

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRDO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS  
OBTENIDAS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA FUENTE  
BARRIDO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA  
A LA EDAD AVANZADA TRATADOS CON DOSIS DE CARGA DE  
INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

PRESENTA  
DRA. LUISA FERNANDA YAÑEZ ORTEGA

TUTOR PRINCIPAL  
DR. ERIC SANCHEZ HERNÁNDEZ

CO-TUTOR  
DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ



---

CIUDAD DE MEXICO

JUNIO 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.

TITULO  
SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS  
OBTENIDAS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA FUENTE  
BARRIDO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA  
A LA EDAD AVANZADA TRATADOS CON DOSIS DE CARGA DE  
INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

DOCTORA  
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR  
ERIC SANCHEZ HERNÁNDEZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RETINA CMN SIGLO XXI

DOCTOR  
ARTURO CARRRASCO QUIROZ  
JEFE DE SEGMENTO ANTERIOR OFTALMOLOGIA CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI

Registro COPEMUS 17 CE 09 015 034

Registro COBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 01 de agosto de 2022

**M.E. ERIC SANCHEZ HERNANDEZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS OBTENIDAS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA FUENTE BARRIDO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD AVANZADA TRATADOS CON DOSIS DE CARGA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3601-183

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Dirección

**IMSS**  
SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	YAÑEZ ORTEGA LUISA FERNANDA 449 157 76 97 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA OFTALMOLOGIA 520229473 <a href="mailto:luisa.fernanda.yanez.ortega17@gmail.com/">luisa.fernanda.yanez.ortega17@gmail.com/</a> <a href="mailto:lseventeenf@hotmail.com">lseventeenf@hotmail.com</a>
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:       CO-TUTOR	DR. ERIC SANCHEZ HERNÁNDEZ ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA, ALTA ESPECIALIDAD EN RETINA Y VITREO MEDICO RETINOLOGO, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI Teléfono: 55 5967 1331 E-mail: <a href="mailto:dreric.sanchezh@gmail.com">dreric.sanchezh@gmail.com</a>  DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA, ALTA ESPECIALIDAD EN TRANSPLANTE CORNEAL Y MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS JEFE DE SERVICIO DE SEGMENTO ANTERIOR OFTALMOLOGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI Teléfono: 55 4354 7626 E-mail: <a href="mailto:arturo.carrasco@imss.gob.mx">arturo.carrasco@imss.gob.mx</a> , <a href="mailto:arturocarrascoquiroz@yahoo.com">arturocarrascoquiroz@yahoo.com</a>
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO      NO. DE PAGINAS AÑO NUMERO DE REGISTRO	SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS OBTENIDAS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA FUENTE BARRIDO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD AVANZADA TRATADOS CON DOSIS DE CARGA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR   2022 R 2022-3601-183

## **AGRADECIMIENTOS**

A los pacientes: por permitirme estar presente.  
Al Dr. Eric Sánchez Hernández: por estar.

## **DEDICATORIAS**

A mi mamá, papá, hermana.  
Mamá y papá: me enseñaron a volar.  
Hermana: me enseñaste a amar.

**INDICE**

	<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Marco teórico</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Planteamiento del problema</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>Justificación</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Pregunta de investigación</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>8</b>	<b>Pacientes y métodos</b>	<b>22</b>
<b>9</b>	<b>Características del estudio</b>	<b>22</b>
<b>10</b>	<b>Criterios de selección</b>	<b>23</b>
<b>11</b>	<b>Tamaño de la muestra y análisis estadístico</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>Definición de variables</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>30</b>
<b>14</b>	<b>Factibilidad</b>	<b>31</b>
<b>15</b>	<b>Resultados</b>	<b>32</b>
<b>16</b>	<b>Discusión</b>	<b>39</b>
<b>17</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>41</b>
<b>18</b>	<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>42</b>

<b>18</b>	<b>Anexos</b>	<b>44</b>
-----------	---------------	-----------

#### **ABREVIATURAS**

DMRE: Degeneración macular relacionada a la edad

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

AG: atrofia geográfica

DMRE-n: degeneración macular relacionada a la edad neovascular

CNV: neovascularización coroidea

AREDS: Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad

FA: Angiografía con fluoresceína

DEP: Desprendimiento del epitelio pigmentario

ICG: angiografía con verde de indocianina

OCT: tomografía de coherencia óptica

IS/OS: interfaz de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores

MLE: membrana limitante externa

LLVA: agudeza visual de baja luminancia

Anti- VEGF: inhibidores del Factor de crecimiento endotelial vascular

SD- OCT: OCT de dominio espectral

ONL: capa nuclear externa

OCT- A: Angiografía por tomografía de coherencia óptica

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La degeneración macular relacionada a la edad es una enfermedad crónica, progresiva y adquirida de la mácula caracterizada por un deterioro visual progresivo debido a la degeneración del complejo fotorreceptor- Epitelio pigmentario de la retina. Tiene dos variedades principales conocidas como degeneración macular relacionada a la edad seca y húmeda. La degeneración macular relacionada a la edad neovascular, también conocida como exudativa o húmeda, se caracteriza por la presencia de neovascularización coroidea. La Tomografía de Coherencia Óptica es una herramienta no invasiva ampliamente utilizada que permite una visualización detallada de cada una de las capas de la retina y ha revolucionado la comprensión y el tratamiento de esta entidad. Anudado a lo anterior, los agentes Inhibidores del Factor de crecimiento endotelial vascular han demostrado ser efectivos en el manejo de las lesiones de la neovascularización, siendo su eficacia a menudo determinada por mediciones de Tomografía de Coherencia Óptica, las cuales claramente muestran cambios sustanciales en el grosor de la retina en respuesta a las terapias antiangiogénicas, aunque la asociación de estos cambios morfológicos con la función visual no se encuentra totalmente dilucidada. Las pruebas de función visual alternativas (sensibilidad al contraste) podrían reflejar en mejor medida la morfología macular que la agudeza visual lejana y correlacionarse en mayor medida con la discapacidad visual subjetiva.

**OBJETIVO.** Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y las características morfológicas obtenidas por Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizará un estudio analítico, ambiespectivo, longitudinal y observacional en el servicio de Oftalmología (clínica de Retina) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se ingresarán al estudio todos los pacientes > 55 años que acudan al servicio de Retina del edificio de Oftalmología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Degeneración macular relacionada a la edad avanzada y que cumplan con los criterios de inclusión en el período comprendido entre marzo- mayo del 2022

**RECURSOS Y FACTIBILIDAD.** En el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con los recursos humanos y materiales para la realización del estudio.

**EXPERIENCIA DEL GRUPO.** En el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con los recursos humanos consistentes en médicos con años de experiencia en el área y en metodología de la investigación.

**RESULTADOS.** Se realizó un estudio con un total de 33 sujetos, donde un total de 30 continuaron seguimiento. En total se analizaron 30 ojos con DMRE avanzada todos con dosis carga de un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular. Se realizó un análisis de regresión lineal comparando los valores logarítmicos tanto de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste, obteniendo una relación significativa entre ambos

valores posterior a la aplicación del tratamiento. Asimismo, se demostró una correlación entre la disminución de los valores de la sensibilidad al contraste y todas las características evaluadas en el OCT de los pacientes.

**CONCLUSIONES.** Las estrategias de antiangiogénesis pueden conducir a mejores resultados en la función visual global, impactando positivamente en la sensibilidad al contraste, la cual demostró una correlación positiva con los parámetros obtenidos por OCT.

**PALABRAS CLAVES:** sensibilidad al contraste, agudeza visual, Degeneración macular relacionada a la edad, Tomografía de Coherencia Óptica, Degeneración macular relacionada a la edad neovascular, neovascularización coroidea

## **MARCO TEÓRICO**

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es una enfermedad crónica, progresiva y adquirida de la mácula caracterizada por un deterioro visual progresivo debido a la degeneración del complejo fotorreceptor- Epitelio pigmentario de la retina (EPR). Constituye actualmente la principal causa de discapacidad visual en personas mayores de 50 años en los países desarrollados y la tercera causa a nivel mundial. El consorcio Global Burden of Disease realizó la revisión más extensa de la epidemiología de la DMRE avanzada, informando una prevalencia mundial estimada del 6.6% con una prevalencia más alta (15%) en países de ingresos altos. vs países de bajos ingresos (2.6%). (1, 2, 3, 4, 5, 6)

El objetivo principal de la capa esclerocorneal y uveal del ojo es proteger la retina, además de nutrirla y permitir el movimiento ocular. La estructura neuroepitelial en dos capas de la retina forma la pared de una cavidad, la cavidad vítrea, que está llena de glucosaminoglucanos y colágeno. La relación entre las capas epiteliales se modifica de anterior a posterior. Anterior a la ora serrata, el epitelio pigmentado y no pigmentado del iris y el cuerpo ciliar están unidos en sus porciones apicales por un sistema de uniones intercelulares que se continúa con la capa limitante externa de la retina neural y las uniones apicales estrechas del EPR. En la ora serrata, el epitelio pigmentado se continúa como EPR y su membrana basal se convierte en la membrana de Bruch. El epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar y la pars plana se continúa en sentido posterior como retina neural; su membrana basal se convierte en la membrana limitante interna. (7)

La zona definida como mácula lútea en la retina neurosensorial es definida por la porción de la retina posterior que contiene pigmento xantófilo, e histológicamente constituye la zona que contiene dos capas de células ganglionares y mide aproximadamente 5- 6 mm de diámetro entre las arcadas vasculares temporales. Su porción central de 1.5 mm de diámetro constituye la fovea, la cual representa una excavación y se encuentra compuesta por un margen, una inclinación y una depresión, la cual se corresponde con la foveola (0.35 mm de diámetro), cuyo centro se denomina umbo. El umbo representa el centro exacto de la mácula, la zona de la retina que consigue la máxima agudeza visual. El fotorreceptor predominante en la foveola y el umbo es el cono, mientras que la parafovea circundante está dominada por bastones. (7, 8, 10)

Histológicamente la retina neurosensorial se puede dividir en seis capas desde la retina interna hasta la externa: membrana limitante interna, capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares, capa plexiforme interna, capa nuclear interna, capa plexiforme externa, capa nuclear externa (núcleos de los fotorreceptores), membrana limitante externa y segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Esencialmente, existe una capa de fotorreceptores y una capa de células bipolares y ganglionares. La glía mülleriana elabora la membrana limitante interna como su membrana basal y se extiende hacia la membrana limitante externa, donde comunica con las porciones apicales del EPR. La capa nuclear interna alberga los núcleos de la glía mülleriana, las células bipolares y las células horizontales y amacrinas, estas últimas situadas dentro de la capa nuclear interna, y las células horizontales fuera de ella. La capa nuclear interna tiene una capa plexiforme a cada lado, que la conecta con la capa externa de fotorreceptores y la capa de células ganglionares. Esta consideración anatómica condiciona que los conos y los bastones establezcan sinapsis con las células bipolares y horizontales de la capa plexiforme externa. (7, 8)

El EPR es una capa única de células pigmentarias cuboideas- hexagonales de origen neuroectodérmico entre la membrana de Bruch y la retina, representa una continuación del epitelio pigmentario del cuerpo ciliar e iris y se extiende desde el borde del disco óptico hasta este último. Sus funciones son diversas e incluyen la absorción de luz, fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, participación en el metabolismo del retinal y los ácidos grasos polisaturados, formación de la barrera hemato- ocular externa y de tejido cicatricial y regeneración del pigmento visual. Sus células tienen función fagocítica e ingieren continuamente membranas o discos que se desprenden de las células de los fotorreceptores. Los segmentos externos ingeridos son digeridos por la acción de los lisosomas y el retinal y los ácidos grasos poliinsaturados son reciclados. Normalmente, las reacciones de condensación en las que participan los retinoides se producen en los segmentos externos, dando lugar a moléculas difíciles de procesar por las células del EPR, una de ellas es la denominada A2E, un conjugado de dirretinal con etalonamina y es parte importante de la lipofuscina, la cual es potencialmente tóxica para el EPR de diversas formas, inhibe la degradación lisosómica de las proteínas, produce diversos intermediarios reactivos de oxígeno y otros radicales e induce apoptosis del EPR. (8)

La porción basal del EPR está unida a la membrana de Bruch y contiene cinco capas: membrana basal del EPR, zona colágena laxa interna, capa media de fibras elásticas, zona colágena laxa externa y membrana basal del endotelio de la coriocapilar. A lo largo del tiempo, los lípidos y los materiales sometidos a agresión oxidativa se acumulan en la membrana de Bruch. Enfermedades que se asocian a fragilidad en su estructura por alteraciones en las porciones colágena o elásticas son causantes de rupturas o grietas en la misma. (8)

La coroides es la parte más vascularizada del ojo y es responsable de la irrigación de la parte externa de la retina, resultando clave para la función retiniana. Un trastorno del volumen de sangre o un compromiso del flujo de los vasos coroideos provoca una alteración de la función de los fotorreceptores y el EPR e incluso

la muerte de estos. Otras de sus funciones incluyen la absorción de la luz, la termorregulación por disipación del calor y la modulación de la presión intraocular por el control vasomotor del flujo sanguíneo, asimismo, participa de forma importante en el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior. Histológicamente se divide en cinco capas: membrana de Bruch, coriocalilar (capa de capilares), capa de Sattler (capa de vasos sanguíneos de mediano calibre), capa de Haller (capa de vasos sanguíneos de gran calibre) y supracoroidea (zona de transición entre la coroides y la esclerótica). La coriocalilar es una red muy anastomosada de capilares, que forma una delgada capa yuxtapuesta a la membrana de Bruch. La membrana basal fibrosa de las células endoteliales capilares forma la capa más externa de la membrana de Bruch. (7)

El proceso normal de envejecimiento normal trae consigo un espectro de cambios maculares que afectan la retina externa, el EPR, la membrana de Bruch y la coriocalilar, entre los cuales se incluyen: reducción de la densidad y distribución de los fotorreceptores, pérdida de gránulos de melanina, formación de gránulos de lipofusina y acumulación de cuerpos residuales en el EPR, acumulación de depósitos laminares basales entre la lámina basal (membrana plasmática) de la célula del EPR y la cara interna de la membrana basal del EPR y cambios involutivos en la coriocalilaris. Los cambios descritos anteriormente pueden no formar parte de la DMRE, siendo que las alteraciones presentadas en la patogenia de esta enfermedad no necesariamente se relacionan con el proceso de envejecimiento normal. (7, 8, 9)

En las primeras fases de la enfermedad se acumulan depósitos lineales y laminares basales en la membrana de Bruch por la incapacidad del EPR de procesar los restos celulares asociados al recambio del segmento externo. Posteriormente ocurre la acumulación de material polimorfo extracelular en la interfaz entre el EPR y la zona colágena interna de la membrana de Bruch, denominado drusa, el cual está constituido por lípidos, amiloide, factores del complemento y otros componentes celulares. Su aparición es el signo clínico visible más precoz y distintivo de la DMRE. (7, 8, 9)

La aparición de las drusas viene precedida (o se produce de forma simultánea) por el engrosamiento de las capas colágenas de la membrana de Bruch, la degeneración de la elastina y el colágeno en esta última, el aumento de las concentraciones de los productos finales de la glucación avanzada y la acumulación de lípidos y de proteínas exógenas. Estos cambios dificultan el paso de nutrientes y líquidos entre la coroides y la capa externa de la retina, con el subsecuente desarrollo de una isquemia relativa lo que trae consigo el crecimiento de la neovascularización desde la coriocalilar a través de las fracturas en la membrana de Bruch. (7, 8, 9)

Existen varios sistemas de clasificación para delinear y caracterizar la DMRE con fines clínicos y de investigación. Actualmente, no existe un consenso universalmente aceptado, sin embargo, convencionalmente, la DMRE tiene dos variedades principales conocidas como degeneración macular relacionada a la edad seca y húmeda. La DMRE seca, también conocida como no exudativa, es el tipo más común y comprende 90% de todos los casos diagnosticados, constituyendo la atrofia geográfica (AG), la etapa avanzada de esta variedad. La degeneración macular relacionada a la edad neovascular (DMRE-n), también

conocida como exudativa o húmeda, se caracteriza por la presencia de neovascularización coroidea (CNV). (2, 6, 11)

Las etapas tempranas e intermedias de la DMRE se caracterizan por el depósito de drusas entre el EPR y la membrana de Bruch y/ o la alteración del EPR en el área macular, el cual puede presentar áreas moteadas de pigmento, hiperpigmentación o hipopigmentación. En etapas posteriores, la enfermedad puede progresar a la variedad neovascular con la subsecuente fuga de líquido o hemorragia en el espacio subretiniano o intrarretiniano o la etapa avanzada de la DMRE seca. La mayor parte de la pérdida visual ocurre en estas últimas etapas de la enfermedad. En la DMRE- n, la neovascularización coroidea alcanza la retina neural, filtrando líquido, lípidos y sangre, y provocando cicatrización fibrosa. Por otro, lado en la atrofia geográfica, se produce una atrofia progresiva del EPR, la coriocapilar y los fotorreceptores. (11, 12, 13, 14)

El Estudio de Enfermedades Oculares Relacionadas con la Edad (AREDS) caracterizó la etapa de la enfermedad con base en las características de presentación, tomando en cuenta la presencia de drusas, atrofia y neovascularización. Las drusas se clasificaron como pequeñas (<63  $\mu\text{m}$  de diámetro), intermedias (63- 124  $\mu\text{m}$ ) o grandes (> 125  $\mu\text{m}$ ) y las categorías se definieron como: 1) sin DMRE: menos de cinco drusas pequeñas; 2) DMRE temprana: múltiples drusas pequeñas o al menos una drusa de tamaño intermedio; 3) DMRE intermedia: drusas extensas de tamaño intermedio, más de una drusa grande o atrofia geográfica no central; y 4) DMRE avanzada caracterizada por la presencia de AG central o CNV con subsecuente pérdida de la visión, definida como agudeza visual inferior a 20/32 en un ojo. (2)

El riesgo de aparición de DMRE tanto en etapa temprana como avanzada está fuertemente influenciado por la edad, la genética y ciertos factores ambientales. La importancia de la herencia siendo demostrada al confirmar que los polimorfismos de los genes que codifican el factor de complemento H; el requisito A-1 de alta temperatura humana (HTRA1); y el complemento C2, CFB y C3 constituyen factores predictores de riesgo y sugieren que la disregulación de la vía innata del complemento condiciona respuestas inflamatorias aberrantes con la subsecuente acumulación de restos celulares en la membrana de Bruch. Los factores de riesgo más importantes de tipo ambiental son el tabaquismo y la obesidad, aunque se han descrito otros factores de riesgo como la aterosclerosis, hipercolesterolemia u otras enfermedades cardiovasculares, el índice de masa corporal, la fototoxicidad, dieta, hipermetropía, color claro del disco óptico, hipertensión arterial y el sexo femenino, los conocimientos sobre la fisiopatología exacta de enfermedad continúan siendo limitados. (3, 7)

Los síntomas pueden ser mínimos o nulos durante las etapas temprana e intermedia de la enfermedad, independientemente del tamaño de las drusas. Los pacientes pueden notar cambios sutiles, como distorsión de las líneas rectas (metamorfopsias), visión borrosa durante la realización de actividades que involucran visión cercana (por ejemplo, durante la lectura) y disminución de la sensibilidad al contraste. En etapas avanzadas, la presencia de neovascularización generalmente conduce a síntomas visuales más rápidos y discapacitantes, los cuales pueden tener una naturaleza abrupta o paulatina. Estos síntomas

incluyen distorsión severa de las líneas rectas y formas (dificultad para reconocer caras) y/ o un gran escotoma central o punto ciego debido a hemorragia retiniana y acumulación de líquido en la retina neurosensorial. La presencia de atrofia geográfica también puede condicionar síntomas similares de distorsión y escotoma central. (15, 16)

En la atrofia geográfica, la disminución de la agudeza visual es progresiva, ocurriendo de forma paulatina en el transcurso de muchos años y existiendo, clínicamente, un área demarcada de despigmentación retiniana que exhibe la atrofia del epitelio pigmentario. Por el contrario, cuando acontece la variedad neovascular los pacientes suelen desarrollar una pérdida rápida de la visión con características clínicas diversas que incluyen la presencia de líquido subretiniano o intrarretiniano; hemorragia retiniana, subretiniana o sub- EPR; exudados lipídicos; decoloración gris o verde- amarillenta y desprendimiento o desgarro del EPR. Estas entidades, sin embargo, pueden coexistir, siendo posible que durante la evolución de la DMRE-n e incluso al momento de su diagnóstico se presenten zonas de atrofia geográfica. (7, 12, 13, 14)

En suma, la DMRE-n produce una amplia variedad de alteraciones en la morfología retiniana en las que coexisten componentes intrarretinianos, subretinianos y del EPR y además puede ocasionar a largo plazo cicatrices subretinianas secundarias, siendo éstas y la AG las principales causas de pérdida de la visión. (12)

Para diagnosticar esta entidad el examinador debe evaluar la mácula en busca de depósitos de drusas, cambios pigmentarios, atrofia geográfica, hemorragia, líquido, exudado, cicatrices o fibrosis, prestando especial atención al tamaño, número y distribución de las drusas. También se realiza un examen oftalmológico completo para descartar otras patologías oculares coexistentes. La estadificación de la enfermedad puede basarse en gran medida en el examen clínico; sin embargo, ahora se considera esencial el uso de una variedad de técnicas de imagen para correlacionar los hallazgos del examen y guiar el manejo. (16)

Históricamente, la angiografía con fluoresceína (FA) ha sido el estándar de oro para evaluar la neovascularización coroidea en la DMRE. Es un procedimiento invasivo mediante el cual se inyecta colorante de fluoresceína en la vena del paciente y se toman imágenes de la circulación coriorretiniana en el transcurso de varios minutos, permitiendo confirmar la existencia de NVC e identificar las características de la lesión, incluyendo la localización y el tipo de vasos anómalos. En función de los patrones angiográficos de la fluorescencia, la lesión neovascular puede clasificarse como tipo 1 (oculta), tipo 2 (clásica) o tipo 3 (proliferación angiomatosa retiniana). La NVC tipo 1 se refiere a neovasos que proliferan por debajo del epitelio pigmentario y se denomina NVC oculta, presentando dos patrones en el estudio angiográfico: Desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) fibrovascular o fuga tardía de origen indeterminado. El DEP fibrovascular se caracteriza por un área de elevación irregular del EPR que se suele asociar a hiperfluorescencia moteada en la fase media de la angiografía y fuga o tinción en la fase tardía. La fuga tardía de origen indeterminado suele aparecer como una hiperfluorescencia moteada con acumulación del colorante en el espacio subretiniano en fase tardía, y el origen de la fuga no corresponde con una NVC clásica ni un DEP fibrovascular en la parte precoz o media del estudio. En la NVC tipo 2 se encuentran neovasos entre la retina

neurosensorial y el EPR y se caracteriza por una hiperfluorescencia precoz brillante que se asocia a una llamativa fuga en fase tardía. La NVC tipo 3 o se asocia a la formación de neovasos en el seno o por debajo de la retina neurosensorial y comienza con una proliferación capilar, formación de neovascularización intrarretiniana y anastomosis retinorretinianas. La neovascularización retiniana se extiende luego por debajo de la retina neurosensorial para convertirse en una neovascularización subretiniana. Con el tiempo, esta neovascularización se fusiona con la circulación coroidea por debajo del EPR para formar anastomosis retinocoroideas. (7, 15, 16)

La angiografía con verde de indocianina (ICG) es un método similar que se puede realizar en ciertos contextos clínicos que implica la inyección de verde de indocianina, un tinte capaz de evaluar la circulación coroidea y, por lo tanto, es útil para detectar lesiones ocultas de CNV. (16)

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una herramienta no invasiva ampliamente utilizada que permite una visualización detallada de cada una de las capas de la retina y ha revolucionado la comprensión y el tratamiento de esta entidad. La OCT es comparable a la ecografía, pero utiliza luz en lugar de ondas de sonido para proporcionar una imagen transversal detallada de las 10 capas de la retina y la coroides subyacente, lo que permite la visualización de las capas específicas afectadas por la DMRE. Las imágenes ayudan a diferenciar entre las variedades de DMRE, permiten al médico caracterizar de manera más precisa la etapa de la enfermedad y la actividad de la CNV y pueden compararse longitudinalmente para evaluar la respuesta al tratamiento y guiar el manejo. En la DMRE-n, los vasos sanguíneos anormales pueden atravesar el espacio subretiniano después de su penetración inicial en la membrana de Bruch (CNV tipo 2). En estas fases iniciales de crecimiento, la membrana de la CNV a menudo se encuentra muy vascularizada, apareciendo en la OCT como una lesión amorfa de reflectividad media- alta por encima del EPR. A medida que la lesión se vuelve menos activa, el componente vascular generalmente disminuye y el componente fibroso aumenta, lo que resulta en la formación de una cicatriz disciforme que aparece en la OCT como una lesión bien delimitada con alta reflectividad. En otros casos, el crecimiento de la CNV en el espacio sub- EPR (CNV tipo 1) produce elevación del EPR o DEP. El DEP fibrovascular generalmente se acompaña de fuga de líquido seroso o de hemorragia franca y lleva a la formación de DEP serosos o hemorrágicos; los serosos observándose como lesiones muy elevadas en forma de cúpula sin reflectividad interna y típicamente sin líquido subretiniano o intrarretiniano asociado y los fibrovasculares como lesiones de altura variable (elevadas o no) que muestran estructuras hiperreflectantes de apariencia polipoide o similar al encaje en la superficie inferior del EPR con o sin signos de contracción. La CNV tipo 3 se observa como focos hiperreflectantes que emanan del plexo capilar profundo de la retina con o sin DEP o edema macular cistoide asociados. También es posible identificar líquido macular estudiando los barridos en modo B y revisando los mapas de grosor de la retina, que calculan su grosor entre la membrana limitante interna y el EPR y permite al médico diferenciar las causas de pérdida de agudeza visual sin relación directa con la enfermedad, como la presencia de una membrana epirretiniana sutil o de tracción vitreomacular. (2, 7, 8, 12, 13, 16)

Por lo general, los parches de atrofia geográfica se presentan principalmente en la parafóvea y provocan dificultades para la realización de tareas relacionadas con la visión cercana, como la lectura, mientras que la agudeza visual lejana central todavía se encuentra relativamente conservada. Asimismo, el aumento o confluencia de estas áreas produce una disminución de la sensibilidad retiniana que se correlaciona morfológicamente con deterioro de la retina externa según lo observado por Tomografía de coherencia óptica (OCT), manifestándose principalmente en una interrupción de la interfaz de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (IS/OS) y pérdida de la membrana limitante externa (MLE). Sin embargo, existe una inconsistencia entre la gravedad del deterioro morfológico y la función visual, siendo la prueba convencional de agudeza visual lejana, ampliamente utilizada en la práctica clínica y en los ensayos, inconsistente con la capacidad del paciente para ejecutar tareas en la vida cotidiana, pues incluso en las primeras etapas, los pacientes experimentan dificultades en condiciones de baja iluminación y bajo contraste. Estos hallazgos sugieren que pruebas de función visual alternativas podrían reflejar en mejor medida la morfología macular que la BCVA y correlacionarse en mayor medida con la discapacidad visual subjetiva, siendo la sensibilidad al contraste y la agudeza visual de baja luminancia (LLVA) las que mejor exhiben el deterioro funcional específico en la DMRE. Mientras que la agudeza visual lejana proporciona una medida de la capacidad de resolver detalles con alto contraste, la sensibilidad al contraste describe la capacidad de ver patrones de bajo contraste, siendo un mejor predictor de desempeño en tareas cotidianas que requieren juicio de distancia (reconocimiento de rostros, señales de tráfico u objetos) y durante la conducción de vehículos o desplazamiento en condiciones de baja iluminación. (12, 13, 14)

Se ha demostrado una correlación moderada entre la agudeza visual y la sensibilidad al contraste, asociándose ambas medidas de forma independiente con la posibilidad de realizar actividades cotidianas y brindando información complementaria sobre la función visual. Sin embargo, se ha documentado que la sensibilidad al contraste tiene una correlación más fuerte con la calidad de vida del paciente, según lo establecido por el Cuestionario de función visual por el National Eye Institute (NEI-VFQ25). Tomando en cuenta lo anterior, no sólo es importante considerar el impacto de las nuevas terapias sobre la agudeza visual, sino considerar su efecto sobre la sensibilidad al contraste. (12, 13)

Hasta hace una década la pérdida visual en esta entidad se consideraba irreversible. Sin embargo, los nuevos fármacos basados en la supresión del factor de crecimiento endotelial vascular (anti- VEGF) han cambiado sustancialmente el tratamiento y curso de la enfermedad, revolucionando el manejo de la DMRE en los últimos años. Las inyecciones se pueden realizar de forma rápida y sin problemas en el consultorio y requieren poco o ningún tiempo de recuperación para el paciente con riesgos mínimos y pocos efectos secundarios. La técnica permite la administración segura y directa del agente deseado en la cavidad vítrea utilizando una pequeña aguja de calibre 30 a través de la *pars plana*, que se encuentra de 3 a 4 mm detrás del limbo. Las opciones de anestesia tópica están disponibles para la comodidad del paciente, y la povidona yodada ha demostrado ser segura y eficaz en la prevención de infecciones. (14, 16)

Los agentes inhibidores del Factor de crecimiento endotelial vascular (anti- VEGF) han demostrado ser efectivos en el manejo de las lesiones de la neovascularización. El factor de crecimiento endotelial vascular está presente en todo el cuerpo y es necesario para la angiogénesis normal. Sin embargo, la regulación positiva patológica de VEGF conduce a fugas y neovascularización. El VEGF -A fue uno de los primeros mediadores implicados en el desarrollo de NVC y uno de los primeros objetivos de las terapias anti- VEGF. Hay varias isoformas de VEGF- A y formas angiogénicas adicionales de VEGF, que incluyen VEGF- B y el factor de crecimiento similar a la placenta (PLGF). Los tres agentes intravítreos más utilizados para la DMRE incluyen el ranibizumab (Lucentis, Genentech/ Novartis), aflibercept (Regeneron) y bevacizumab (Avastin, Genentech). Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que neutraliza todas las formas de VEGF- A aprobado por primera vez para su uso en 2005, aflibercept una proteína de fusión de VEGF- A y factor de crecimiento derivado de plaquetas aprobado por primera vez en 2011 y bevacizumab (Avastin, Genentech) un anticuerpo monoclonal que se une a todas las isoformas de VEGF- A desarrollado originalmente para el tratamiento sistémico del cáncer de colon y relacionado con la molécula original ranibizumab. Tanto el ranibizumab como el aflibercept están aprobados por la FDA para la DMRE-n, mientras que el bevacizumab se usa de forma no autorizada, constituyendo una alternativa rentable con eficacia similar. Datos recientes han demostrado que la ceguera legal atribuible a la DMRE se ha reducido en un 50% con la introducción de estos fármacos. (9, 14, 16)

En el 2006, los ensayos clínicos pivote MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) y ANCHOR (Anti-VEGF Antibody Ranibizumab for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) fueron los primeros en demostrar una mejoría significativa en la visión con inyecciones de dosificación regular en pacientes con DMRE-n, ambos estudios demostraron que las inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab previnieron la pérdida de visión en casi el 95% de los pacientes a los 12 meses, mejoraron significativamente la visión en el 40% de ellos, persistiendo la mejoría visual en 90% de los pacientes a los 24 meses y evitaron la fuga y la neovascularización en todas las principales formas angiográficas de NVC. (7, 8, 14, 16)

La eficacia de bevacizumab se valoró por medio del ensayo SANA (Systemic Avastin Therapy for Neovascular AMD), el cual demostró que éste puede reducir la fuga de la NVC, mejorar de forma significativa la visión y reducir el grosor de la retina central en la TCO en pacientes con una DMRE-n al administrarse de forma sistémica. En el 2005 se administró bevacizumab intravítreo por primera vez, obteniéndose una respuesta idéntica a las observadas previamente con bevacizumab sistémico y ranibizumab intravítreo. En el 2011 el estudio CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial) demostró que bevacizumab y ranibizumab tienen una eficacia comparable durante 1 año de uso, ambos agentes mostrando resultados equivalentes en términos de agudeza visual final. Asimismo, demostró a los 2 años que recibir dosis a intervalos mensuales regulares en lugar de según sea necesario puede generar resultados visuales ligeramente mejores. El ensayo IVAN (aleatorizado Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related

Choroidal Neovascularization) también comparó ambos fármacos en administración mensual o a demanda. Una diferencia respecto del ensayo CATT es que todos los pacientes recibieron tres inyecciones mensuales consecutivas al principio del estudio y tres inyecciones mensuales consecutivas cuando fuera preciso el tratamiento en el grupo tratado a demanda, mostrando equivalencia entre ambas modalidades de tratamiento al año. Pasados dos años, las comparaciones entre los dos fármacos no fueron concluyentes. (7, 14, 16)

La eficacia de aflibercept se evaluó en los ensayos VIEW 1 y VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD 1 y 2), mostrando no inferioridad frente a ranibizumab. (7, 14, 16)

Aunque los resultados obtenidos por los estudios MARINA y ANCHOR fueron impresionantes, se consiguieron con una dosificación mensual. En un intento de reducir la carga que esto representa, se buscaron estrategias de dosificación alternativas. En el ensayo clínico PIER (Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab) los pacientes recibieron tratamiento mensual durante 3 meses consecutivos y posteriormente una dosis cada 3 meses en contraposición a un grupo que recibió tratamiento simulado. Aunque a los 2 años los resultados fueron superiores a los obtenidos en el grupo placebo no fueron tan buenos como los encontrados sobre la agudeza visual en los estudios MARINA y ANCHOR, reduciéndose la agudeza visual un promedio de 2.2 y 2.3 letras basales y mostrando una mejoría de agudeza visual de al menos 15 letras en 15 y 8.2% de los pacientes tratados con dosis de 0.3 y 0.5 mg respectivamente. El ensayo EXCITE (Efficacy and Safety of Ranibizumab in patients with Subfoveal CNV secondary to AMD) comparó los regímenes mensuales y trimestrales de aplicación, encontrando que el grupo de dosificación mensual mantuvo la ganancia inicial en agudeza visual con una mejoría final de 8.3 letras a los 12 meses, mientras el grupo trimestral obtuvo una mejoría de la agudeza visual los 3 primeros meses con disminución de la misma a los 12 meses (ganancia de 4.9 y 3.8 letras en los grupos tratados con 0.3 y 0.5 mg respectivamente). El ensayo PrONTO (Prospective TCO Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with Intraocular Ranibizumab) valoró una estrategia individualizada para determinar si las dosis basadas en la existencia de líquido en la mácula por medio de TCO podrían reducir el número de inyecciones y conseguir los mismos resultados en términos de agudeza visual que los observados con las dosis mensuales. El diseño del estudio exigía tres inyecciones consecutivas una vez al mes de 0.5 mg de ranibizumab con la subsecuente toma de una TCO al mes entre los meses 3 y 24, con la aplicación de inyecciones cuando se cumplieran determinados criterios. Al año la mejoría media de la agudeza visual en relación con la basal fue 9.3 letras, y a los 2 años, 11.1 letras. Más de una tercera parte de los ojos (35%) mejoraron al menos 15 letras de agudeza visual a los 12 meses y un 43% mostraron mejoría. De esta manera se ha adoptado una estrategia de retratamiento basada en el uso TCO que se denomina “treat and extend” con el objetivo de reducir el número de inyecciones y consultas con buenos resultados visuales, ampliándose los intervalos de forma gradual (hasta un máximo de 12 semanas) cuando la TCO no muestra datos de exudación. En el ensayo LUCAS (Lucentis Compared to Avastin Study) el intervalo terapéutico se amplió cada

2 semanas hasta un máximo de 12 semanas, obteniéndose resultados visuales equivalentes con bevacizumab y ranibizumab con una ganancia de 7.4 y 6.6 letras con una media de 18.2 inyecciones para el primer fármaco y 16 para el segundo. Para determinar si una dosis más alta de ranibizumab podía obtener resultados visuales parecidos o mejores con tratamientos menos frecuentes, el estudio HARBOR (Study of Ranibizumab Administered Monthly or on an As-needed Basis in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration) comparó cuatro grupos utilizando dosis de 0.5 y 2 mg con una administración mensual o a demanda posterior a tres inyecciones mensuales. A los 24 meses de seguimiento, la mejoría media de la agudeza visual fue similar en todos los grupos y el número medio de inyecciones fue de 5.6 y 4.3 en los grupos tratados a demanda en los grupos de 0.5 y 2 mg, respectivamente, demostrando, que si bien las dosis más altas de ranibizumab no obtienen una eficacia ni durabilidad adicionales, el tratamiento guiado por TCO con dosis de 0.5 mg consigue resultados visuales esperados con menor número de inyecciones. (7, 8, 14, 16)

El tratamiento con antiangiogénicos para pacientes con DMRE-n se centra en un enfoque personalizado basado en las preferencias del médico y del paciente, las características del paciente, la extensión de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. A menudo, si hay una respuesta mínima o nula a un agente, el medicamento se cambia a otro. Si los pacientes mantienen una buena respuesta al tratamiento, generalmente definida por la mejoría en la visión y la resolución del líquido intrarretiniano y subretiniano valorado por estudios de imagen, el intervalo para la administración de la inyección puede espaciarse a tolerancia y con cautela para garantizar que no haya recurrencia. Como resultado, la eficacia del tratamiento a menudo se determina usando mediciones de OCT, el cual claramente muestra cambios sustanciales en el grosor de la retina en respuesta a las terapias antiangiogénicas, aunque la asociación de estos cambios morfológicos con la función visual no se encuentra totalmente dilucidada. Se ha demostrado que varios parámetros morfológicos cuantitativos y cualitativos, como el grosor de la retina, la fibrosis subretiniana y la ubicación de la AG, se correlacionan con la agudeza visual lejana. Además, se describe que la atrofia preexistente del EPR y la interrupción de la MLE constituyen factores predictivos para una respuesta temprana deficiente al tratamiento con anti- VEGF. Sin embargo, actualmente hay datos limitados que correlacionen las pruebas de función visual alternativas con los parámetros morfológicos obtenidos por OCT. (12, 13, 16, 17, 19)

En el estudio realizado por Mathew y colaboradores (2013) se evaluó el valor predictivo de parámetros morfológicos obtenidos por OCT para el pronóstico visual a los 12 meses de 100 ojos de 94 pacientes con DMRE-n tratados con ranibizumab encontrándose que la integridad de la zona elipsoide y la membrana limitante externa, así como la presencia de estalactitas en segmento externo de los fotorreceptores constituyeron factores predictores positivos de agudeza visual. (20)

En el estudio realizado por Patel y colaboradores (2010) se evaluó el impacto de la terapia intravítrea con bevacizumab sobre la sensibilidad al contraste en 131 pacientes con DMRE-n posterior a 54 semanas de seguimiento utilizando 1.25 mg/ 0.05 ml en el ojo estudiado en tres dosis iniciales (semana 0, 6 y 12) con

retratamiento adicional (máximo de 9 dosis) según fuera necesario de acuerdo con los criterios estándar de retratamiento, encontrándose que los pacientes que recibieron inyecciones intravítreas ganaron significativamente más letras en la cartilla de Pelli- Robson de sensibilidad al contraste en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento estándar (terapia fotodinámica, administración de pegaptanib intravítreo o tratamiento simulado) sin caída de la ganancia durante la fase variable de retratamiento (semanas 18- 48), ganando una media de 4 letras en la semana 54. La ganancia en la sensibilidad al contraste con bevacizumab fue comparable con la ganancia de agudeza visual lejana, la cual tampoco sufrió una disminución durante la fase de dosificación variable. Sin embargo, la correlación relativamente modesta entre la sensibilidad al contraste y la agudeza visual durante este estudio fortalece la justificación de incluir la sensibilidad al contraste como una medida de resultado en el tratamiento de pacientes con DMRE-n. (16)

En el estudio realizado por Keane y colaboradores (2009) se evaluó la relación entre la sensibilidad al contraste y la capacidad de lectura y las características morfológicas obtenidas por StratusOCT en 122 pacientes con DMRE-n enlistados en el protocolo ABC [Avastin (bevacizumab; Genentech, South San Francisco, CA) for choroidal neovascularization], encontrándose la correlación más fuerte entre la disminución de la sensibilidad al contraste y el aumento del tejido subretiniano y concluyéndose desde entonces que la posición del tejido fibrovascular en el espacio subretiniano puede interrumpir la comunicación entre los fotorreceptores y el EPR y que la formación de cicatrices disciformes puede estar asociada a la pérdida de la capa de fotorreceptores suprayacentes, a menudo detectada como una interrupción de la interfaz de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores en el OCT de dominio espectral (SD- OCT). (17)

En el estudio realizado por Sato y colaboradores (2015) se evaluó la relación entre parámetros obtenidos mediante pruebas diagnósticas multimodales (SD-OCT y autofluorescencia) y diferentes medidas de la función visual (agudeza visual lejana, sensibilidad al contraste, velocidad de lectura y microperimetría) en 73 ojos de 49 pacientes con historia de neovascularización coroidea secundaria a DMRE y al menos 3 inyecciones intravítreas previas de anti- VEGF, encontrándose que los predictores más significativos para la sensibilidad al contraste fueron el tamaño de la hipoautofluorescencia, la presencia de hipoautofluorescencia granular con involucro foveal y el grosor coroideo subfoveal, lo anterior es esperado considerando que el contenido de lipofuscina en el EPR es el principal determinante de la autofluorescencia en el fondo de ojo, siendo la ausencia de señal autofluorescente indicativa de la disminución de células funcionales en el EPR. (18)

En el estudio realizado por Ghoshal y colaboradores (2020) se evaluó la relación entre diferentes medidas de la función visual (agudeza visual lejana, sensibilidad al contraste y velocidad de lectura) y el grosor de las capas externas de la retina obtenido por SD- OCT en 26 ojos de 25 pacientes con DMRE en etapas temprana e intermedia, encontrándose una relación significativamente buena con el grosor promedio del EPR y el grosor y volumen promedio de la capa nuclear externa (ONL) con todas las medidas de la función visual evaluadas. La velocidad de lectura mostró la correlación más fuerte con el espesor promedio del EPR y el

espesor y volumen promedio de la ONL, seguido de la sensibilidad al contraste, la cual, además, mostró una asociación significativa con el número máximo de parámetros de OCT utilizados en el estudio, incluido el grosor y volumen promedio del EPR y el grosor y volumen promedio de la ONL, la cual se considera representativa de la integridad del fotorreceptor, correlacionándose lo anterior con los estudios histopatológicos que confirman la pérdida de fotorreceptores en ojos con DMRE. (11)

En el estudio realizado por Hoffmann y colaboradores (2021) se evaluó la relación entre diferentes medidas de la función visual (agudeza visual lejana, sensibilidad al contraste, velocidad de lectura y LLVA) y las características morfológicas de 54 pacientes con DMRE-n bilateral, cuyas lesiones se encontraron dentro del subcampo central de 1 mm de la cuadrícula de la ETDRS confirmado por SD- OCT y Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT- A), encontrándose que la sensibilidad al contraste exhibe las correlaciones más consistentes con muchos de los parámetros morfológicos obtenidos por autofluorescencia, SD- OCT y OCT- A en comparación con las otras medidas de la función visual evaluadas, siendo la interrupción de la interfaz de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores y la pérdida de la membrana limitante externa los parámetros anatómicos con las correlaciones más fuertes. (1)

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente hay datos limitados que correlacionen las pruebas de función visual alternativas con los parámetros morfológicos obtenidos por OCT en pacientes tratados con Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular.

#### **JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes con DMRE tienen pérdida de sensibilidad al contraste en todas las frecuencias espaciales, y en pacientes con afectación bilateral, el ojo dominante se correlaciona en mayor medida con la sensibilidad máxima al contraste que con la agudeza visual lejana. La sensibilidad al contraste se considera el predictor más importante de desempeño en la evaluación de la movilidad en condiciones fotópicas y mesópicas y en el reconocimiento de formas de pacientes con DMRE, por lo que agregar esta medida alternativa de la función visual a la prueba convencional de agudeza visual lejana brinda una representación más completa la función visual, pudiendo incluso ser considerada durante el tratamiento para determinar el intervalo y duración del seguimiento con Inhibidores del factor de crecimiento endotelial. Por otro lado, su correlación con parámetros morfológicos retinianos permite evaluar la integridad macular, pudiendo considerarse su incorporación como criterio de valoración adicional en los ensayos o práctica clínica con el fin de obtener mayor precisión.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cual es la correlación entre la sensibilidad al contraste con los hallazgos morfológicos obtenidos por Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular?

## **HIPÓTESIS**

- La correlación entre la sensibilidad con los parámetros morfológicos obtenidos por Tomografía de Coherencia Óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular será positiva.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y las características morfológicas obtenidas por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y las características morfológicas obtenidas por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada previo al tratamiento con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Determinar la correlación entre la agudeza visual lejana y las características morfológicas obtenidas por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada previo al tratamiento con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Determinar la correlación entre la agudeza visual lejana y las características morfológicas obtenidas por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Investigar el efecto de los Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular dosis de carga sobre la morfología retiniana por Tomografía de coherencia óptica de dominio en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada
- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y el Grosor macular central por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y el Volumen macular central por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y el Espesor promedio de las capas externas de la retina por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y el Volumen promedio de las capas externas de la retina por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y el Espesor promedio de las capas internas de la retina por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Determinar la correlación entre la sensibilidad al contraste y el Volumen promedio de las capas internas de la retina por Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada tratados con dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

#### **PACIENTES Y MÉTODOS**

- LUGAR DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, servicio de Oftalmología, clínica de Retina.
- UNIVERSO DEL ESTUDIO: Todos los pacientes > 55 años que acudan al servicio de Retina del edificio de Oftalmología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Degeneración macular relacionada a la edad avanzada y que cumplan con los criterios de inclusión en el período comprendido entre marzo- mayo del 2022
- TAMAÑO DE LA MUESTRA: 100 pacientes
- TIPO DE MUESTREO: Casos consecutivos no aleatorizado

#### **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:**

- Diseño: Pronóstico
- Por maniobra del investigador: Observacional
- Por el número de mediciones: Transversal
- Por el número de grupos: Analítico
- Por la dirección: Prospectivo + retrospectivo (ambispectivo)

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad  $\geq$  55 años
- Degeneración macular relacionada a la edad avanzada en uno o ambos ojos con las siguientes lesiones: membrana neovascular coroidea, atrofia geográfica, fibrosis subretiniana o desprendimiento del epitelio pigmentario (PED) dentro del subcampo central de la cuadrícula ETDRS de 1 mm confirmado por Tomografía de coherencia óptica dominio espectral Optovue® iVue80 que hayan recibido tratamiento con Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular en el período comprendido entre marzo- mayo del 2022
- Mejor agudeza visual lejana de al menos 20/ 200 o mejor mediante cartilla de Snellen

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad  $<$  55 años
- Enfermedad ocular concomitante que cause disminución de la función visual
- Cataratas con esclerosis nuclear  $>$  2+
- Uso regular de mióticos
- Contraindicación para el uso de dilatación pupilar o escasa midriasis farmacológica
- Medios oculares opacos que no permitan valorar estructuras de polo posterior
- Diagnóstico previo de glaucoma
- Presión intraocular  $\geq$  25 mmHG en uno o ambos ojos obtenida por neunotonómetro
- Relación copa- disco de  $\geq$  0.5, independientemente de cualquier defecto del campo visual
- Error de refracción de 6 dioptrías de corrección miópica o longitud axial de 26.5 mm en un ojo pseudofaco
- Retinopatía diabética
- Aplicación previa de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular
- Tratamiento previo de fotocoagulación con láser
- Incapacidad para entender instrucciones y completar la prueba de agudeza visual con cartilla de Snellen o sensibilidad al contraste con cartilla de Pelli- Robson
- Incapacidad para comprender el consentimiento informado
- Incapacidad para leer

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Información incompleta en los expedientes clínicos
- Solicitud de salida del estudio
- Solicitud de no continuar la aplicación de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular previo a finalizar la dosis de carga

- Presencia de complicaciones derivadas de la aplicación de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular previo a finalizar la dosis de carga o inmediatamente después de la tercera aplicación (desgarro/ desprendimiento de retina, catarata por trauma al cristalino durante la aplicación, endoftalmitis, uveítis/ vasculitis retiniana, pérdida de la visión o el órgano por cualquiera de los eventos anteriores, aumento de la presión intraocular con daño al nervio óptico, necesidad de cirugía para abordar alguna de las complicaciones anteriores, accidente cerebrovascular/ ataque cardíaco)
- Pérdida de seguimiento a lo largo del estudio

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Al año se aplican 200 inyecciones intravítreas de Inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con diagnóstico de Degeneración macular relacionada a la edad avanzada, por lo tanto, nuestro universo de trabajo será de 100 pacientes, de ser necesario se reajustará el tamaño de la muestra

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Observacional: para las variables cuantitativas continuas se utilizarán promedios como medidas de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión en caso de mostrar una distribución semejante a la normal; en caso contrario se resumirán con mediana y rangos intercuartílicos.

Para las variables cualitativas se utilizarán porcentaje y frecuencias simples.

Análisis inferencial: se realizará un análisis exploratorio para determinar la posible correlación entre la sensibilidad al contraste y las siguientes características morfológicas obtenidas por tomografía de coherencia óptica: grosor macular central, volumen macular central, espesor promedio de las capas externas de la retina, volumen promedio de las capas externas de la retina, grosor promedio de las capas internas y volumen promedio de las capas internas de la retina.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **PACIENTE**

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición conceptual/ Definición operacional</b>	<b>Independiente o dependiente</b>	<b>Tipo de variable: nominal/ ordinal/ dimensional</b>	<b>Unidad de medición</b>
Edad	Conceptual: tiempo que ha vivido una persona, contado desde su nacimiento	Independiente	Dimensional	Años cumplidos

	Operacional: años cumplidos del paciente estudiado reportados en el expediente clínico			
Sexo	Conceptual: características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y la mujer	Independiente	Nominal	Masculino/ femenino
	Operacional: condición orgánica reportada en el expediente clínico			
Ojo afectado	Conceptual: órgano de la visión en el ser humano, es par y se halla situado a cada lado de la parte anterior de la cabeza, puede sufrir de una enfermedad específica con afección a su funcionalidad	Independiente	Nominal	Ojo derecho/ ojo izquierdo
	Operacional: órgano de la visión con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada reportado en el expediente clínico			

#### EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Nombre de la variable	Definición conceptual/ Definición operacional	Independiente o dependiente	Tipo de variable: nominal/ ordinal/ dimensional	Unidad de medición
Agudeza visual	Conceptual: capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos especiales con unas condiciones de iluminación buenas	Independiente	Dimensional	Pies
	Operacional: nivel de letras más pequeñas que puede ser detectado por el paciente			

	reportado en el expediente clínico y obtenido bajo exploración oftalmológica con cartilla de Snellen			
Capacidad visual	Conceptual: capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos especiales con unas condiciones de iluminación buenas y una graduación correctamente ajustada	Independiente	Dimensional	Pies
	Operacional: nivel de letras más pequeñas que puede ser detectado por el paciente reportado en el expediente clínico y obtenido bajo exploración oftalmológica con cartilla de Snellen y agujero estenopeico			
Sensibilidad al contraste	Conceptual: capacidad del sistema de visión para diferenciar un objeto del fondo en el que se encuentra	Independiente	Dimensional	Unidades logarítmicas
	Operacional: nivel de contraste más bajo que puede ser detectado por el paciente reportado en el expediente clínico y obtenido bajo exploración oftalmológica con una cartilla de Pelli-robson			
Esfera	Conceptual: cantidad de potencia necesaria de una lente para compensar el defecto refractivo. Si el valor es positivo	Independiente	Dimensional	Dioptías

	<p>(signo +), hace referencia a Hipermetropía, si es negativo (signo -) hace referencia a Miopía</p> <p>Operacional: primer valor numérico (negativo o positivo) establecido en la receta, el cual constituye el valor de la esfera, obtenido por autorrefractor</p>			
Longitud axial	<p>Conceptual: distancia que existe entre la parte posterior y la parte delantera del ojo</p> <p>Operacional: rango de longitud del globo ocular obtenida por topógrafo corneal ALADDIN</p>	Independiente	Dimensional	Milímetros
PIO	<p>Conceptual: fuerza ejercida por el humor acuoso y el vítreo sobre la superficie del ojo</p> <p>Operacional: rango de presión medible en el interior de ambos ojos medida en el paciente con neumotonómetro</p>	Independiente	Dimensional	mmHg
Excavación del nervio óptico	<p>Conceptual: depresión fisiológica que se produce cuando el canal por el que salen las fibras del nervio óptico es mayor que el espacio mínimo necesario</p> <p>Operacional: depresión central más blanquecina del nervio óptico reportado en el expediente clínico y obtenida mediante observación directa con biomicroscopia</p>	Independiente	Dimensional	Decimas: 0.1, 0.2...

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Nombre de la variable	Definición conceptual/ Definición operacional	Independiente o dependiente	Tipo de variable: nominal/ ordinal/ dimensional	Unidad de medición
Grosor macular central	Conceptual: Distancia entre la membrana limitante interna y la membrana de Bruch	Dependiente	Dimensional	Micras
	Operacional: Distancia entre la membrana limitante interna y la membrana de Bruch obtenida mediante Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80			
Volumen macular central	Conceptual: Extensión tridimensional entre la membrana limitante interna y la membrana de Bruch	Dependiente	Dimensional	Mm <sup>3</sup>
	Operacional: Extensión tridimensional entre la membrana limitante interna y la membrana de Bruch obtenida mediante Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80			
Espesor promedio de las capas externas de la retina	Conceptual: Distancia entre la membrana limitante externa y la membrana de Bruch	Dependiente	Dimensional	Micras
	Operacional: Distancia entre la membrana limitante externa y la membrana de Bruch obtenida mediante Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80			
Volumen promedio de las capas externas de la retina	Conceptual: Extensión tridimensional entre la membrana limitante externa y la membrana de Bruch	Dependiente	Dimensional	Mm <sup>3</sup>
	Operacional: Extensión tridimensional entre la membrana limitante externa y la membrana de Bruch obtenida			

	mediante Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80			
Grosor promedio de las capas internas de la retina	<p>Conceptual: Distancia entre la capa membrana limitante interna y la capa plexiforme interna</p> <p>Operacional: Distancia entre la capa membrana limitante interna y la capa plexiforme interna obtenida mediante Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80</p>	Dependiente	Dimensional	Micras
Volumen promedio de las capas internas de la retina	<p>Conceptual: Extensión tridimensional entre la capa plexiforme interna y la membrana limitante interna</p> <p>Operacional: Extensión tridimensional entre la capa plexiforme interna y la membrana limitante interna obtenida mediante Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80</p>	Dependiente	Dimensional	Mm <sup>3</sup>

#### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- El investigador principal procederá a la recolección de datos por medio de la revisión de expedientes, incluyendo edad, antecedentes personales patológicos (presencia de enfermedades crónico-degenerativas, enfermedades infecto- contagiosas, oncológicos, tabaquismo) y antecedentes personales oftalmológicos (ametropías, antecedentes quirúrgicos, enfermedades oftalmológicas concomitantes, uso de colirios, aplicación de láser e intravítreos y traumatismos oculares), agudeza visual lejana, capacidad visual (por cartilla de Snellen y ocluser con agujero estenopeico), sensibilidad al contraste (por cartilla de Pelli- Robson) y presencia de cristalino o lente intraocular (por biomicroscopia del segmento anterior) y presión intraocular obtenida por neumotonómetro de los pacientes que acudieron a la consulta de retina del Hospital de especialidades diagnosticados con Degeneración Macular Relacionada a la Edad avanzada que fueron tratados con inyecciones intravítreas en el período comprendido entre marzo- mayo del 2022
  - La presencia de enfermedad oftalmológica concomitante que cause disminución de la agudeza visual, aplicación de fotocoagulación con láser o intravítreos previa a la primera aplicación de inyecciones intravítreas, aguda visual lejana obtenida igual o peor a 20/200

por cartilla de Snellen, la presencia de esclerosis nuclear nuclear > 2+ o presión intraocular  $\geq 25$  mmHG en uno o ambos ojos excluye al paciente del estudio

- El investigador y el tutor principales analizarán los estudios de Tomografía de Coherencia Óptica obtenidos por Optovue® iVue80 previa a la aplicación de inyecciones intravítreas de los pacientes que cumplan con dichos criterios
- Los pacientes que hayan cumplido con la dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (1 aplicación al mes durante 3 meses) y se encuentren en el mes posterior a la última aplicación serán evaluados nuevamente, una vez aceptada la participación en el estudio y firmado el consentimiento informado se procederá a obtener la agudeza visual lejana y capacidad visual mediante cartilla de Snellen y la sensibilidad al contraste mediante cartilla de Pelli- Robson, la presión intraocular mediante neumotonómetro, la longitud axial mediante Topógrafo corneal ALADDIN y el componente esférico de ambos ojos por medio del autorrefractor
  - La presencia de un error refractivo de 6 dioptrías de corrección miópica o longitud axial de 26.5 mm en un ojo pseudofaco excluyen al paciente del estudio
- El consentimiento informado será obtenido por el investigador principal en el consultorio de retina en presencia de un acompañante, explicándole previamente a los pacientes con lenguaje sencillo y entendible en qué consiste el estudio y sus riesgos.
- Se procederá a colocar a colocar una gota de anestésico tópico (Tropicamida) y midriático (TP ofteno® fenilefrina/ tropicamida 50 mg/ 8mg/ ml) en cada ojo para lograr al menos midriasis media y se procederá a la nueva toma de las mediciones retinianas y coroideas del ojo afectado mediante OCT Optovue® iVue80 en la secuencia y forma señalada en métodos estandarizados
- El investigador y el tutor principales analizarán los estudios de Tomografía de Coherencia Óptica por Optovue® iVue80

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación con riesgo mínimo al constituir un estudio prospectivo + retrospectivo (ambispectivo) que emplea el riesgo a través de un procedimiento común en un examen físico de diagnóstico con el uso de gotas oftálmicas para alcanzar la midriasis farmacológica. La colocación de gotas oftálmicas para obtener midriasis farmacológica (dilatación pupilar) constituye un riesgo mínimo en la población adulta, presentándose de forma predominante efectos adversos transitorios locales con mínima molestia (sensibilidad a la luz, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa). La dilatación pupilar para realizar exploraciones físicas oftalmológicas y estudios oftalmológicos auxiliares de diagnóstico se realiza de forma rutinaria en la mayoría de los pacientes que acuden a valoración por un especialista en oftalmología con efectos adversos locales, que, si bien pueden

resultar molestos, son tolerables, momentáneos (duración aproximada de 6 horas con disminución paulatina de los efectos a partir de la primera hora) y no incapacitantes.

Se respetan los requerimientos del Informe Belmont.

1. Consentimiento informado. Será obtenido por el investigador principal en presencia de testigos, explicándole previamente a los pacientes con lenguaje sencillo y entendible en qué consiste el estudio y sus riesgos, se asegurará su comprensión de forma verbal, se resolverán las dudas que puedan surgir y se ofrecerá de manera voluntaria su participación en el estudio con la posibilidad de retirarse del mismo si así lo desea.

2. Valoración riesgo/ beneficio. La exploración oftalmológica bajo midriasis farmacológica permite una valoración completa y detallada de la anatomía ocular (segmento anterior y segmento posterior) con énfasis en la anatomía retiniana, y con ello permite visualizar cambios anatómicos que de otro modo sería difícil o incluso imposible observar, pues los instrumentos diagnósticos actuales (lupas, lentes e instrumentos auxiliares de diagnóstico como Tomografía de Coherencia Óptica) requieren una adecuada dilatación pupilar para maximizar su capacidad, por lo que los beneficios de su uso superan los riesgos de sus efectos adversos.

3. Selección de sujetos: se ofrecerá el estudio a todos los sujetos en el universo de estudio que cumplan con los criterios de inclusión y su participación no adelantará ni se retrasará la aplicación de las inyecciones vía intravítrea con Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular.

La revisión de los expedientes se realizará únicamente en las instalaciones designadas para el manejo de estos por el investigador principal. A cada paciente se le asignará una identificación nominal en base a sus iniciales. Los datos obtenidos de los participantes por medio del interrogatorio directo y la exploración física oftalmológica se recopilarán en una base de datos computarizada a la que sólo el investigador principal y sus colaboradores tendrán acceso. Los consentimientos informados para la participación en el estudio serán manejados únicamente por el investigador principal y sus colaboradores y serán anexados a una carpeta individual a la que únicamente ellos tendrán acceso. En ningún momento durante el estudio se revelarán datos definitivos de identificación personal (nombre, número de seguridad social, teléfono). Para fines del presente estudio no se necesita la dirección del individuo o la recopilación de características personales físicas definitivas (marcas de nacimiento), por lo que no se solicitará ni recopilará dicha información. Todo lo anterior con el fin garantizar la confidencialidad de los participantes.

Se anexa hoja de consentimiento informado.

## **FACTIBILIDAD**

### **RECURSOS HUMANOS**

- Alumno residente de tercer año de Oftalmología, tutor principal, co- tutor

### **RECURSOS MATERIALES**

- Guantes
- Computadora e impresora, folders, plumas, hojas, marcadores

- TP ofteno® fenilefrina/ tropicamida 50 mg/ 8mg/ ml
- Cartilla de Snellen
- Cartilla de Pelli- Robson
- Autorrefractor
- Topógrafo corneal ALADDIN
- Neumotonómetro
- Lámpara de hendidura
- Lupa ocular de 90 dioptrias
- Tomografía de Coherencia Óptica Optovue® iVue80

El Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI cuenta con autorrefractor, topógrafo corneal ALADDIN, neumotonómetro, lámpara de hendidura y Tomografía de Coherencia Óptica dominio espectral Optovue® iVue80 en el servicio de Oftalmología. Se cuentan con los fármacos Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular para su aplicación oftalmológica vía intravítrea en el servicio de Oftalmología y con todos los insumos necesarios para su aplicación, lo cual se realiza de manera rutinaria en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad en estadios avanzados. Así mismo el Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con la demás infraestructura para el estudio.

## RESULTADOS

Se llevó a cabo la revisión de expedientes clínicos en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada que recibieron atención en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período que engloba marzo- mayo del 2022, encontrándose un total de 33 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el análisis del estudio. Posteriormente se analizaron los estudios de Tomografía de Coherencia Óptica obtenidos por Optovue® iVue80 previa a la aplicación de inyecciones intravítreas de los pacientes seleccionados.

De los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión 54% (n = 18) fueron mujeres, la media de edad fue de 79.54 años, 63.6% (n = 21) presentaron afectación del ojo izquierdo y 9.09% (n = 3) presentaron afectación bilateral; sin embargo, de estos últimos, únicamente se incluyó en el estudio el ojo afectado que recibió tratamiento intravítreo. Para obtener la media de agudeza y capacidad visual del ojo afectado se convirtió el valor obtenido por cartilla de Snellen a su equivalente LogMAR y luego se promediaron los valores; de esta manera la media de edad de agudeza visual para el ojo afectado fue de 0.9 cuya equivalencia a Snellen fue 20/160 y la media de capacidad visual fue de 0.8 con equivalencia a Snellen de 20/120. La media de sensibilidad al contraste obtenida por cartilla de Pelli- Robson fue de 0.84. La media de presión intraocular fue de 11.7 mmHg. De los pacientes incluidos 18% (n = 6) fueron pseudofacos (presencia de lente intraocular). Se analizaron los estudios de Tomografía de Coherencia Óptica obtenidos por Optovue® iVue80 previos a la

aplicación de inyecciones intravítreas de los pacientes de los pacientes seleccionados; la media del grosor macular central fue de 228  $\mu\text{m}$ , la media del volumen macular central fue de 6.96  $\text{mm}^3$ , la media del grosor de capas externas fue de 161  $\mu\text{m}$ , la media del volumen de capas externas fue de 4.29  $\text{mm}^3$ , la media del grosor de capas internas fue de 68  $\mu\text{m}$  y la media del volumen de capas internas fue de 2.59  $\text{mm}^3$ .

De los pacientes que inicialmente cumplieron los criterios de inclusión, tres de ellos fueron excluidos del estudio, el primero por presentar una complicación secundaria a la aplicación de intravítreos después de la segunda aplicación (hemorragia vítrea), el segundo por presentar una presión intraocular de 25 mmHg en ambos ojos durante la exploración física oftalmológica corroborada por dos métodos diferentes de medición y el tercero por pérdida de seguimiento durante el tratamiento, por lo que continuaron en el estudio 30 pacientes.

Posterior a la aplicación de dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, la media de agudeza visual fue de 0.8 con equivalencia a Snellen de 20/120, la media de sensibilidad al contraste fue de 0.94, la media de presión intraocular fue de 11.8 mmHg, la media de longitud axial fue de 23.40 mm y la media de esfera fue de + 0.75. Se analizaron los estudios de Tomografía de Coherencia Óptica obtenidos por Optovue® iVue80 posteriores a la aplicación de inyecciones intravítreas de los pacientes de los pacientes seleccionados; la media del grosor macular central fue de 233  $\mu\text{m}$ , la media del volumen macular central fue de 6.75  $\text{mm}^3$ , la media del grosor de capas externas fue de 169  $\mu\text{m}$ , la media del volumen de capas externas fue de 4.23  $\text{mm}^3$ , la media del grosor de capas internas fue de 60  $\mu\text{m}$  y la media del volumen de capas internas fue de 2.42  $\text{mm}^3$ .

Se realizaron pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk) donde se demostró una distribución de datos no paramétrica.

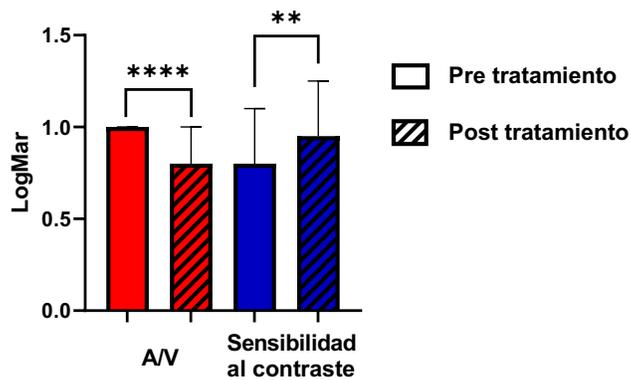
De los 30 pacientes analizados, obtuvieron una mediana de 20/200 (20/100-20/200) de agudeza visual previo a la aplicación del tratamiento, posterior al tratamiento obtuvieron una mediana de 20/130 (20/80-20/200) ( $p < 0.0001^{***}$ ). La sensibilidad de contraste mostró una reducción estadísticamente significativa comparada con la sensibilidad previa a la aplicación del tratamiento ( $p = 0.0012^{**}$ ) (Tabla 1, Gráfica 1) Se realizó un análisis de regresión lineal comparando los valores logarítmicos tanto de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste. Teniendo una relación significativa entre ambos valores posterior a la aplicación del tratamiento ( $p < 0.0001^{***}$ ), previo al tratamiento la correlación entre una menor agudeza visual y la pérdida de la sensibilidad no muestra una correlación lineal ( $p = 0.0975$ ). (Gráfica 2), aunado a la mejoría visual de los pacientes posterior a la aplicación de la dosis de carga.

Se analizaron las características por OCT de los grosores macular central, de las capas externas y las capas internas previo y posterior al tratamiento, así como el volumen de los mismos, donde se encontró una reducción significativa posterior a la aplicación del medicamento del grosor de las capas internas, así como su volumen ( $p = 0.0232^*$ ), y se mostró una disminución del volumen del área macular central ( $p = 0.0463^*$ ) sin mostrar una reducción significativa en el grosor de la misma área ( $p > 0.9999$ ) (Tabla 2, Gráfica 3)

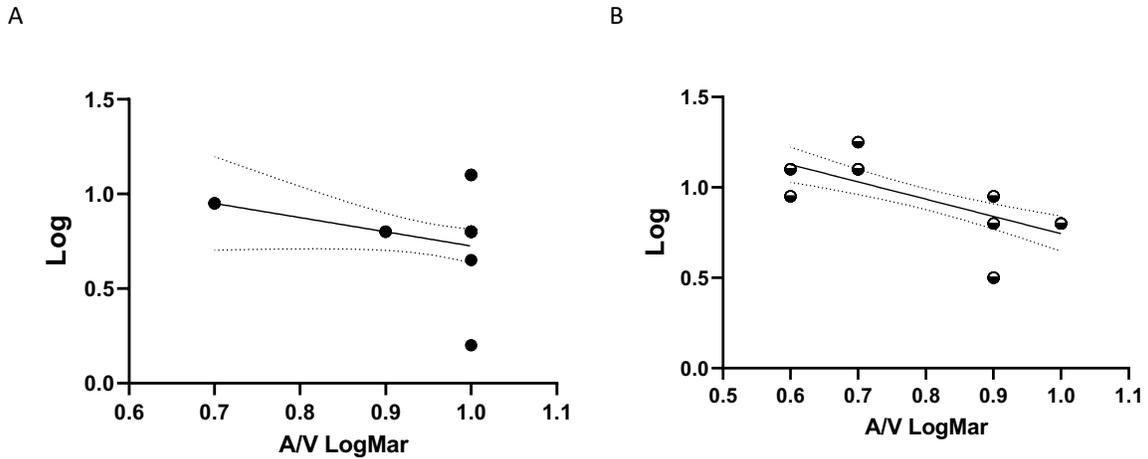
Se elaboró un análisis de regresión lineal simple entre la sensibilidad de contraste previo y posterior al tratamiento con cada una de las características evaluadas mediante OCT, previo al tratamiento la sensibilidad al contraste no mostró una correlación lineal comparada con las características evaluadas (Tabla 3), sin embargo al realizar el análisis posterior a la aplicación del medicamento se demuestra una correlación entre la disminución de la sensibilidad al contraste y todas las características evaluadas en el OCT de los pacientes (Tabla 3, Gráfica 4 y 5).

	Pre tratamiento (n=30)		Posterior tratamiento (n=30)		Valor de p (Mann-Whitney)
Agudeza visual					
Snellen (RNG)	20/200	(20/100-20/200)	20/130	(20/80-20/200)	<0.0001 ****
LogMar (RNG)	1	(0.7-1)	0.8	(0.6-1)	<0.0001****
Sensibilidad al contraste (log) (RNG)	0.8	(0.2-1.1)	0.95	(0.5-1.25)	0.0012**

**Tabla 1.** Pruebas de evaluación de la visión. RNG; rango



**Gráfica 1.** Valores logarítmicos de pre y post aplicación de dosis carga, de la agudeza visual y de sensibilidad al contraste evaluadas en pacientes con Degeneración macular relacionada con la edad. A/V; agudeza visual.



**Gráfica 2.** Correlación lineal simple entre la agudeza visual y la sensibilidad al contraste previa **A** ( $p=0.0975$ ,  $r^2=0.0950$ ) y posterior a la aplicación del medicamento **B** ( $p<0.0001^{***}$ ,  $r^2=0.4714$ )

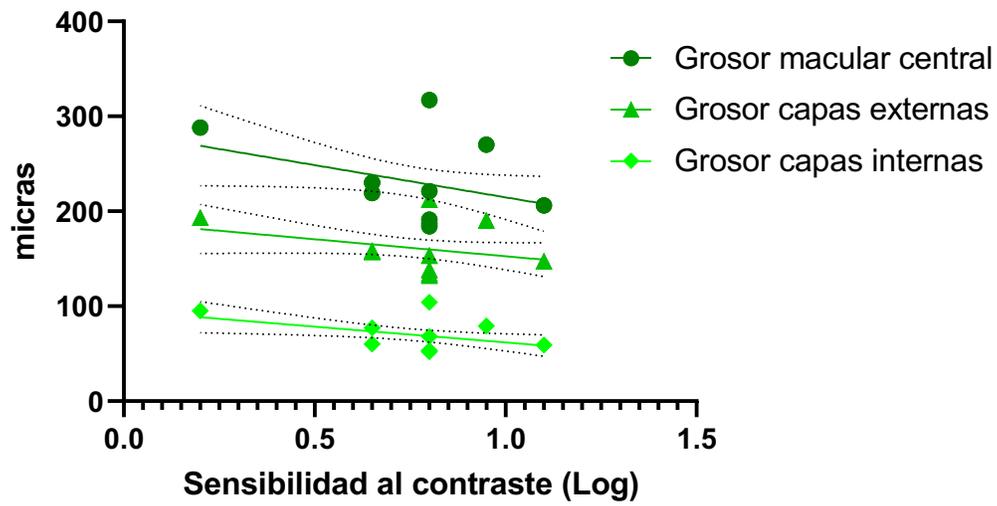
	Pre tratamiento (n=30)	Posterior tratamiento (n=30)	Valor de p (Mann-Whitney)
Grosor macular central (micras RNG)	220 (184-317)	228 (180-304)	>0.9999
Volumen macular central (mm <sup>3</sup> )	7.015 (6.080-7.860)	6.66 (6.02-7.85)	<b>0.0463 *</b>
Grosor capas externas (micras RNG)	155 (132-212)	165.5 (130-217)	0.6512
Volumen capas externas (mm <sup>3</sup> )	4.23 (3.91-5.14)	4.285 (3.8-5.14)	0.5149
Grosor capas internas (micras RNG)	64 (52-104)	55.5 (47-102)	<b>0.0232 *</b>
Volumen de capas internas (mm <sup>3</sup> )	2.69 (2.17-2.77)	2.53 (2.19-2.72)	<b>0.0232 *</b>

**Tabla 2.** Características obtenidas por tomografía de coherencia óptica (OCT) en retinas con degeneración macular relacionada con la edad. RNG; rango. (Valor de  $p<0.05$ , significativo)

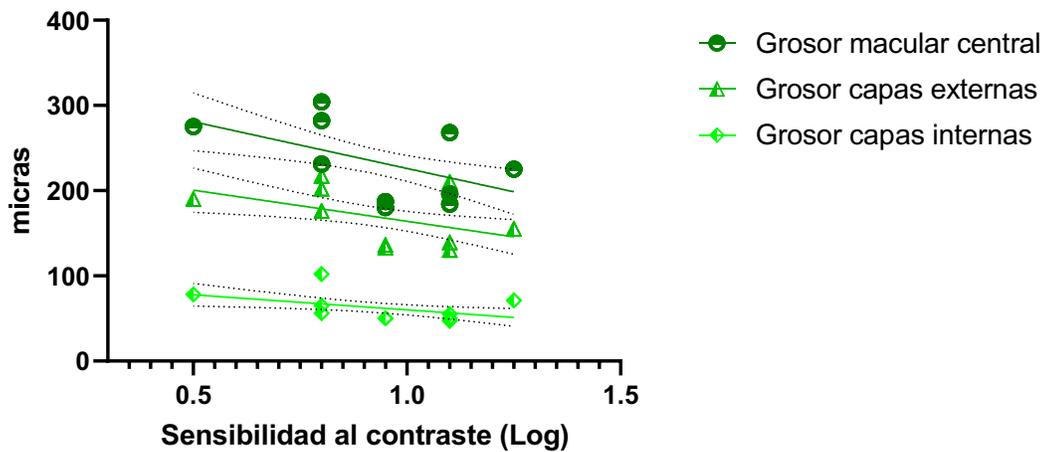
Sensibilidad al contraste		Pre Tratamiento Valor de p	Pre Tratamiento (r <sup>2</sup> )	Post Tratamiento Valor de p	Post Tratamiento (r <sup>2</sup> )
Grosor macular central (micras RNG)		0.0584	0.1221	<b>0.0035</b>	<b>0.2663</b>
Volumen macular central (mm <sup>3</sup> )		0.5143	0.0180	<b>0.0002</b>	<b>0.4042</b>
Grosor capas externas (micras RNG)		0.1008	0.0932	<b>0.0099</b>	<b>0.2150</b>
Volumen capas externas (mm <sup>3</sup> )		0.8016	0.0643	<b>0.0013</b>	<b>0.3149</b>
Grosor capas internas (micras RNG)		0.0194	0.1802	<b>0.0134</b>	<b>0.1993</b>
Volumen de capas internas (mm <sup>3</sup> )		0.8668	0.0010	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.5694</b>

**Tabla3.** Valores de p y del Coeficiente de determinación (r<sup>2</sup>) de las correlaciones lineales simples entre la sensibilidad al contraste y las características medidas por OCT.

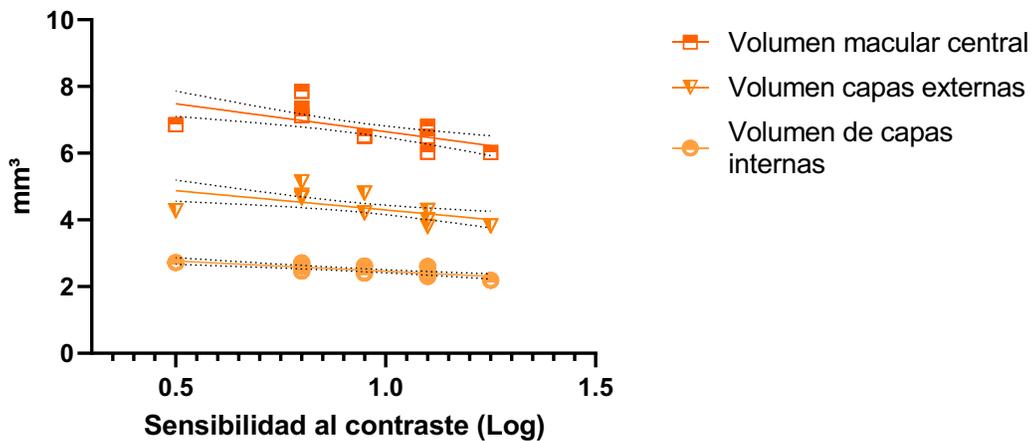
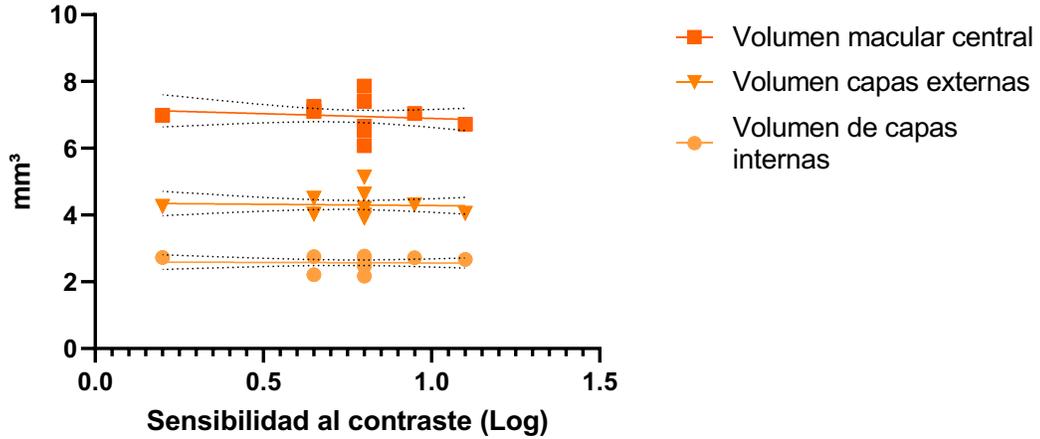
A



B



**Gráfica 4.** Regresiones lineales simples de los grosores medidos por OCT previo **(A)** y posterior **(B)** a la aplicación dosis de carga medidos en la zona macular central, las capas externas e internas de la retina en pacientes con Degeneración macular relacionada con la edad. Valores de p y del Coeficiente de determinación ( $r^2$ ) en Tabla 3.



**Gráfica 5.** Regresiones lineales simples de los volúmenes medidos por OCT previo (A) y posterior (B) a la aplicación dosis de carga medidos en la zona macular central, las capas externas e internas de la retina en pacientes con Degeneración macular relacionada con la edad. Valores de p y del Coeficiente de determinación ( $r^2$ ) en Tabla 3.

## DISCUSIÓN

En la DMRE avanzada de la variedad neovascular, la interrupción del complejo fotorreceptor de la membrana limitante externa por la presencia de neovascularización coroidea da como resultado la acumulación de líquido en la retina neurosensorial. Inicialmente, esta acumulación de líquido se manifiesta como un engrosamiento difuso de la capa nuclear externa. Sin embargo, con una exudación de líquido más severa, pueden formarse espacios quísticos, vistos en la OCT como áreas hiporreflectantes redondas u

ovaladas. Por lo tanto, el engrosamiento de la retina neurosensorial es una característica común en pacientes con la variedad neovascular de esta patología. (17) En el presente estudio los sujetos inscritos mostraron una mediana de 20/200 de agudeza visual previo a la aplicación del tratamiento en contraposición a una mediana de 20/130 posterior al mismo, la variación en la agudeza visual en estos pacientes podría explicarse por el engrosamiento de la retina neurosensorial. Aunado a lo anterior se obtuvo una reducción significativa del volumen del área macular central y el grosor y volumen de las capas internas posterior a la aplicación de intravítreos.

Aunque la agudeza visual es comunmente utilizada para comunicar el estado de la función visual, otros parámetros, como la sensibilidad al contraste, constituyen atributos importantes en el desempeño de las actividades de la vida diaria (18). En el presente estudio no se encontró correlación entre una menor agudeza visual y la pérdida de la sensibilidad al contraste previo al tratamiento; sin embargo, posterior al mismo, se encontró una reducción estadísticamente significativa en los valores de la sensibilidad al contraste en contraposición con los valores obtenidos previo a la instauración de la terapia con anti- VEGF y una relación significativa entre la misma y la agudeza visual, lo que se traduce en una mejoría de la agudeza visual lejana y de la sensibilidad al contraste en pacientes sometidos a tratamiento intravítreo. Lo anterior indica que la medición de este parámetro en conjunto con la agudeza visual proporciona una representación más completa de la función visual, pudiendo utilizarse en conjunto durante el transcurso del tratamiento para establecer la duración y seguimiento del mismo.

En el presente estudio se encontró una correlación positiva entre la disminución de los valores de la sensibilidad al contraste y todas las características evaluadas en el OCT de los pacientes seleccionados posterior al tratamiento, la asociación mas significativa se encontró con el volumen macular central, el volumen de capas externas y el volumen de capas internas. El Factor de crecimiento vascular endotelial, además de tener actividad neurotrófica y estimular el crecimiento axonal, mejora la supervivencia y la proliferación celular. Por lo tanto, la terapia con anti- VEGF pudiera acelerar la apoptosis en las capas internas de la retina, lo anterior concuerda con lo demostrado por Woo Lee y colaboradores, quienes encontraron en tan solo 1 mes posterior a la aplicación de dosis de carga de anti- VEGF una disminución significativa del grosor macular central, del grosor de la capa de fibras nerviosas, de la capa de células ganglionares y de la plexiforme interna en dos grupos de pacientes con DMRE de la variedad neovascular tratados con inyección intravítrea de Ranibizumab o Aflibercept. (21) Por otra parte, la disminución de las capas internas de la retina también pudiera ser causada por la misma patología. Los mecanismos etiopatogénicos propuestos para la afectación de la retina interna en la DMRE se han relacionado con la degeneración neuronal en la que la pérdida funcional post- receptora condiciona deterioro sináptico por el daño a los fotorreceptores. Otros mecanismos incluyen la presencia de trastornos neurodegenerativos donde la inflamación y la pérdida neuronal son las principales características y la presencia de cambios microvasculares en los que la isquemia crónica podría causar daño directo a la capa de células ganglionares y a la capas plexiforme interna, lo anterior, sugerido por las

alteraciones del plexo microvascular retiniano observadas en estudios de angiografía por tomografía de coherencia óptica. Factores de riesgo sistémicos para la DMRE como el envejecimiento, la hipertensión, el tabaquismo y la aterosclerosis también pudieran contribuir a dichas alteraciones microvasculares. (22) Por otro lado, la afectación de la capas externas encontrada en el presente estudio concuerda con lo demostrado por estudios previos en donde la afectación a dichas capas se correlaciona con la pérdida de fotorreceptores acontecida en la DMRE y con la sensibilidad al contraste. (1, 11)

## **CONCLUSIONES**

La sensibilidad al contraste se considera el predictor más importante de desempeño en la evaluación de la movilidad en condiciones fotópicas y mesópicas y en el reconocimiento de formas de pacientes con DMRE, por lo que agregar esta medida alternativa de la función visual a la prueba convencional de agudeza visual lejana brinda una representación más completa de la función visual. Las estrategias de antiangiogénesis pueden conducir a mejores resultados en la función visual global, impactando positivamente en la sensibilidad al contraste, la cual demostró una correlación positiva con los parametros obtenidos por OCT. Los datos obtenidos en el presente estudio tienen el potencial de servir como punto de referencia para evaluar la respuesta al tratamiento con anti- VEGF en pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad avanzada. Con lo anterior se espera que la evaluación de la sensibilidad al contraste adquiera importancia en el tratamiento de la DMRE de la variedad neovascular, ya sea en la evaluación de la función visual en pacientes que mantienen niveles aceptables de agudeza visual o en la evaluación de la eficacia de la terapia basada en el uso de anti- VEGF.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Vingopoulos F, Wai K.M, Katz R, Vavvas D.G, Kim L.A, Miller J.B. Measuring the Contrast Sensitivity Function in Non-Neovascular and Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Quantitative Contrast Sensitivity Function Test. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2768. <https://doi.org/10.3390/jcm10132768>.
- (2) Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1313-1330. Published 2017 Aug 22. doi:10.2147/CIA.S143508
- (3) Chakravarthy U, Peto T. Current Perspective on Age-Related Macular Degeneration. *JAMA.* 2020;324(8):794-795. doi:10.1001/jama.2020.5576
- (4) Pascolini D, Mariotti SP. Global Estimates of Visual Impairment: 2010. *British Journal of Ophthalmology.* 2011;96(5):614–8.
- (5) Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology.* 2004;137(3):486–95.
- (6) Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology.* 1995;39(5):367–74.
- (7) Roh, M., & Kim, I. K. (2018). Oftalmología. In M. Yanoff (Ed.), *Degeneración macular asociada a la edad* (5th ed., pp. 586–602). Elsevier
- (8) Colin A. McCannel, MD. Audina M. Berrocal, MD. Graham E. Holder. *Retina and Vitreous.* American Academy of Ophthalmology. San Francisco: AAO; 2020.
- (9) Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology.* 2004;122(4):598.
- (10) Handa JT, Bowes Rickman C, Dick AD, et al. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nat Commun.* 2019;10(1):3347. Published 2019 Jul 26. doi:10.1038/s41467-019-11262-1
- (11) Ghoshal R, Sharanjeet-Kaur S, Mohamad Fadzil N, Mutalib HA, Ghosh S, Ngah NF, Abd Aziz RA. Correlation between Visual Functions and Retinal Morphology in Eyes with Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020; 17(17):6379. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176379>.
- (12) Hoffmann L, Rossouw P, Guichard M-M and Hatz K (2021) Strongest Correlation Between Contrast Sensitivity and Morphological Characteristics in Bilateral nAMD. *Front. Med.* 7:622877. doi: 10.3389/fmed.2020.622877.
- (13) Keane PA, Patel PJ, Ouyang Y, et al. Effects of retinal morphology on contrast sensitivity and reading ability in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5431-5437. doi:10.1167/iovs.09-4846

- (14) Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-1738. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7
- (15) Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021;105(3):473-491. doi:10.1016/j.mcna.2021.01.003
- (16) Patel PJ, Chen FK, Da Cruz L, Rubin GS, Tufail A; ABC Trial Study Group. Contrast sensitivity outcomes in the ABC Trial: a randomized trial of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3089-3093. Published 2011 May 11. doi:10.1167/iovs.10-6208
- (17) Keane, P. A., Liakopoulos, S., Chang, K. T., Wang, M., Dustin, L., Walsh, A. C., & Sadda, S. R. (2008). Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 115(12), 2206–2214. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2008.08.016>
- (18) Sato T, Suzuki M, Ooto S, Spaide RF. MULTIMODAL IMAGING FINDINGS AND MULTIMODAL VISION TESTING IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2015;35(7):1292-1302. doi:10.1097/IAE.0000000000000505
- (19) de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Bauman CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1228–38.
- (20) Mathew, R., Richardson, M., & Sivaprasad, S. (2013). 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. *American journal of ophthalmology*, 155(4), 720–726.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.11.003>
- (21) Lee SW;Sim HE;Park JY;Kim JS;Chang IB;Park YS;Hwang JH; Changes in inner retinal layer thickness in patients with exudative age-related macular degeneration during treatment with anti-vascular endothelial growth factor [Internet]. *Medicine*. U.S. National Library of Medicine; [cited 2022Aug25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332680/>
- (22) Abdolrahimzadeh S, Di Pippo M, Sordi E, Zweifel SA. Inner retinal layer thickness alterations in early age related macular degeneration in eyes with subretinal drusenoid deposits or conventional Drusen. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21):5136.

**ANEXOS**

**1. Carta de consentimiento informado**

 <p style="text-align: center;"><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p> <p style="text-align: center;"><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b></p>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
Nombre del estudio:	<b>SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS OBTENIDAS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA FUENTE BARRIDO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD AVANZADA TRATADOS CON DOSIS DE CARGA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR</b>
Patrocinador externo (si aplica)	
Lugar y fecha:	CIUDAD MEXICO
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	A Ud. se le aplicaron inyecciones de medicamento vía intravítrea (en el globo ocular) en fechas previas por lo cual le invitamos a participar en un proyecto de investigación en el servicio de Oftalmología CMNSXXI. Al igual que a Ud. se le invitará a participar a todos los pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad que recibieron dicho tratamiento entre marzo- mayo del 2022. Los pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad presentan cambios en la sensibilidad al contraste y las capas de la retina. El principal objetivo de este estudio es estudiar a los pacientes y relacionar su sensibilidad al contraste con la anatomía de la retina después de la aplicación de estas inyecciones vía intravítrea (en el globo ocular)
Procedimientos:	Su participación consistirá en permitir que se le realice una nueva exploración oftalmológica que incluye agudeza visual, sensibilidad al contraste, toma de la presión ocular con neumotonómetro, refracción con autorrefractor y medidas del tamaño de su ojo con topógrafo corneal. Posterior a esto, se aplicaran gotas oftálmicas para lograr dilatación pupilar con TP ofteno ® fenilefrina/ tropicamida 50 mg/ 8mg/ ml y realizará nuevamente un estudio de Tomografía de Coherencia Óptica de ambos ojos con el fin de analizar las capas de su retina.
Posibles riesgos y molestias:	La colocación de gotas oftálmicas para obtener dilatación pupilar constituye un riesgo mínimo en la población adulta, presentando se forma predominante efectos adversos transitorios locales con mínima molestia (sensibilidad a la luz, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa)
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No tendrá ningún beneficio si Ud. quiere participar. Si decide participar no se adelantará ni se retrasará la aplicación de las inyecciones vía intravítrea (en el globo ocular) con Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No existen alternativas para el estudio de las capas de la retina por Tomografía de Coherencia Óptica
Participación o retiro:	Su participación será voluntaria y no comprometerá de ninguna manera el derecho a la atención médica que le ofrece el IMSS así como no modificará el tratamiento de los ojos que tiene actualmente ni adelantará o retrasará su tratamiento con Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. Si Ud. quiere participar, tendrá la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación si así lo decide en cualquier momento sin que se afecte la atención médica que recibe actualmente en el IMSS. Durante su participación nos comprometemos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga Ud. con respecto a la toma de de Tomografía de Coherencia Óptica
Privacidad y confidencialidad:	Toda la información de su expediente o con entrevistas será en todo momento confidencial y no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que se salgan de este estudio. Los resultados que se

obtengan de esta investigación se le harán saber (por medio de correo electrónico o por teléfono) al término del estudio si así Ud. lo desea.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

La evaluación oftalmológica clínica y con Tomografía de Coherencia Óptica antes y después de las aplicaciones de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular será igual si acepta o no acepta participar en el estudio

Beneficios al término del estudio:

El beneficio será al final para todos los pacientes con Degeneración macular relacionada a la edad que en un futuro se vayan a aplicar Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular al relacionar la sensibilidad al contraste con las capas de la retina antes y después del tratamiento

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable:

Dra. Luisa Fernanda Yañez Ortega, residente de Oftalmología CMNSXXI, correo electrónico: [luisa.fernanda.yanez.ortega17@gmail.com](mailto:luisa.fernanda.yanez.ortega17@gmail.com), teléfono: 4491577697

Colaboradores:

Dr. Eric Sánchez Hernández, médico adscrito al servicio de Retina & vítreo del servicio de Oftalmología CMNSXXI, correo electrónico: [dreric.sanchezh@gmail.com](mailto:dreric.sanchezh@gmail.com), teléfono: 5559671331

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1  
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2  
Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**

2. Hoja de recolección de datos

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### SENSIBILIDAD AL CONTRASTE Y LAS CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS OBTENIDAS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA A LA EDAD AVANZADA TRATADOS CON DOSIS DE CARGA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

<b>INICIALES:</b>		
<b>ID:</b>		
<b>SEXO</b>	FEMENINO	MASCULINO
<b>EDAD</b>		

<b>ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS</b>	
DIABETES MELLITUS	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	
OTROS	

<b>ANTECEDENTES PERSONALES OFTALMOLÓGICOS</b>		
QUIRÚRGICOS		
USO DE COLIRIOS		
AMETROPIAS		
APLICACIÓN DE LASER O INTRAVÍTREOS	SI	NO
TRAUMATISMOS OCULARES		
<b>VARIABLES</b>		
OJO		
AGUDEZA VISUAL	BASAL	SUBSECUENTE
CAPACIDAD VISUAL	BASAL	SUBSECUENTE
SENSIBILIDAD AL CONTRASTE	BASAL	SUBSECUENTE
SEGMENTO ANTERIOR		
	CRISTALINO	
PIO (MMHG)		
LONGITUD AXIAL (MM)		
ESFERA (DP)		
FONDO DE OJO		

EXCAVACIÓN DEL NERVIÓ OPTICO		
<b>TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA</b>		
VARIABLE	BASAL	SUBSECUENTE
GROSOR MACULAR CENTRAL		
VOLUMEN MACULAR CENTRAL		
ESPEJOR PROMEDIO DE LAS CAPAS EXTERNAS DE LA RETINA		
VOLUMEN PROMEDIO DE LAS CAPAS EXTERNAS DE LA RETINA		
GROSOR PROMEDIO DE LAS CAPAS INTERNAS DE LA RETINA		
VOLUMEN PROMEDIO DE LAS CAPAS INTERNAS DE LA RETINA		

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividad	Mayo- Julio 2022	Agosto 2022
Revisión de la literatura y elaboración del protocolo	X	
Solicitud de autorización a la comisión local de Investigación	X	
Revisión de expedientes y recolección de datos	X	X
Evaluación de pacientes elegibles	X	X
Revisión y solicitud de firma de consentimiento informado	X	X
Evaluación clínica (toma de agudeza visual lejana y sensibilidad al contraste) y captura de datos globales en el formato de recolección de información		X
Toma de mediciones retinianas y coroideas del ojo afectado mediante OCT dominio espectral Optovue® iVue80 posterior a dosis de carga de Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular		X
Análisis estadístico		X
Interpretación de resultados, análisis y discusión de resultados		X
Elaboración de reporte final para publicación		X