo	Ojo afectado por la presencia de una membrana epirretiniana con involucro macular	Cualitativa, nominal	Derecho o izquierdo
Fáquico / pseudofáquico	Presencia o ausencia de lente intraocular	Cualitativa, nominal	Fáquico o pseudofáquico
Metamorfopsias	Distorsión de la visión en donde el paciente percibe líneas rectas como ondulantes	Cualitativa, nominal	Cartilla de Amsler (presente / ausente)
Capacidad visual	Máximo número de letras vistas por el paciente con su agudeza visual mejor corregida	Cuantitativa, continua	Cartilla de Snellen / LogMAR
Hipertensión arterial sistémica	Presión sistólica >140 mmHg o diastólica >90 mmHg	Cualitativa, nominal	Presente/ausente
Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 acorde a los criterios de la ADA 2021	Cualitativa, nominal	Presente/ausente
Longitud de segmento externo de los fotorreceptores	Distancia entre el borde interno de la unión del segmento interno/externo de los fotorreceptores al borde externo del epitelio pigmentario de la retina	Cuantitativa, continua	Software Fiji (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)

Grosor foveal externo	Distancia entre el borde superior de la membrana limitante y el borde inferior del epitelio pigmentario de la retina	Cuantitativa, continua	Software Fiji (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)
Integridad de la zona elipsoides	Alteración en la continuidad de la banda elipsoides	Cualitativa, nominal	Presente/ausente
Signo de la bola de algodón	Presencia de una región hiperrefléctica redonda, localizada entre la zona elipsoides y zona de interdigitación en el centro de la fovea	Cualitativa, nominal	Presente/ausente
Edema macular quístico	Espacios cistoides hiporreflécticos intrarretinianos	Cualitativa, nominal	Presente/ausente

## 15. Resultados

Se analizó, retrospectivamente, 351 expedientes de pacientes pertenecientes al Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana con diagnóstico de MER idiopática e involucro macular, detectada clínicamente y por medio de OCT comprendiendo el periodo de enero 2018 a enero 2021. De los cuales 259 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 59 ojos de 59 pacientes (39 mujeres y 20 hombres) con diagnóstico de membrana epirretiniana idiopática. De los 59 ojos (11 derechos [18.6] y 48 izquierdos [81.35]); 7 son pseudofáquicos (8.42%); 52 fáquicos (88.13%) sin opacidades. Los pacientes que presentaban metamorfopsias fueron 5 (8.47%). La tabla 1 muestra los datos demográficos de los pacientes. La edad promedio de los participantes fue 68.66 años + 7.35. Capacidad visual promedio por LogMAR fue de 0.29 + 0.26 y su equivalente por Snellen de 20/40. En comorbilidades, 18 pacientes presentaban DM2; 33, HAS.

	Total (n= 59)		p
<b>Características</b>			
Edad promedio (SD), años	68.66 (7.35)		
<b>Genero</b>			
	n	%	
Masculino	20	33.9%	0.0008
Femenino	39	66.1%	
<b>CV</b>			
<b>LogMAR</b>			
Promedio (SD)	0.29 (0.26)		
Rango	0-1.7		
<b>Equivalente Snellen</b>			
Promedio	20/40		
Rango	20/20 - CD 2m		
<b>Comorbilidades</b>			
	n	%	
DM2	18	30.5%	<0.0001
HAS	33	55.9%	0.2692

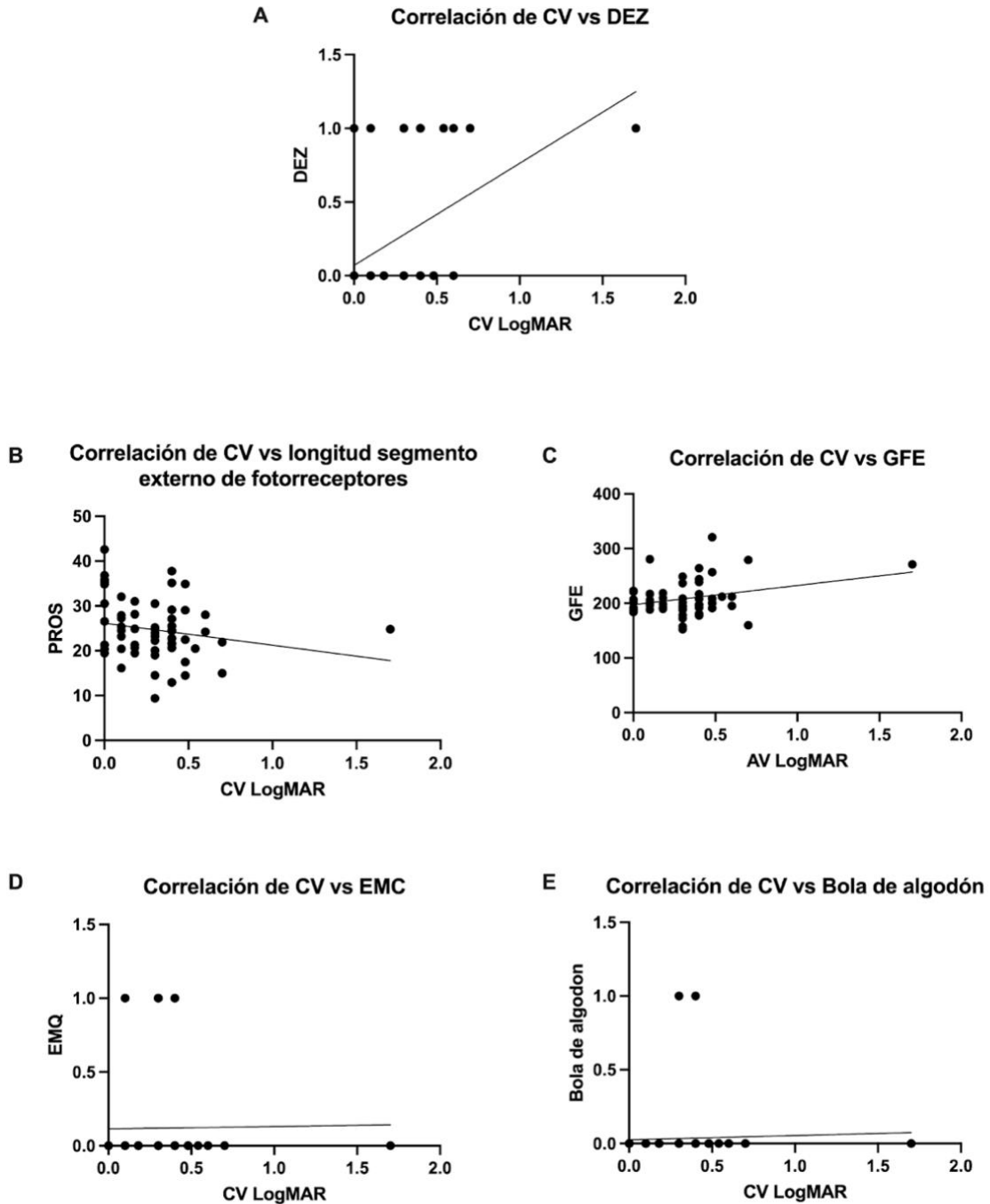
SD= Desviación estándar; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; HAS= Hipertensión Arterial Sistémica; CD= Cuenta Dedos

La presencia del signo de la “bola de algodón” se encontró en solo 2 pacientes de 59 (3.38%) y la disrupción de la zona elipsoides en 7 pacientes (11.86%). En cuando a edema macular quístico, 4 pacientes lo presentaron (6.77%). El valor promedio de la longitud del segmento externo de los fotorreceptores y GFE fue de 24.72 + 6.61 y 207.6 + 31.22, respectivamente.

## Análisis univariado

Para investigar la posible asociación entre capacidad visual con los biomarcadores por OCT, se crearon modelos de regresión de análisis univariado. En cada modelo se utilizó la capacidad visual como la variable respuesta y cada biomarcador por OCT como la variable explicatoria.

En la figura 1 se muestran los resultados que incluyeron los biomarcadores: signo de la bola de algodón ( $p = 0.751$ , CI -0.216-0.295,  $r = 0.0421$ ), integridad de la zona elipsoides, edema macular quístico ( $p = 0.918$ , CI -0.243-0.268,  $r = 0.013$ ), longitud del segmento externo de los fotorreceptores ( $p = 0.131$ , CI -0.432-0.060,  $r = -0.198$ ) y GFE. De estos biomarcadores la integridad de la ZE y GFE fue significativo  $p = 0.0011$ , CI 0.1778-0.6066,  $r = 0.4150$  y  $p = 0.0202$ , CI 0.049-0.517,  $r = 0.3017$ , respectivamente.



**Figura 1.** Correlación de CV en LogMAR con: (A) Disrupción de la zona elipsoides (DEZ), (B) longitud del segmento externo de los fotorreceptores, (C) Grosor foveal externo (GFE), (D) Edema macular cistoide (EMC), (E) Signo de la bola de algodón

## 16. Discusión

El daño provocado a las capas internas y externas de la retina por MER ha sido descrito en múltiples estudios en el pasado. Sin embargo, no existe un biomarcador predilecto que se correlacione optimamente la CV. En este estudio se analizan algunos biomarcadores pronósticos, previamente reportados. A nuestro conocimiento, es la primera vez que se analiza la correlación de biomarcadores de las capas externas de la retina en la población mexicana para investigar el efecto y generar un posible pronóstico.

Nuestro análisis estadístico encontró una correlación significativa entre la integridad de la ZE y CV ( $p = 0.0011$ , CI 0.1778-0.6066,  $r = 0.4150$ ). En los pacientes con MER, existe la hipótesis que las fuerzas contractiles tangenciales distribuidas a través de las células de Müller pueden afectar la interface entre los fotorreceptores y el EPR ocasionando defectos en el segmento externo de los conos. La extensión de este daño, más allá del segmento externo de los conos, puede producir defectos en la ZE. Basados en estos hallazgos, se considera este biomarcador como un posible indicador de baja visual y pronóstico postquirúrgico reservado [24]. Diversos estudios han analizado la asociación entre la integridad de la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores y agudeza visual en ojos con MER. La DZE se asoció con mala visión en el estudio realizado por *Karasavviduo y cols* [24]. Igualmente, se asoció robustamente con la agudeza visual preoperatoria en otros estudios [1,34–36]. *Oster y cols* [37] demostraron que la integridad de la ZE es un factor estadísticamente significativo en pacientes con MER, mientras que *Shiono y cols* [38], concluyeron que la DZE es un pobre predictor de la AV, al igual que *Jeon y cols* [39].

La asociación entre la longitud del segmento externo de los fotorreceptores, GFE y AV en pacientes con MER son otros biomarcadores a considerar. Anteriormente, se utilizaron para correlacionar la CV en pacientes con edema macular diabético [40]. *Shiono y cols*. [38] demostraron que la longitud del segmento externo de los fotorreceptores es un indicador de la función visual en pacientes con MER idiopática, así como marcador pronóstico postquirúrgico. Sin embargo, el estudio utilizó menor cantidad de pacientes que el actual (41 ojos vs 59 ojos) y los autores establecen como debilidad la pequeña cantidad de ojos analizados y variación significativa en el modelo lineal. A diferencia de *Shiono y cols*. nuestro estudio no demostró una correlación significativa entre longitud del segmento externo de los fotorreceptores y CV. La longitud promedio reportada por *Shiono y cols* fue de 50  $\mu\text{m}$ , mientras que el nuestro de  $24.72 + 6.61 \mu\text{m}$  lo cual se correlaciona con estudios histopatológicos maculares en donde se establece una longitud de 23 a 63  $\mu\text{m}$  [41]. *Srinivasan y cols*. reportaron una longitud promedio de conos de 40.6  $\mu\text{m}$  en la fóvea en pacientes sanos [42]. Considerando lo anterior, nuestros pacientes mantuvieron una longitud promedio de una persona sana, lo cual puede ser causa por lo que la relación de CV y longitud del segmento externo de los fotorreceptores no se llegó a correlacionar. Aunque la medición GFE y longitud del segmento externo de los fotorreceptores se realizó en regiones similares, en nuestro estudio el GFE obtuvo una correlación significativa ( $p = 0.0202$ , CI 0.049-0.517,  $r = 0.091$ ), sin embargo es importante mencionar que se correlaciona débilmente. Anteriormente, *Shimozono y cols* [43] reportaron que el GFE posee una correlación lineal con la AV en pacientes postquirúrgicos con agujero macular. Este biomarcador no se ha explotado del todo en pacientes con MER, sin embargo se sugiere que puede ser un marcador pronóstico significativo en la AV postquirúrgica.

Nuestros resultados no encontraron diferencia significativa entre la asociación de edema macular cistoide y capacidad visual ( $p = 0.918$ , CI -0.243-0.268,  $r = 0.013$ ). *Lee y cols*. [27] analizaron la presencia de quistes intrarretinianos y su asociación con MER; investigaron los efectos de los subtipos de quistes y el resultado postquirúrgico. La capacidad visual promedio por LogMAR en sus pacientes fue muy cercana a lo reportado en nuestro estudio, de  $0.29 + 0.29$  y  $0.29 + 0.26$ , respectivamente. Sin embargo, analizaron la correlación postquirúrgica, donde concluyen un pobre pronóstico visual posterior a procedimiento quirúrgico por lo que se debería llevar a cabo antes de desarrollar los quistes.

En nuestro estudio, la presencia del signo de la “bola de algodón” no se correlacionó significativamente con la capacidad visual ( $p = 0.751$ , CI -216-0.295,  $r = 0.0421$ ). *Tsunoda y cols*. [26] describieron el signo de la bola de algodón en una serie de casos con MER idiopática; se presenta como una región hiperrefléctica en el centro de la fóvea entre la zona elipsoides y la terminación del segmento externo de los conos. Los autores concluyen que se puede encontrar el signo de la bola de algodón y presentar buena visión, no necesariamente es un indicador de disminución de agudeza visual.

El estudio actual presenta algunas limitaciones. Primero, su naturaleza retrospectiva lo limita. El número de ojos analizados es pequeño y no existe un periodo de seguimiento, solo se consideraron los resultados

basales. Se tendrá que dar un mejor seguimiento a los pacientes para determinar cuáles se sometieron a cirugía y posteriormente correlacionar los hallazgos de biomarcadores. Además, el análisis manual de las imágenes por OCT, a pesar de haberse realizado con el mismo software (ImageJ) de estudios similares, presenta un sesgo al momento de segmentar los rangos que puede variar entre investigadores. Es difícil reproducir el método a falta de una medición estandarizada, por lo que se debe evaluar la posibilidad a futuro de un método reproducible para llegar a elaborar modelos predictivos.

## 17. Conclusión

En conclusión, el estudio logró determinar la correlación entre la integridad de la ZE y CV, siendo dentro de los biomarcadores estudiados el de mayor significancia, similar a lo presentado en otros estudios. Basado en estos resultados refuerza su utilidad como biomarcador y posible indicador pronóstico. El resto de los biomarcadores coincide con algunos autores, pero se deben de estudiar con mayor profundidad.

## 18. Aspectos éticos

El estudio y protocolo se ajustaron a los principios de la Declaración de Helsinki, además de que, conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el artículo 17, este protocolo será un estudio sin riesgo. Todos los datos obtenidos durante el estudio serán obtenidos del expediente electrónico de forma retrospectiva, siendo estrictamente confidenciales y utilizados únicamente con fines de investigación. Todo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI-2022/08/15) y Comité de Investigación (CI-028-2022)

## 19. Aspectos de bioseguridad

De acuerdo al formato de evaluación de protocolos de investigación del comité de bioseguridad de nuestra institución, no existen criterios que atenten contra la bioseguridad de los pacientes o de los investigadores al realizar el protocolo, ya que, al ser un estudio observacional con las especificaciones previamente mencionadas, no se trabajará con agentes biológicos, no se utilizarán agentes corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos ni inflamables, además de que no se hará uso de fuentes de radiación, por lo que no hay aspectos que denoten un posible riesgo a la bioseguridad al realizar este protocolo. Sin embargo, se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Bioseguridad (CB-029-2022)

## 20. Financiamiento de la investigación

No se va a requerir financiamiento para la realización del estudio, en ningún momento de su realización. No tiene ningún fin lucrativo, por lo que no hay costos que se deban de cubrir ni existe la necesidad de algún tipo de indemnización. Todo será realizado con fines académicos por parte del investigador principal.

## 21. Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

Los autores no tienen ningún conflicto de interés comercial o de propiedad en ningún concepto o producto descrito en esta investigación. Los investigadores que colaboran en el presente protocolo declaran no tener conflicto de intereses para llevar a cabo esta investigación.

## 22. Bibliografía

- [1] Suh MH, Seo JM, Park KH, Yu HG. Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am J Ophthalmol* 2009;147:473-480.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.020>.
- [2] Steel DHW, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)* 2013;27 Suppl 1:S1-21. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.212>.
- [3] Cheung N, Tan S-P, Lee SY, Cheung GCM, Tan G, Kumar N, et al. Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore Epidemiology of Eye Disease study. *Br J Ophthalmol* 2017;101:371-6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308563>.
- [4] Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wei WB, Wang JJ, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2018-23. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2624>.
- [5] Xiao W, Chen X, Yan W, Zhu Z, He M. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open* 2017;7:e014644. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014644>.
- [6] Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992;6:541-52. <https://doi.org/10.1038/eye.1992.119>.



- [7] Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:690–8. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-0980-1>.
- [8] Johnson MW. PERIFOVEAL VITREOUS DETACHMENT AND ITS MACULAR COMPLICATIONS. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;103:537–67.
- [9] Wise GN. Clinical Features of Idiopathic Preretinal Macular Fibrosis: Schoenberg Lecture. *American Journal of Ophthalmology* 1975;79:349–57. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(75\)90605-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(75)90605-4).
- [10] Bu S-C, Kuijjer R, Li X-R, Hooymans JMM, Los LI. Idiopathic epiretinal membrane. *Retina* 2014;34:2317–35. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000349>.
- [11] Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, Wang JJ, Mitchell P. Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:34–40. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01443-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01443-4).
- [12] Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186446/> (accessed October 31, 2021).
- [13] Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology* 2015;122:787–95. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.014>.
- [14] The epidemiology of epiretinal membranes. n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1298519/> (accessed October 31, 2021).
- [15] Aung KZ, Makeyeva G, Adams MK, Chong EW-T, Busija L, Giles GG, et al. The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina* 2013;33:1026–34. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182733f25>.
- [16] Kawasaki R, Wang JJ, Mitchell P, Aung T, Saw S-M, Wong TY, et al. Racial difference in the prevalence of epiretinal membrane between Caucasians and Asians. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1320–4. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144626>.
- [17] Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Klein R, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study. Prevalence and associations of epiretinal membranes in latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1732–6. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1295>.
- [18] Stevenson W, Prospero Ponce CM, Agarwal DR, Gelman R, Christoforidis JB. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol* 2016;10:527–34. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S97722>.
- [19] Hirokawa H, Jalkh AE, Takahashi M, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL. Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:166–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90589-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90589-1).
- [20] Wiznia RA. Posterior vitreous detachment and idiopathic preretinal macular gliosis. *Am J Ophthalmol* 1986;102:196–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90144-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90144-3).
- [21] Kim JM, Lee H, Shin JP, Ahn J, Yoo JM, Song SJ, et al. Epiretinal Membrane: Prevalence and Risk Factors from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2012. *Korean J Ophthalmol* 2017;31:514–23. <https://doi.org/10.3341/kjo.2016.0098>.
- [22] Kawasaki R, Wang JJ, Sato H, Mitchell P, Kato T, Kawata S, et al. Prevalence and associations of epiretinal membranes in an adult Japanese population: the Funagata study. *Eye (Lond)* 2009;23:1045–51. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.238>.
- [23] Ku C, Jeng F, Varikuti V, Diloreto D, Lema G. Incidence of epiretinal membrane progression after cataract surgery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2020;61:1078.
- [24] Karasavvidou E-M, Panos GD, Koronis S, Kozobolis VP, Tranos PG. Optical coherence tomography biomarkers for visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Eur J Ophthalmol* 2021;31:3203–13. <https://doi.org/10.1177/1120672120980951>.
- [25] Govetto A, Lalane RA, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights Into Epiretinal Membranes: Presence of Ectopic Inner Foveal Layers and a New Optical Coherence Tomography Staging Scheme. *Am J Ophthalmol* 2017;175:99–113. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.006>.
- [26] Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, Usui T, Noda T. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. *Ophthalmology* 2012;119:581–7. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.026>.
- [27] Lee DH, Park SE, Lee CS. MICROCYSTIC MACULAR EDEMA AND CYSTOID MACULAR EDEMA BEFORE AND AFTER EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY. *Retina* 2021;41:1652–9. <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000003087>.
- [28] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, et al. Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2020;127:P145–83. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.022>.

- [29] Bottoni F, Deiro AP, Giani A, Orini C, Cigada M, Staurenghi G. The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:467–75. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2044-2>.
- [30] Jung JJ, Hoang QV, Ridley-Lane ML, Sebrow DB, Dhrami-Gavazi E, Chang S. LONG-TERM RETROSPECTIVE ANALYSIS OF VISUAL ACUITY AND OPTICAL COHERENCE TOPOGRAPHIC CHANGES AFTER SINGLE VERSUS DOUBLE PEELING DURING VITRECTOMY FOR MACULAR EPIRETINAL MEMBRANES. *Retina* 2016;36:2101–9. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001055>.
- [31] Fajgenbaum MAP, Neffendorf JE, Wong RS, Laidlaw DAH, Williamson TH. INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PHACOVITRECTOMY FOR EPIRETINAL MEMBRANE AND MACULAR HOLE: A Clinical Audit of 1,000 Consecutive Eyes. *Retina* 2018;38:1865–72. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002034>.
- [32] Mitsui K, Kogo J, Takeda H, Shiono A, Sasaki H, Munemasa Y, et al. Comparative study of 27-gauge vs 25-gauge vitrectomy for epiretinal membrane. *Eye (Lond)* 2016;30:538–44. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.275>.
- [33] 27-gauge and 25-gauge vitrectomy day surgery for idiopathic epiretinal membrane | *BMC Ophthalmology* | Full Text n.d. <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0585-1> (accessed November 23, 2021).
- [34] Cobos E, Arias L, Ruiz-Moreno J, Rubio M, Garcia-Bru P, Caminal J, et al. Preoperative study of the inner segment/outer segment junction of photoreceptors by spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in patients with epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1467–70. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S44837>.
- [35] Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S. Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol* 2009;93:171–5. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.146381>.
- [36] Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Hagen S, Benesch T, Binder S. Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 2010;117:798–805. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.034>.
- [37] Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson RMS, Cheng L, Freeman WR. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina* 2010;30:713–8. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181c596e3>.
- [38] Shiono A, Kogo J, Klose G, Takeda H, Ueno H, Tokuda N, et al. Photoreceptor outer segment length: a prognostic factor for idiopathic epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 2013;120:788–94. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.044>.
- [39] Jeon S, Jung B, Lee WK. LONG-TERM PROGNOSTIC FACTORS FOR VISUAL IMPROVEMENT AFTER EPIRETINAL MEMBRANE REMOVAL. *Retina* 2019;39:1786–93. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002211>.
- [40] Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, Chew EY, Wong WT, Cukras C, et al. Relationship between Photoreceptor Outer Segment Length and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Retina* 2010;30:63–70. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181bd2c5a>.
- [41] Yuodelis C, Hendrickson A. A qualitative and quantitative analysis of the human fovea during development. *Vision Res* 1986;26:847–55. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(86\)90143-4](https://doi.org/10.1016/0042-6989(86)90143-4).
- [42] Srinivasan VJ, Monson BK, Wojtkowski M, Bilonick RA, Gorczynska I, Chen R, et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1571–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0838>.
- [43] Oishi A, Shimozone M, Mandai M, Hata M, Nishida A, Kurimoto Y. Recovery of photoreceptor outer segments after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:435–40. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2034-4>.