

# DRIL como biomarcador pronóstico de agudeza visual en el edema macular diabético tratado con antiangiogénicos

¿Es la presencia de DRIL un factor pronóstico para la agudeza visual en pacientes con edema macular diabético?

---

**Autora:**

Dra. Buiyi Gabriela Wong Campoverde

---

Oftalmos - Sanatorio Otamendi-Miroli

---

Contacto: [buiyiwong@gmail.com](mailto:buiyiwong@gmail.com)

Recibido: 1/6/2025

Aceptado: 12/6/2025

Disponible en [www.sao.org.ar](http://www.sao.org.ar)

Arch. Argent. Oftalmol. 2025; 29: 30-36

---



## Introducción

La retinopatía diabética (RD) es una entidad que va en aumento ante la mayor expectativa de vida de la población. Se estima que para el año 2045 la población global con Diabetes Mellitus (DM) alcance los 700 millones de casos (un incremento del 51% en relación al año 2019) (1). Con ello se prevé un aumento de la RD del 2020 a 2045 de 103.12 millones a 160.50 millones respectivamente (2).

Es considerada como la principal causa de afectación visual potencialmente prevenible en países desarrollados afectando a la población económicamente activa, y su curso natural va encaminado a la ceguera ante falta de tratamiento. La RD es clasificada según el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP). Sin embargo, el edema macular diabético (EMD) es una complicación que puede sobrevenir en cual-

quiera de sus estadios y provocar disminución de la agudeza visual (AV).

Las opciones terapéuticas recomendadas por el Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern (PPP) en casos de EMD son las siguientes:

**Fotocoagulación láser:** Utilizada de forma local en microaneurismas filtrantes. En un inicio fue la opción de primera línea, actualmente debido a sus limitaciones en el tratamiento macular queda indicada para tratamiento en periferia y como complementario a otras terapéuticas

**Terapia intravítrea con factor anti-crecimiento vascular endotelial (VEGF):** Drogas como Aflibercept, Ranibizumab, Bevacizumab se emplean con la finalidad de contrarrestar los altos niveles de VEGF. Especialmente VEGF tipo 2 causante de estimular la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que este tratamiento es superior al uso aislado de láser local siendo, al día de hoy, la terapia de primera línea en casos de EMD. **Corticoides intravítrea:** Terapia de segunda línea en casos refractarios a anti-VEGF por sus efectos adversos como aparición de catarata y aumento de la presión intraocular.

Con el desarrollo tecnológico y las imágenes de alta definición que nos brinda la tomografía de coherencia óptica (OCT), hoy en día podemos realizar un diagnóstico temprano. Adicionalmente analizar hallazgos estructurales y establecer biomarcadores que nos servirán para pronosticar la respuesta terapéutica. Históricamente una de los parámetros más utilizados ha sido el espesor macular central (EMC), sin embargo, diversos estudios han demostrado una pobre correlación con esta variable (3). A partir de este punto se han estudiado otros predictores, entre ellos, alteraciones de las capas externas de la retina, puntos hiperreflectivos, disrupción de la membrana limitante externa, presencia de membrana epirretiniana, y desorganización de las capas internas de la retina (DRIL).

Uno de los biomarcadores más prometedores en estudio es el DRIL, que es la limitación para diferenciar los límites entre la capa de células ganglionares, capa plexiforme interna, nuclear interna y plexiforme externa de la retina (4).

Se estudiaron pacientes con EMD bajo tratamiento con antiangiogénicos intravítrea, determinando si la presencia de DRIL es un factor de mal pronóstico en la evolución de la AV. El objetivo de

este trabajo fue determinar si la presencia de DRIL es un factor pronóstico para la agudeza visual en pacientes con EMD tratados con antiangiogénicos. Los resultados fueron evaluados mediante controles de AV.

### **Materiales y métodos. Diseño del estudio. Creación de consentimiento informado**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal de cohorte retrospectivo, en pacientes con diagnóstico de EMD. Para ello se identificaron 30 ojos en un total de 30 individuos atendidos en el Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad "OFTALMOS", quienes mantuvieron un seguimiento con OCT y control de agudeza visual mejor corregida (AVMC) al inicio del estudio, mes 3 y mes 6, periodo durante el cual recibieron tratamiento antiangiogénico intravítrea.

Se analizó la presencia de DRIL en cada una de las OCT y si este biomarcador tiene o no efecto sobre el pronóstico visual del paciente medido por AVMC. Se solicitó autorización al comité de ética de la Sociedad Argentina de Oftalmología para recabar datos de los pacientes de forma anónima. Una vez aprobada dicha solicitud, se procedió a generar una ficha clínica que incluyó variables como: sexo, edad, tipo de diabetes mellitus, tipo de tratamiento, valor de Hb glicosilada (HBA1C), ojo en estudio, severidad de retinopatía diabética y AV.

Los pacientes se sometieron a imágenes SD-OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) al inicio, 3 y 6 meses. El tiempo que abarcó el estudio fue del 1 de agosto de 2020 al 1 de marzo de 2023. Para la recopilación de imágenes se realizaron 97 escaneos B centrados en fóvea, que abarcan un fotograma de 20 × 20°, con 16 escaneos en tiempo real (ART), en modo de alta resolución. Todas las imágenes fueron realizadas por un técnico de OCT certificado por un estudio clínico que desconocía la AVMC del paciente. En cuanto al control de AVMC, se realizó con base en los estándares del ETDR a los meses 0, 3 y 6 por un técnico certificado en AV.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes con rango de edad entre 25-80 años, diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2 en tratamiento, paciente naive (no tratamiento oftalmológico

intravítreo o laser previo) y presencia de EMD con disminución de AV atribuible al mismo. Se excluyeron pacientes con otras patologías oftalmológicas concomitantes y opacidad de medios.

Para el análisis de imágenes, el DRIL se evaluó dentro del 1 mm centrado en la fóvea, 3 líneas por arriba y 3 por debajo de la línea de escaneo central.

La información fue recolectada en una planilla de Microsoft Excel y luego procesada en el Sistema de Software estadístico IBM SPSS Statistics mediante una prueba estadística de ANOVA para muestras relacionadas. Los datos de distribución normal fueron expresados mediante media y desviación estándar, se elaboraron tablas y gráficos que se utilizaron para el análisis de los resultados. Se utilizó la prueba de esfericidad de Mauchly para evaluar la igualdad y homogeneidad de la población estudiada, y prueba de Greenhouse-Geisser para obtener el p-valor a determinar si los cambios de AV fueron estadística y clínicamente significativos. Se consideró significativa una probabilidad menor a 0.05 ( $p < 0.05$ ).

Este estudio en humanos se llevó a cabo de acuerdo con las normas internacionales establecidas, cumpliendo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

### Recolección de datos clínicos y tablas de datos

#### Análisis de datos. Presentación de resultados en forma descriptiva

**Tabla 1**

Características basales de los sujetos del estudio (n=30)

Variable	Valor
Edad (años)	66.53 ±9.694
Sexo (masculino: n, %)	17, 56.7
Tratamiento para DM	
Insulina (n, %)	13, 43.3
Metformina (n, %)	17, 56.7
HBA1C	6.647 ±0.598
RDNP	
Leve (n, %)	9, 30.0
Moderado (n, %)	17, 56.7
Severo (n, %)	4, 13.3

Ojo estudiado	
Derecho (n, %)	14, 46.7
Izquierdo (n, %)	16, 53.3
AV basal (LogMar)	0.463 ±0.163
AV 3 meses (LogMar)	0.400 ±0.158
AV 6 meses (LogMar)	0.337 ±0.167
DRIL inicial (si: n, %)	14, 46.7
DRIL 3 meses (si: n, %)	12, 40.0
DRIL 6 meses (si: n, %)	10, 33.3

Las variables con distribución normal son expresadas con promedio ± desviación estándar. DM diabetes mellitus, HBA1C hemoglobina glicosilada, RDNP retinopatía diabética no proliferativa, AV agudeza visual, DRIL desorganización de las capas internas de la retina.

### Resultados

Se trabajó con una muestra de 30 pacientes, edad promedio de 66 años siendo el 56.7% masculinos y 43.3% femeninos. Todos ellos con diagnóstico de diabetes mellitus; 43.3% en tratamiento con insulina y 56.7% solo medicación vía oral que incluía metformina. En los exámenes preliminares se encontró una HBA1C media de 6.647. Al clasificar el grado de RD se observó que el 30% tenía una RDNP leve, 56.7% moderada y 13.3% severa, ningún paciente tenía una RDP.

La AV media al mes cero fue de 0,4 (±0.163) estando presente el DRIL en 46.7% de los pacientes, al mes 3 la AV media fue de 0.4 (±0.158) y el DRIL en 40% de los sujetos. Para mes 6 la AV media fue de 0.3 (±0.167) y el DRIL presente en 33.3%.

**Tabla 2**

Prueba T-Student para variables independientes (DRIL basal)

	SI (n = 14)	No (n = 16)	t	P
<b>AV basal</b>	<b>0.514 ±0.141</b>	<b>0.419 ±0.172</b>	<b>-1.649</b>	<b>0.110</b>

Las variables con distribución normal son expresadas a través del promedio ± desviación estándar. DRIL desorganización de las capas internas de la retina, AV agudeza visual.

Se obtiene media y desviación estándar de la AV basal en relación con la presencia de DRIL al inicio del estudio (M=0.514, DE 0.141). Se observa que el grupo sin DRIL tiene una AV promedio superior al

grupo con DRIL (0.419 vs 0.514). Se realiza la Prueba T-Student para analizar si existe relación entre estas dos variables dando como resultado una p no estadísticamente significativa ( $p=0.110$ )

**Tabla 3**

Prueba T-Student para variables independientes (DRIL 3 meses)

	Si (n = 12)	No (n = 18)	t	p
<b>AV 3 meses</b>	0.433 ±0.137	0.378 ±0.169	-0.944	0.353

Las variables con distribución normal son expresadas a través del promedio  $\pm$  desviación estándar. DRIL desorganización de las capas internas de la retina, AV agudeza visual.

Al mes 3 de seguimiento bajo esquema de tratamiento con anti VEGF, se evidencia una mejoría de la AV en el grupo con y sin DRIL (0.433 vs 0.378) presentando mejor AV los individuos sin DRIL. Se realiza la Prueba T-Student para analizar si la AV está relacionada a la presencia o no de DRIL en los sujetos del estudio al mes 3, dando como resultado una p no estadísticamente significativa ( $p=0.353$ ).

**Tabla 4**

Prueba T-Student para variables independientes (DRIL 6 meses)

	Si (n = 10)	No (n = 20)	t	p
<b>AV 6 meses</b>	0.440 ±0.151	0.285 ±0.153	-2.628	0.014*

Las variables con distribución normal son expresadas a través del promedio  $\pm$  desviación estándar. DRIL desorganización de las capas internas de la retina, AV agudeza visual. \* valor estadísticamente significativo.

Se obtiene media y desviación estándar de la AV con relación a la presencia de DRIL al mes 6 del estudio (M = 0.440, DE 0.151), la AV empeoró ligeramente en comparación con la AV de los pacientes con DRIL en el mes 3 de estudio (M = 0.433, DE 0.137). Se observa una mejoría de los niveles de AV en los pacientes que no tienen DRIL (M=0.285, DE 0.153). Se realiza la Prueba T-Student para analizar si la AV está relacionada a la presencia o no de DRIL en los sujetos del estudio al mes 6, dando como resultado una p estadísticamente significativa ( $p = 0.014$ ).

**Tabla 5**

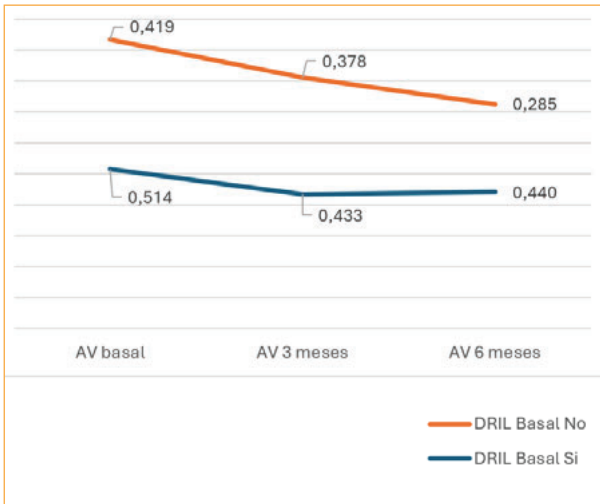
Comparaciones por parejas de AV

Tiempo	Diferencia promedio	p	95% de intervalo de confianza		
			Límite inferior	Límite superior	
<b>Basal</b>	3 meses	0.063	0.006*	0.016	0.110
	6 meses	0.123	0.001*	0.050	0.197
<b>3 meses</b>	Basal	-0.063	0.006*	-0.110	-0.016
	6 meses	0.06	0.019*	0.008	0.112
<b>6 meses</b>	Basal	-0.123	0.001*	-0.197	-0.050
	3 meses	-0.06	0.019*	-0.112	-0.008

La diferencia de medias en la AV basal y la AV de los 3 meses es de 0.063, indicando que a los 3 meses se observa mejoría de la AV estadísticamente significativa ( $p = 0.006$ ). En comparación con la AV basal y la de los 6 meses, también se observa una diferencia promedio de 0.123 con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ).

Al analizar la AV de los 3 meses en comparación con la de los 6 meses, también se observa una leve mejoría con una diferencia promedio de 0.06 con una  $p = 0.019$ .

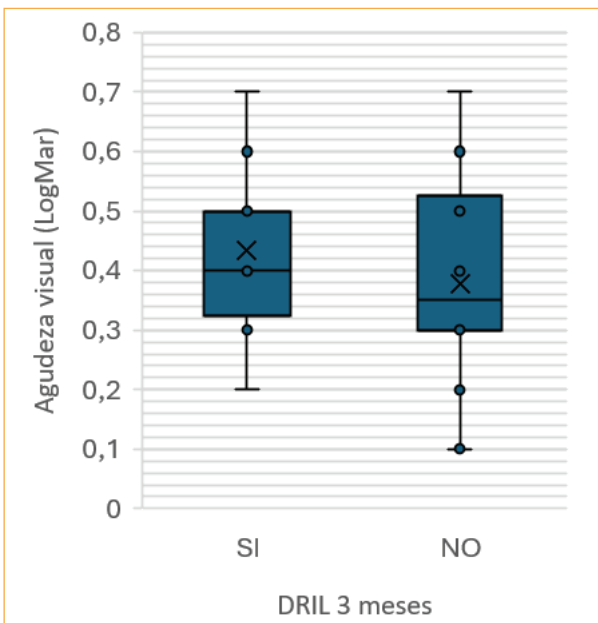
**Gráfico 1. Evolución de la AV con base en la presencia de DRIL al inicio del estudio.**



Se compara la evolución de AV basal, a los 3 y 6 meses con base en la presencia inicial o no de DRIL, se observa que los individuos sin DRIL que cumplen tratamiento antiangiogénico presentan mejoría de AV al mes 3 (M=0.378) y esta tendencia continúa para el mes 6 (M=0.285).

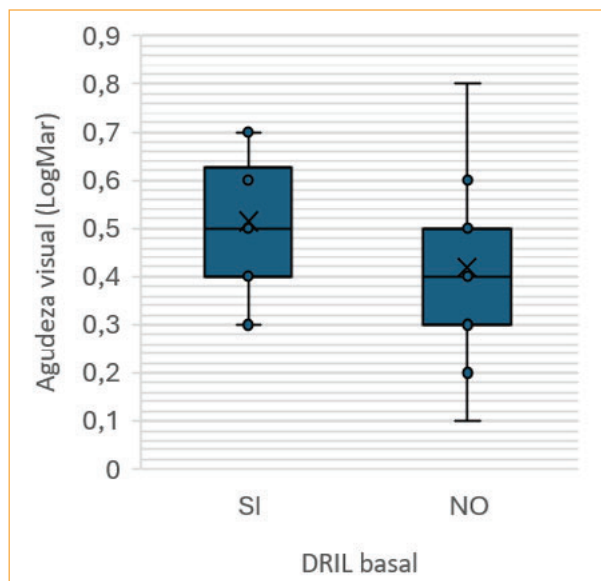
Por otra parte, los individuos con DRIL presentaron de inicio una AV inferior al grupo sin DRIL (M=0.514), a los 3 meses la AV presentó una mejoría en su evolución (M=0.433), sin embargo, para los 6 meses la AV disminuyó (M=0.440)

**Gráfico 3. Distribución de AV de acuerdo con la presencia de DRIL a los 3 meses.**



**Gráfico 2. Distribución de AV de acuerdo con la presencia de DRIL basal**

Se observa la distribución de la AV de los pacientes de acuerdo con la presencia o no de DRIL previo al tratamiento. En relación con los pacientes con DRIL, se obtienen los valores de primer cuartil (0.400), mediana (0.514) y tercer cuartil (0.625), valor máximo (0.300) y mínimo (0.700) de AV, además de la media ( $x = 0.514$ ). Mientras que en los pacientes que no presentan DRIL, se obtienen valores de primer cuartil (0.300), mediana (0.419) y tercer cuartil (0.500), valor máximo (0.100), mínimo (0.800) de AV y media ( $x = 0.419$ ).

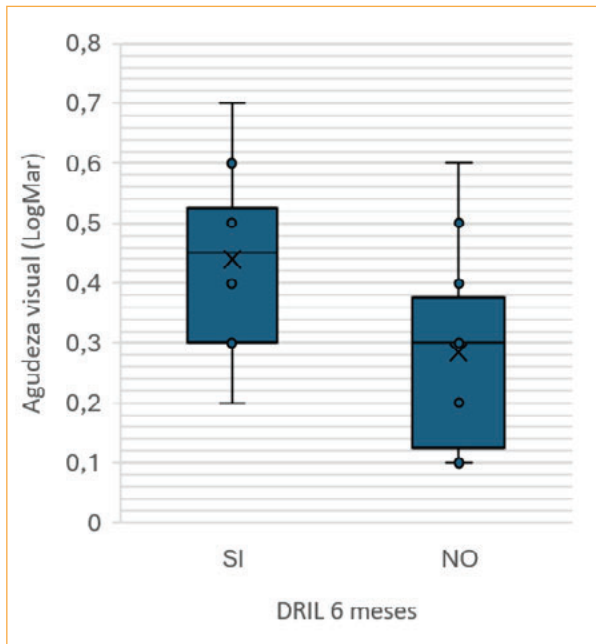


Se observa la distribución de la AV de los pacientes de acuerdo con la presencia o no de DRIL en el mes 3 de tratamiento. En relación con los pacientes DRIL, se obtienen los valores de primer cuartil (0.325), mediana (0.400) y tercer cuartil (0.500), valor máximo (0.200) y mínimo (0.700) de AV, además de la media ( $x = 0.433$ ). Mientras que en los pacientes que no presentan DRIL, se obtienen valores de primer cuartil (0.300), mediana (0.350) y tercer cuartil (0.525), valor máximo (0.100) y mínimo (0.700) de AV, y media ( $x = 0.378$ )

**Gráfico 4. Distribución de AV de acuerdo con la presencia de DRIL a los 6 meses.**

Se observa la distribución de la AV de los pacientes de acuerdo con la presencia o no de DRIL

en el mes 6 de tratamiento. En relación con los pacientes con presencia de DRIL, se obtienen los valores de primer cuartil (0.300), mediana (0.450) y tercer cuartil (0.525), valor máximo (0.700) y mínimo (0.200) de AV, y media ( $x = 0.440$ ). Mientras que en los pacientes que no presentan DRIL, se obtienen valores de primer cuartil (0.125), mediana (0.300) y tercer cuartil (0.375), valor máximo (0.600) y mínimo (0.100) de AV y media ( $x = 0.378$ ).



## Discusión y conclusiones

El tratamiento del EMD demanda una buena adherencia por parte del paciente y aun bajo el mismo manejo algunos pacientes responden mejor que otros. Por ello es crítico establecer biomarcadores que sean predictores de la evolución. La bibliografía menciona una fuerte asociación entre el DRIL y la isquemia y propone que el efecto sobre la AV puede deberse a un fallo en el paso de información desde los fotorreceptores a las capas ganglionares.

En nuestro estudio se analiza la AV al momento de inicio y cómo va evolucionando con base en el tiempo (mes 0, 3 y 6) con tratamiento anti VEGF. Para el tiempo basal se ve cómo el grupo con DRIL presenta una AV de inicio ligeramente inferior (0.514, DE 0.141) al grupo sin DRIL (0.419 DE 0.172), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.110$ ). Por ende, no

podemos atribuirla a este biomarcador, adicionalmente esta diferencia puede estar relacionada a la presencia de otros biomarcadores o severidad del EMD inicial, datos que no fueron estudiados en el presente estudio.

Se observa que para el mes 6 la AV fue inferior en el grupo que presentaba DRIL ( $0.440 \pm 0.151$ ) en relación con el que no tenía DRIL ( $0.285 \pm 0.153$ ) ( $p = 0.000$ ). Dato que se condice con Sun et al. quien en sus dos estudios se enfoca en cómo el DRIL dentro de la ZFC (1000 micras) afecta negativamente la AV de los pacientes a los 8 meses inclusive tras la resolución del edema (5-6).

En el seguimiento se vio que con tratamiento la media de AV fue mayor, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa. Hay diferencia de AV en todos los tiempos de medición, donde a mayor tiempo con tratamiento, mejor AV. Datos analizados de forma independiente a la presencia o no de DRIL.

Otros autores como Radwan demuestran que la extensión horizontal del DRIL abarcando áreas por fuera de la ZFC también genera un impacto negativo y es predictor de AV (7). Das et al apoya esta línea y establece que cada incremento en 100 micras se produce una pérdida de 6 letras y que este comportamiento está asociado a su vez a la presencia de disrupción de la membrana limitante externa (DMLE) (8). Feray Koc et al respalda este principio añadiendo una resistencia a la resolución del edema si este DRIL es  $> 500$  micras, pero a su vez estudia otros biomarcadores y otorga más relevancia a la DMLE (9).

Por lo antes expuesto, se recomienda continuar con este trabajo de investigación centrándose en el análisis de la extensión del DRIL en la OCTM y su efecto en la AV, análisis que fue limitado en el presente estudio.

El presente estudio respalda la asociación entre la presencia de DRIL y el impacto negativo en la AV y su evolución a través del tiempo en relación con un paciente sin DRIL, especialmente si abarca la ZFC. Sin embargo, también demuestra que el tratamiento anti VEGF mejora la AV del paciente tenga o no DRIL. En conclusión, la terapia anti VEGF mejora la evolución del EMD, pero su éxito en términos de AV es mayor en sujetos sin DRIL.

Si logramos establecer de forma certera la correlación entre los biomarcadores y el pronóstico visual de nuestro paciente, estos serán en un fu-

turo próximo determinantes de la terapéutica seleccionada y así podemos ofrecer un tratamiento personalizado.

**La autora no tiene intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.**

#### LISTA DE REFERENCIAS

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov; 157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31518657.
2. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.optha.2021.04.027. Epub 2021 May 1. PMID: 33940045.
3. Koc F, Güven YZ, Egrilmez D, Aydın E. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Bilateral Diabetic Macular Edema Patients with Asymmetric anti-VEGF Response. *Semin Ophthalmol.* 2021 Aug 18;36(5-6):444-451. doi: 10.1080/08820538.2021.1907423. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33780313.
4. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Jan 11;136(2):202-208. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256. PMID: 29327033; PMCID: PMC5838716
5. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, Aiello LP. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Nov;132(11):1309-16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.350. PMID: 25058813.
6. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, Silva PS, Aiello LB, Aiello LP. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2015 Jul;64(7):2560-70. doi: 10.2337/db14-0782. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25633419; PMCID: PMC4477364.
7. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Jul;133(7):820-5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0972. PMID: 25950417.
8. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Feb 1;136(2):202-208. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256. PMID: 29327033; PMCID: PMC5838716.
9. Koc F, Güven YZ, Egrilmez D, Aydın E. Optical Coherence Tomography Biomarkers in Bilateral Diabetic Macular Edema Patients with Asymmetric anti-VEGF Response. *Semin Ophthalmol.* 2021 Aug 18;36(5-6):444-451. doi: 10.1080/08820538.2021.1907423. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33780313.