



Peripheral findings in patients with age-related macular degeneration.

## Hallazgos periféricos en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad avanzada

*Claudia Acosta MD<sup>1</sup>, Juan Gonzalo Sánchez MD<sup>2</sup>, María Elisa Mejía MD<sup>3</sup>,  
Manuela Colorado MD<sup>4</sup>, Carolina Sardi MD<sup>1</sup>*

- 1 Oftalmólogo, Subespecialista en Retina Clínica. Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología y Clínica Oftalmológica de Antioquia. Medellín, Colombia.
- 2 Oftalmólogo, Cirujano de Retina y vítreo. Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología y Clínica Oftalmológica de Antioquia. Medellín, Colombia.
- 3 Médico Cirujano egresada de Universidad CES. Medellín, Colombia.
- 4 Médico General del Instituto Nacional de Investigación en Oftalmología, egresada de Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

Correspondencia: Carolina Sardi Correa. Teléfono: +57 4 4449412. Carrera 48 # 19 A 40, Cons 1326. CLOFÁN Medellín, Colombia. carolinasardi@gmail.com

### INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido 26/06/2017  
Aceptado 15/11/2017

**Palabras clave:**  
Degeneración macular, Periferia retinal.

### RESUMEN

**Objetivo:** Explorar la asociación entre la presencia de cambios degenerativos en la periferia retiniana de pacientes con diagnóstico clínico de Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE), evaluados con fotografía de fondo de ojo a color (FP), angiografía fluoresceínica (FA) y autofluorescencia (FAF), y las etapas más avanzadas de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio descriptivo, transversal con intención analítica, en el cual se evaluaron las imágenes de campo amplio obtenidas mediante FP, FA, y FAF con oftalmoscopia de láser confocal con la Optomap 200TX, de todos los pacientes con diagnóstico clínico de DMRE, para un total de 94 pacientes (188 ojos) que aceptaron participar en el estudio, y que acudieron a la Clínica Oftalmológica de Antioquia (CLOFAN) entre agosto y septiembre del 2016, con diagnóstico clínico de DMRE. La variable desenlace fue presencia de DMRE avanzada.

**Resultados:** Se incluyeron imágenes de 130 ojos de 70 pacientes. La edad media fue 72,1 años (DE±9,5 años). El 20,8% de los pacientes eran pseudofáquicos. El 52,9%, 32,9% y 37,1% tenían historia de HTA, dislipidemia y hábito tabáquico positivo, respectivamente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre DMRE avanzada y el antecedente de DMRE en la familia ( $p < 0,05$ , OR=2,4, IC=1,1-6,2), la presencia de cambios degenerativos en la periferia en FP ( $p < 0,001$ , OR=5,71, IC=1,8-17,7), FA ( $p < 0,05$ , OR=3,1, IC=0,9-10,1) y FAF ( $p < 0,001$ , OR=10,52, IC=0,63-8,13). En el análisis multivariado solo la presencia de lesiones en FP se mantuvo asociada significativamente con la presencia de DMRE avanzada.

**Conclusiones:** La presencia de cambios degenerativos en periferia se asocian 4,71 veces más con la DMRE avanzada, y por tanto, la presencia de éste tipo de lesiones podría ser predictora de progresión. Se requieren estudios prospectivos que permitan determinar causalidad y contribuir a la comprensión de la patogénesis de la DMRE.

---

**Keywords .**

Macular degeneration. Retinal Periphery.

---

A B S T R A C T

**Purpose:** To explore the association between the presence of degenerative changes in the retinal periphery of patients with clinical diagnosis of AMD, evaluated with color fundus photography (FP), fluorescein angiography (FA) and autofluorescence (FAF), and the more advanced stages of the disease.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional study with analytical intent, in which wide field images obtained by PF, AF, and FAF using confocal laser ophthalmoscopy with Optomap 200TX, all patients with a clinical diagnosis of AMD, for a total of 94 patients (188 eyes) who attended the Clínica oftalmológica de Antioquia (CLOFAN) between August and September of 2016, with clinical diagnosis of AMD, were analyzed. The outcome variable was advanced age related macular degeneration.

**Results:** Images of 130 eyes of 70 patients were included. The mean age was 72.1 years (SD ± 9.5 years). It was observed that 20.8% were pseudophakic. 52.9%, 32.9% and 37.1% had a history of hypertension, dyslipidemia and a positive smoking habit, respectively. There was a statistically significant association between advanced AMD and family history of AMD ( $p < 0.05$ , OR=2.4, CI=1.1-6.2), the presence of degenerative changes in the FP ( $P < .001$ , OR=5.71, CI=1.8-17.7), FA ( $p < 0.05$ , OR=3.1, CI=0.9-10.1) and FAF ( $p < 0.001$ , OR=10.52, CI=0.63-8.13). In the multivariate analysis only the presence of lesions in FP remain significantly associated with the presence of advanced AMD.

**Conclusions:** The presence of degenerative changes in periphery are associated 4.71 times more with advanced AMD, and therefore, the presence of this type of lesions could be predictive of progression. Prospective studies are required to determine causality and contribute to the understanding of the pathogenesis of AMD.

---

## INTRODUCCIÓN

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es la principal causa de ceguera en pacientes

de 65 años o más en el mundo occidental.<sup>1-4</sup> De ahí, la necesidad que se ha generado de reunir consensos para intentar identificar y clasificar las diversas manifestaciones fenotípicas de esta condición.<sup>5,6</sup>

La DMRE se divide en cuatro categorías de severidad, de acuerdo a la clasificación propuesta por el grupo de estudio Age Related Eye Disease Study (AREDS) en: a) ausencia de DMRE, b) DMRE temprana, c) DMRE intermedia y d) DMRE avanzada, ésta última a su vez, puede presentarse en dos formas clínicas: DMRE húmeda que se caracteriza por la presencia de neovascularización coroidea, y DMRE seca avanzada caracterizada por la presencia de atrofia geográfica que compromete la fovea.<sup>7</sup> Éstos dos últimos estadios se relacionan con compromiso severo de la agudeza visual.<sup>8,9</sup>

Aunque los cambios originalmente descritos hablan de un compromiso del área macular, recientemente algunos estudios, han reportado la presencia de lesiones en la retina periférica<sup>10-13</sup>, sugiriendo que la DMRE puede ser algo más que una condición que solo compromete el área macular, y que en algunos estadios, los cambios degenerativos podrían extenderse a toda la retina.<sup>14</sup>

Con el uso de la fotografía, la autofluorescencia y la angiografía fluoresceínica de campo amplio, haciendo uso de dispositivos diagnósticos como la Optomap (Optos®) y el Spectralis (Heidelberg®), se han podido evaluar y registrar los hallazgos en la retina periférica en diversas patologías corioretinianas.<sup>15-17</sup>

Con base a lo antes expuesto, el objetivo del presente estudio es explorar la asociación entre la presencia de cambios degenerativos en la periferia retiniana de pacientes con diagnóstico clínico de DMRE, evaluados con fotografía de fondo de ojo a color, angiografía fluoresceínica y autofluorescencia, y las etapas más avanzadas de la enfermedad.

## MÉTODO

Estudio descriptivo, transversal con intención analítica, en el cual se evaluaron las imágenes de campo amplio obtenidas mediante fotografía a color (FP), angiografía fluoresceínica (FA), y autofluorescencia (FAF) realizadas mediante oftalmoscopia de láser confocal con la Optomap 200TX. Participaron todos los pacientes con diagnóstico clínico de DMRE, siendo un total de 94 pacientes (188 ojos) que aceptaron participar en el estudio, luego de firmar consentimiento informado, y que acudieron a la Clínica Oftalmológica de Antioquia (CLOFAN) los meses de agosto y septiembre del 2016, con diagnóstico clínico

de DMRE. El estudio fue aprobado por el comité de ética local y se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki.

Previo a la toma de las imágenes se realizó un interrogatorio para determinar la presencia de antecedentes familiares de DMRE, historia de hipertensión, dislipidemia, cirugía de catarata y hábito tabáquico. Se consideró hábito tabáquico negativo si el paciente refirió nunca haber fumado, y positivo si fuma o fumó en el pasado. Se excluyeron aquellos pacientes que en la evaluación de las imágenes no se observaron signos de DMRE, y/o aquellas imágenes que no presentaron la calidad mínima requerida para evaluar, de acuerdo al protocolo establecido, la periferia de la retina.

## PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE LAS IMÁGENES

Las imágenes fueron calificadas por dos evaluadores expertos (C.A. y C.S.). Para ello se sobrepuso una rejilla circular, con 3 círculos concéntricos centrada en el punto medio entre el borde temporal del nervio óptico y el centro de la fovea (Fig. 1). La rejilla fue adoptada del Estudio de complicaciones oculares del SIDA (Study of ocular complications of AIDS).<sup>18</sup> Los 3 círculos concéntricos delimitan 3 zonas: Zona 1 tiene un radio de aproximadamente 3 diámetros de disco. Zona 2 se extiende desde el borde de la zona 1 anteriormente y tiene un radio de aproximadamente 9 diámetros de disco. Zona 3 es la región restante. Se consideraron positivos para hallazgos en periferia aquellos ojos que presentaron cambios degenerativos en la Zona 3.

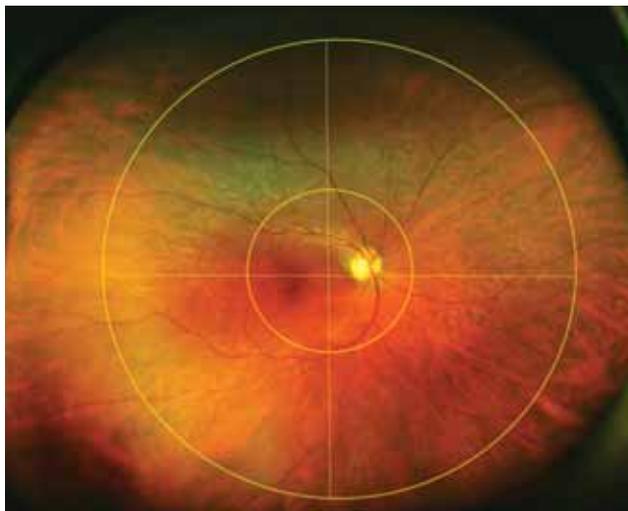
## VARIABLE DESENLACE

Degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) avanzada, definida por la presencia de membrana neovascular coroidea y/o la presencia de atrofia geográfica que comprometa el centro de la fovea.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron usando la versión 22.0 del software SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL). Se determinaron frecuencias absolutas y relativas, y media para la variable edad que distribuyó normal, con su respectiva medida de dispersión. Se determinó la asociación entre la DMRE avanzada y las covariables mediante  $\chi^2$ , *odds ratio* (OR) y su respectivo

intervalo de confianza (IC). Se realizó un modelo de regresión binaria *forward* con fines exploratorios, para evaluar la influencia en la variable dependiente, de las variables independientes que cumplieron con el criterio de Hosmer Lemeshow. Se determinó un nivel de significancia del 95%.



**Figura 1:** Fotografía a color de campo amplio. Se observa la rejilla empleada para el análisis de las imágenes, con 3 círculos concéntricos. Se incluyeron hallazgos periféricos aquellos que se encontraban en la Zona 3.

## RESULTADOS

Finalmente se incluyeron las imágenes de 130 ojos de 70 pacientes, que cumplieron los criterios de participación. Los datos demográficos están resumidos en la tabla No 1. La edad media de los pacientes fue 72,1 años (DE ± 9,5 años), con un rango entre 56 a 92 años. El 58,6% (41 de 70) fueron del sexo femenino. El 85,7% de los pacientes (60 de 70) fueron de raza mestiza. Solo un 15,7% (11 de 70) de los participantes refirieron tener antecedentes familiares de DMRE.

**Tabla 1.**

	n	%	Total
<b>Sexo</b>			70
Femenino	41	58,6%	
Masculino	29	41,4%	
<b>Raza</b>			70
Afrodscendiente	2	2,9%	
Caucásico	8	11,4%	
Hispano	60	85,7%	
Mestizo	0		
Indígena	0		
<b>Antecedentes familiares</b>			70
Ausente	59	84,3%	
Presente	11	15,7%	

**Tabla 1:** Distribución de las características de los pacientes con DMRE que acuden a Clofán, Agosto-Septiembre 2016.

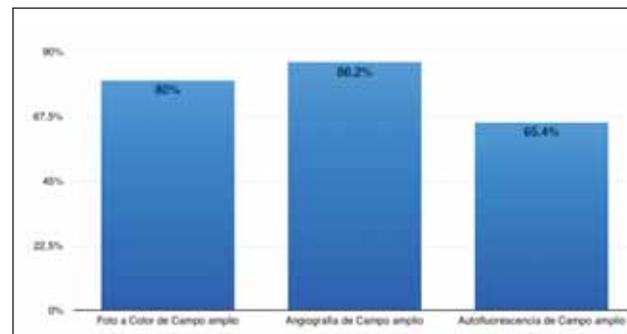
Con respecto a las características clínicas y de comorbilidad (Tabla No. 2) se observó que el 20,8% (27 de 130 ojos) eran pseudofáquicos. El 52,9% (37 de 70), 32,9% (23 de 70) y 37,1% (26 de 70) tenían historia de HTA, dislipidemia y hábito tabáquico positivo, respectivamente.

**Tabla 2.**

	n	%	Total
<b>Cristalino</b>			130
Faquico	99	72,6%	
Pseudofáquico	27	20,8%	
Afáquico	4	3,1%	
<b>HTA</b>			70
Ausente	33	47,1%	
Presente	37	52,9%	
<b>Dislipidemia</b>			70
Ausente	47	69,2%	
Presente	23	32,9%	
<b>Fumador</b>			70
Ausente	44	62,9%	
Presente	26	37,1%	

**Tabla 2:** Distribución de las características clínicas y de comorbilidades de los pacientes con DMRE que acuden a Clofán, Agosto-Septiembre 2016

La prevalencia de cambios degenerativos en periferia fue en la FP de 80,0% de los ojos evaluados (104 de 130), en la FA de 86,2% de los ojos evaluados (112/130) y en FAF en un 65,4% de lo ojos evaluados (85/130) (Fig No 2).



**Figura 2:** Gráfica que representa la prevalencia de las lesiones en periferia observadas de acuerdo al método diagnóstico empleado en los pacientes con diagnóstico clínico de DMRE en la Clínica Clofán entre Agosto y Septiembre del 2016.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la de DMRE avanzada y el antecedente de DMRE en la familia ( $p < 0,05$ ,  $OR = 2,4$ ,  $IC = 1,1-6,2$ ), la presencia de cambios degenerativos en la periferia en la foto a color ( $p < 0,001$ ,  $OR = 5,71$ ,  $IC = 1,8-17,7$ ) en la angiografía ( $p < 0,05$ ,  $OR = 3,1$ ,  $IC = 0,9-10,1$ ) y en la foto de autofluorescencia ( $p < 0,001$ ,  $OR = 10,52$ ,  $IC = 0,63-8,13$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3.**

	p	OR	IC
Sexo Femenino	0,8	1,05	0,5-2,1
Raza Blanca	0,86	1,09	0,3-3,5
Pseudofaquia	0,61	1,24	0,5-2,9
HTA	0,92	0,96	0,5-2,4
Fumador	0,58	1,22	0,5-2,4
Dislipidemia	0,13*	1,7	0,8-3,7
Antecedentes familiares	0,04*	2,4	1,1-6,2
Cambios degenerativos en FP	<0,01*	5,7	1,8-17,7
Cambios degenerativos en FA	<0,04*	3,14	0,9-10,1
Cambios degenerativos en FAF	<0,01*	3,64	0,9-8,1

**Tabla 3:** Análisis bivariado de los pacientes con DMRE que acuden a Clofán, Agosto-Septiembre 2016.

\* Se incluyeron en el modelo multivariado según el criterio de Hosmer-Lemeshow

Al realizar un análisis multivariado solo la presencia de lesiones en FP se mantuvo asociada significativamente con la presencia de DMRE avanzada.

## DISCUSIÓN

La presencia de cambios degenerativos en la periferia de pacientes con diagnóstico clínico de DMRE estuvo estadísticamente asociada al estadio más avanzado de esta enfermedad, en nuestra población de estudio. Los pacientes con cambios degenerativos en periferia detectados por FP de campo amplio, tienen 5,7 veces el riesgo de tener DMRE avanzada, que aquellos pacientes en los que no se detectaron cambios degenerativos en la periferia. Si bien esta asociación se observó con los 3 métodos diagnósticos (FP, FA, FAF), solo la foto a color permaneció estadísticamente significativa luego de haber sido ajustado el modelo a un análisis multivariado, en el que además de la presencia del diagnóstico en las tres pruebas, se incluyó antecedente hereditario positivo para DMRE y dislipidemia.

Estos hallazgos pueden sugerir que la presencia de lesiones degenerativas en la zona 3 de la retina podrían estar asociados a un mayor riesgo de desarrollar neovascularización coroidea o atrofia geográfica que comprometa la fovea.

En una publicación previa, el estudio OPERA del grupo de estudio del AREDS observó una mayor prevalencia de lesiones periféricas en el grupo de pacientes con DMRE versus el grupo control sano.<sup>13</sup>

Si bien ellos realizaron una caracterización del tipo de lesiones encontradas, no establecieron asociación entre éstas y el estadio de la DMRE.

Dentro de las limitaciones de nuestra investigación, se encuentra el hecho de ser un estudio transversal que no permite establecer la relación de temporalidad entre la presencia de estos cambios periféricos y la DMRE avanzada. Por otra parte, el número de participantes pueden ser una limitante para la detección de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados.

En resumen, las imágenes de campo amplio permiten detectar cambios degenerativos en la periferia de pacientes con DMRE. La presencia de este tipo de lesiones podría ser un marcador de progresión de los estadios más avanzados de la enfermedad. Se requieren estudios longitudinales que permitan establecer causalidad y ampliar el entendimiento de esta condición.

## REFERENCIAS

- 1 Ferris FL 3rd. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol* 1983;118(2):132-51.
- 2 Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res* 2012;47(4):171-88.
- 3 Wong TY, Loon S-C, Saw S-M. The epidemiology of age related eye diseases in Asia. *Br J Ophthalmol* 2006;90(4):506-11.
- 4 Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82(11):844-51
- 5 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. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74.
- 6 Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials* 1999;20(6):573-600.
- 7 Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee L-Y, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
- 8 Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104:1677-91
- 9 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(3):272-7.
- 10 Shuler RK, Schmidt S, Gallins P, Hauser MA, Scott WK, Caldwell J, et al. Peripheral reticular pigmentary change is associated with

- complement factor H polymorphism (Y402H) in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115(3):520-4.
- 11 Witmer MT et al. Peripheral autofluorescence findings in age related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90: e428-e433.
  - 12 Tan Colin S. et al. Peripheral Autofluorescence and clinical findings in neovascular and non-neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1271-1277.
  - 13 Writing Committee for the OPTOS PEripheral RetinA (OPERA) study (Ancillary Study of Age-Related Eye Disease Study 2), Domalpally A, Clemons TE, Danis RP, Sadda SR, Cukras CA, et al. Peripheral Retinal Changes Associated with Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 12 by the Age-Related Eye Disease Study 2 Optos PEripheral RetinA (OPERA) Study Research Group. *Ophthalmology* 2017;124(4):479-87.
  - 14 Einbock W, Moessner A, Schnurrbusch UEK, Holz FG, Wolf S, FAM Study Group. Changes in fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Correlation to visual function: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(4):300-5.
  - 15 Kornberg DL, Klufas MA, Yannuzzi NA, Orlin A, D'Amico DJ, Kiss S. Clinical Utility of Ultra-Widefield Imaging with the Optos Optomap Compared with Indirect Ophthalmoscopy in the Setting of Non-Traumatic Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Semin Ophthalmol* 2016;31(5):505-12.
  - 16 Kernt M, Pinter F, Hadi I, Hirneiss C, Haritoglou C, Kampik A, et al. Diabetic retinopathy: comparison of the diagnostic features of ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy Optomap with ETDRS 7-field fundus photography. *Ophthalmologie* 2011;108(2):117-23.
  - 17 Nagiel A, Lalane RA, Sadda SR, Schwartz SD. ULTRA-WIDEFIELD FUNDUS IMAGING: A Review of Clinical Applications and Future Trends. *Retina* 2016;36(4):660-78.
  - 18 Studies of ocular complications of AIDS Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 1. Rationale, design, and methods. AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Control Clin Trials* 1992;13(1):22-39.