Revista Mexicana de Oftalmología

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Integridad de la membrana limitante externa como biomarcador de respuesta a tratamiento antiangiogénico en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad neovascular

Integrity of the external limiting membrane as a biomarker in response to antiangiogenics in patients with exudative age-related macular degeneration

Héctor L. Villarroel-Guízar, Itzel C. Espinosa-Soto y Juan A. Ramírez-Estudillo*

Servicio de Retina y Vítreo, Hospital Fundación de Nuestra Señora de la luz IAP, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: *Analizar la importancia de la integridad de la membrana limitante externa (MLE) como biomarcador en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMREn) sometidos a tres dosis mensuales de carga de ranibizumab.* **Métodos:** *Es un estudio ambispectivo, no aleatorizado, longitudinal y analítico; se dividieron en dos grupos según la integridad o no de la MLE en la tomografía de coherencia óptica (OCT). Los hallazgos se correlacionaron con el éxito anatómico y funcional definidos como la ausencia de líquido subretiniano y el resultado visual, respectivamente.* **Resultados:** *Se incluyeron 56 ojos de 50 pacientes. El 36% tenía integridad de MLE. Después del tratamiento, para el grupo MLE no intacta (niMLE), se obtuvo un grosor macular central (GMC) promedio de 318 μm (±155.81 μm), un volumen promedio de 8.4 mm^3 (±1.75 mm^3) y una agudeza visual mejor corregida (AVMC) promedio de 1.3 (±0.57) de logMAR; aquellos pacientes con MLE intacta (iELM) tuvieron un promedio de 238 μm (±110.23 μm), un volumen de 6.50 mm^3 (±2.05 mm^3) y una capacidad visual de 0.3 (±0.26) de Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR). Cuando se comparó la diferencia en el GMC tras el tratamiento entre grupos no se encontró significancia estadística aunque hubo cierta tendencia hacia la misma (p = 0.06). Después del tratamiento, el cambio en AVMC fue significativo solo para el grupo iMLE (p ≤ 0.05). Además, se encontró que al comparar el cambio en AVMC entre grupos tras el tratamiento también fue significativamente mejor para el grupo con iMLE (p ≤ 0.01).* **Conclusión:** *De acuerdo con nuestros resultados, la integridad de la MLE podría ser usada como biomarcador de respuesta al tratamiento, especialmente con los resultados visuales en pacientes tratados con ranibizumab en el contexto de DMREn.*

Palabras clave: *Biomarcador. Degeneración macular. Membrana limitante externa. Neovascular.*

Abstract

Objective: *To analyze the importance of the integrity of the external limitant membrane as a biomarker in patients with exudative age-related macular degeneration receiving three monthly doses of ranibizumab.* **Methods:** *It is an ambispective, nonrandomized, longitudinal and analytical study; It was divided into two groups according to the integrity or not of the external limitant membrane in the optical coherence tomography. The findings were correlated with anatomical and functional success.* **Results:** *56 eyes of 50 patients were included, 36% had external limitant membrane integrity. After treatment, for*

***Correspondencia:**
Héctor L. Villarroel-Guízar
E-mail: villarroel886@gmail.com

Fecha de recepción: 18-06-2019
Fecha de aceptación: 09-04-2026
DOI: 10.24875/RMO.M25000303

Disponible en internet: 27-07-2026
Rev Mex Oftalmol. 2025;99(1):11-17
www.rmo.com.mx

0187-4519/© 2026 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

the non-intact external limitant membrane group, a mean central macular thickness of 318 μm was obtained, a mean volume of 8.4 mm³ and a better corrected visual acuity of 1.3; those patients with intact external limitant membrane had an average of 238 μm, a volume of 6.50 mm³ and a visual capacity of 0.3. The central macular thickness was statistically inferior to the treatment in both groups. When the difference in anterior thickness is compared with the posterior thickness of both groups, the significance was not found (p = 0.06). After treatment, the change in better corrected visual acuity was significant, but only for the intact external limitant membrane group (p ≤ 0.05). In addition, the difference in better corrected visual acuity between both groups was also significant (p ≤ 0.01). **Conclusion:** *The integrity of external limitant membrane is related to the response to treatment, especially the relationship with visual results in patients with ranibizumab in the context of exudative age-related macular degeneration.*

Keywords: *Biomarker. External limitant membrane. Macular denegeration. Neovascular.*

Introducción

La degeneración macular relacionada a la edad es la principal causa de pérdida visual en individuos mayores de 50 años en países industrializados, afectando al 10% de los mayores de 65 años y al 25% de los mayores de 75 años[1].

Actualmente, el tratamiento con los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) es la tratamiento estándar para los casos de degeneración macular relacionada a la edad del tipo neovascular (DMREn)[1].

Los marcadores biológicos o biomarcadores proveen características que permiten prescribir con seguridad algunos tratamientos a los pacientes ya que se puede predecir la respuesta a los mismos. Dichos biomarcadores pueden impactar en respuestas funcionales como la agudeza visual mejor corregida (AVMC); respuestas estructurales como puede ser el restablecimiento de la anatomía previamente alterada o medir dosis de medicamentos, por ejemplo, el número de inyecciones de anti-VEGF[2,3].

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une y en consecuencia inactiva todas las isoformas del VEGF-A. Este anticuerpo es administrado en una sola inyección intravítrea a dosis de 0.5 o 0.3 mg/0.1 y está aprobado para su uso en DMREn desde los estudios *MARINA* y *ANCHOR*[1,2,4].

La importancia de los biomarcadores se empieza a ser amplia en la patología macular. En una reciente revisión sistemática de la literatura se reportó en un análisis *post hoc* fase 3 del ensayo *EXCITE,* en el cual se observó que aquellos pacientes con presencia de líquido subretiniano al inicio del seguimiento, tenían una mejor AVMC después de 12 meses[2].

Los datos que se han logrado obtener del análisis cuantitativo y cualitativo en la tomografía de coherencia óptica (OCT) han demostrado influir en los resultados visuales a corto y largo plazo en pacientes recibiendo terapia anti-VEGF según lo marca Roberts et al.[5] y además, en un análisis de regresión logística que utilizó un abordaje no-cuantitativo, demostraron que la integridad de la membrana limitante externa (MLE) fue el factor más importante que influenció en la agudeza visual[5].

En ojos con DMREn, el desprendimiento de retina, agujero macular u oclusiones vasculares, la MLE, que representa la zona de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores, parece ser un punto de referencia para la función del fotorreceptor y su integridad podría reflejar el potencial de función o recuperación del mismo[6-8].

Por consiguiente, el presente trabajo pretende responder y aportar información acerca de biomarcadores de respuesta al tratamiento de la DMREn debido a que es altamente prevalente y los pacientes afectados deben tener al alcance un pronóstico funcional y anatómico cercano a la realidad, por lo que es crucial continuar con la exploración de estos marcadores biológicos.

El objetivo general de este artículo es analizar la respuesta a la terapéutica antiangiogénica en los pacientes con DMREn tomando como biomarcador la integridad de la MLE.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio ambispectivo, no aleatorizado, longitudinal y analítico en el Servicio de Retina y Vítreo de la Fundación Hospital de Nuestra Señora de la Luz (FHNSL), Ciudad de México, México, de abril de 2018 a febrero de 2019, para realizar el cálculo del tamaño de la muestra, que en este caso es para universo finito, se tomaron en cuenta el número total de casos esperados de DMREn y se utilizaron las tablas correspondientes para dicho propósito. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de DMREn en el periodo comprendido de enero de 2015 a enero

Tabla 1. Características demográficas y resultados

	Total	MLE íntegra	MLE no íntegra
Ojos, n(%)	56 (100)	20 (36)	36 (64)
Género femenino, n(%)	53	60	55
Edad promedio	69.8	72.3	67.3
GMC promedio pre/*post* tratamiento (µm)		354.25/238*(±110.23 µm)	527/318(±155.81 µm)*
Volumen macular pre/*post* tratamiento (mm^3)		7.99/6.5*(±2.05 mm^3)	9.88/8.4(±1.75 mm^3)*
Agudeza visual mejor corregida pre/*post* tratamiento (logMAR)		0.6/0.3*(±0.26)	1.3/1.3(±0.57)

*p ≤ 0.05.
GMC: grosor macular central; logMAR: *logarithm of the minimum angle of resolution;* MLE: membrana limitante externa.

de 2018. También se reclutaron nuevos participantes en el tiempo en el que se llevó a cabo el estudio. Todos ellos sin tratamiento anterior. Se describieron los hallazgos en la OCT (*Heidelberg Engineering*®) (basal y 3 meses), específicamente la integridad de la MLE a nivel subfoveal en el corte central, en aquellos pacientes con MLE subfoveal se analizó a su vez de manera basal el porcentaje de integridad en dicho corte central, tras la aplicación de una dosis mensual de ranibizumab intravítreo (0.5 mg/0.1 ml) durante tres meses y correlacionándolo con el éxito anatómico y funcional, es decir, disminución del GMC hasta obtener mácula sin líquido en la OCT y mejoría en agudeza visual, respectivamente. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de DMREn tratados con ranibizumab, sin antecedentes de cirugías intraoculares ni procedimientos previos en los últimos 6 meses y con historial clínico completo; se dividió a los pacientes en dos grupos dependiendo del estatus de la MLE en la OCT: integridad de la MLE (iMLE) y sin integridad de MLE (niMLE). También a nivel subfoveal se realizó una estadística comparativa, comenzando con una prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de los datos por lo que se empleó la prueba de U de Mann-Whitney para la comparación entre grupos; y para la comparación intragrupo se realizó una prueba T-Wilcoxon. Todo lo anterior con ayuda del software *IBM SPSS Statistics 25.0*®. Un valor de p ≤ 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Se analizaron 56 ojos de 50 pacientes, con una edad promedio de 69.8 años, siendo el 53% del género femenino, todos con diagnóstico de DMREn. De todos ellos, el 36% (20 ojos) perteneció al grupo de iMLE. El grosor macular central tuvo una media en aquellos con iMLE de 354.25 (rango 237-702) y de 527 para el grupo de niMLE (234-1108). La media de los volúmenes maculares para el grupo de iMLE y niMLE fue de 7.99 y 9.88 $\bar{x}$ respectivamente. La media de agudeza visual mejor corregida en escala de LogMAR fue de 0.6 para los pacientes con iMLE y de 1.3 para los pacientes del grupo de niMLE (Tabla 1).

Tras el tratamiento, se obtuvieron los siguientes resultados: para el grupo de niMLE, se obtuvo una media de grosor macular central de 318 µm, un volumen promedio de 8.4 mm^3 y una AVMC de 1.3 en escala de LogMAR (equivalente Snellen de 20/400); aquellos pacientes con iMLE tuvieron una media de 238 µm, un volumen de 6.50 mm^3 y una capacidad visual de 0.3 de LogMAR (Snellen 20/40). De los pacientes del grupo con iMLE, 10 (44%) presentaban al inicio la zona elipsoide íntegra, el resto tenía alguna disrupción de la misma en el corte central. Cuando se analizó el porcentaje de integridad de la MLE en el corte central, encontramos que el 82% de los pacientes presentó una integridad de un 76 a un 100%, y el 18% restante se encontró en el rango de 50 a 75% de integridad de la línea hiperreflectiva en estudio, recordando que todas ellas tenían la MLE íntegra a nivel subfoveal. Tras realizar la comparación intragrupo para evidenciar si este era un factor pronóstico para el desenlace anatómico o funcional, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con un mayor porcentaje de integridad de la MLE comparando con aquellos con menor MLE.

Por otra parte, como se muestra en la figura 1, el GMC fue estadísticamente menor tras el tratamiento con tres inyecciones mensuales de Ranibizumab(0.5 mg/0.1 ml) en ambos grupos. Sin embargo, cuando se comparó el cambio del GMC tras el tratamiento entre grupos no se

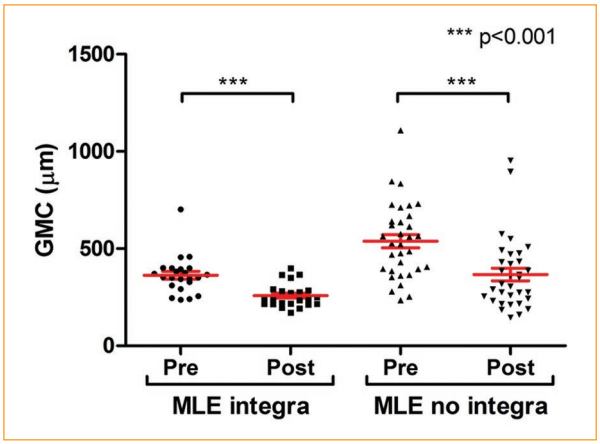


Figura 1. GMC pre y *post* tratamiento para ambos grupos. GMC: grosor macular central; MLE: membrana limitante externa.

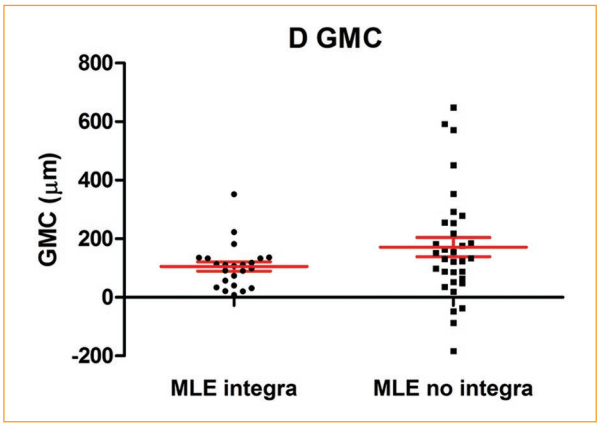


Figura 2. Comparación del cambio en el grosor macular central entre ambos grupos. GMC: grosor macular central; MLE: membrana limitante externa.

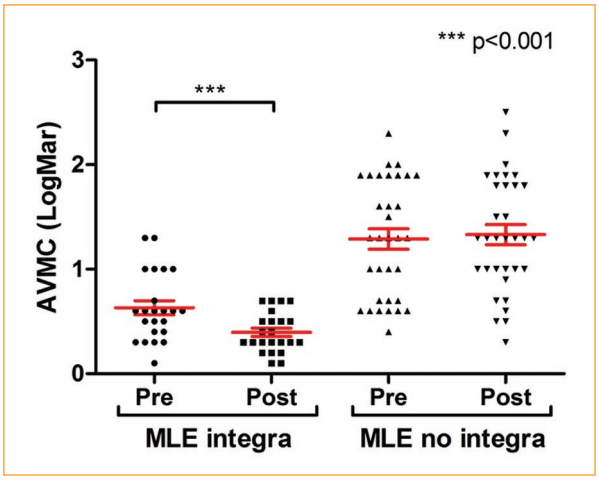


Figura 3. Agudeza visual mejor corregida pre y post tratamiento para ambos grupos. AVMC: agudeza visual mejor corregida; MLE: membrana limitante externa.

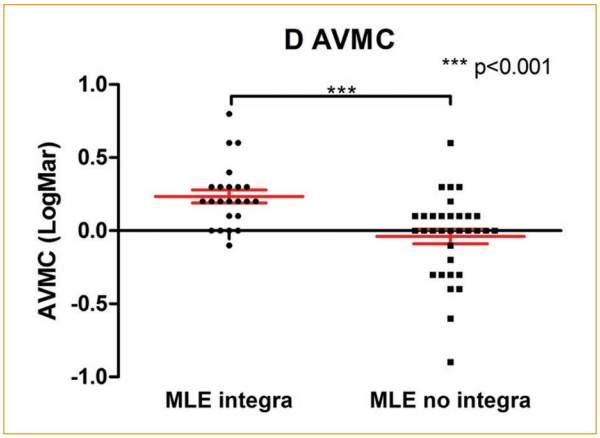


Figura 4. Comparación del cambio en el grosor macular central entre ambos grupos. AVMC: agudeza visual mejor corregida; MLE: membrana limitante externa.

encontró significancia estadística aunque con una clara tendencia hacia la misma (p = 0.06) (Fig. 2) (la figura delta se refiere a la diferencia). Al momento de comparar el volumen macular, no se tuvieron resultados estadísticamente significativos cuando se realizó la comparación entre grupos.

Cuando se estudió la variable de AVMC se encontró que la diferencia de líneas en la cartilla del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) de ambos grupos tras el tratamiento fue estadísticamente significativo pero solo para el grupo de iMLE como se muestra en la figura 3 ($p \leq 0.05$).

Además, cuando se realizó la comparación entre grupos se obtuvo una ganancia de letras mayor en el grupo de iMLE con evidente significancia estadística ($p \geq 0.01$) (Fig. 4).

Discusión

En este estudio, se pudo mostrar que tras el tratamiento de tres inyecciones mensuales con ranibizumab la reducción en el volumen macular no parece relacionarse con la integridad de la MLE; la disminución del GMC, en cambio, mostró una tendencia a ser mayor en aquellos pacientes que en un principio tuvieron la MLE íntegra aunque sin significancia estadística. En cuanto en la AVMC se obtuvo que,

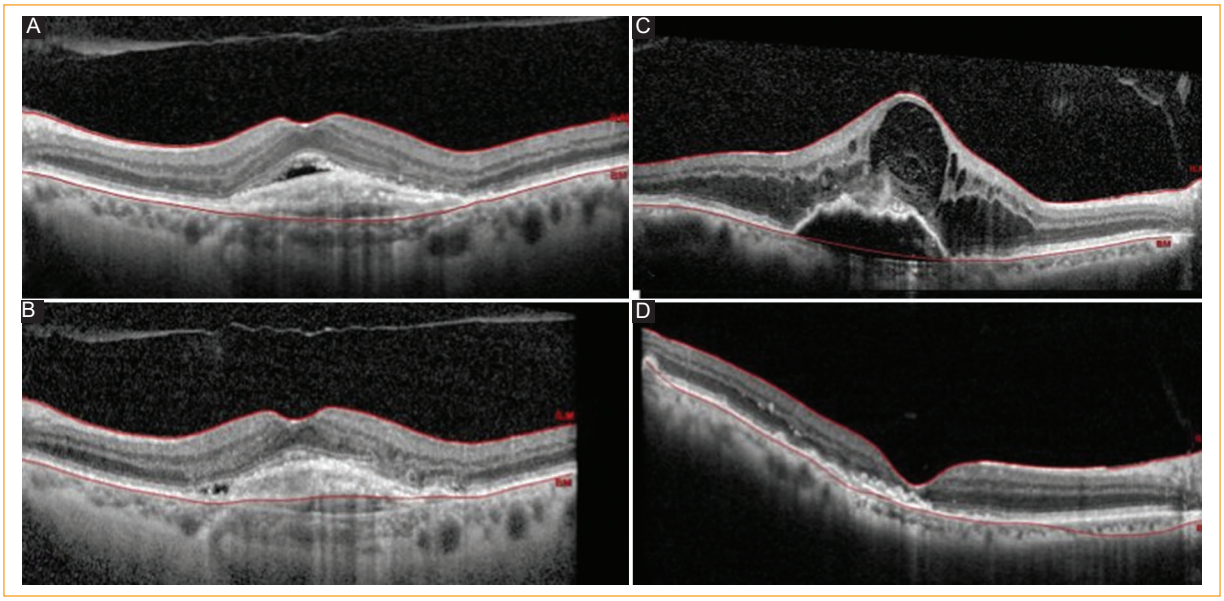


Figura 5. Casos representativos de ambos grupos. **A:** imagen de paciente femenina de 75 años con degeneración macular relacionada con la edad con presencia de MLE en el corte central a nivel subfoveal que se presentó con una AVMC de 20/200. **B:** imagen tras el tratamiento, se logró remoción del líquido a nivel subfoveal y una mejoría de la AVMC a 20/60. **C:** imagen de un paciente masculino de 69 años con degeneración macular relacionada con la edad y disrupción de la MLE a nivel subfoveal y una AVMC de 20/400. **D:** imagen después del tratamiento se observa mejoría anatómica aunque sin recuperación de las líneas externas hiperreflectivas y una AVMC de 20/200. AVMC: agudeza visual mejor corregida; MLE: membrana limitante externa.

además de que aquellos pacientes con la MLE íntegra lograron una mejoría estadísticamente significativa cuando se compararon ambos grupos tras la terapia, también se observó que, de hecho, la media de esta diferencia en la AVMC es peor tras el tratamiento cuando la MLE no se encuentra íntegra (Fig. 5).

En que aquellos pacientes que tienen alguna disrupción de la MLE en el corte central de la OCT tienen una buena respuesta anatómica con una mala respuesta funcional, característica que se ha reportado previamente[9-11].

El análisis de los defectos en la MLE no ha sido ampliamente estudiado. De los primeros en interesarse en este biomarcador fue Oishi et al.[12] quienes demostraron de manera retrospectiva que aquellos pacientes con integridad de la MLE a nivel foveal en el contexto de DMREn y que fueron tratados con terapia fotodinámica tenían un mejor resultado anatómico y funcional, inclusive siendo más relevante que la zona elipsoide[12]. Esta mayor importancia de la MLE sobre la zona elipsoide ha sido descrita en otras patologías maculares, como es el caso del agujero macular donde Theossiadis et al.[13] centraron su investigación y demostraron que la restauración de la zona elipsoide tras el cierre del agujero macular estaba directamente relacionada con la integridad previa de la MLE[13].

En este trabajo, la presencia o ausencia de la zona elipsoide no estuvo relacionada con los resultados visuales.

Zandi et al.[14] donde demostraron que aquellos pacientes con pérdida de la integridad de la MLE así como con atrofia del epitelio pigmentado de la retina pre-existente tenían menor probabilidad de ganar 5 letras al mes de haber recibido una inyección intravítrea de ranibizumab, coincidiendo con nuestros resultados[14].

En el mismo año, Fraggiota et al.[15] reportaron que la disrupción de la MLE así como la presencia de focos hiperreflectivos en la OCT se relacionaba con la reducción en la sensibilidad de la retina de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad, medido por microperimetría[15].

En un estudio retrospectivo de 2015, Coscas et al.[16] se utilizó aflibercept cada 8 semanas tras una dosis de carga mensual durante tres meses y con un seguimiento de 18 meses concluyeron que la MLE así como el GMC inicial eran factores predictivos para la

restauración de la zona elipsoide y de una mejor agudeza visual final, coincidiendo este último punto con el presente estudio[16].

De igual manera Roberts et al.[5] demostraron que la MLE es el principal factor directamente asociado con la agudeza visual a 12 meses[5].

Por lo anterior, podemos decir que la MLE podría ser un biomarcador útil para predecir la respuesta tanto anatómica pero principalmente funcional. Como la terapia con anti-VEGF es la más utilizada en el mundo para tratar a los pacientes con DMREn, estelos resultados de este trabajo pueden permitir otorgar al paciente un pronóstico antes de iniciar dicho tratamiento.

Además de la MLE, otros biomarcadores estudiados en el contexto de degeneración macular relacionada con la edad son quistes intrarretinianos, líquido subretiniano, despegamiento del epitelio pigmentado de la retina y la presencia de focos hiperreflectivos, los cuales debemos tomar en cuenta al analizar la OCT de un paciente con DMREn[17,18].

Por último y de manera más reciente se ha utilizado la angiografia por OCT para estudiar nuevos biomarcadores y correlacionarlos con los previamente descritos, complementando el abordaje de estos pacientes[19].

Dentro de las fortalezas de este estudio se considera que es prospectivo y que analiza un biomarcador poco convencional. Como limitaciones de este estudio podemos mencionar que hay una muestra pequeña y un seguimiento corto de los pacientes, así como una diferencia entre las medidas iniciales en la OCT y de la AVMC entre ambos grupos, lo anterior dado que aquellos pacientes con ausencia del biomarcador en el estudio tienen *per se* una enfermedad más avanzada. Las preguntas que surgen tras el resultado del estudio son: ¿Los resultados se mantendrán con un seguimiento mayor y/o con otro tipo de antiangiogénico?, ¿La MLE es de mayor importancia que la zona elipsoide para predecir la respuesta a tratamiento?.

Conclusión

La integridad de la MLE en la OCT está directamente relacionada con los resultados visuales después una dosis de carga con ranibizumab intravítreo y, por lo tanto, podría ser usada como biomarcador en pacientes que padecen DMREn.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar por parte de los autores.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Mohammed Ashraf, Ahmed Souka, Ron A. Adelman. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. Acta Ophthalmol. 2018 Mar; 96 (2):120-133. doi: 10.1111/aos.13565
2. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader. Predictive value of retinal morphology for visual acuity outcomes of different ranibizumab treatment regimens for neovascular AMD. Ophthalmology 123: 60–69. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.013
3. Ruia, S. Saxena, S. Cheung, C. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. Asia Pac J Ophthalmol 2016;5: 360–367. doi: 10.1097/APO.0000000000000218
4. Ritter M, Simader C, Bolz M, Deak GG, Mayr- Sponer U, Sayegh R, et al. Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. Br J Ophthalmol. 2014;9 8:1629-35. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305186
5. Roberts P, Mittermueller TJ, Montuoro A, Sulzbacher F, Munk M, Sacu S, et al. A quantitative approach to identify morphological features relevant for visual function in ranibizumab therapy of neovascular AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:6623–6630. doi: 10.1167/iovs.14-14293
6. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. Doc Ophthalmol. 1999;97:239–249. doi: 10.1023/a:1002192829817
7. Mayr-Sponer U, Waldstein SM, Kundi M, Ritter M, Gollbaz I, Heiling U, et al. Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120:2620-29. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.032
8. Casalino G, Bandello F, Chakravarthy U. Changes in neovascular lesion hyperreflectivity after anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: an integrated multimodal imaging analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(9):OCT288–OCT298. doi: 10.1167/iovs.15-18753
9. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. Am J Ophthalmol (2009) 148: 43–58.e41. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.024

10. Moshfeghi DM, Hariprasad SM, Marx JL, Thompson D, Soo Y, Gibson A, et al. Effect of fluid status at week 12 on visual and anatomic outcomes at week 52 in the VIEW 1 and 2 trials. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016;47(3):238–244. doi:10.3928/23258160-20160229-06
11. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suner IJ, Li Z, et al. Twelve- month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(5):1046-56. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.014
12. Oishi A1, Hata M, Shimozono M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2010;150(1):27-32. e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.02.012
13. Theodossiadis PG. Grigoropoulos VG, Theodossiadis GP. The significance of the external limiting membrane in the recovery of photoreceptor layer after successful macular hole closure: a study by spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmologica. 2011;225(3):176–84. doi: 10.1159/000323322
14. Zandi S, Weisskopf P, Garweig J. Pre-Existing RPE Atrophy and Defects in the External Limiting Membrane Predict Early Poor Visual Response to Ranibizumab In Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2017;48(4):326-332. doi: 10.3928/23258160-20170329-07
15. Fragiotta S, Carnevale C, Cutini A, Vingolo M. Correlation between retinal function and microstructural foveal changes in intermediate age-related macular degeneration. Int J Retina Vitreous. 2017;3:8. doi: 10.1186/s40942-017-0061-3
16. Coscas F, Coscas G, Lupidi M, Dirani A, Srour M, Semoun O, et al. Restoration of outer retinal layers after aflibercept therapy in exudative AMD: prognostic value. Invest Oph- thalmol Vis Sci. 2015;56:4129–4134. 10.1167/iovs.15-16735. doi: 10.1167/iovs. 15-16735
17. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai T, Meyer C, Eliott D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. Int J Retina Vitreous. 2017;3:1. doi: 10.1186/s40942-016-0054-7
18. Bolz M, Simader C, Ritter M, Ahlers C, Benesch T, Pruente C, et al. Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2010;94:185–9. doi: 10.1136/bjo.2008.143974
19. Kawashima Y, Hata M, Oishi A, Ooto S, Yamashiro K. Association of Vascular Versus Avascular Subretinal Hyperreflective Material With Aflibercept Response in Age-related Macular Degeneration. Am J Ophthalmol. 2017;181:61-70. doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.015