

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
SAN VICENTE MÁRTIR



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

Estudio de la pauta tratar y extender con aflibercept en
pacientes con degeneración macular asociada a la edad de
tipo neovascular en práctica clínica diaria

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Teresa Diago Sempere

Dirigida por:

Dra. Dña. Cristina Paloma Peris Martínez

Dr. D. Juan Miguel Tomás Torrent

2020

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, a la Dra. Cristina Peris y al Dr. Juan Miguel Tomás, dos personas a las que admiro por su gran capacidad de trabajo y vocación por la profesión médica, ambos grandes líderes de equipo. Gracias por vuestro tiempo, dedicación y consejos.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Ribera, a todos y cada uno de ellos (médicos, residentes, enfermeros, auxiliares, optometristas, administrativos) GRACIAS en mayúsculas. Es un privilegio poder formar parte de esta gran familia. Todos han aportado su granito de arena a esta tesis doctoral. Con especial mención: al Dr. Tomás, por confiar en mí, por potenciar mis habilidades, por darme mi sitio y permitir que me desarrollara en mi gran pasión; a Rafa García y a Paula Alacreu, enfermeros de la Unidad de Mácula, por su excepcional trabajo en equipo; y a Susana Artal, de lista de espera del área quirúrgica, por su valiosa ayuda.

Al Dr. Pulido, de Mayo Clinic, mi gran maestro, por contagiarme su pasión por la retina e iniciarme en el mundo de la investigación.

Al Dr. Diago, por ser un ejemplo a seguir, no he conocido a persona más constante y con mayor capacidad de trabajo que él, por inculcarme la importancia de la investigación.

A mis padres, Moisés y Encarna, por transmitirme valores como el esfuerzo, el trabajo, la honestidad, la responsabilidad y por estar siempre ahí. Sin ellos esta tesis no habría sido posible. A mis hermanos, Joan y Elena, que desde la distancia han estado pendientes de mí en todo momento. A mi prima Isabel, por su ayuda en el diseño gráfico de algunas imágenes, es una artista.

A mi marido, David, por su ayuda con la parte de estadística, por su apoyo en este camino de la tesis doctoral, que no siempre ha sido fácil.

A mi hija, Teresa, por su cariño, por su amor, por su alegría contagiosa, por ser la niña de mis ojos.

Y por supuesto, a los pacientes de mácula, sin ellos esta tesis no tendría sentido.

A Moisés y Encarna,

ÍNDICE de CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	25
1.1 Retina	25
1.1.1 Concepto	25
1.1.2 Etimología	25
1.1.3 Embriología	25
1.1.4 Anatomofisiología	26
1.1.5 Circulación de la retina	30
1.2 Coroides	31
1.3 Degeneración macular asociada a la edad	32
1.3.1 Concepto	32
1.3.2 Clasificación	32
1.3.3 Epidemiología	34
1.3.4 Factores de riesgo	35
1.3.5 Patogenia	36
1.3.6 Fisiopatología	38
1.3.7 Diagnóstico	39
1.3.7.1 Signos clínicos	40
1.3.7.2 Exploraciones complementarias	41
1.4 Tratamiento de la DMAE neovascular	45
1.4.1 Terapia fotodinámica	45
1.4.2 Terapia antiangiogénica	45
1.4.2.1 Pegaptanib sódico	46
1.4.2.2 Bevacizumab	48
1.4.2.3 Ranibizumab	49
1.4.2.4 Aflibercept	50
1.4.3 Pautas de tratamiento	53
1.4.3.1 Evolución de las pautas de tratamiento	53
1.4.3.2 Pautas de tratamiento	55
2. HIPÓTESIS	59
3. OBJETIVOS	61

4. MATERIAL Y MÉTODOS	63
4.1 Diseño del estudio	63
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	63
4.3 Protocolo de tratamiento y seguimiento	64
4.4 Material y recursos humanos	66
4.5 Técnica de inyección intravítrea	69
4.6 Recogida de datos	70
4.7 Análisis estadístico	71
4.8 Comité Ético de Investigación Clínica	73
5. RESULTADOS	75
5.1 Análisis descriptivo	75
5.2 Estudio de normalidad de los datos	79
5.3 Análisis estadístico	80
5.4 Análisis del cambio de la AV en cada fase de tratamiento	85
5.5 Modelo multilíneal predictor de la AV final	91
5.6 Análisis de la AV inicial como posible factor predictor de la AV final	94
5.7 Análisis del cambio del EMC en cada fase de tratamiento	96
5.8 Análisis del cambio de la AV frente al cambio del EMC	
tras 1 año de tratamiento	102
6. DISCUSIÓN	105
6.1 Tratamiento de la DMAE neovascular: Evolución del régimen de TAE	105
6.2 Discusión con otros estudios de la literatura científica que utilizan aflibercept en DMAE neovascular	106
6.2.1 Discusión de resultados visuales y número de inyecciones	106
6.2.1.1 Ensayos clínicos VIEW 1 y VIEW 2	106
6.2.1.2 Estudios en práctica clínica real: Pauta TAE con aflibercept	107
a) Diferencias en el protocolo TAE	
b) Diferencias en las características de pacientes incluidos	
6.2.1.3 Ensayo clínico ALTAIR	109
6.2.2 Discusión de resultados del EMC	110
6.2.3 Epidemiología	111
6.3 Factores predictores de la AV final	112
6.4 Limitaciones del estudio	113

7. CONCLUSIONES 115
8. ANEXOS 117
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios	
- Comité Ético de Investigación Clínica	
- Autorización de uso de imágenes	
9. BIBLIOGRAFÍA 135

ÍNDICE de FIGURAS

Figura 1: Estructura de bastón y cono	27
Figura 2: Estructura y funciones del EPR	28
Figura 3: Organización celular y capas de la retina	30
Figura 4: Complejo coroides-membrana de Bruch	31
Figura 5: Patogenia de la DMAE	37
Figura 6: Fisiopatología de la DMAE neovascular	38
Figura 7: Retinografía y AGF de DMAE húmeda	42
Figura 8: Capas de la retina en OCT macular	43
Figura 9: Tipos de neovascularización	44
Figura 10: Evolución de las moléculas anti-VEGF en el tiempo	46
Figura 11: Ensayos clínicos y estudios en vida real: Evolución de las diferentes pautas de tratamiento para DMAE neovascular	49
Figura 12: Molécula de aflibercept	50
Figura 13: Bases del mecanismo de acción de aflibercept	51
Figura 14: Opciones de pautas posológicas para DMAE neovascular en ficha técnica de aflibercept	52
Figura 15: OCT macular de paciente con DMAE neovascular	65
Figura 16: Mapa de espesor macular central de paciente con DMAE neovascular	66
Figura 17: Opción <i>follow-up</i> del software de la OCT Heidelberg-Spectralis	67

Figura 18: Proyector de Topcon	68
Figura 19: OCT Heidelberg Engineering	68
Figura 20: Vial de aflibercept 2 mg (Eylea, Bayer Hispania SL, Barcelona, España)	69
Figura 21: Diagrama de cajas de la $AV_{\log\text{MAR}}$ durante el tratamiento	76
Figura 22: Diagrama de cajas para el EMC durante el tratamiento	77
Figura 23: Intervalo máximo de extensión entre inyecciones	78
Figura 24: Evolución de la $AV_{\log\text{MAR}}$ durante 1 año de tratamiento	81
Figura 25: Distribución de la evolución de la AV_{csc} tras un año de tratamiento	82
Figura 26: Evolución del EMC durante 1 año de tratamiento	84
Figura 27: Distribución de la evolución del EMC tras un año de tratamiento	84
Figura 28: Gráfico regresión lineal de AV_1 vs AV_0	86
Figura 29: Gráfico de regresión lineal de AV_2 vs AV_1	87
Figura 30: Gráfico de regresión lineal de AV_3 vs AV_2	88
Figura 31: Gráfico de regresión lineal de AV_4 vs AV_3	89
Figura 32: Gráfico regresión lineal de AV_4 vs AV_0	90
Figura 33: Gráfico de regresión lineal de la diferencia AV al año de tratamiento vs AV_0	94
Figura 34: Gráfico de regresión lineal de AV_4 vs AV_0	95

Figura 35: Gráfico de regresión lineal de EMC1 vs EMC0	97
Figura 36: Gráfico de regresión lineal de EMC2 vs EMC1	98
Figura 37: Gráfico de regresión lineal de EMC3 vs EMC2	99
Figura 38: Gráfico de regresión lineal de EMC4 vs EMC3	100
Figura 39: Gráfico de regresión lineal de EMC4 vs EMC0	101
Figura 40: Gráfico de la diferencia de AV frente a la diferencia de EMC tras 1 año de tratamiento	103

ÍNDICE de TABLAS

Tabla 1: Características de los distintos fármacos antiangiogénicos	47
Tabla 2: Diferencias entre las pautas de tratamiento para DMAE neovascular	57
Tabla 3: Protocolo de tratamiento y seguimiento con aflibercept en régimen TAE en DMAE neovascular durante el primer año	65
Tabla 4: Tabla de equivalencias de agudeza visual	71
Tabla 5: Edad, sexo, ojo afectado y bilateralidad (DE= desviación estándar)	75
Tabla 6: Agudeza visual basal (AV0) y en las semanas 16 (AV1), 24 (AV2), 36 (AV3), 52 (AV4) (DE =desviación estándar)	76
Tabla 7: Espesor macular central basal (EMC0), en las semanas 16 (EMC1), 24 (EMC2), 36 (EMC3), 52 (EMC4) (DE =desviación estándar)	77
Tabla 8: Pruebas de normalidad de las variables de la diferencia de AVcsc	79
Tabla 9: Prueba de normalidad de las variables diferencia de espesor macular central	80
Tabla 10: Distribución de la diferencia número de líneas de visión en la semana 52.	80

ÍNDICE de ABREVIATURAS

1. α :alfa
2. AGF: angiografía fluoresceínica
3. ALTAIR: Estudio japonés de treat and extend con aflibercept en degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular.
4. ANCHOR: Estudio comparativo de ranibizumab con terapia fotodinámica con verteporfin en degeneración macular neovascular subfoveal
5. AREDS: Estudio de enfermedades del ojo relacionadas con la edad
6. AV: Agudeza visual
7. AV0: Agudeza visual basal
8. AV1: Agudeza visual en la semana 16
9. AV2: Agudeza visual en la semana 24
10. AV3: Agudeza visual en la semana 36
11. AV4: Agudeza visual en la semana 52
12. AVcsc: Agudeza visual corregida (con su corrección)
13. AVI: Angiografía con verde indocianina
14. CATT: Ensayos comparativos de la degeneración macular asociada a la edad
15. CFH: Factor del complemento H
16. CML: carboximetilisina
17. DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina
18. DMAE: Degeneración macular asociada a la edad
19. DNA: ácido desoxirribonucleico
20. EMA: Agencia Europea del Medicamento
21. EMC: Espesor macular central
22. EMC0: Espesor macular central basal
23. EMC1: Espesor macular central en la semana 16

24. EMC2: Espesor macular central en la semana 24
25. EMC3: Espesor macular central en la semana 36
26. EMC4: Espesor macular central en la semana 52
27. EPR: Epitelio pigmentario de la retina
28. ETDRS: Early treatment diabetic retinopathy study
29. EXCITE: Estudio de eficacia y seguridad de ranibizumab en pacientes con neovascularización coroidea en degeneración macular asociada a la edad.
30. Fc: fracción constante
31. FDA: Food and Drugs Administration
32. FIR: Fluido intrarretiniano
33. FSR: Fluido subretiniano
34. IC: Intervalo de confianza
35. ICG: verde indocianina
36. Ig : Inmunoglobulina
37. Kda: kilodaltons
38. LogMAR: Logaritmo del mínimo ángulo de resolución
39. MAE: Maculopatía asociada a la edad
40. MARINA: Ensayo clínico de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular de tipo mínimamente clásico/oculto.
41. mm: milímetros
42. OCT: tomografía de coherencia óptica
43. OCT-A: Tomografía de coherencia óptica-angiografía
44. PIER: Estudio de ranibizumab en pacientes con neovascularización coroidea subfoveal asociada a degeneración macular asociada a la edad
45. PIGF: factor de crecimiento placentario
46. Pm: peso molecular
47. PRN: pro re nata (según necesidad del paciente)
48. RAP: Proliferación angiomasosa retiniana

49. RNA: ácido ribonucleico
50. SD: dominio espectral
51. Sig: significancia estadística
52. SNC: Sistema nervioso central
53. TAE: treat and extend: tratar y extender
54. TD: dominio tiempo
55. TFD: terapia fotodinámica
56. μm : micras
57. VCP: Vasculopatía coroidea polipoidea
58. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
59. VEGFR-1: receptor 1 del VEGF
60. VEGFR-2: receptor 2 del VEGF
61. VEGFR-3: receptor 3 del VEGF
62. VIEW: Factor de crecimiento endotelial vascular Trap-eye: Investigación de la eficacia y seguridad en degeneración macular asociada a la edad húmeda.
63. vs: versus
64. VISION: Estudio de inhibición del VEGF en neovascularización ocular

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Retina

1.1.1 Concepto

La retina es la capa más interna del globo ocular, formada por fibras nerviosas que se encargan de transformar los estímulos luminosos en impulsos nerviosos que se transmiten al cerebro a través del nervio óptico. La retina procesa todas las señales visuales que recibe.

El espesor de la retina varía entre las 100 a 500 micras (μm). La retina se extiende desde la papila hasta la ora serrata.

La mácula es el área central de la retina, situada entre las arcadas vasculares y con un diámetro aproximado de 5,5 milímetros (mm). Es la zona de mayor visión, está altamente especializada. Es el área con mayor concentración de conos de la retina. También llamada mancha lútea, por el color amarillo que podemos observar al examinarla, debido al pigmento xantófilo (luteína) que contiene.

La fovea es la parte central de la mácula, encargada de la visión central y de los colores. En el centro se produce una depresión foveal muy característica ⁽¹⁾.

1.1.2 Etimología

El término retina proviene del latín, de *rete*, cuyo significado es red. En la actualidad sigue utilizándose retina en inglés y en las lenguas romances. Incluso en ruso o alemán se usan palabras que proceden de red ⁽²⁾.

1.1.3 Embriología

Se considera que la retina forma parte del sistema nervioso central (SNC), ya que se desarrolla a partir del diencefalo embrionario ⁽³⁾. La formación de la retina se produce a partir de la capa interna de la vesícula óptica. La retina se dividirá en una capa externa, que formará el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y una capa interna, que dará lugar a la retina neurosensorial. Todo ello se producirá durante el primer mes de gestación. La diferenciación de las distintas capas de la retina suele producirse entre la semana 19 a 21 de gestación, a destacar la capa de fotorreceptores que se define entorno a la semana 21 ⁽¹⁾⁽⁴⁾.

1.1.4 Anatomofisiología

La principal función de la retina consiste en transformar el estímulo luminoso en impulsos eléctricos y energía química, para así conseguir la visión. La retina está formada por una serie de capas de células y de sinapsis perfectamente organizadas. Podemos diferenciar la retina neurosensorial del EPR.

En la *retina* neurosensorial encontramos distintos tipos de **células neuronales** ⁽⁵⁾:

- Los **fotorreceptores** (figura 1): Son las células que se encargan de la fototransducción, un complejo proceso en el que se transforma un estímulo luminoso en una señal nerviosa. Existen 2 tipos de fotorreceptores, los conos y los bastones. Sus nombres provienen de la forma de los segmentos externos de cada uno de ellos, con forma conoide en los conos y forma de bastoncillo en los bastones. También poseen segmentos internos donde están alojados los núcleos y una terminación sináptica.

Los *conos* son los encargados de la agudeza visual (AV) fina, de la visión diurna y de la visión de los colores. Constituyen el 5% de todos los fotorreceptores de la retina, están presentes en la mácula en una gran concentración. Existen 3 tipos de conos cada uno de ellos con una sustancia concreta que confiere al cono una sensibilidad específica a determinada longitud de onda de la luz (eritropsina, cloropsina y cianopsina).

Los *bastones* suponen el 95% de todos los fotorreceptores de la retina, poseen una gran sensibilidad a la luz y están especializados en la visión nocturna. Se localizan por toda la retina a excepción de la fovea. Los bastones poseen una proteína denominada rodopsina con mayor sensibilidad a la luz verde azulada.

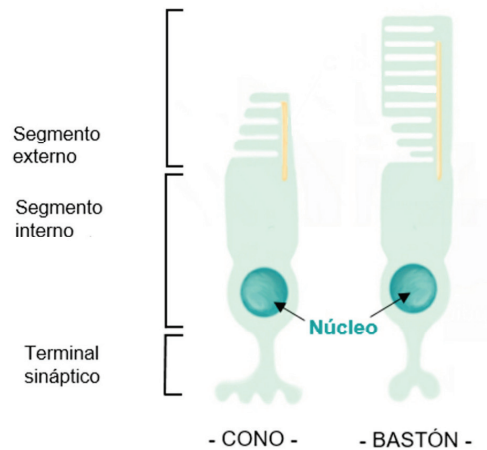


Figura 1: Estructura de cono y bastón

**Imagen de Isabel Diago Vidal*

- Las **interneuronas**: Son las células encargadas de la transmisión del estímulo luminoso desde los fotorreceptores hasta las células ganglionares. Existen distintos tipos de interneuronas:
 - Las *células bipolares*: Se encargan de conectar la retina externa con la retina interna.
 - Las *células horizontales*: Son interneuronas laterales.
 - Las *células amacrinas*: Son interneuronas laterales.
 - Las *células ganglionares*: Son neuronas de consumo.
 - Las *células interplexiformes*: Son las encargadas de la retroalimentación.

En la retina neurosensorial existen también **células gliales**, entre las que se encuentran:

Las *células de Müller*: Son las células gliales más importantes. Su función consiste en la conexión vertical.

Los *astrocitos*: Se hallan en las capas más internas de la retina

La *microglía*: Son células con gran movilidad, cuya función es principalmente de fagocitosis.

La *oligodendroglía*: Son las células encargadas de recubrir con mielina el sistema nervioso periférico.

El **EPR** (figura 2) está formado por una única capa de células hexagonales estrechamente unidas (zona ocludens) que forman la barrera hematorretiniana externa. Las células del EPR poseen en su parte apical unas microvellosidades que envuelven a los segmentos externos de los fotorreceptores y en su parte basal se encuentran fuertemente adheridas a la membrana de Bruch, la cual separa el EPR de la capa coriocapilar de la coroides. Entre las funciones del EPR se encuentran la liberación de factores tróficos que mantienen el funcionamiento de la coriocapilar, la fagocitosis de los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores, la metabolización de la vitamina A y la nutrición de los fotorreceptores ⁽¹⁾.

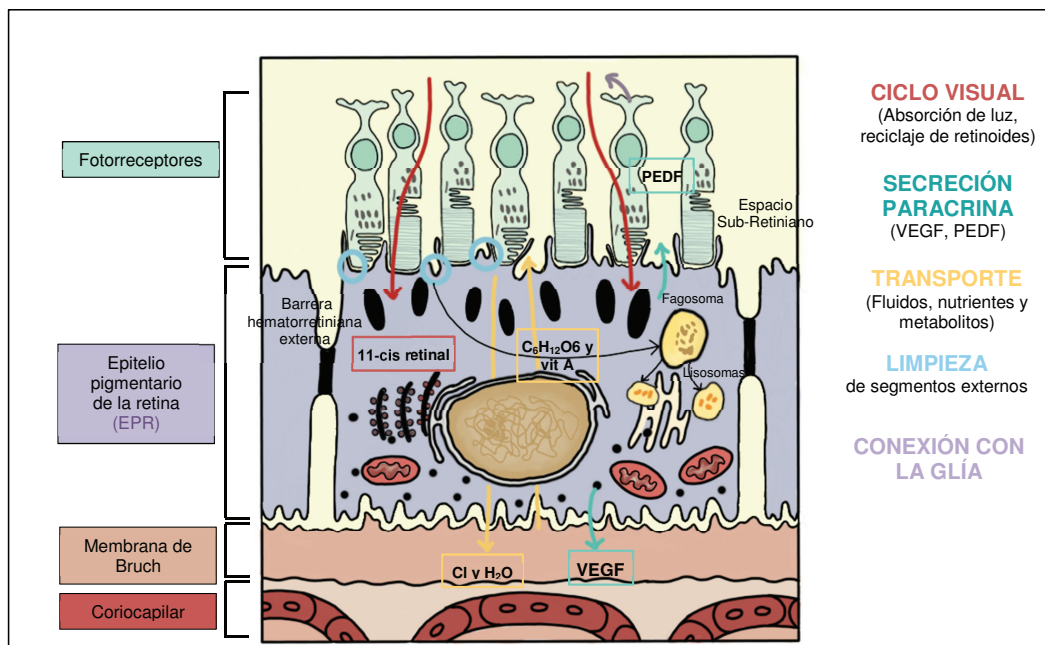


Figura 2: Estructura y funciones del EPR.

(PEDF: factor derivado del epitelio pigmentario)

**Imagen de Isabel Diago Vidal*

La retina está formada por 10 capas de vítreo a coroides (figura 3) ⁽¹⁾⁽⁵⁾:

- Membrana limitante interna: Formada por los pedicelos internos de las células de Müller.
- Capa de fibras nerviosas: Formada por la porción interna de las células ganglionares.
- Capa de células ganglionares: Formada por la capa nuclear de las células ganglionares.
- Capa plexiforme interna: Capa en la que se produce la sinapsis de las células bipolares con las células ganglionares.
- Capa nuclear interna: Capa en que se encuentran los núcleos de las células bipolares, amacrinas, de Müller y horizontales.
- Capa plexiforme externa: Capa en la que se produce la sinapsis de los conos y bastones con las células bipolares.
- Capa nuclear externa: Capa en la que se encuentran los núcleos de los conos y bastones.
- Membrana limitante externa: Formada por los pedicelos de las células de Müller conectados a los conos y bastones.
- Segmentos externos e internos de los fotorreceptores: Los segmentos externos de los conos tienen forma de cono y los de los bastones tienen forma de bastoncillo, como se ha citado anteriormente.
- Epitelio pigmentario de la retina: Monocapa de células con melanina en su interior.

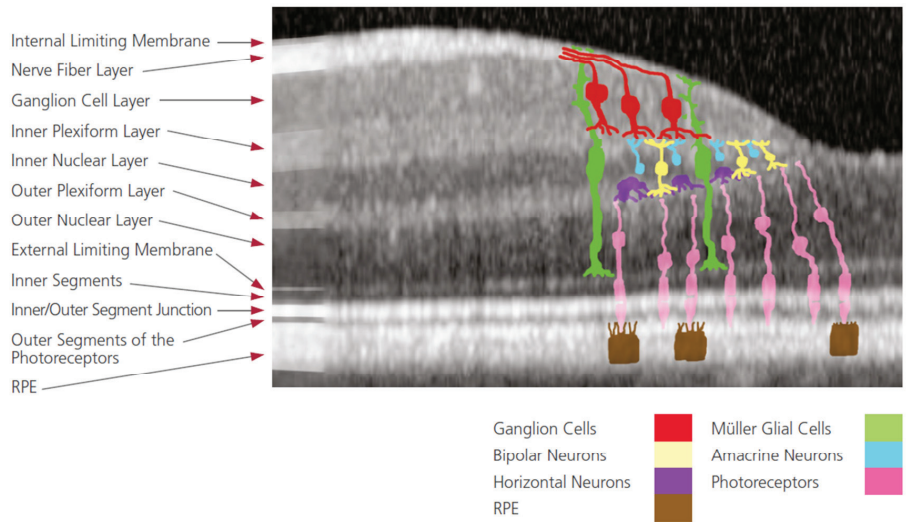


Figura 3: Organización celular y capas de la retina (corte de OCT macular)

**Imagen tomada de "Atlas de OCT" de Neal A. Adams (Heidelberg Engineering)*

1.1.5 Circulación de la retina

La retina se irriga a partir de dos circulaciones: la arteria central de la retina, que irriga los dos tercios internos de la retina, y la coroides, que nutre el tercio externo de la retina, incluyendo fotorreceptores, EPR y toda la fovea.

La arteria central de la retina procede de la arteria oftálmica, la cual es rama directa de la carótida interna. Penetra en el nervio óptico y en la papila se bifurca en las ramas superior e inferior y posteriormente en las ramas temporal y nasal. Aproximadamente un 10% de la población presenta una variación importante en la que parte de la mácula está irrigada por una arteria cilioretiniana (en vez de la arteria central de la retina). Las células endoteliales de los capilares retinianos están envueltas por pericitos y existen uniones estrechas entre estas células. Todo ello da lugar a la barrera hematorretiniana interna. La foveola carece de retina interna, por ello, en esta zona de la retina no existen capilares retinianos.

Las venas retinianas se unen en la papila para formar la vena central de la retina, la cual drena en la vena oftálmica superior.

La capa interna de la coroides es la coriocapilar, un conjunto de capilares en los que la células endoteliales presentan fenestraciones, cuya función principal será la nutrición de las capas externas de la retina y el EPR ⁽¹⁾⁽³⁾.

1.2 Coroides

La coroides es un tejido vascular que se encuentra entre la esclera y la retina. La coroides está llena de canales vasculares (figura 4) y sus dos principales funciones son: la nutrición de las capas externas de la retina y la regulación de la temperatura ocular. La coroides posee uno de los mayores flujos sanguíneos del cuerpo humano. A diferencia de la retina, la vascularización coroidea posee regulación simpática y sus vasos están fenestrados. La circulación coroidea es independiente de la circulación retiniana, proviene de las arterias ciliares posteriores largas y cortas y drena a través de las venas vorticosas, las cuales drenan a través de la vena oftálmica ⁽¹⁾⁽³⁾.

En la coroides podemos diferenciar tres capas desde la esclera a la coroides:

- la supracoroides
- la capa vascular
- la membrana de Bruch

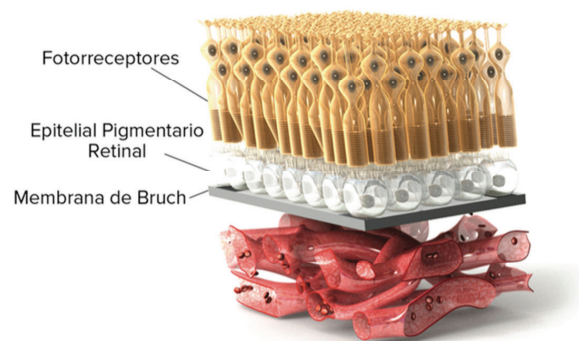


Figura 4: Complejo coroides-membrana de Bruch

**Imagen tomada de The Angiogenesis Foundation. Source and Copyright:
© 2019 by The Angiogenesis Foundation, Inc., All Rights Reserved.
www.scienceofamd.org.*

1.3 Degeneración macular asociada a la edad

1.3.1 Concepto

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular que se caracteriza por la aparición de lesiones degenerativas en la región macular. Estas alteraciones maculares aparecen de manera progresiva en personas mayores de 50 años produciendo una disminución de visión. Esta patología es altamente invalidante, ya que el área dañada es la mácula, responsable de la visión central. Estos pacientes suelen ver afectada significativamente su calidad de vida. La pérdida de visión central les impide en muchos casos la posibilidad de realizar tareas de su vida cotidiana.

Otto Haab describe en 1885 por primera vez la degeneración macular senil como una *enfermedad que afecta a pacientes mayores de 50 años, produciendo una pérdida de visión central debida a alteraciones en el área macular*. Posteriormente, algunos autores utilizaron distintos epónimos según las diferentes alteraciones observadas en el fondo de ojo.

Fue Gass el que observó que las drusas, la degeneración macular senil y la degeneración macular senil disciforme representaban la misma entidad clínica ⁽⁶⁾.

1.3.2 Clasificación

Conforme han ido pasando los años, se ha intentado realizar un sistema de clasificación reproducible tanto para comparar estudios epidemiológicos como para indicar el tratamiento adecuado a cada caso.

Se ha utilizado el **Sistema Wisconsin** ⁽⁷⁾, en el que se utilizan 2 grupos diferenciados:

- *Maculopatía asociada a la edad (MAE)*: En la que observamos una ausencia de signos de DMAE con drusas poco definidas o reticulares.
- *Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)*: Correspondería a un estadio avanzado de MAE con dos subgrupos:

Atrófica: En la que observamos un área mayor de 175 micras con aparente ausencia de EPR, en la que se pueden visualizar los vasos coroideos.

Neovascular: En la que existe un desprendimiento del EPR asociado a otros signos de MAE, membrana neovascular subretiniana (cicatriz, hemorragia subretiniana, exudados duros). Se debe descartar cualquier patología que pueda justificar lo anterior.

También se ha utilizado el **Sistema de clasificación internacional** ⁽⁸⁾, en el que se diferencian también dos grupos:

- *MAE*: Presencia de drusas blandas externas a la neuroretina o el EPR, drusas blandas o confluentes, drusas con límites bien o poco definidos, o áreas de hiperpigmentación o hipopigmentación del EPR asociadas a drusas.

- *DMAE*: Se asociaría a un estadio avanzado de MAE que incluiría dos subtipos:

 - Geográfica: En la que existe una zona bien definida, circular u oval, de 175 micras con hipopigmentación o ausencia de EPR, donde los vasos coroideos pueden observarse mejor que en la retina de alrededor.

 - Neovasacular: En la que podemos observar un desprendimiento del EPR o de la retina neurosensorial asociado a MAE, membrana neovasacular coroidea, depósito de fibrina, hemorragia subretiniana y exudados duros

Ambas clasificaciones son muy similares, definen de igual manera MAE y DMAE. Se diferencian básicamente en el tamaño a partir del cual consideran drusa blanda y drusa dura. En el sistema Internacional definen drusa blanda a partir de 63 micras y en el sistema Wisconsin a partir de 125 micras.

En 2013, Ferris y colaboradores ⁽⁹⁾ proponen una nueva clasificación para la DMAE que fue consensuada por un grupo de expertos. Es una clasificación clínica que está basada en las lesiones que se observan en la mácula al realizar un fondo de ojo en personas mayores de 55 años. Diferencian entre:

- No patológico:

 - Sin cambios propios del envejecimiento: Ausencia de drusas y de alteraciones pigmentarias

 - Cambios normales del envejecimiento: Drusas pequeñas y sin alteraciones pigmentarias

- DMAE:

 - DMAE precoz: Presencia de drusas medianas (entre 63 y 125 micras) y ausencia de alteraciones pigmentarias.

 - DMAE intermedia: Presencia de drusas grandes (más de 125 micras) y/o cualquier alteración pigmentaria relacionada con DMAE.

 - DMAE avanzada: Presencia de atrofia geográfica o DMAE neovasascular

Esta nueva clasificación ha servido para unificar conceptos, criterios diagnósticos, escala de gravedad y así poder realizar un mejor enfoque terapéutico a los pacientes con DMAE.

En la práctica clínica habitual solemos distinguir entre:

- + La DMAE atrófica o seca, la más frecuente, en la que se producen alteraciones progresivas del EPR macular, con la consiguiente pérdida progresiva de visión central.
- + La DMAE neovascular, exudativa o húmeda que se caracteriza por el crecimiento anómalo de vasos coroideos. Este tipo es muy invalidante sino iniciamos tratamiento precoz.

1.3.3 Epidemiología

La DMAE es la primera causa de ceguera legal en pacientes mayores de 65 años en el mundo occidental. Estudios poblacionales como el Beaver Dam Eye Study en 1992 ⁽¹¹⁾ o el metaanálisis de Wong et al en 2014 ⁽¹⁰⁾ nos han permitido conocer la prevalencia de las distintas formas de DMAE según el grupo de edad.

La prevalencia de MAE aumenta a partir de los 40 años de edad. Es posible observar ya una disminución de visión en formas iniciales de enfermedad, tal y como comprobó el estudio Beaver Dam en Estados Unidos, en el cual ya se mostraba una pérdida de visión con tan sólo la presencia de drusas y alteraciones del EPR macular. La prevalencia de DMAE en personas mayores de 50 años se estima en 1% entre los 65 a 74 años de edad, un 5% entre los 75 a 84 años y un 13% en personas de más de 85 años.

En 2014, Wong y colaboradores realizaron un metaanálisis ⁽¹⁰⁾, en el que revisaron todos los estudios epidemiológicos publicados sobre DMAE hasta 2013, que tuvieran retinografías y sistemas de clasificación estandarizados (como el Sistema Wisconsin o el Sistema de Clasificación Internacional). Se analizaron 39 estudios con 129.664 individuos (entre 30 y 97 años), de los cuales 12.727 presentaban DMAE. Se estimó una prevalencia global de la enfermedad de 8,69%. Se prevé una afectación de 196 millones de personas para el próximo año 2020. Y se estima que esa cifra aumentará a 288 millones de personas con DMAE para el 2040. En cuanto a la diferencia de prevalencia entre razas, observaron mayor prevalencia en europeos que en asiáticos o africanos, no existiendo diferencia entre éstos últimos. También se observó una mayor prevalencia de atrofia geográfica en europeos que en africanos, asiáticos o hispanos. Al centrarse en zonas geográficas, observaron que existía una menor prevalencia de DMAE en Asia que en Europa o América del Norte. No encontraron diferencias de prevalencia de enfermedad entre hombres y mujeres. A diferencia de lo que siempre se había pensado, que era más frecuente en mujeres.

En 2011, Casaroli-Marano y colaboradores ⁽¹²⁾ realizaron un estudio con el Grupo de Estudio de Epidemiología Ocular Español, para conocer la prevalencia de MAE y DMAE en la población española de más de 65 años. Se estudiaron 2132 individuos, en los que se utilizó el Sistema de Clasificación Internacional para DMAE. Se observó una prevalencia de 10,3% para MAE y un 3,4% para DMAE. Resaltar también, que la prevalencia de DMAE en el grupo de edad entre 65 a 75 años fue de 1,3%. Y en el grupo de más de 80 años de edad, la cifra de prevalencia aumentó hasta un 8,5%. La prevalencia obtenida en esta muestra poblacional española fue similar a otros grandes estudios realizados en otros países.

A fecha de 1 de julio de 2018 existen 46.733.038 personas censadas en España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). De las cuales 9.028.013 son individuos con una edad igual o superior 65 años. Según los datos de prevalencia del estudio poblacional español anteriormente citado ⁽¹²⁾, la MAE afectaría a 929.885 personas en España y la DMAE a 306.952 individuos.

1.3.4 Factores de riesgo

La DMAE es una enfermedad compleja, de origen poligénico y multifactorial, en la que alteraciones de distintos genes pueden suponer una predisposición a padecer la enfermedad. Ciertos factores ambientales pueden interactuar en el desarrollo de la enfermedad. Otras enfermedades complejas, de gran prevalencia, que se manifiestan en edades avanzadas y que también son de origen poligénico y multifactorial, son la enfermedad de Alzheimer, la diabetes mellitus o la enfermedad coronaria. En las cuales al igual que la DMAE, puede ser complejo determinar lo que es genético y lo que es ambiental ⁽¹³⁾.

La importancia del factor hereditario en la DMAE se ha hecho evidente a partir de estudios genéticos con gemelos y análisis de agregación familiar. La DMAE se ha asociado con algunos polimorfismos de un sólo nucleótido, la mayoría de los cuales codifican proteínas que intervienen en procesos inflamatorios. Tras realizar diferentes estudios de mapeo genético, se han detectado 2 regiones cromosómicas, 1q25-31 y 10q26, ligadas a la DMAE. Se observó que el gen que codifica para el factor de complemento H (CFH) está asociado a la DMAE. El CFH es un inhibidor de la cascada del complemento. Cuando existe una alteración en el CFH, se produce una activación incontrolada del complemento, que da lugar al depósito de componente inflamatorio en las drusas y coroides de ojos con DMAE. Tan sólo el cambio de un aminoácido (tirosina por histidina) en el CFH evita que la proteína proteja al ojo del

daño causado por la inflamación. Se han estudiado otros polimorfismos en genes que codifican citoquinas y que están asociados a la angiogénesis ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

La edad es el factor de riesgo más relevante asociado a DMAE, de hecho de ahí su nombre (asociada a la edad). Los diferentes estudios poblacionales han mostrado como a medida que la persona envejece el riesgo de sufrir DMAE se va incrementando. También en esos mismos estudios se observaba una mayor frecuencia de DMAE en pacientes de raza blanca ⁽¹²⁾.

El tabaquismo es un factor de riesgo ambiental importante en la DMAE. Chakravarthy y colaboradores publicaron un estudio en el que se observaba que los fumadores activos tenían un riesgo de desarrollar DMAE de dos a tres veces superior que los no fumadores ⁽¹⁷⁾. Posteriormente estos autores realizaron un metaanálisis de estudios prospectivos, en el que el riesgo relativo de DMAE en los fumadores era 1,86 en comparación con los no fumadores ⁽¹⁸⁾. La asociación entre predisposición genética y tabaquismo aumenta el riesgo de padecer DMAE según Schmidt S y colaboradores ⁽¹⁹⁾.

Otros factores de riesgo que se han estudiado son la obesidad, sedentarismo, hipertensión, dieta pobre en antioxidantes y ácidos grasos omega 3, pero no existe evidencia concluyente al respecto. Se realizó el estudio AREDS (Age-Related Eye Disease Study) en el que se demostró que la ingesta de antioxidantes podía disminuir el riesgo de progresión de la DMAE. Posteriormente, se llevó a cabo el estudio AREDS 2, en el que se incluyeron ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (omega 3) a la luteína y a la zeaxantina⁽²⁰⁾. En un primer análisis no se observó una disminución de la progresión de la DMAE.

1.3.5 Patogenia

Diferentes factores ambientales en individuos con predisposición genética pueden facilitar el desarrollo de la DMAE (figura 5). Además del factor genético, estudios en los que se han utilizado técnicas de proteómica, metabolómica, microARNs y marcadores séricos han permitido conocer distintos biomarcadores que podrían ser de utilidad como prueba de cribado para el diagnóstico precoz de la DMAE y también para la monitorización de la enfermedad.

Lambert y colaboradores proponen un modelo de patogenia basado en estos biomarcadores ⁽²¹⁾. Con el envejecimiento, se produce un incremento del estrés oxidativo, el cual puede elevar los niveles de homocisteína en plasma. Conforme la función del EPR va empeorando, distintos acontecimientos tienen lugar, tales como la delección y reordenamiento del ADN mitocondrial y un incremento de la oxidación lipídica. Las proteínas se fragmentan y son glicosiladas dando lugar a niveles altos de productos finales de la glicosilación, tales como la carboximetilisina (CML) o la pentosidina. La disfunción retiniana conlleva una fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores. Todo ello produce una inflamación en la que están presentes citoquinas como la IL-6. Varias mutaciones en factores que regulan la vía del complemento pueden producir una activación y alteración de la misma, incrementando la inflamación y generando un daño en las células del EPR. El daño producido en el EPR macular y en los fotorreceptores puede ocasionar DMAE, desarrollando atrofia geográfica o neovascularización coroidea. En el caso de neovascularización coroidea suelen verse elevados diversos factores como el VEGF, IL-8, CML.

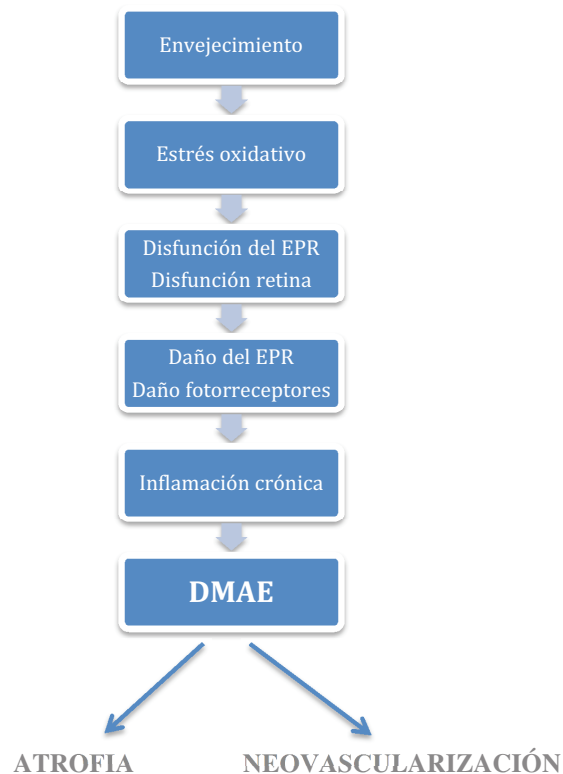


Figura 5: Patogenia de la DMAE

1.3.6 Fisiopatología

La DMAE es una patología compleja, con múltiples factores de riesgo como hemos visto y sin una causa exacta. Con el envejecimiento, se va depositando material de desecho sobre la membrana de Bruch, formando así las drusas, que son el primer signo de la DMAE seca. El acúmulo de drusas puede dar lugar a procesos inflamatorios que pueden conllevar a la síntesis de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), responsable de la angiogénesis (figura 6). Se produce entonces la formación de nuevos vasos, que pueden penetrar en la membrana de Bruch y en las diferentes capas de la retina. Esta neovascularización es susceptible de producir exudación y hemorragias. Esta fase correspondería ya a una DMAE neovascular⁽²²⁾.

La angiogénesis es un proceso en el que se forman nuevos vasos a partir de preexistentes. El VEGF se ha identificado como un agente que favorece la angiogénesis. EL VEGF actúa de manera fisiológica en el adulto en distintas circunstancias, tales como el proceso de cicatrización tras una herida o tras un infarto agudo de miocardio. Pero el VEGF, cuando se expresa en exceso, puede producir un crecimiento anómalo de vasos, como ocurre en el cáncer y a nivel ocular puede dar lugar a una DMAE neovascular⁽²³⁾.

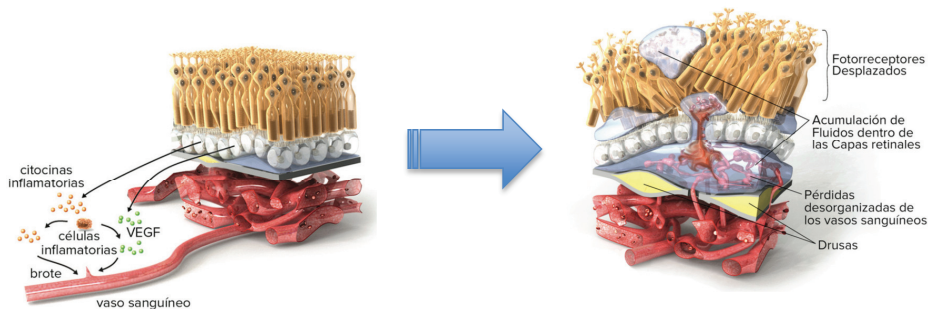


Figura 6: Fisiopatología de la DMAE neovascular

**Imagen tomada de The Angiogenesis Foundation. Source and Copyright: © 2019 by The Angiogenesis Foundation, Inc., All Rights Reserved. www.scienceofamd.org.*

Existen 5 subtipos de VEGF:

- El VEGF-A, el más estudiado de todos, promueve la angiogénesis y la permeabilidad vascular. Es la principal diana de los fármacos antiangiogénicos. Está codificado por un único gen pero pueden expresarse diferentes isoformas del VEGF-A.
- El VEGF-B y el factor de crecimiento placentario (PIGF) juegan un papel importante en la remodelación patológica. El PIGF se asocia también a procesos inflamatorios.
- El VEGF-C y el VEGF-D se centran en la regulación de la linfangiogénesis.

Los 5 subtipos de VEGF se unen con gran afinidad a 3 receptores ⁽²⁴⁾ :

- El VEGFR 1 (receptor 1 del VEGF) se puede expresar en las células endoteliales, neutrófilos, monocitos y macrófagos. El VEGF-B y el PIGF tan sólo se unen a este receptor.
- El VEGFR 2 (receptor 2 del VEGF) se expresa fundamentalmente en las células endoteliales vasculares. Distintas isoformas del VEGF-A se unen a este receptor y así activan las células endoteliales.
- El VEGFR 3 (receptor 3 del VEGF) suele presentarse en las células endoteliales linfáticas. El VEGF-C y el VEGF-D tienden a unirse a este receptor.

1.3.7 Diagnóstico

Realizar un diagnóstico precoz de la DMAE va a ser de suma importancia para poder instaurar el tratamiento sin demora en caso de que sea de tipo neovascular, lo cual será decisivo para el pronóstico visual del paciente. Los síntomas que va a presentar el paciente con DMAE son variados y dependerán del estadio de la enfermedad en el que se encuentren. Podemos encontrar desde un paciente asintomático con una DMAE seca incipiente hasta un paciente con DMAE neovascular que normalmente consulta por pérdida de visión o visión distorsionada (metamorfopsia). Será importante, por tanto, realizar una toma de la **agudeza visual** y una exploración de **fondo de ojo**, donde podremos observar algunas lesiones características de la enfermedad.

1.3.7.1 Signos clínicos

En estadios *iniciales* de la enfermedad al explorar el fondo de ojo podemos observar :

Drusas: Que son depósitos de material extracelular situados entre el EPR y la membrana de Bruch ⁽²⁵⁾. Se presentan en el fondo de ojo como depósitos amarillentos, podemos observarlos de forma aislada o con tendencia a confluír. El tamaño de las drusas es variable y se presentan con mayor frecuencia en el polo posterior. Pueden ser el primer indicador de envejecimiento. Según el aspecto clínico las podemos clasificar en ⁽²⁵⁾:

- *Drusas duras:* Se presentan como pequeños depósitos de color blanco amarillento, con bordes bien definidos, situados por todo el polo posterior. Suelen ser lesiones de bajo riesgo.
- *Drusas blandas:* Son de mayor tamaño que las duras y tienen los bordes mal definidos. Tienen tendencia a la confluencia. Son lesiones que tienen mayor riesgo de desarrollar DMAE seca y también húmeda.
- *Drusas cuticulares* (o laminares basales): Se manifiestan como numerosas pequeñas lesiones más frecuentes en periferia. A veces pueden evolucionar a formas atróficas.

Alteraciones en el EPR: En las capas de la retina externa se puede producir movilización del EPR. Estas áreas de hiperpigmentación o hipopigmentación pueden dar lugar tanto a la DMAE seca como a la DMAE húmeda. Estos cambios pigmentarios se producen como consecuencia del intercambio entre la lipofuscina y la melanina.

En *estadios más avanzados* de la enfermedad al explorar el fondo de ojo se puede observar:

Atrofia geográfica en la DMAE seca, en la que los cambios pigmentarios de la fase anterior pueden progresar, confluír y formar placas de atrofia. El daño generado en las capas de la retina externa así como la atrofia del EPR van a permitir la visualización de la circulación coroidea.

Desprendimiento del EPR (DEP): Corresponde a la separación del EPR de la membrana de Bruch. Aunque son más típicos de estadios avanzados tanto de la DMAE neovascular como de la atrofia geográfica, pueden también aparecer en fases iniciales de la enfermedad. Se pueden diferenciar entre DEP no vascularizados y DEP vascularizados ⁽²⁶⁾.

Entre los DEPs no vascularizados se encuentran:

DEP drusenoides: En el que se produce un desprendimiento como consecuencia de la coalescencia de drusas blandas.

DEP seroso: En el que se produce un desprendimiento redondeado de bordes bien definidos.

Entre los DEPs vascularizados se pueden observar:

DEP fibrovascular : En el que la membrana neovascular está rodeada por un tejido fibroso, entre el EPR y la membrana de Bruch.

DEP hemorrágico: En el que se produce una hemorragia que separa el EPR de la membrana de Bruch.

Entorno al 10% de casos de pacientes con DEPs vascularizados pueden evolucionar a una ruptura del EPR de forma natural. Si se produce en la fovea estos pacientes tendrán un mal pronóstico visual. No desaparece el riesgo de ruptura del EPR con la terapia antiangiogénica.

Neovascularización subretiniana en la DMAE neovascular, en la que se producirá la formación de nuevos vasos a nivel de la coroides, que van a atravesar la membrana de Bruch y penetrar en la retina. Oftalmoscópicamente, se puede observar una lesión grisácea poco definida en la zona macular y puede venir acompañada de hemorragias subretinianas, exudados duros y en ocasiones de DEP.

Con el tiempo, las membranas neovasculares pueden inactivarse y entrar en proceso de **cicatrización**, dando lugar a una cicatriz disciforme.

1.3.7.2 Exploraciones complementarias:

Además de realizar una funduscopia, nos puede ser de gran utilidad la realización de una **angiografía fluoresceínica (AGF)** (figura 7). Consiste en la inyección intravenosa de fluoresceína sódica, una sustancia fluorescente (es decir, que emite parte de la energía radiante que recibe en forma de luz visible), para poder fotografiar dicha propiedad a su paso por la circulación sanguínea de la retina y coroides. Características importantes de la fluoresceína, en condiciones normales, son la impermeabilidad a la barrera hematorretiniana interna (no existe fuga de colorante a nivel de los vasos de la retina) y a la barrera hematorretiniana externa (no existe difusión del contraste desde la coroides en caso de que el EPR esté íntegro). Existen ciertos patrones patológicos angiográficos que debemos conocer ⁽²⁷⁾, como son los *patrones de hiperfluorescencia*, destacando el **efecto ventana**, en el que una alteración o atrofia del EPR va a dañar la barrera hematorretiniana externa, permitiendo la

visualización de la circulación coroidea , como ocurre en la atrofia geográfica. Entre los *patrones de hipofluorescencia*, destacar el **efecto pantalla**, en el que algún elemento puede bloquear de manera parcial o total, la fluorescencia a nivel de la retina y de la coroides, como puede suceder en el caso de hemorragias retinianas.

Existe una clasificación angiográfica de la DMAE húmeda ⁽²⁷⁾, que distingue entre:
Membrana neovascular predominantemente clásica: En la que se observa una área bien delimitada en las fase iniciales de la AGF, con una difusión del colorante en las fases tardías, oscureciendo los límites de esta área.
Membrana neovascular oculta: En la que se observa una hiperfluorescencia irregular en tiempos precoces . En las fases tardías puede observarse una difusión del colorante.

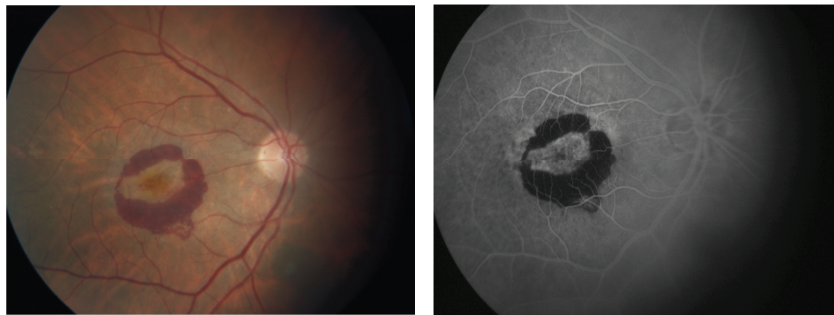


Figura 7: Retinografía y AGF de DMAE húmeda
(Hospital Universitario de La Ribera)

La **tomografía de coherencia óptica (OCT)** ha supuesto una verdadera revolución en el campo del diagnóstico y seguimiento de la patología macular en los últimos años. Es una prueba no invasiva que nos permite obtener imágenes con una resolución casi histológica de la retina (figura 8). Nos va a permitir localizar alteraciones en la estructura de la mácula , detectar fluido, medir el espesor macular. Podremos diferenciar los distintos tipos de neovascularización en la DMAE húmeda, con el consiguiente pronóstico y respuesta al tratamiento que cada uno de ellos presenta.

Los avances tecnológicos, que hemos vivido en la última década, han posibilitado mejorar la definición de las imágenes, así como la velocidad de captación de las mismas con las nuevas OCT de dominio espectral (SD) frente a las utilizadas al inicio que eran de dominio tiempo (TD).

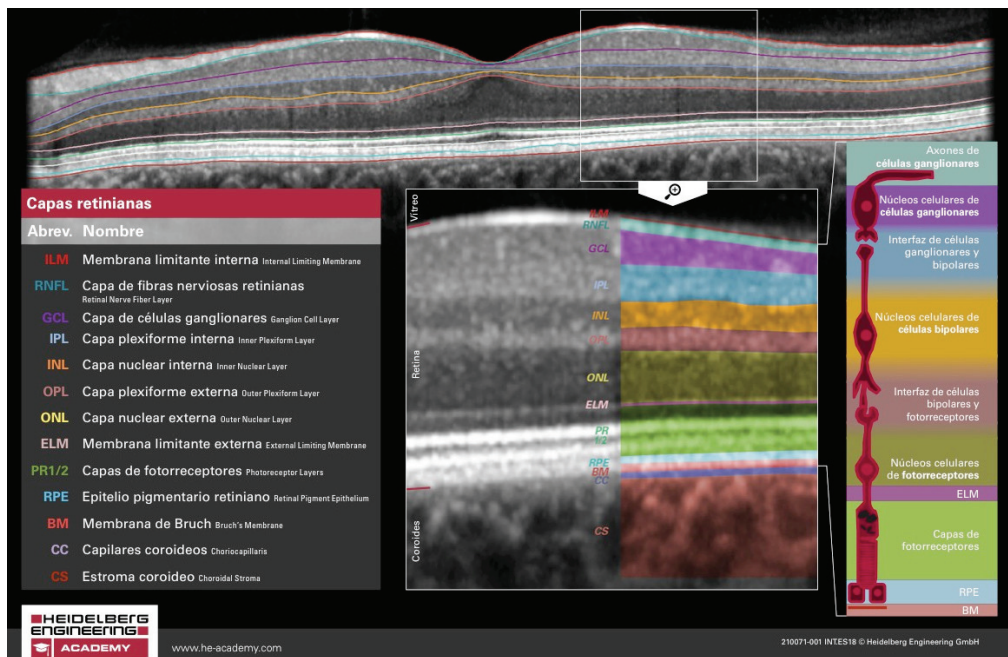


Figura 8: Capas de la retina en OCT macular

**Imagen tomada de Heidelberg Engineering Academy*

Este avance tecnológico en la OCT ha posibilitado una nueva clasificación de la DMAE exudativa, según la localización de la membrana neovascular⁽²⁸⁾. Los distintos tipos de neovascularización que podemos diferenciar por OCT son los siguientes (figura 9)⁽²⁹⁾:

Neovascularización tipo 1: La neovascularización corioidea se encuentra por debajo del EPR. Corresponde a las membranas neovasculares ocultas, que son las más frecuentes. Pueden formarse dilataciones polipoideas en los vasos coroideos, desarrollando una vasculopatía corioidea polipoidea (VCP).

Neovascularización tipo 2: La membrana neovascular corioidea lesiona el EPR y se coloca por encima de éste, invadiendo el espacio subretiniano. Se corresponde con las membranas neovasculares clásicas

Neovascularización tipo 3 o RAP (proliferación angiomatosa retiniana): Se produce un crecimiento neovascular intrarretiniano. Son característicos los DEP serosos asociado a fluido intrarretiniano (FIR). Su localización suele ser extrafoveal.

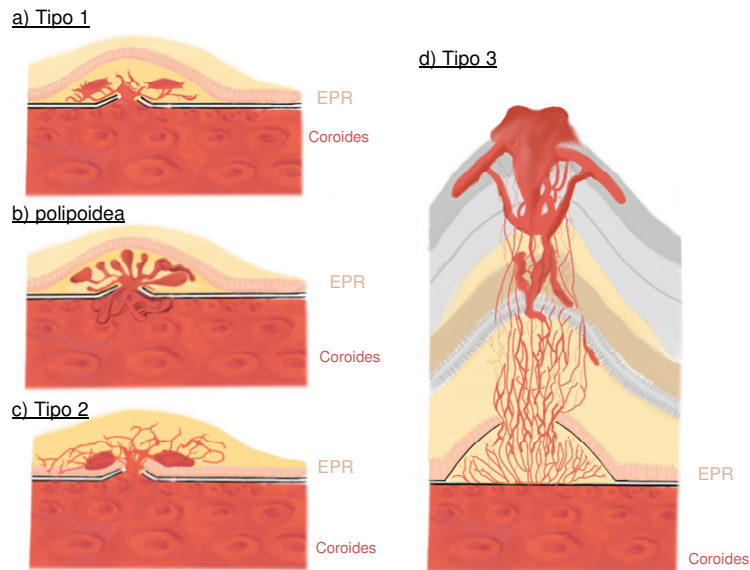


Figura 9: Tipos de neovascularización: a) Neovascularización tipo 1, b) Neovascularización polipoidea, c) Neovascularización tipo 2, d) Neovascularización tipo 3 o RAP.

**Imágenes de Isabel Diago Vidal*

La **angiografía con verde indocianina (AVI)** es un tipo de angiografía en la que se utiliza como colorante la molécula de verde indocianina (ICG), que a diferencia de la fluoresceína, nos puede mostrar detalles de la circulación coroidea. Es por ello, una técnica muy útil para detectar algún subtipo de DMAE como la VCP, con la que se pueden visualizar los pólipos.

La **OCT-angiografía (OCT-A)** es una prueba mínimamente invasiva, en la que no es necesario inyectar colorantes intravenosos para visualizar las distintas capas vasculares de la retina y coroides. Es una prueba de reciente aparición, que puede ser útil para pacientes con patología vascular de la retina y glaucoma.

1.4 Tratamiento para DMAE neovascular

1.4.1 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) fue aprobada en el año 2000 para el tratamiento de la DMAE neovascular. Supuso un hito en el manejo de esta patología, por primera vez se lograba que estos pacientes perdieran menos visión. La TFD es un tratamiento selectivo vasooclusivo que actúa sobre una diana, una anomalía vascular. Consiste en la inyección de un fármaco fotosensible vía endovenosa que se activa a nivel de la retina aplicando una luz de determinada longitud de onda sobre la zona a tratar.

En el año 2006, con la aprobación de ranibizumab para el tratamiento de la DMAE neovascular con el que se consiguió estabilizar la visión y en un porcentaje de pacientes incluso mejorarla, la TFD pasó a ser un tratamiento de segunda línea. En la actualidad el uso de la TFD en DMAE está limitado como tratamiento coadyuvante a los antiangiogénicos en algún subtipo de DMAE más agresivo como es la vasculopatía polipoidea ⁽³⁰⁾.

1.4.2 Terapia antiangiogénica

La aparición de los antiangiogénicos supuso el segundo gran hito en el tratamiento de la DMAE neovascular (figura 10). A partir de 2005 estos pacientes comienzan a frenar la pérdida de visión e incluso a mejorarla cuando se realiza un tratamiento precoz con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. Hasta ese momento la pérdida de visión era irreversible en pacientes con DMAE neovascular. Los fármacos antiangiogénicos o anti-VEGF actúan sobre el VEGF bloqueándolo y de esta manera inhibiendo la angiogénesis. En la actualidad, el tratamiento de elección para la DMAE neovascular son las inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos.

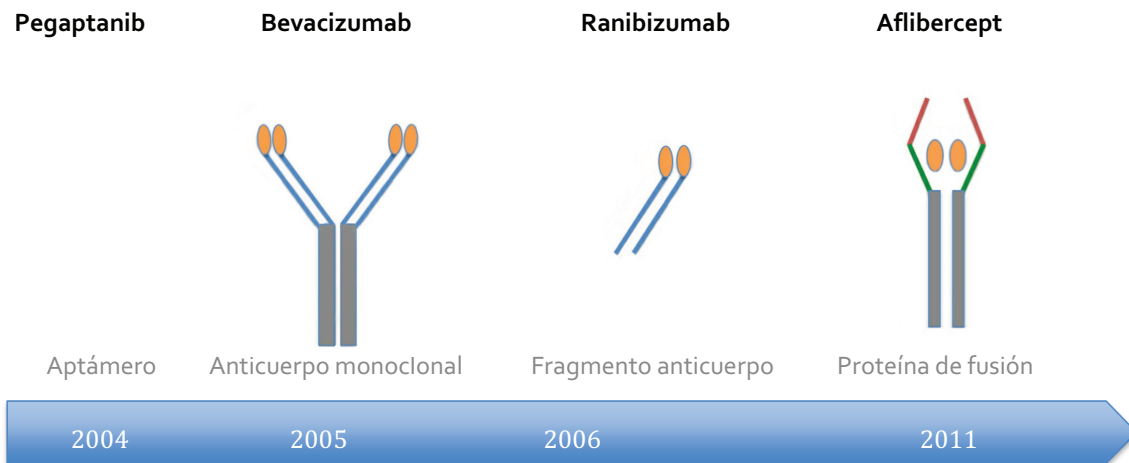


Figura 10: Evolución de las moléculas anti-VEGF en el tiempo

Bevacizumab: No indicado para uso intraocular

1.4.2.1 Pegaptanib sódico

Fue el primer anti-VEGF aprobado para uso intraocular para el tratamiento de la DMAE neovascular, en 2004 por la Food and Drugs Administration (FDA) y en 2006 por la European Medicament Agency (EMA) (figura 10). Es un antiangiogénico selectivo que actúa sobre la isoforma 165 del VEGF-A, una proteína que actúa como inductor de la angiogénesis. Es un conjugado de un oligonucleótido de ácido ribonucleico (RNA) y un grupo polietilenglicol, de 50 KDa, estable, no tóxico y no inmunogénico (tabla 1). Su eficacia se demostró con el estudio VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization)⁽³¹⁾.

Con la aprobación de ranibizumab y los mejores resultados visuales de este último en pacientes con DMAE neovascular, pegaptanib sódico dejó de utilizarse en práctica clínica diaria .

	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
Peso molecular	149 kDa	48 kDa	115 kDa
Osmolaridad mOsm/kg	300–310	290-300	250–260
Afinidad VEGFA₁₆₅	Kd 58 pM	Kd 49 pM	Kd 0.49 pM
Concentración mg/mL	25	10	40
Concentración Mg	1.25	0.5	2.0
Concentración final mg/mL	0.312	0.125	0.5
Inhibe	<i>VEGF-A</i>	<i>VEGF-A</i>	<i>VEGF-A</i> <i>VEGF-B</i> <i>PIGF</i> <i>Galectina-1</i>

Tabla 1: Características de los distintos fármacos antiangiogénicos

Información obtenida de fichas técnicas de bevacizumab, ranibizumab, aflibercept

1.4.2.2 Bevacizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante completo (148 kDa) (Ig G) (tabla 1). No está aprobado su uso a nivel intraocular en ficha técnica. Fue aprobado en 2004 por la FDA y en 2005 por la EMA para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (figura 10).

Phil Rosenfeld, oftalmólogo especializado en retina de Bascom Palmer Institute de Miami (Estados Unidos), observó que los pacientes con cáncer colorrectal y DMAE neovascular que recibían bevacizumab por vía endovenosa mejoraban su patología macular. Este hecho, le animó a utilizar bevacizumab por vía endovenosa en pacientes con DMAE neovascular ⁽³²⁾. El gran inconveniente del uso de esta vía de administración fueron los efectos secundarios sistémicos. Al mismo tiempo, se estaba desarrollando el ensayo clínico MARINA (figura 11) con ranibizumab vía intravítrea con buenos resultados preliminares. Ello junto a la similitud molecular, le animó al uso de bevacizumab vía intravítrea, con el que consiguió buenos resultados visuales ⁽³³⁾. Pronto se propagó su uso con la ventaja de su bajo coste.

Con la aprobación de ranibizumab, la situación cambió, aparecía un nuevo fármaco aprobado en ficha técnica para esta patología. El uso de bevacizumab para DMAE neovascular fue quedando relegado a un segundo plano. Existen estudios como el CATT (figura 11) en los que se utiliza bevacizumab frente a ranibizumab en DMAE neovascular, con resultados visuales de no inferioridad ⁽³⁴⁾. En práctica clínica habitual existe bastante experiencia con bevacizumab para DMAE neovascular, cuya ventaja sería el menor coste.

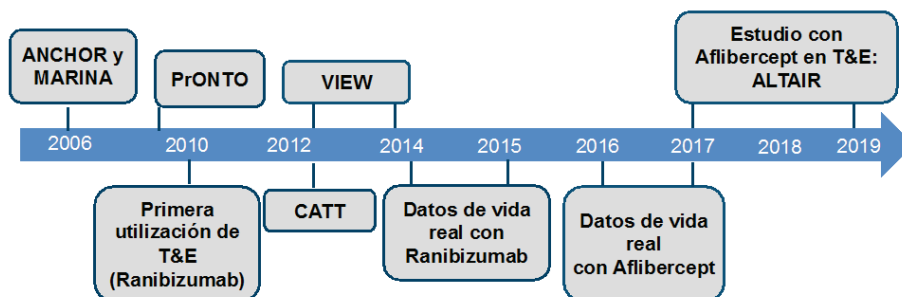


Figura 11: Ensayos clínicos y estudios en vida real con los diferentes anti-VEGF: Evolución de las diferentes pautas de tratamiento para DMAE neovascular. (T&E: TAE: Treat and Extend: Tratar y extender)

1.4.2.3 Ranibizumab

Es un fragmento (48 kDa) de un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe todas las formas del VEGF-A (tabla 1). Se desarrolló a partir de un precursor de anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A de ratón. En el proceso de humanización, se eliminó la fracción constante (Fc) del anticuerpo de ratón, de esta manera se disminuyó la posible inmunogenicidad en humanos y se redujo el tamaño de la molécula, lo cual permitía una mejor penetración en la retina. En el fragmento resultante se realizó una maduración de la afinidad y para así aumentar su afinidad de unión al VEGF-A.

Fue aprobado por la FDA en 2006 y por la EMA en 2007 para el tratamiento de la DMAE neovascular (figura 10). Es el anti-VEGF del que más experiencia se tiene y con el que se ha ido buscando la pauta ideal de tratamiento para el manejo de estos pacientes. Con ranibizumab por primera vez se conseguía un tratamiento aprobado para uso intraocular que estabilizaba la visión de los pacientes con DMAE neovascular y en un porcentaje incluso la mejoraba.

Existen numerosos ensayos clínicos que demuestran su eficacia en el tratamiento de la DMAE neovascular⁽³⁵⁻⁴²⁾ (figura 11). En los estudios MARINA y ANCHOR, se utilizaron dosis fijas mensuales de ranibizumab, frente a placebo y frente a terapia fotodinámica (TFD), demostrándose la superioridad de ranibizumab⁽³⁵⁻³⁶⁾. Posteriormente con los estudios PIER y EXCITE, se utilizaron pautas fijas trimestrales, pero los resultados visuales obtenidos con las

inyecciones mensuales de ranibizumab fueron superiores a los obtenidos con la pauta trimestral o TFD ⁽³⁷⁻³⁸⁾. Otros estudios que se realizaron con ranibizumab fueron el PRONTO, HORIZON, SAILOR y SUSTAIN, utilizando la pauta pro re nata (PRN), según las necesidades del paciente, consiguiendo peores resultados visuales que con la pauta fija mensual ⁽³⁹⁻⁴⁰⁾. En otros estudios más recientes, se utiliza ranibizumab con la pauta tratar y extender (treat and extend) (TAE) y buenos resultados visuales ⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

1.4.2.4 Aflibercept

Es una proteína de fusión recombinante (115 kDa) que fue específicamente diseñada para inhibir el VEGF (tabla 1), no es un anticuerpo monoclonal. Fue aprobado por la FDA en 2011 y por la EMA en 2012 (figura 10). Posee una fracción constante (Fc) como cualquier inmunoglobulina Ig G y una fracción variable, formada por el segundo dominio del VEGFR-1 y el tercer dominio del VEGFR-2 (figura 12). Este diseño le confiere una elevada afinidad de unión al VEGF y al factor de crecimiento placentario (PIGF). Aflibercept actúa sobre el VEGF-A, el VEGF-B, el PIGF y la galectina-1, todos estos factores tienen un papel potencial sobre la angiogénesis. Aflibercept es el único antiangiogénico que actúa sobre el PIGF, elevado en enfermedades retinianas y que puede ser un promotor clave de la angiogénesis y la inflamación ⁽²³⁾.

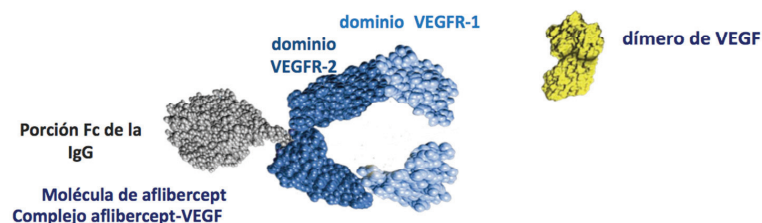


Figura 12: Molécula de aflibercept

Posee mayor afinidad de unión por VEGF-A que otros anti-VEGF ⁽⁴³⁾. Papadopoulos publica en su estudio realizado in vitro la cinética de unión a la familia de las moléculas del VEGF de los distintos antiangiogénicos ⁽²³⁾. La afinidad de unión al VEGF-A de aflibercept fue de 0,49 pM, de ranibizumab de 46 pM y de bevacizumab 58 pM.

Fauser realizó un estudio en el que se observaba que la duración de la supresión del VEGF con ranibizumab y aflibercept era de 34 días y 67 días, respectivamente ⁽⁴⁴⁾.

El mecanismo de acción de aflibercept se basa en 4 pilares (figura 13):

Proteína de fusión: El diseño característico de aflibercept le proporciona su elevada afinidad de unión al VEGF y al PIGF.

Alta afinidad de unión: La afinidad de unión al VEGF-A de aflibercept es casi 100 veces mayor que la de ranibizumab. La afinidad a la isoforma VEGF-A₁₆₅ es de 46 kDa para ranibizumab y de 0,49 para aflibercept ⁽²³⁾.

Acción multidiana: Es el único anti-VEGF autorizado que se une a todos estos factores: VEGF-A, VEGF-B, PIGF, Galectina-1. Todas estas moléculas que se unen a los VEGF-R tienen un papel en el desarrollo de la angiogénesis ⁽²³⁾.

Larga duración del efecto: El tiempo medio de supresión de VEGF más largo que ranibizumab. La duración media (intervalo) de la supresión del VEGF-A: 34 ± 5 (26-69) días para ranibizumab y 67 ± 14 (49-89) días para aflibercept ($p < 0,001$) ⁽⁴⁴⁾.

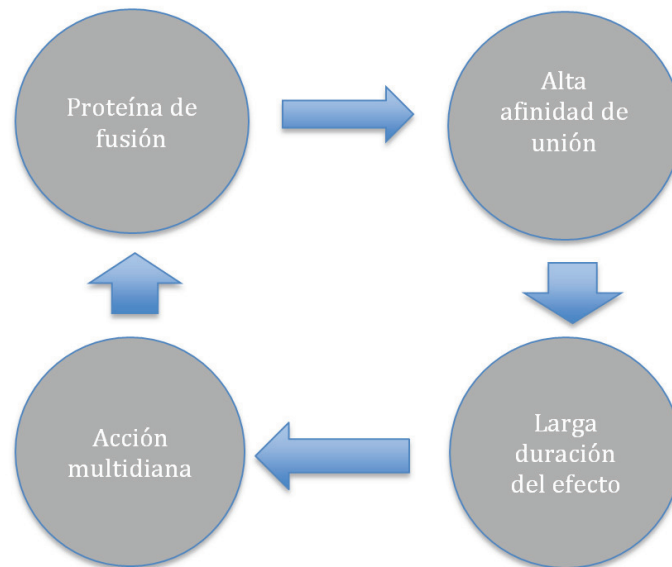


Figura 13: Bases del mecanismo de acción de aflibercept

En los ensayos clínicos VIEW 1 y VIEW 2 utilizaban una pauta fija bimestral con unos buenos resultados funcionales comparables a los obtenidos con la pauta mensual fija con ranibizumab (figura 11). Y recientemente tras la realización del estudio ALTAIR, se ha incluido en ficha técnica la posibilidad de realizar la pauta TAE tras la dosis de carga, ya durante el primer año (figura 14) ⁽⁴⁵⁾.

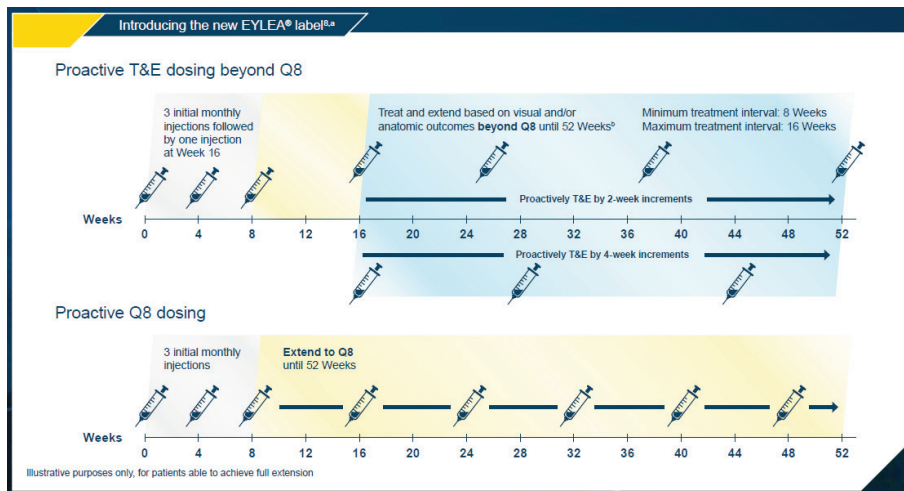


Figura 14: Opciones de pautas posológicas para DMAE neovascular en ficha técnica de aflibercept ⁽⁴⁸⁾ : Pauta TAE con extensión de 2 semanas, pauta TAE con extensión de 4 semanas y pauta fija bimestral

** Ilustración de ficha técnica de Eylea® (aflibercept) (Bayer) (agosto 2018)*

1.4.3 Pautas de tratamiento

1.4.3.1 *Evolución de las pautas de tratamiento*

En la actualidad, disponemos de dos fármacos aprobados por la FDA y por la EMA para el tratamiento de la DMAE neovascular que consiguen estabilización de la AV y en un porcentaje también mejoría de la AV. La administración de estos fármacos es por vía intravítrea. La inyecciones intravítreas se realizan de manera continuada sobre todo durante el primer año y precisan de un control y de un seguimiento muy estrecho.

El primer antiangiogénico aprobado para el tratamiento de la DMAE neovascular con mejoría de la AV fue ranibizumab en 2006, del que disponemos ya amplia experiencia, con numerosos ensayos clínicos y diferentes pautas de tratamiento ⁽³⁵⁻⁴²⁾. Posteriormente, aflibercept fue también aprobado para el tratamiento de la DMAE húmeda, disponible en España desde 2014.

Numerosos estudios se han realizado con ranibizumab buscando la pauta ideal (figura 11) : conseguir la mejor AV con el menor número de inyecciones y visitas posible. En los ensayos clínicos MARINA y ANCHOR utilizaban una pauta fija mensual de ranibizumab ⁽³⁵⁻³⁶⁾, si bien conseguían unos buenos resultados visuales, había muchos pacientes sobretratados con el correspondiente alto riesgo local y sistémico de dichas inyecciones así como una pauta difícilmente trasladable a la práctica clínica real por el gran número de visitas y por el alto gasto farmacéutico.

En los ensayos PIER y EXCITE se realizaron pautas fijas trimestrales de ranibizumab pero los resultados visuales no fueron tan buenos como con la pauta fija mensual ⁽³⁷⁻³⁸⁾. En estos estudios se pudo observar los diferentes tipos de pacientes con distintas respuestas, lo cual llevó a pensar en la necesidad de una pauta más individualizada.

En los ensayos PRONTO, SUSTAIN y el CATT se llevó a cabo una pauta individualizada con ranibizumab (y en el estudio CATT también con bevacizumab, ampliamente utilizado en DMAE húmeda pero no aprobado en ficha técnica) con una fase de carga mensual en los dos primeros estudios y posteriormente una pauta Pro Re Nata (PRN) según las necesidades del paciente (a demanda) en los 3 ensayos ^(34,39,40). En este régimen de tratamiento PRN ante una disminución de agudeza visual o un aumento del espesor macular se inyectaba y si no se evidenciaban cambios no se le inyectaba, visitando a todos los pacientes de manera mensual. El régimen PRN es reactivo, ya que se inyecta cuando la

enfermedad ya está establecida. Se observó que se obtenían buenos resultados con esta pauta cuando era estricta, los controles debían ser mensuales. Con PRN laxos los resultados no eran buenos. Con esta pauta de PRN estricto aunque conseguíamos disminuir el número de inyecciones no descendíamos el número de visitas.

Posteriormente surgió la pauta proactiva, TAE descrita por Gupta para ranibizumab, una vez diagnosticada la enfermedad y realizada la dosis de carga, se inyectaba aunque no hubiera signos de actividad (a diferencia de la pauta PRN), en la que los intervalos entre inyecciones se iban alargando progresivamente si no existía evidencia de actividad (a diferencia de la pauta fija) hasta una extensión máxima de 12 semanas ⁽⁴¹⁾. Con esta pauta de tratar y extender, se conseguían buenos resultados visuales y se lograba disminuir el número de visitas (que no conseguíamos con la pauta PRN) y el número de inyecciones (que no conseguíamos con la pauta fija).

Desde 2014 disponemos en España de aflibercept para el tratamiento de la DMAE húmeda. En los ensayos clínicos VIEW 1 y VIEW 2 utilizaban una pauta fija bimestral con unos buenos resultados funcionales comparables a los obtenidos con la pauta mensual fija con ranibizumab (figura 11) ⁽⁴³⁾.

Recientemente en la ficha técnica de aflibercept (desde agosto de 2018) (figura 14), se ha incluido la posibilidad de realizar una pauta TAE, tras la dosis de carga, realizando intervalos de extensión con incrementos de 2 o 4 semanas, a diferencia de ranibizumab con el que los intervalos de extensión son de 2 semanas de incremento. El ensayo clínico en el que se basa esta nueva pauta de tratamiento para aflibercept es el estudio ALTAIR (figura 11), un ensayo clínico fase IV, realizado en 40 centros de Japón, con 255 pacientes. El ALTAIR se concibió para evaluar la eficacia y la seguridad de dos pautas diferentes de TAE con aflibercept en la DMAE neovascolar a lo largo de 2 años: la pauta TAE clásica, con incremento de 2 semanas en cada extensión entre inyecciones y una nueva pauta TAE, con incremento de 4 semanas en cada extensión de tratamiento tras la dosis de carga hasta un máximo de 16 semanas ^(45, 46).

1.4.3.2 Pautas de tratamiento: proactivas y reactivas

En la práctica clínica diaria se usan diversas pautas posológicas. En todas ellas se realiza una dosis de carga de 3 inyecciones intravítreas, una inyección mensual durante 3 meses. Una vez se ha conseguido que la membrana neovascular se inactive tras las tres dosis, se puede elegir entre un régimen proactivo o un régimen reactivo. Las pautas proactivas son aquellas que se adelantan a la enfermedad. Se inyecta aunque la membrana esté inactiva. Y las pautas reactivas son aquellas en las que sólo se trata cuando existen criterios de actividad, tales como fluido subretiniano o hemorragias.

Entre las *pautas proactivas* disponemos de:

Pauta fija:

Es aquella en la que se realizan inyecciones regulares a intervalos previstos, independientemente de la AV y la OCT macular del paciente. Para ranibizumab la pauta fija es mensual y para aflibercept es bimestral durante el primer año.

Con esta pauta obtenemos unos buenos resultados visuales, pero con una sobrecarga asistencial y gasto farmacéutico difíciles de asumir en la práctica clínica real. Con un sobretratamiento de los pacientes con los riesgos e inconvenientes que ello conlleva (aumento de riesgo de infección intraocular, de desprendimientos de retina, numerosos traslados al hospital, etc.).

Pauta tratar y extender (treat and extend) (TAE):

Es aquella en la que los pacientes son tratados mensualmente hasta que no se observan signos de actividad, definiendo actividad como presencia de fluido subretiniano (FSR) o intrarretiniano (FIR) por OCT o presencia de hemorragias en el fondo de ojo o pérdida de AV, y una vez conseguida la inactividad, los intervalos de tratamiento se van espaciando gradualmente hasta que se observa una reactivación (presencia de líquido o disminución de la AV), se determina así “el intervalo máximo sin presencia de líquido” ⁽⁴⁷⁾. Esta pauta fue definida para ranibizumab por Gupta en el año 2010 ⁽⁴¹⁾, en la que se incrementan los intervalos progresivamente 2 semanas en cada extensión, siempre que la membrana continúe inactiva, hasta un máximo de 12 semanas entre inyecciones, durante el primer año. Cuando se detectan signos de actividad, se acortan los intervalos de visitas y tratamiento a 4 semanas hasta que se estabiliza.

La novedad con respecto a esta pauta, según la reciente ficha técnica de aflibercept de agosto de 2018 ⁽⁴⁸⁾, es que con aflibercept se pueden realizar 2 tipos de TAE: El de incrementar el intervalo entre inyecciones en 4 semanas hasta un máximo de 16 semanas durante el primer año , o el anteriormente descrito para ranibizumab , de extensiones de 2 semanas en cada intervalo hasta un máximo de 12 semanas.

Se trata de un tratamiento individualizado para cada paciente. La idea de esta pauta de TAE es la de conseguir una buena agudeza visual, disminuyendo el número de recidivas, con menos inyecciones y menor número de visitas.

En las pautas proactivas el plazo de la siguiente inyección es predecible, el paciente sabe que se le administrará una inyección en cada visita, disminuye por tanto su nivel de estrés debido a la incertidumbre ⁽⁴⁷⁾. También mejora la dinámica de la consulta, en la que el oftalmólogo puede planificar y realizar las numerosas gestiones burocráticas para la autorización de la siguiente inyección.

Entre las *pautas reactivas* disponemos de:

Pauta PRN (Pro Re Nata) (a demanda):

Es aquella pauta en la que los pacientes, tras la dosis de carga, se visitan mensualmente y sólo son tratados si existen signos de actividad de la enfermedad. También llamada pauta a demanda. Es un tratamiento individualizado reactivo. Como aspecto negativo es que se trata la enfermedad cuando empeora y es necesario un seguimiento estricto mensual, muy difícil de seguir en la práctica clínica diaria, para conseguir una buena AV. En cuanto se realiza una pauta a demanda laxa, la AV rápidamente empeora. De esta manera, no se puede reducir el número de visitas, pero sí el número de inyecciones.

En la tabla 2 podemos observar las diferencias entre las distintas pautas de tratamiento anteriormente descritas para la DMAE neovascular ⁽⁴⁷⁾:

POSOLOGÍA	PRN	Fija	TAE
Número de visitas	Mayor	Mayor	Menor
Sobret ratamiento	No	Si	No
Infratratamiento	Si	No	No
Proactividad (Evita daño irreversible y favorece planificación)	No	Si	Si
Flexibilidad (Criterios visuales y anatómicos para decidir tratamiento)	Si	No	Si

Tabla 2: Diferencias entre las distintas pautas de tratamiento para la DMAE neovascular

2. HIPÓTESIS

Por todo lo referido se plantea la siguiente hipótesis conceptual:

El uso de aflibercept en régimen de TAE para DMAE neovascular naïve con extensiones de 4 semanas en cada intervalo de tratamiento, tras la dosis de carga, hasta un máximo de 16 semanas durante el primer año, supone una opción terapéutica eficaz y segura en la práctica clínica diaria, que reduce la carga del sistema sanitario y de los pacientes, al disminuir el número de visitas e inyecciones, así como la reducción de riesgos.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue el siguiente:

1. Evaluar si existe diferencia entre la agudeza visual corregida (AVcsc) basal y la AVcsc en la semana 52.

Los objetivos secundarios del estudio se enumeran a continuación:

2. Determinar la proporción de pacientes con mejoría, estabilidad o empeoramiento de la AV tras 1 año de tratamiento.
(Se define mejoría o empeoramiento al cambio de 0,3 unidades logMAR, [15 letras], 0,5 unidades decimales).
3. Cuantificar la proporción de pacientes con buena visión tras 1 año de tratamiento.
(se define buena visión a $AV \geq 70$ letras, $<0,3$ logMAR, $\geq 0,5$ decimal).
4. Identificar posibles factores predictores de la AV final (semana 52 de tratamiento).
5. Valorar si existe diferencia entre el EMC basal y el EMC en la semana 52.
(EMC definido como la distancia entre la MLI y el EPR en la fovea).
6. Determinar el promedio de inyecciones anuales necesarias.
7. Cuantificar la necesidad media de visitas anuales.
8. Determinar la proporción de pacientes que consiguen un intervalo máximo de 16 semanas entre inyecciones intravítreas.
9. Analizar los efectos adversos asociados a las inyecciones intravítreas de aflibercept.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, no aleatorizado, de pacientes que acudieron al Hospital Universitario de La Ribera y fueron diagnosticados de DMAE neovascular naïve en un ojo entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2016 y fueron tratados con aflibercept (Eylea[®], Bayer Hispania S.L, Barcelona, España), en régimen de TAE con incremento de 4 semanas en cada extensión de tratamiento, tras la dosis de carga, hasta un máximo de 16 semanas, con al menos un año de seguimiento.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Agudeza visual con su corrección (AV csc) \geq 0,1 decimal en el momento del diagnóstico
- DMAE neovascular no tratada previamente en dicho ojo
- Tratamiento con aflibercept en pauta TAE con incremento de 4 semanas en cada extensión de tratamiento, tras la dosis de carga, hasta un máximo de 16 semanas, con al menos un año de seguimiento.
-

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- AV csc $<$ 0,1 decimal en el momento del diagnóstico
- DMAE neovascular tratada previamente con otro anti-VEGF, láser, TFD o aflibercept en otra pauta.
- Menos de 1 año seguimiento
- DMAE neovascular de tipo VCP
- Otra patología oftálmica que pudiera afectar a la AV o a la anatomía de la mácula
- Patología oftálmica o sistémica que no permitiera la recogida de datos

4.3 Protocolo de tratamiento y seguimiento

El protocolo de tratamiento y seguimiento para pacientes con DMAE neovascular, en tratamiento con aflibercept en régimen de TAE (con incremento de 4 semanas la extensión del intervalo tras la dosis de carga) durante el primer año, seguido en la Unidad de Mácula del Hospital Universitario de La Ribera, en práctica clínica diaria por los dos oftalmólogos que forman la sección, fue el que se detalla a continuación (tabla 3):

1. Se iniciaba una dosis de carga: 1 inyección mensual durante 3 meses (total 3 inyecciones).
2. Se inyectaba a las 8 semanas de la tercera inyección.
3. Se inyectaba a las 12 semanas de la cuarta inyección.
4. Se inyectaba a las 16 semanas de la quinta inyección

Se seguía este protocolo siempre que la lesión estuviera inactiva y se cumplieran los siguientes *criterios de extensión* en cada visita:

- Ausencia de fluido intrarretiniano (FIR) o subretiniano (FSR) en la OCT de mácula
- Ausencia de hemorragias en la funduscopy

En caso de reactivación de la membrana, cuando no se cumplía cualquiera de los criterios de extensión anteriormente citados: se realizaba una inyección bimensual hasta que se cumplieran de nuevo los criterios de extensión, para realizar de nuevo una pauta TAE con incremento de 4 semanas en cada extensión, dejando como máximo intervalo entre inyecciones el conseguido antes de la reactivación.

Se visitaba al paciente 2 meses después de cada inyección, como en el régimen fijo bimensual, para que en caso de reactivación se pudiera detectar de manera precoz.

Sem 0	Sem 4	Sem 8	Sem 12	Sem 16	Sem 20	Sem 24	Sem 28	Sem 32	Sem 36	Sem 40	Sem 44	Sem 48	Sem 52
Visita				Visita		Visita			Visita				Visita
Inyección	Inyección	Inyección		Inyección			Inyección				Inyección		

Tabla 3. Protocolo de tratamiento y seguimiento con aflibercept en régimen TAE en DMAE neovascular durante el primer año. (Semana = Sem)

En la visita de diagnóstico se realizaba:

- Anamnesis completa
- Toma de AVcsc con optotipos de Snellen en unidades decimales en la consulta de mácula
- Pneumotonometría
- Exploración con lámpara de hendidura de polo anterior y polo posterior con lente de 78 dioptrías bajo midriasis farmacológica
- OCT de dominio espectral (SD-OCT) del área macular (figura 15 y 16). Adquisición con un barrido de volumen con un ángulo de 30°. Ancho de barrido x altura: 20° x 20°. Densidad de 240 micras. Mapa de espesor macular.
- La AGF sólo se realizaba si existía duda diagnóstica
- La AVI sólo se realizaba si se sospechaba VCP
- Se programaba para la inyección

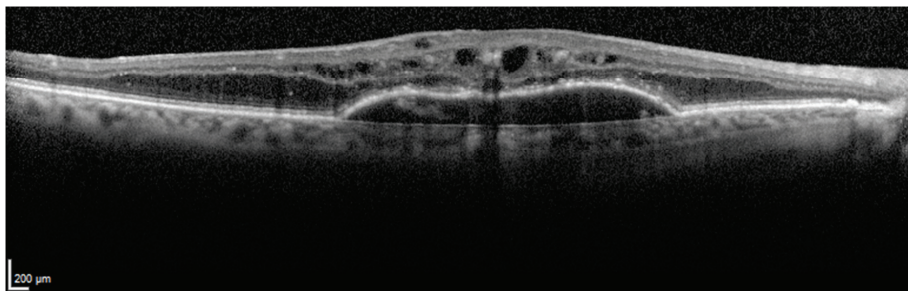


Figura 15: OCT macular de paciente con DMAE neovascular: Se observa una lesión con un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) asociado a quistes intrarretinianos y puntos hiperreflectivos, compatible con una lesión tipo RAP (proliferación angiomasosa de la retina). *Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Ribera.*

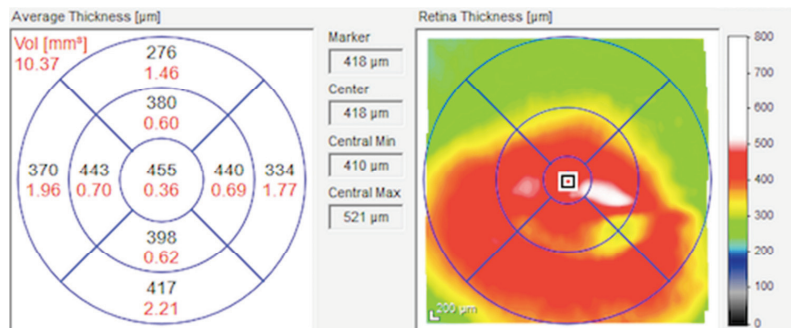


Figura 16: Mapa de espesor macular central de paciente con DMAE neovascular

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Ribera

En todas las visitas de seguimiento se realizaba:

- Toma de AVcsc con optotipos de Snellen en unidades decimales en la consulta de mácula
- Pneumotonometría
- Exploración con lámpara de hendidura de polo anterior y polo posterior con lente de 78 dioptrías bajo midriasis farmacológica
- SD-OCT del área macular en modo *follow-up (seguimiento)* para comparación con la anterior toma en los mismos puntos (figura 17). OCT de dominio espectral (SD-OCT) del área macular. Adquisición con un barrido de volumen con un ángulo de 30°. Ancho de barrido x altura: 20° x 20°. Densidad de 240 micras. Mapa de espesor macular.
- La AGF y la AVI sólo se realizaban si se observaban resultados inesperados tras la inyección.
- Se consultaba por efectos adversos tras la inyección
- Se programaba para la siguiente inyección

Las inyecciones no se realizaban el mismo día de la visita. Las inyecciones podían realizarse antes de 1 semana de la realización del diagnóstico.

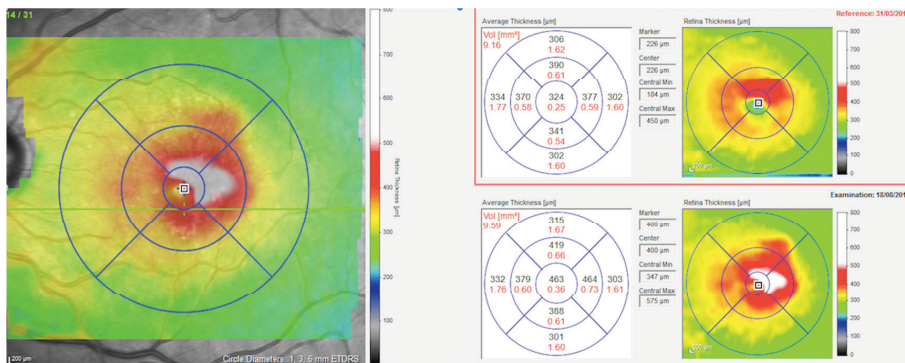


Figura 17: Opción *follow-up* del software de la OCT Heidelberg-Spectralis: Comparación de mapas de espesor macular entre una visita y la anterior en paciente con DMAE neovascular. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Ribera

4.4 Material y recursos

El estudio se ha realizado en las consultas externas del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Ribera, utilizando los recursos humanos y materiales de este servicio.

Recursos humanos:

- Facultativos especialistas en Oftalmología
- Médicos internos residentes de Oftalmología
- Enfermeros y auxiliares del servicio de Oftalmología
- Optometristas
- Secretaria de Oftalmología (lista de espera)
- Farmacéuticos

Estancias:

- Consultas de oftalmología equipadas para la exploración
- Sala de curas para las inyecciones
- Farmacia hospitalaria para la preparación de la medicación

Aparataje de exploración:

- Optotipos de Snellen (Auto Chart Projector ACP-8, Topcon, Japan) (figura 18)
- Lámpara de hendidura (Slit lamp Type: BC 900. SER.NO:1400400.0431. HAAG-SREIT International, Switzerland)
- Pneumotonómetro (NT-510 non contact tonometer, NIDEK S.A, France)
- Lentes de aumento de 78 dioptrias y superfield para exploración de fondo de ojo (Volk, Mentor, Ohio, USA).
- Angiógrafo (FA, Topcon Medical Systems, Inc., Oakland, CA, USA)
- Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering Inc., Dossenheim. Germany) (figura 19)



Figura 18: Proyector de Topcon: Toma de AV



Figura 19: OCT Heidelberg Engineering

Instrumental y material fungible para la inyección intravítrea:

- Bastoncillos de algodón: Star Cott. Bastoncillos 100% algodón
- Paños estériles perforados: Campo 50x60 cm, fenestración adhesiva 5 cm. REF ES15217CE. Medline International France SAS
- Guantes estériles: Guantes quirúrgicos sin polvo. Curity. Covidien. Germany REF TPGHS60A
- Bata quirúrgica: OPS Advanced. REF OP9507CEA. Medline International France SAS.
- Mascarilla: Foli dress mask senso. Hartmann. Germany. REF 992535
- Aguja desechable de 30G: BD Eclipse Needle 30G x 1/2 (0.3 mmx13 mm). Sterile. BD. Belgium. REF 305771

- Gasas estériles: Compresas 5/20x40(10x10). 13 hilos. 8 capas. Gaspunt. España. REF SO132008
- Blefaróstatos
- Medidores: Surgitrac. 3.5/4 mm. SG04. CE.

Fármacos:

- Para la exploración oftalmológica:
 - Colirio de tropicamida al 1% (Colircusí tropicamida, colirio en solución 10 mg/ml, Alcon Cusí SA; El Masnou, España)
 - Colirio de fenilefrina al 1% (Colircusí fenilefrina, colirio en solución 100 mg/ml, Alcon Cusí SA; El Masnou, España)
- Para la inyección intravítrea:
 - Povidona iodada (Curadona 100 mg/ml, LAICO SA; Barcelona, España)
 - Colirio de terciana (Colircusí anestésico doble, Alcon Cusí SA; El Masnou, España)
 - Colirio de ciprofloxacino (Colircusí oftacilox, Alcon Cusí SA; El Masnou, España)
 - Aflibercept 2 mg (Eylea 40 mg/ml solución inyectable en vial, Bayer Hispania SL, Barcelona, España) (figura 20)



Figura 20: Vial de aflibercept 2 mg
(Eylea, Bayer Hispania SL, Barcelona, España)

4.5 Técnica inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas de aflibercept se realizaban en una sala de curas en un entorno limpio con medidas de asepsia. El médico que realizaba la inyección intravítrea utilizaba mascarilla, bata y guantes estériles. El protocolo seguido para la administración de la medicación era el detallado a continuación:

- Instilación de colirio anestésico
- Povidona yodada diluida al 5% con suero fisiológico para la desinfección ocular
- Povidona iodada diluida al 10% para desinfección periocular.
- Colocación del paño quirúrgico perforado y blefaróstato
- Marcado del punto de inyección con un medidor estéril a 3,5 mm de limbo en pacientes pseudofáquicos y a 4 mm en los fáquicos.
- Inyección de aflibercept 2.0 mg/0,05mL con una aguja de 30G.
- Bastoncillo de algodón para evitar el reflujo.
- Instilación de povidona iodada diluida al 5%
- Instilación de colirio antibiótico

No se prescribían colirios antibióticos para casa.

La medicación de aflibercept venía preparada de la farmacia hospitalaria.

4.6 Recogida de datos

Al ser un estudio retrospectivo, se revisaron las historias clínicas y se confeccionó una base de datos con los parámetros a estudio:

- AV csc en cada visita (en unidades decimales y en unidades LogMAR)
- EMC en cada visita (en micras)
- Edad
- Sexo
- Ojo a estudio
- Existencia o no de DMAE neovascular en el ojo contralateral
- Número de inyecciones en 1 año
- Número de visitas en 1 año
- Máximo intervalo de extensión
- Efectos adversos.

Tan sólo el investigador principal revisó las historias clínicas y elaboró la base de datos en un archivo Excel. Se utilizó una correlación numérica de los pacientes, sin nombre, ni número de historia clínica, ni datos que terceras personas pudieran utilizar para identificar al paciente.

4.7 Análisis estadístico

Las variables a estudio fueron la AV_{sc} y el EMC. Los valores de dichos parámetros se tomaron en 5 puntos, siguiendo el protocolo de tratamiento, en el mejor de los casos: basal (semana 0), tras 3 inyecciones intravítreas (semana 16), semana 24, semana 36 y semana 52. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

La AV_{sc} tomada en unidades decimales se convirtió a unidades del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR) antes del análisis estadístico (tabla 4). Para el cálculo del valor promedio de la agudeza visual en unidades decimales se debe utilizar la media geométrica, ya que los valores de agudeza visual decimal siguen una progresión geométrica y no aritmética ⁽⁴⁹⁾. Una de las ventajas de trabajar en unidades logMAR es que los valores promedios se calculan con la media aritmética.

$$\text{MAR (mínimo ángulo de resolución)} = \frac{1}{AV_{\text{decimal}}}$$

$$AV_{\text{LogMAR}} = \log\left(\frac{1}{AV_{\text{decimal}}}\right) = \log 1 - \log(AV_{\text{decimal}}) = -\log(AV_{\text{decimal}})$$

$$AV_{\text{decimal}} = \text{antilog}(-AV_{\text{LogMAR}}) = 10^{-\text{LogMAR}}$$

AV decimal	AV logMAR
0,10	1
0,12	0,9
0,16	0,8
0,20	0,7
0,25	0,6
0,32	0,5
0,40	0,4
0,50	0,3
0,63	0,2
0,8	0,1
1	0,0

Tabla 4: Tabla de equivalencias de agudeza visual

Para obtener la AV en número de letras ETDRS a partir de la AV en unidades logMAR utilizamos la siguiente formula:

$$AV \text{ letras} = 85 - \left(\frac{AV \text{ logMAR}}{0,02} \right)$$

Los métodos aplicados para la comprobación de la normalidad de los datos fueron los siguientes:

Test de prueba:

- Prueba de Kolmorov-Smirnof
- Prueba de Shapiro-Wilk

Tras la aplicación de dichos métodos se llega a la conclusión de que NO podemos asumir la normalidad de los datos, por lo que se utilizaron los siguientes test estadísticos no paramétricos:

- Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (se trata de la versión no paramétrica de la t Student para muestras relacionadas)
 - Esta prueba la utilizaremos para la comprobación de la significancia estadística de las diferencias de las variables a estudio tras el tratamiento.
 - Esta prueba toma como hipótesis nula H_0 : La no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las variables a estudio. Descartaremos la hipótesis nula si obtenemos un p-valor inferior al nivel de significancia fijado.
- Test de McNemar:
 - Sirve para determinar si las proporciones pareadas son diferentes o no lo son.
 - Este test lo utilizamos para analizar la significancia de la diferencia entre la proporción de pacientes que mejoraba o empeoraba en la AVcsc o EMC tras 1 año de tratamiento.
 - Esta prueba toma como hipótesis nula H_0 : La no existencia de diferencias en las proporciones pareadas.

- Modelo de regresión multivariable:
 - Tiene como objetivo estudiar la relación entre variables
 - Nos ofrece una significación estadística (α) para cada una de las variables.
 - La significación estadística responde a la hipótesis nula H_0 cuando la variable no aporta información significativa en el análisis de regresión utilizado, de tal forma que para aquellas variables en las que α sea mayor que nuestro nivel de significancia descartaremos a esta variable como variable predictiva en el modelo lineal

El análisis estadístico se realizó con el SPSS software v.18. 0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Todos los test se realizaron a 2 caras. Un valor $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

4.8 Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

El estudio se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki (promulgada por la Asociación Médica Mundial en su última revisión en 2008) y fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario de La Ribera (anexo).

La decisión de prescribir un tratamiento, estaba totalmente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio, que era de carácter retrospectivo, y se realizaba según los criterios del juicio y la práctica clínica habitual.

5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo

5.1.1 Datos epidemiológicos

Se incluyeron 34 ojos naïve de 34 pacientes que acudieron al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de La Ribera entre 1 de enero de 2015 y 1 de enero de 2016, con DMAE neovascular y que fueron tratados con aflibercept en régimen de TAE (con extensión de 4 semanas el intervalo de tratamiento, tras la dosis de carga, hasta un máximo de 16 semanas), con al menos 1 año de seguimiento, y que cumplieran los criterios de inclusión anteriormente citados.

La edad media de los pacientes fue de 78 ± 8 años, con un rango de edad comprendida entre los 62 y los 93 años. De los 34 pacientes incluidos en el estudio, 21 (61,8%) fueron mujeres y 13 (38,2%) fueron hombres. Del total de la muestra, 20 (58,9%) ojos fueron derechos y 14 (41,1%) fueron izquierdos. Al inicio del tratamiento del ojo a estudio, el 55,9% (n=19) de los pacientes había presentado con anterioridad una DMAE neovascular en el ojo contralateral.

Los datos demográficos del estudio se exponen en la tabla 5.

Edad	Sexo	Ojo	Bilateralidad
Media: 78 años	38,24% Hombres	58,82% Ojos derechos	55,90% Bilaterales
DE: 8 años	61,76% Mujeres	41,18% Ojos Izquierdos	44,10% Unilaterales
Rango: 62 a 93 años			
Mediana: 78 años			
Rango intercuartílico: [73;82]			

Tabla 5: Edad, sexo, ojo afectado y bilateralidad (DE= desviación estándar)

5.1.2 Agudeza visual

La AV_{cc} media en el momento del diagnóstico fue de $0,49 \pm 0,24$ logMAR. En la tabla 6 se muestran la media, mediana y desviación estándar de la AV_{cc} en las visitas en la semana 16, en la semana 24, en la semana 36 y en la semana 52. En la figura 21 puede observarse un diagrama de cajas de la AV en unidades logMAR durante el primer año de tratamiento.

AGUDEZA VISUAL (LogMAR)					
	AV0	AV1	AV2	AV3	AV4
Media	0,49	0,37	0,38	0,38	0,37
DE (Desviación estándar)	0,24	0,29	0,28	0,31	0,30

	AV0	AV1	AV2	AV3	AV4
Mediana	0,52	0,40	0,40	0,30	0,35
Intervalo Inter cuartílico	[0,33; 0,70]	[0,15; 0,52]	[0,10; 0,52]	[0,15; 0,52]	[0,11; 0,52]

Tabla 6: Agudeza visual basal (AV0), en las semana 16 (AV1), semana 24 (AV2), semana 36 (AV3) y semana 52 (AV4)

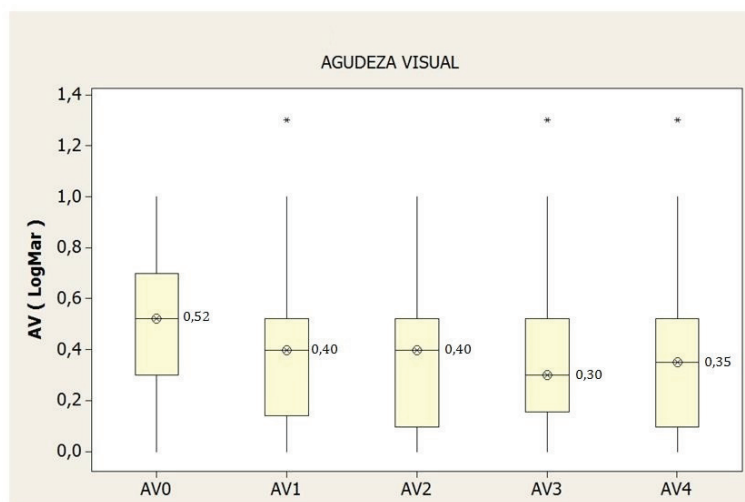


Figura 21: Diagrama de cajas de la $AV_{\log\text{MAR}}$ durante el tratamiento: Se muestran las medianas de la AV_{csc} en el momento del diagnóstico (AV0), en la semana 16 (AV1), en la semana 24 (AV2), en la semana 36 (AV3) y al año de tratamiento, semana 52 (AV4).

5.1.3 Espesor macular central

La media del EMC en el momento del diagnóstico fue de $390 \pm 140 \mu\text{m}$. En la tabla 7 se muestran la media, mediana y desviación estándar del EMC en las visitas en la semana 16, en la semana 24, en la semana 36 y en la semana 52. En la figura 22 puede observarse un diagrama de cajas para el EMC durante el primer año de tratamiento.

ESPESOR MACULAR CENTRAL (μm)					
	EMC0	EMC1	EMC2	EMC3	EMC4
Media	390	273	282	284	291
DE (Desviación estándar)	140	74	78	79	74

	EMC0	EMC1	EMC2	EMC3	EMC4
Mediana	341	255	258	270	267
Intervalo Intercuartílico	[304; 454]	[233; 295]	[241; 302]	[235; 300]	[245; 315]

Tabla 7: Espesor macular central basal (EMC0), en las semanas 16 (EMC1), 24 (EMC2), 36 (EMC3), 52 (EMC4).

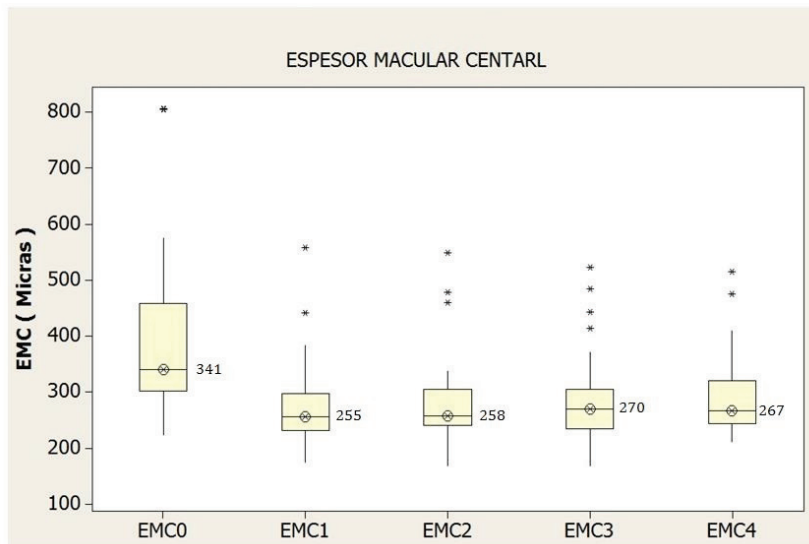


Figura 22: Diagrama de cajas para el EMC durante el tratamiento: Se muestran las medianas del EMC en el momento del diagnóstico (EMC0), en la semana 16 (EMC1), en la semana 24 (EMC2), en la semana 36 (EMC3) y al año de tratamiento, semana 52 (EMC4)

5.1.4 Frecuencia de inyecciones, visitas, reactivaciones e intervalos de tratamiento.

Tras 12 meses de tratamiento, el número medio de inyecciones intravítreas de aflibercept fue de $6,1 \pm 0,4$: 30 (88,2%) pacientes recibieron 6 inyecciones, 3 (8,8%) pacientes recibieron 7 inyecciones y 1 paciente recibió 8 inyecciones.

El número medio de visitas durante el primer año de tratamiento fue de $5,1 \pm 0,4$: 30 (88,2%) pacientes realizaron 5 visitas, 3 (8,8%) pacientes realizaron 6 visitas y 1 paciente realizó 7 (3%).

Tres (8,8%) ojos mostraron reactivación de la membrana neovascular tras la cuarta inyección y en 2 (5,9%) ojos se reactivó la membrana tras la quinta inyección.

El intervalo máximo de tratamiento medio fue de $15,1 \pm 2,4$ semanas. El intervalo máximo entre inyecciones fue de 8 semanas en 3 pacientes (8,82%), de 12 semanas en 2 pacientes (5,88%) y de 16 semanas en 29 pacientes (85,29%) (figura 23).

Intervalo máximo de extensión

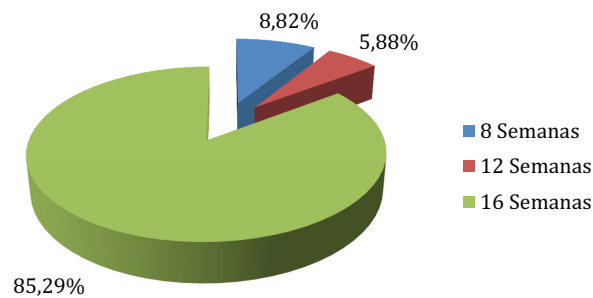


Figura 23: Intervalo máximo de extensión entre inyecciones: El 85,29% de los pacientes pudieron extender hasta 16 semanas entre inyecciones en el primer año, el 8,82% de los pacientes pudieron extender hasta 12 semanas y el 5,88% hasta 8 semanas

5.1.5 Efectos adversos

Durante el período del estudio no se registraron complicaciones oculares ni sistémicas relacionadas con la inyección.

5.2 Estudio de la normalidad de los datos

Previo al estudio de contraste de hipótesis de nuestras variables a estudio, debemos comprobar la bondad de ajuste de nuestras variables a la distribución normal. De esta manera, en función del resultado obtenido aplicaremos test paramétricos o no paramétricos.

Los métodos aplicados para comprobar la bondad de ajuste de nuestras variables a estudio a una distribución normal fueron los siguientes (tabla 8) (tabla 9):

Test de prueba:

- Prueba de Kolmogorov-Smirnov (Para tamaños muestrales >50)
- Prueba de Shapiro-Wilk (Para tamaños muestrales ≤ 50)

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
AV1 - AV0	,155	34	,038	,940	34	,060
AV4 - AV0	,220	34	,000	,895	34	,003
AV4 - AV1	,126	34	,188	,893	34	,003

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 8: Pruebas de normalidad de las variables de la diferencia de agudeza visual corregida: Entre AVcsc inicial y AVcsc a la semana 16 (AV1-AV0), entre AVcsc inicial y a la semana 52 (AV4 - AV0) y entre AVcsc semana 16 y AVcsc a la semana 16 (AV4 - AV1)

Dado que nuestro tamaño muestral es inferior a 50, tomamos como referencia de test de normalidad la prueba de Shapiro-Wilk. Como podemos observar nos dice que salvo la variable AV1-AV0 que podría considerarse como normal, $p\text{-value}=0,06$ superior a nuestra significancia estadística ($\alpha=0,05$), para el resto de variables no podemos asumir la normalidad de los datos, teniendo para éstos un $p\text{-value}=0,03 < 0,05$. Por ello asumimos la no normalidad de los datos por lo que utilizaremos test no paramétricos

Pruebas de normalidad variable EMC						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
EMC1mEMC0	,194	34	,002	,707	34	,000
EMC4mEMC0	,243	34	,000	,717	34	,000
EMC4mEMC1	,256	34	,000	,805	34	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 9: Prueba de normalidad de las variables diferencia de espesor macular central (EMC): EMC en la semana 16 y EMC inicial (EMC1-EMC0), entre EMC en la semana 52 y EMC inicial (EMC4-EMC0) y EMC en la semana 52 y el EMC en la semana 16 (EMC4-EMC1).

Como podemos observar, el test de Shapiro-Wilk nos arroja una significancia estadística $p\text{-value} < 0,001$, por lo que descartamos la hipótesis de normalidad y asumimos de nuevo la no normalidad de nuestras variables de estudio aplicando, por tanto, en nuestro estudio estadístico test no paramétricos.

5.3 Análisis estadístico

5.3.1 Agudeza visual

La media de AVcsc mejoró significativamente de $0,49 \pm 0,24$ logMAR en el momento del diagnóstico a $0,37 \pm 0,29$ logMAR en la semana 16 (tras la dosis de carga) ($p=0,014$) y se mantuvo estable hasta la semana 52 (52 vs 16 semanas $p=0,665$ y 52 semanas vs basal $p=0,008$). En la figura 24 se muestra la evolución de la AVcsc durante el primer año de tratamiento.

El test de Wilcoxon nos ofrece un valor estimado para la mediana de la población para la diferencia de AVcsc al año de tratamiento de $-0,15$ logMAR con un IC 95% $(-0,238; -0,054)$ logMAR.

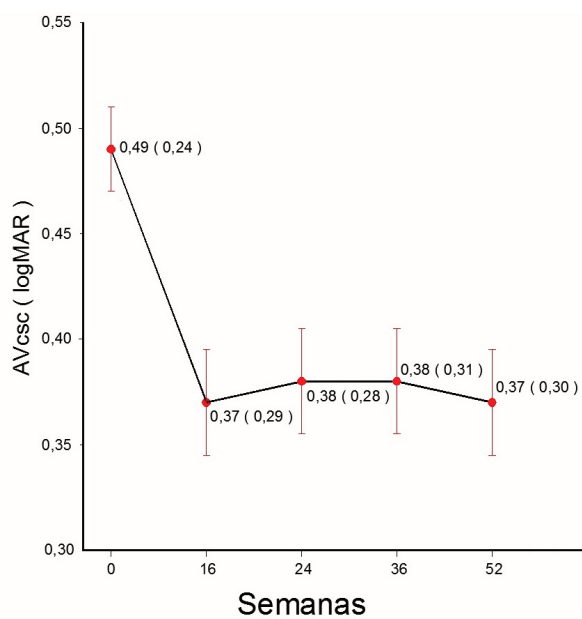


Figura 24: Evolución de la $AV_{\log\text{MAR}}$ durante 1 año de tratamiento: AVcsc (DE) vs semanas de tratamiento
 AVcsc (DE) vs semanas tratamiento.

Tras 12 meses de tratamiento (figura 25), 10 ojos (29,41%) mejoraron la AVcsc mientras que 2 (5,88%) la empeoraron ($p=0,039$). En 22 casos (64,71%) la AVcsc permaneció estable. Se define cambio en la AVcsc como la ganancia o pérdida de al menos 0,3 unidades logMAR.

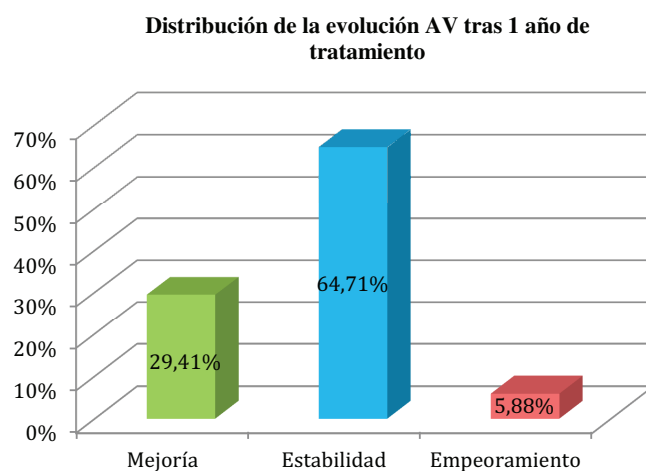


Figura 25: Distribución de la evolución de la AVcsc tras un año de tratamiento: Un 29,41% de los pacientes tuvieron una mejoría en la AVcsc, un 64,71% permanecieron estables y un 5,88% tuvieron un empeoramiento. (Se define cambio en AV como al menos una diferencia de 0,3 logMAR)

En cuanto a líneas de visión (tabla 10), 6 pacientes (17,65%) mejoraron 4 líneas , 4 pacientes (11,76%) mejoraron 3 líneas, 2 pacientes (5,88%) mejoraron 2 líneas y 7 pacientes (20,59%) mejoraron 1 línea de visión tras 12 meses de tratamiento. En 12 casos (35,29%) no se ganó ni perdió ninguna línea de visión en la semana 52 con respecto al estado basal. Un paciente (2,94%) perdió 1 línea de visión y 2 pacientes (5,88%) perdieron 2 líneas de visión tras 1 año.

Líneas de visión	Número de pacientes (%)	
+4	6	17,65%
+3	4	11,76%
+2	2	5,88%
+1	7	20,59%
0	12	35,29%
-1	1	2,94%
-2	2	5,88%

Tabla 10: Distribución de la diferencia de número de líneas de visión en la semana 52.

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$) en la ganancia de letras desde el momento del diagnóstico hasta la semana 52 de tratamiento. Se pasó de $60,29\pm 12,07$ letras ETDRS en el momento del diagnóstico a $66,47\pm 14,89$ letras en la semana 52 ($p=0,008$). La media de ganancia de letras ETDRS en la semana 52 fue de $6,18\pm 14,79$. El test de Wilcoxon nos ofrece un valor estimado para la mediana de la población de 7,53 letras con un IC 95% (2,73;11,93) letras.

El porcentaje de pacientes con una AVcsc ≥ 70 letras ($< 0,3$ logMAR, $\geq 0,5$ decimal) se incrementó de un 26,50% en el momento del diagnóstico a un 50% tras 1 año de tratamiento ($p=0,021$) (Test de Mc Nemar)

5.3.2 Espesor macular central

La media de EMC disminuyó significativamente de 390 ± 140 μm en el momento del diagnóstico a 273 ± 74 μm en la semana 16 ($p<0,001$). Aunque el EMC se incrementó discretamente en las semanas posteriores hasta 291 ± 74 en la semana 52, la diferencia entre la semana 16 y la semana 52 no fue estadísticamente significativa ($p=0,400$). El EMC disminuyó 99 μm de la semana 0 a la semana 52 ($p<0,001$). Tras 1 año de tratamiento (figura 26), el EMC disminuyó en 31 pacientes (91%) mientras que se incrementó en 3 (9%) ($p<0,001$).

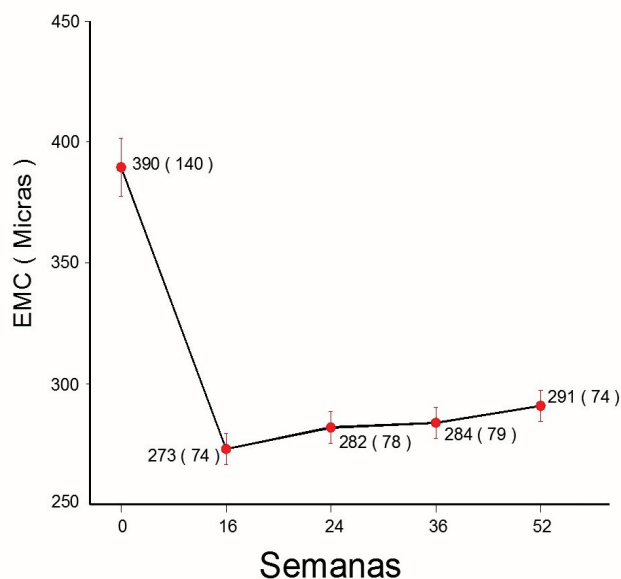


Figura 26: Evolución del EMC durante 1 año de tratamiento:
EMC (DE) vs semanas tratamiento.

El cambio en el EMC entre el diagnóstico y al año de tratamiento fue estadísticamente significativo $p < 0,001$. Tras 12 meses de tratamiento (figura 27), 31 ojos (91,18%) disminuyeron el EMC, mientras que 3 ojos (8,82%) aumentaron el EMC. El valor promedio del cambio en el EMC entre el diagnóstico y el año de tratamiento fue de $-98,79 \pm 140$ micras, el test de Wilcoxon nos ofrece un valor estimado para la mediana de la población de $-75,50$ micras con un IC95% $(-101,50; -51,50)$ micras.

Distribución de la evolución tras 1 año de tratamiento

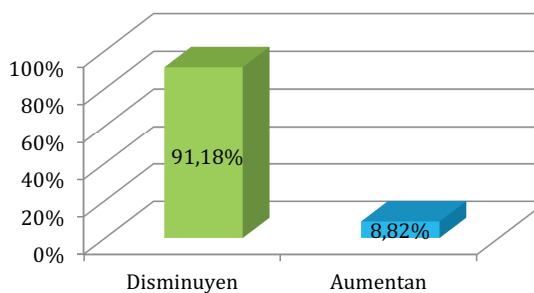


Figura 27: Distribución de la evolución del EMC tras un año de tratamiento. Un 91,18% de los pacientes disminuyeron el EMC al año de tratamiento, mientras que

5.4. Análisis del cambio de la AVcsc en cada fase de tratamiento

Nos proponemos analizar gráficamente el cambio en la AVcsc en cada una de las visitas a lo largo de las 52 semanas de tratamiento. En las siguientes 4 figuras (figuras 28-31) observamos el gráfico entre AV1 vs AV0, AV2 vs AV1, AV3 vs AV2 y finalmente entre AV4 vs AV3. Recordamos que AV0 corresponde a la AV en semana 0, AV1 corresponde a la AV en semana 16 (tras las 3 dosis de carga), AV2 a la AV en la semana 24 (tras la cuarta inyección), AV3 a la AV en la semana 36 (tras la quinta inyección) y AV4 a la AV en la semana 52 (tras la sexta inyección), en el mejor de los casos.

Con objeto de visualizar mejor las diferencias entre cada par de observaciones, se ha utilizado la misma escala en cada uno de los ejes, de tal forma que podemos observar una línea continua a 45° en color negro que representa los puntos equivalentes al no cambio en la AVcsc y que hemos llamado “recta de estabilidad”. Los puntos por debajo de esta línea representarían a aquellos pacientes que han visto mejorada su AVcsc, mientras los que se encuentren por encima de ésta línea representan a aquellos pacientes que han visto empeorada su AVcsc, los que se encuentren en la misma línea corresponderían a aquellos que han permanecido estables.

Se ha realizado un análisis de regresión lineal entre ambas variables, el resultado correspondiente a la recta que mejor se ajusta a los datos se ha dibujado en color rojo, los datos del resultado de éste análisis de regresión lineal figuran en un recuadro donde se especifica:

S: Error típico de la estimación.
R² cuad:
R² cuad(ajustado):
p-valor:
Ecuación de la recta de mejor ajuste

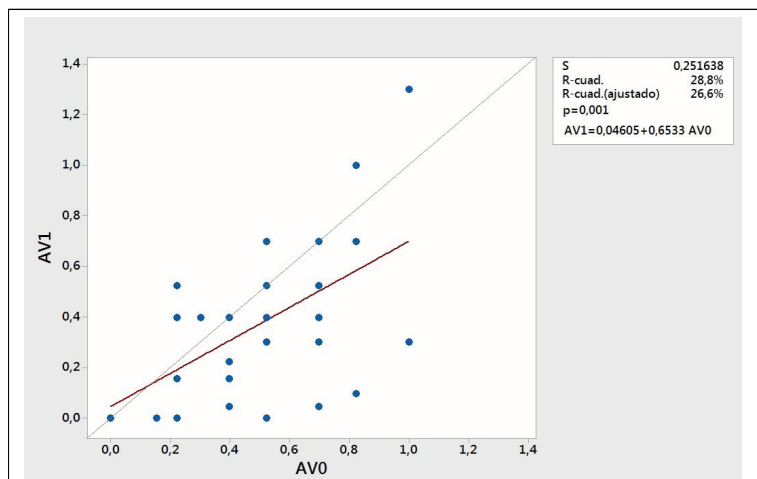


Figura 28: Gráfico regresión lineal AV1 vs AV0 (en logMAR): En el gráfico tenemos la recta de regresión lineal (rojo) y “recta de estabilidad” (negro), en ésta última los puntos que se encuentran por debajo se corresponden con pacientes que han mejorado su AV, los que están por encima han empeorado y los que se encuentran en la misma línea se mantienen estables.

Obtenemos una recta de regresión lineal con p-valor=0,001 pudiendo por tanto asumir una relación lineal entre las variables. El 26,60 % de la variación en la AV1 puede ser explicado por la AV0. El error típico de la estimación S=0,25.

El test de Wilcoxon nos confirma que hay diferencia estadísticamente significativas entre AV1 y AV0, p=0,014, estimando para la mediana de la población un valor para AV1-AV0 de -0,11 logMAR.

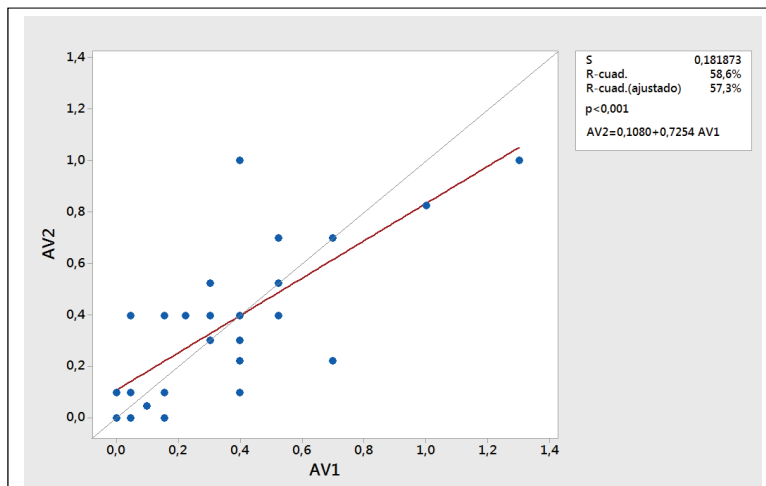


Figura 29: Gráfico regresión lineal AV2 vs AV1 (en logMAR): Obtenemos una recta de regresión lineal con p-valor <0,001 pudiendo por tanto asumir una relación lineal entre las variables. El 57,30 % de la variación en la AV2 puede ser explicado por la AV1. El error típico de la estimación S=0,18.

Observamos una mejoría en la correlación entre las variables al modelo lineal (de un 26,60 % a un 57,30 %) y una menor dispersión de los puntos respecto a la línea de regresión (de un S=0,25 a S=0,18). La recta de regresión lineal es más próxima a la “recta de estabilidad”

El test de Wilcoxon nos confirma, p=0,861 que no hay diferencia estadísticamente significativa en los valores de AV2 y AV1.

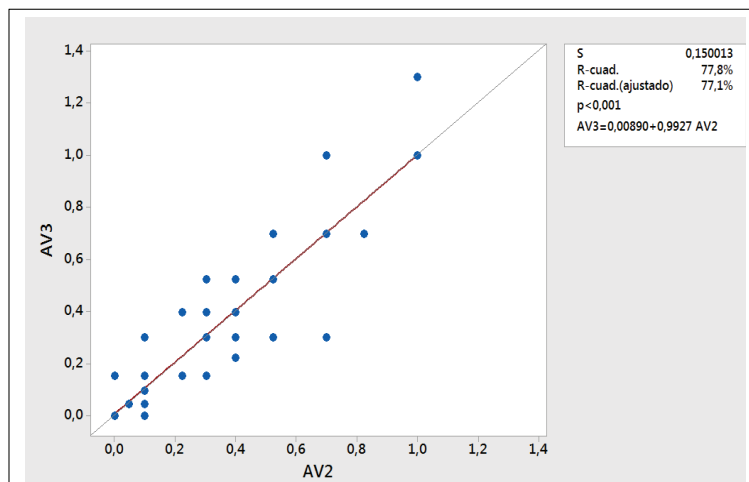


Figura 30: Gráfico regresión lineal AV3 vs AV2 (en logMAR): Obtenemos una recta de regresión lineal con p-valor<0,001 pudiendo por tanto asumir una relación lineal entre las variables. El 77,10 % de la variación en la AV3 puede ser explicado por la AV2. El error típico de la estimación S=0,15.

Observamos de nuevo una mejoría en la correlación entre las variables al modelo lineal (de un 26,60 % inicial a un 77,10 %) y una menor dispersión de los puntos respecto a la línea de regresión (de un S=0,25 a S=0,15). Además observamos una coincidencia casi exacta entre la recta de regresión y la “recta de estabilidad” por lo que deducimos que en términos generales la AV a permanecido estable.

El test de Wilcoxon nos confirma, $p=0,677$ que no hay diferencia estadísticamente significativa en los valores de AV3 y AV2.

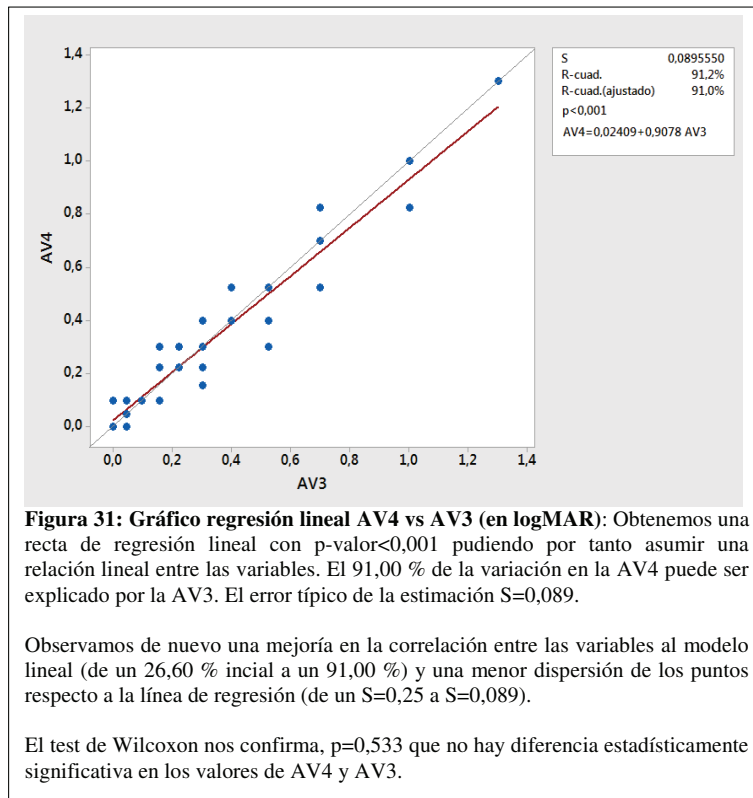


Figura 31: Gráfico regresión lineal AV4 vs AV3 (en logMAR): Obtenemos una recta de regresión lineal con p-valor<0,001 pudiendo por tanto asumir una relación lineal entre las variables. El 91,00 % de la variación en la AV4 puede ser explicado por la AV3. El error típico de la estimación S=0,089.

Observamos de nuevo una mejora en la correlación entre las variables al modelo lineal (de un 26,60 % inicial a un 91,00 %) y una menor dispersión de los puntos respecto a la línea de regresión (de un S=0,25 a S=0,089).

El test de Wilcoxon nos confirma, p=0,533 que no hay diferencia estadísticamente significativa en los valores de AV4 y AV3.

En términos generales vemos como en la dosis de carga (AV1 vs AV0) es donde ha habido diferencia estadísticamente significativa en la AV y en las siguientes fases del tratamiento la recta de mejor ajuste se va acercando cada vez más a la “recta de estabilidad”, deduciéndose que el efecto del tratamiento en cada una de las fases va evolucionando hacia la estabilidad en el AVsc,. Esta misma conclusión puede deducirse de la propia inspección de los datos, los cuales empiezan estando dispersos alrededor de la “recta de estabilidad” y van acercándose en cada fase a ésta línea de “estabilidad”, podemos deducir esta misma conclusión observando la evolución de los valores de R-cuad y del error típico de la estimación S, el primero nos da una estimación del porcentaje de bondad del ajuste de la recta de regresión lineal, cada vez es mayor, mientras que el valor de S nos estima el grado de “dispersión” de los datos respecto a la línea de regresión, este valor es cada vez menor cuando menor es la “dispersión” de los datos respecto la recta de regresión.

Finalmente, en la figura 32 podemos observar un gráfico de regresión lineal de la AV logMAR al año de tratamiento (AV4) respecto a la AV al diagnóstico (AV0).

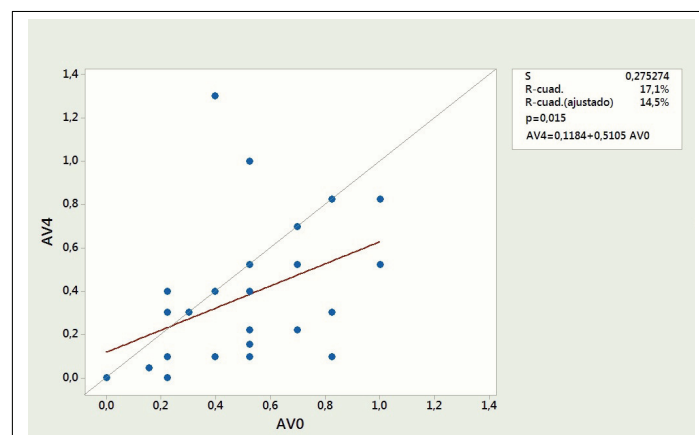


Figura 32: Gráfico regresión lineal AV4 vs AV0 (en logMAR): Obtenemos una recta de regresión lineal con p-valor=0,015 pudiendo por tanto asumir una relación o tendencia lineal entre las variables. El 14,50 % de la variación en la AV4 puede ser explicado por la AV0. El error típico de la estimación S=0,275.

El test de Wilcoxon nos confirma que hay diferencias estadísticamente significativas entre AV4 y AV0, p=0,014, estimando para la mediana de la población un valor para AV4-AV0 de -0,15 logMAR.

5.5. Modelo multilíneal predictor de la AVcsc final

Nos planteamos en qué medida podemos establecer un modelo que pueda predecir el valor final de la AV al año de tratamiento (AV4), para ello tomamos como posibles variables predictoras:

X1= EDAD

X2= EMC4-EMC0, cambio en el EMC desde su valor previo al tratamiento hasta el año de tratamiento.

X3= EMC0, espesor macular en el diagnóstico, previo al tratamiento.

X4= AV0, AVcsc en el diagnóstico, previo al tratamiento.

El método para la obtención del modelo de regresión lineal será “por pasos”, es decir se irán añadiendo una a una las posibles variables predictoras en función de su mayor correlación con AV4, conforme vayan aportando más proporción de variabilidad explicada, se añadirán o no al modelo de regresión lineal. Como destacable de este método “por pasos”, indicar que hay una continua reevaluación de los predictores incluidos en el modelo, de forma que si alguna variable queda explicada por las restantes (en el sentido de que carece de contribución específica propia) queda eliminada del modelo.

Los resultados del modelo multineal son :

Resumen del modelo^b

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticas de cambios					
					Cambio de cuadrado de R	Cambio en F	df1	df2	Sig. Cambio en F	Durbin-Watson
1	,414 ^a	,171	,145	,2752738	,171	6,616	1	32	,015	2,331

a. Predictores: (Constante), AV0

b. Variable dependiente: AV4

ANOVA^a

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	,501	1	,501	6,616	,015 ^b
	Residuo	2,425	32	,076		
	Total	2,926	33			

a. Variable dependiente: AV4

b. Predictores: (Constante), AV0

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.	95,0% intervalo de confianza para B		Correlaciones			Estadísticas de colinealidad		
		B	Error estándar	Beta				Límite inferior	Límite superior	Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF	
1	(Constante)	,118	,109			1,088	,285	-,103	,340						
	AV0	,511	,198	,414		2,572	,015	,106	,915	,414	,414	,414	1,000	1,000	

a. Variable dependiente: AV4

Variables excluidas^a

Modelo		En beta	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad		
						Tolerancia	VIF	Tolerancia mínima
1	EDAD	,267 ^b	1,702	,099	,292	,996	1,004	,996
	EMC0	,092 ^b	,544	,590	,097	,918	1,089	,918
	EMC4mEMC0	,154 ^b	,893	,379	,158	,871	1,148	,871

a. Variable dependiente: AV4

b. Predictores en el modelo: (Constante), AV0

Conforme a la tabla anterior únicamente la variable AV0 tiene una aportación significativa en el modelo de regresión, el modelo explica un 17,10% de la variabilidad de AV4, que una vez corregido por el efecto de la muestra y de las variables independientes resulta ser del 14,50%. Por otro lado, el error típico de la estimación (raíz cuadrada de la varianza no explicada) resulta ser de 0,275.

El coeficiente de correlación lineal R es positivo y de valor 0,414.

La prueba de análisis de la varianza, nos permite verificar si la varianza explicada por la regresión es significativamente distinta (y superior) a la varianza no explicada.

De la tabla ANOVA, la columna F (es el estadístico de Fisher-Snedecor) nos sirve para contrastar la hipótesis nula de que el coeficiente de correlación múltiple R es 0 en la población. En consecuencia, permite decidir si existe relación lineal significativa entre la variable dependiente y el conjunto de variables independientes tomadas juntas. El valor de un nivel crítico (significancia estadística= Sig < 0,05) indica que existe relación lineal significativa, pudiendo afirmar que la ecuación de regresión ofrece un buen ajuste.

El valor del estadístico F y la significancia estadística (Sig) $p=0,015$ nos permite rechazar la hipótesis nula de que la variabilidad observada en la variables respuesta sea explicada por el azar, por lo que admitimos que hay algún tipo de asociación entre la variable dependiente y las independientes, en este caso únicamente una sola variable de las propuestas, AV0, suponiendo por tanto un efecto real de dicha variable sobre la AVcsc al año de tratamiento.

Por otro lado, atendiendo a la tabla de “coeficientes” el modelo de regresión será:

$$AV4 = 0,118 + 0,511 X1$$

Siendo:

AV4: Agudeza visual logMAR al año de tratamiento

X1: AV0, agudeza visual basal.

El modelo nos ofrece también un IC95% para el coeficiente B asociado a la AV0, (por ser un modelo con una sola variable predictora, éste coeficiente se corresponde con la pendiente de la recta de regresión). IC95% (0,106; 0,915), como vemos esta pendiente es positiva, lo que traduce en que a mayor AV0 (por tanto menor AVcsc basal) se corresponde con una mayor AV4 (menor AVcsc al año de tratamiento).

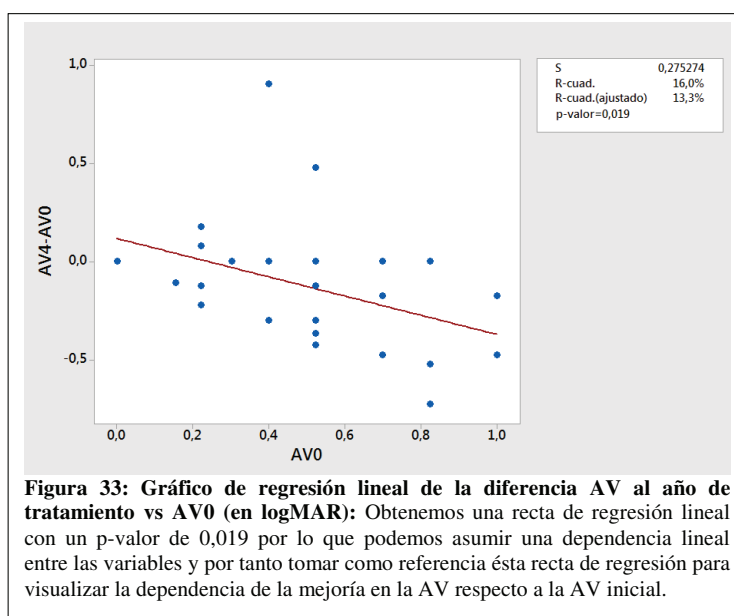
Los coeficientes Beta, al estar basados en valores tipificados, son independientes de las unidades y escala de las variables originales, por lo que estos coeficientes Beta nos permiten comparar la importancia relativa de cada una de las variables independientes en la ecuación de regresión, de tal forma que la variable que tenga un mayor coeficiente Beta (en valor absoluto) tendrá un mayor peso o importancia en la ecuación de regresión.

Aunque en nuestro modelo únicamente hay una variable predictora y por lo tanto no es necesario la comparación entre variables, la ecuación de regresión con variables tipificadas sería:

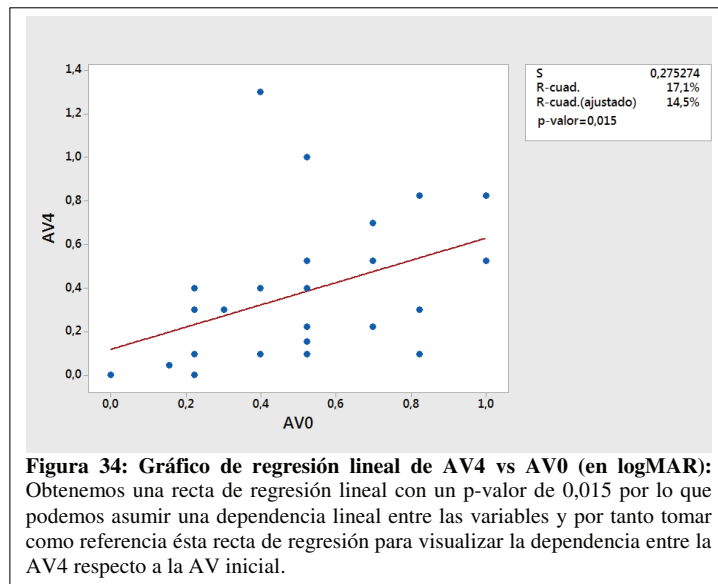
$$AV4 = 0,414 Z1, \text{ siendo } Z1: AV0 \text{ en valores tipificados.}$$

5.6. Análisis de la AV inicial como posible factor predictor de la AV final

Nos proponemos analizar la importancia de la AV inicial como posible factor predictor de la AV final, para ello vamos a analizar la dependencia entre la mejoría en la agudeza visual al año de tratamiento con respecto a los valores de agudeza visual inicial previa al tratamiento para identificar si se obtienen mejores resultados de AV final en aquellos pacientes tratados con una AV inicial mejor o peor.



Tomando como referencia la figura 33 y su recta de regresión lineal, pendiente de la recta negativa, vemos que la mejoría (diferencia entre AV4 y AV0) respecto a la AV0 nos indica que los pacientes con mayor AV0, y por tanto peor agudeza visual de origen, obtienen una mayor mejoría en la agudeza visual al año de tratamiento, esto lo único que significa es que la mejoría porcentual es mayor en los pacientes con peor agudeza visual. Por otro lado, en la figura 34 vemos la dependencia entre la agudeza visual final, es decir al año de tratamiento, y la agudeza visual previa al tratamiento. Tomando como referencia la recta de regresión lineal vemos que ésta tiene una pendiente positiva y por tanto aunque los pacientes con mayor mejoría porcentual son los de peor AV inicial (figura 33), los mejores valores de agudeza visual final corresponden a los pacientes con mejor agudeza visual de origen (figura 34).



Vamos a estratificar los pacientes en 2 grupos, dependiendo de si la AV basal es $\leq 0,3$ logMAR ($\geq 0,5$ decimal, ≥ 70 letras) o es $> 0,3$ logMAR ($< 0,5$ decimal, < 70 letras) y vamos a plantearnos 2 cuestiones:

- * Si existen diferencias en el resultado de la AV final (al año de tratamiento) entre los 2 grupos: Para ello realizamos el test de Wilcoxon que nos da una $p=0,049$, lo cual nos indica que hay diferencias estadísticamente significativas en estos dos grupos.
- * Estimación de la AV final en cada grupo:
 - En el grupo de AV logMAR $\leq 0,3$, al realizar el test de Wilcoxon, la mediana de la AV logMAR final es 0,15 con un IC95% [0; 0,3].
 - En el grupo de AV logMAR $> 0,3$, al realizar el test de Wilcoxon, la mediana de la AV final logMAR es de 0,4 con un IC95% [0,3; 0,55].

En el grupo con mejor AV de inicio consiguió una mejor AV final.

5.7. Análisis del cambio del EMC en cada fase de tratamiento

Al igual que hemos hecho para la AV, nos proponemos analizar gráficamente el cambio en el EMC en cada una de las visitas a lo largo de las 52 semanas de tratamiento. En las siguientes 4 figuras (figuras 35-38) observamos el gráfico entre EMC1 vs EMC0, EMC2 vs EMC1, EMC3 vs EMC2 y finalmente entre EMC4 vs EMC3. Recordamos que EMC0 corresponde al EMC en semana 0, EMC1 corresponde al EMC en semana 16 (tras las 3 dosis de carga), EMC2 al EMC en la semana 24 (tras la cuarta inyección), EMC3 al EMC en la semana 36 (tras la quinta inyección) y EMC4 al EMC en la semana 52 (tras la sexta inyección), en el mejor de los casos.

Con objeto de visualizar mejor las diferencias entre cada par de observaciones, se ha utilizado la misma escala en cada uno de los ejes, de tal forma que podemos observar una línea continua a 45° en color negro que representa los puntos equivalentes al no cambio en el EMC y que hemos llamado “recta de estabilidad”. Los puntos por debajo de esta línea representarían a aquellos pacientes que han visto disminuido su EMC, mientras los que se encuentren por encima de ésta línea representan a aquellos pacientes que han visto aumentado su EMC, los que se encuentren en la misma línea corresponderían a aquellos que han permanecido estables.

Se ha realizado un análisis de regresión lineal entre ambas variables, el resultado correspondiente a la recta que mejor se ajusta a los datos se ha dibujado en color rojo, los datos del resultado de éste análisis de regresión lineal figuran en un recuadro donde se especifica:

S: Error típico de la estimación.
R cuadrado:
R cuadrado (ajustado):
p-valor:
Ecuación de la recta de mejor ajuste.

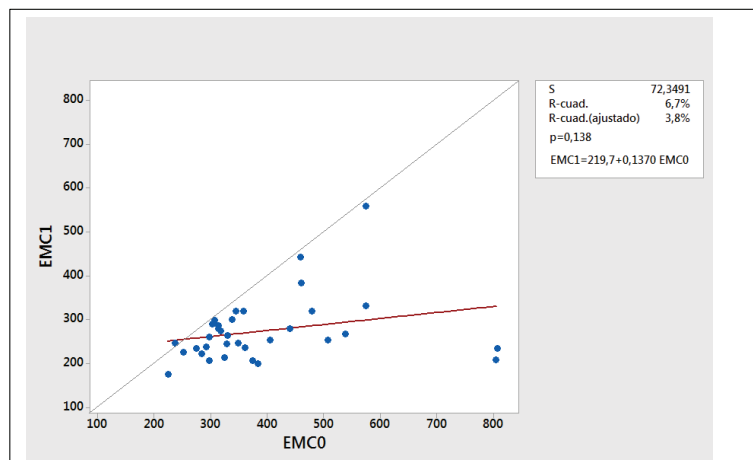
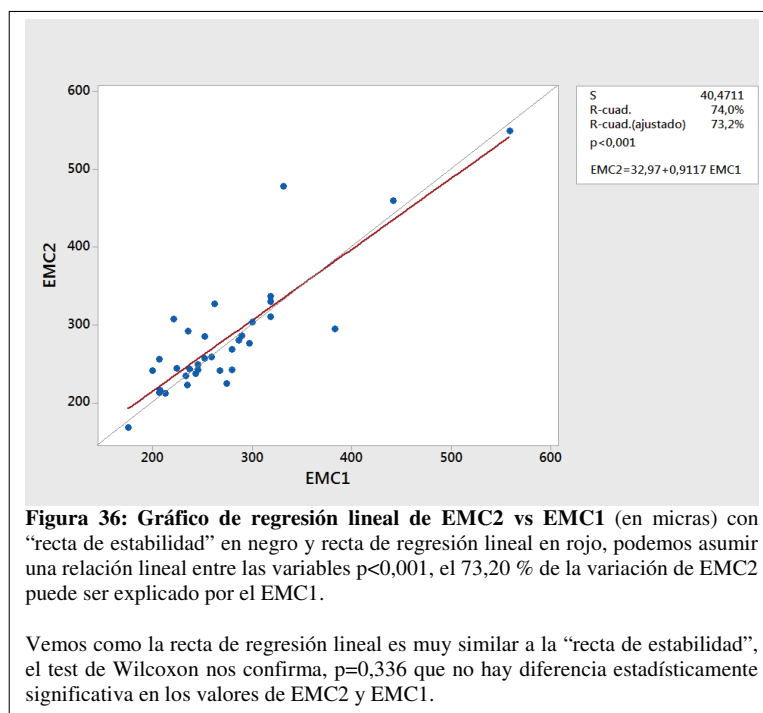


Figura 35: Gráfico de regresión lineal de EM1 vs EMC0 (en micras): con “recta de estabilidad” en color negro y recta de regresión lineal en color rojo. No se obtiene una relación lineal estadísticamente significativa entre las variables $p=0,138$. Observamos como todos los pacientes han visto disminuido su EMC, puntos por debajo de la recta de estabilidad.

El test de Wilcoxon nos confirma que hay diferencias estadísticamente significativas entre EMC1 y EMC0 con $p<0,001$ y nos da una estimación para la mediana de la población de -89,50 con un IC95% (-132,50; -55)



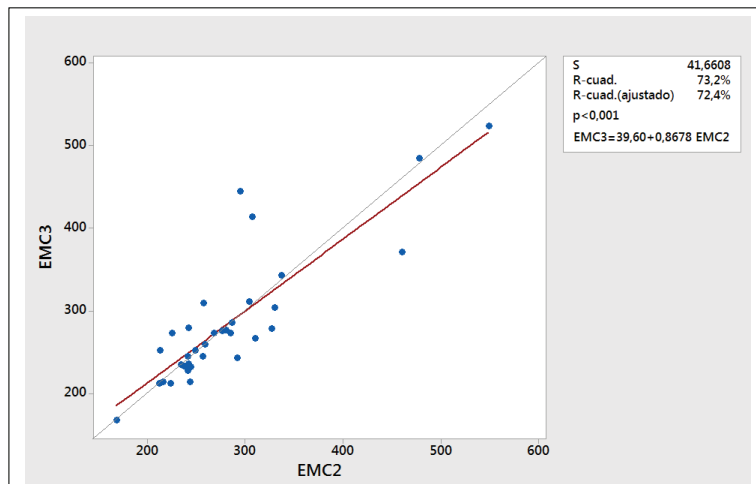


Figura 37: Gráfico de regresión lineal EMC3 vs EMC2 (en micras): con “recta de estabilidad” en negro y recta de regresión lineal en rojo, podemos asumir una relación lineal entre las variables $p < 0,001$, el 72,40 % de la variación de EMC3 puede ser explicado por el EMC2.

Al igual que en el grafico anterior la recta de regresión es muy similar a la “recta de estabilidad”, el test de Wilcoxon nos confirma que no hay diferencia estadísticamente significativas entre EMC3 y EMC2, $p = 0,604$.

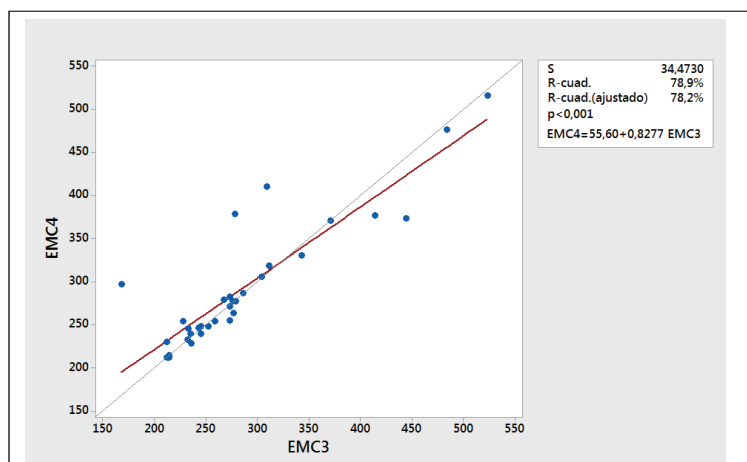
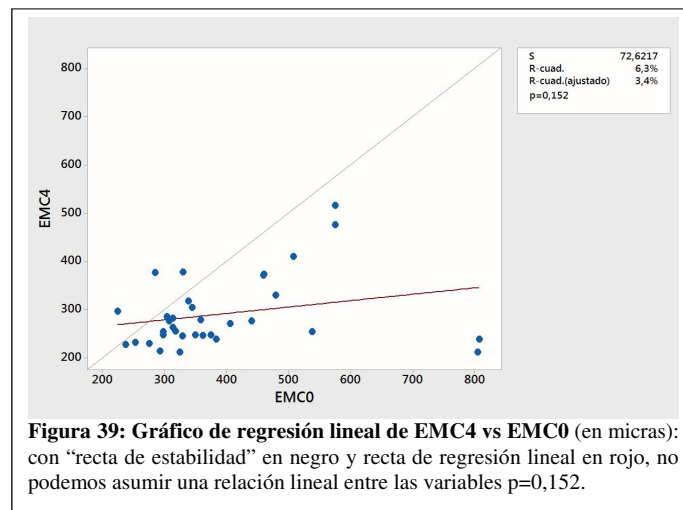


Figura 38: Gráfico de regresión lineal de EMC4 vs EMC3 (en micras): con “recta de estabilidad” en negro y recta de regresión lineal en rojo, podemos asumir una relación lineal entre las variables $p < 0,001$, el 78,20 % de la variación de EMC4 puede ser explicado por el EMC3.

Al igual que en el gráfico anterior la recta de regresión es muy similar a la “recta de estabilidad”, el test de Wilcoxon nos confirma que no hay diferencia estadísticamente significativas entre EMC4 y EMC3, $p = 0,914$.

En términos generales, vemos como tras la dosis de carga (EMC1 vs EMC0) se ha producido una diferencia estadísticamente significativa en el EMC y en las siguientes fases del tratamiento, la recta de mejor ajuste se va acercando cada vez más a la “recta de estabilidad”, deduciéndose que el efecto del tratamiento en cada una de las fases va evolucionando hacia la estabilidad en el EMC. Esta misma conclusión puede deducirse de la propia inspección de los datos, los cuales empiezan estando dispersos alrededor de la “recta de estabilidad” y van acercándose en cada fase a esta línea de “estabilidad”, podemos deducir esta misma conclusión observando la evolución de los valores de R-cuad y del error típico de la estimación S, el primero nos da una estimación del porcentaje de bondad del ajuste de la recta de regresión lineal, cada vez es mayor, mientras que el valor de S nos estima el grado de “dispersión” de los datos respecto a la línea de regresión, este valor es cada vez menor cuando menor es la “dispersión” de los datos respecto la recta de regresión.

Finalmente tenemos la figura 39, gráfico de las variables EMC al año de tratamiento (EMC4) respecto al previo al diagnóstico (EMC0).



5.8 Análisis del cambio de la AV frente al cambio del EMC tras 1 año de tratamiento

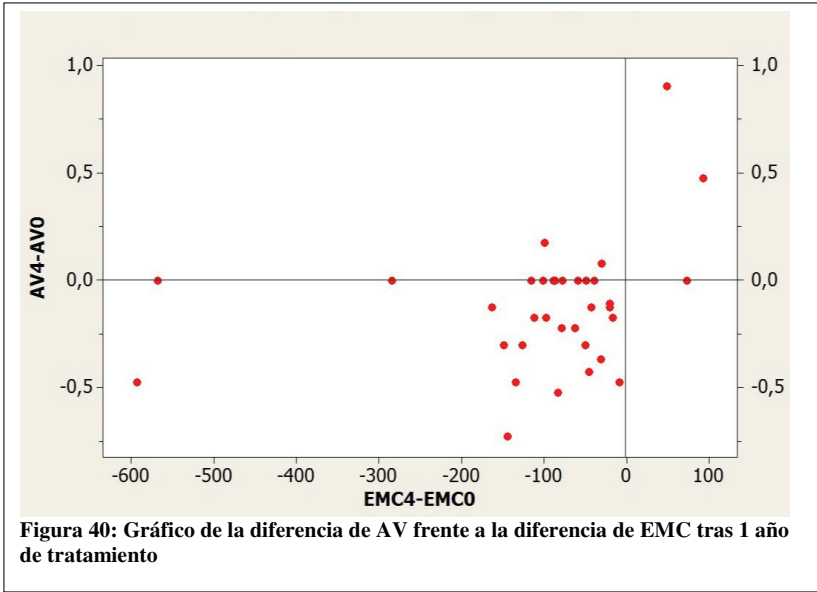
Analizamos gráficamente en nuestra muestra: el resultado de la agudeza visual frente al espesor macular central tras un año de tratamiento. Como ya sabemos del análisis estadístico previo, al final del tratamiento ha habido una mejora significativa en la agudeza visual y una disminución significativa en el espesor macular central, la figura 40 nos muestra visualmente el resultado en nuestra muestra.

Podemos observar que la disminución en el espesor macular central en términos generales ha estado entre 0 y -200 micras (en el estudio estadístico estimábamos un valor promedio de -98 micras). Veintiocho de los 34 pacientes (82,35%) han estado en este rango de disminución del EMC. De estos 28: 6 pacientes (21,43%) han visto mejorada su AV (tomando como mejoría una disminución en la AV logMAR en al menos 0,3 logMAR), mientras que 20 (71,43%) han quedado estables, únicamente en 2 pacientes (7,14%) han visto empeorada su AV al año de tratamiento.

El test de Wilcoxon para este grupo de pacientes con una disminución del EMC entre 0 y 200 micras nos ofrece una estimación para la mediana de la población del valor de (AV4-AV0) de -0,16 logMAR con un intervalo de confianza IC95% (-0,26; -0,09).

La ganancia de letras en este grupo fue en promedio de $9,05 \pm 10,54$ letras, el test de Wilcoxon nos ofrece un valor estimado para la mediana de ganancia de letras para la población de 8 letras con un IC95% (4,5; 13)

Por otro lado, en términos generales, aquellos pacientes que han visto aumentado su EMC al año de tratamiento han obtenido un empeoramiento en su AV. 3 pacientes de 34 (8,82%) han visto incrementado su EMC, de los que 2 pacientes (66,67%) han empeorado su AV al año de tratamiento y 1 paciente (33,33%) ha permanecido estable.



6. DISCUSIÓN

6.1 Tratamiento de la DMAE neovascular: *Evolución del régimen de TAE*

La DMAE es la primera causa de ceguera legal en mayores de 65 años en países industrializados. A su vez, en estas regiones existe un mayor envejecimiento de la población. Todo ello hace que sea una patología muy prevalente ⁽¹⁰⁾.

El tratamiento actual, de primera línea, para la DMAE neovascular son las inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos. Ranibizumab fue el primer anti-VEGF aprobado para el tratamiento de estos pacientes con ganancia de AV. Desde 2014 en España, disponemos también de aflibercept. Dada la alta prevalencia de la DMAE neovascular y las devastadoras consecuencias si sigue su curso natural, se busca la pauta ideal de tratamiento, en la que se consiga una buena agudeza visual con el menor número de inyecciones y visitas posible. En la actualidad, la pauta de tratamiento más extendida para el manejo de la DMAE neovascular es la de TAE. Es un régimen proactivo, que fue utilizado por primera vez con ranibizumab, extendiendo 2 semanas en cada intervalo de tratamiento durante el primer año tras la dosis de carga, cuando no había signos de exudación, hasta un máximo de 12 semanas ⁽⁴¹⁾. Tanto los ensayos clínicos como los estudios en vida real que utilizaban este régimen de tratamiento con ranibizumab mostraban unos resultados anatómicos y funcionales similares a la pauta fija, con menos inyecciones y menos visitas ⁽³⁵⁻⁴²⁾. Lo cual suponía una disminución de la carga asistencial, de los costes y de los riesgos.

La disponibilidad de aflibercept es más reciente, aun así diferentes estudios ya han demostrado también la eficacia del uso de aflibercept en régimen de TAE en pacientes con DMAE neovascular ⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾, con incremento de 2 semanas en cada intervalo de tratamiento (mismo incremento que con ranibizumab) tras la dosis de carga durante el primer año, hasta un máximo de 12-16 semanas, sino existía evidencia de actividad.

El reciente estudio ALTAIR ^(45,46), ensayo clínico fase IV, randomizado, realizado en distintos centros de Japón, ha comparado 2 pautas de tratamiento en régimen TAE: un grupo con incremento del intervalo de 2 semanas en cada extensión y otro grupo con incremento del intervalo de 4 semanas en cada extensión, durante el primer año, hasta una extensión máxima de 16 semanas. Obteniendo resultados visuales similares en ambos grupos. Lo cual ha permitido la incorporación de estas dos posibilidades de TAE en la ficha técnica de aflibercept para la DMAE neovascular ⁽⁴⁸⁾.

El presente estudio es el primero en práctica clínica diaria, según nuestro conocimiento, en el que se utiliza la nueva pauta TAE, de incremento de 4 semanas la extensión del intervalo, hasta un máximo de 16 semanas, para aflibercept en DMAE neovascular, durante el primer año. En nuestro estudio, en un 94% de los casos no hubo pérdida de AV con este régimen de tratamiento: el 29% de los ojos mejoró y el 65% mantuvo la AV (ganancia o pérdida definida como 0,3 unidades logMAR, respectivamente; equivalente a 0,5 unidades decimales). El porcentaje de ojos con buena visión (≥ 70 letras ETDRS, $\geq 0,5$ decimal) se incrementó del 26,5% al 50% tras 1 año de tratamiento. También se observó una mejoría anatómica. La media de inyecciones de aflibercept en 1 año fue de $6,1 \pm 0,4$, recibiendo la mayoría de pacientes (88,2%) 6 inyecciones.

6.2 Discusión con otros estudios de la literatura científica que utilizan aflibercept en DMAE neovascular

A la hora de comparar el presente estudio, realizado en práctica clínica habitual, con diferentes estudios en los que se utiliza aflibercept para el tratamiento de la DMAE neovascular tanto en pauta fija como en pauta de TAE, debemos tener en cuenta si estos últimos son ensayos clínicos o estudios en vida real y lo que supone cada uno de estos tipos de estudio. Los ensayos clínicos son el *gold-standard* para evaluar la seguridad y eficacia de los fármacos, en los que los criterios de inclusión y exclusión son estrictos y el entorno es controlado. Se utiliza la aleatorización para reducir el sesgo y los factores de confusión. Los estudios en vida real, miden la efectividad en la práctica clínica habitual con consultas llenas, con elevada presión asistencial, con pacientes habituales no seleccionados ⁽⁵⁷⁾.

6.2.1 Discusión de resultados visuales y número de inyecciones:

6.2.1.1 Ensayos clínicos pivotaes de aflibercept: VIEW 1 Y VIEW 2 (pauta fija)

Los ensayos clínicos VIEW 1 y VIEW 2 fueron los estudios pivotaes que permitieron la aprobación del uso de aflibercept intravítreo para el tratamiento de la DMAE neovascular. En estos estudios se demostró la no inferioridad de aflibercept en pauta fija bimestral frente a ranibizumab mensual, único anti-VEGF aprobado en ficha técnica hasta ese momento para pacientes con DMAE exudativa. Por ello, estos dos estudios son una buena referencia en cuanto a ganancia de agudeza visual cuando se utiliza aflibercept para el manejo de la patología a estudio. La mediana de ganancia de visión en número de letras ETDRS tras un año de tratamiento en nuestro estudio fue de 7,5 y una media de 6,1 letras, similar a los datos publicados en los estudios VIEW 1 y 2 tras 52 semanas de tratamiento utilizando una dosis fija bimestral de aflibercept de 2 mg (media de 7,9±15,0 y 8,9±14,4, letras respectivamente) ⁽⁴³⁾.

En estos dos ensayos clínicos, según el protocolo de tratamiento de pauta fija bimestral tras la dosis de carga (una inyección al mes durante 3 meses), tenían planificadas 8 inyecciones, y en ambos estudios recibieron una media de 7,5 inyecciones. A diferencia de nuestro estudio, en el que nuestros pacientes recibieron una media de 6,1 inyecciones.

El hecho de conseguir una agudeza visual similar con menos inyecciones supone una disminución de la gran carga asistencial que requiere el manejo de los pacientes que presentan DMAE neovascular, cada vez más prevalente en nuestro medio, también supone una disminución de los costes directos e indirectos del tratamiento (medicación, personal, material fungible, traslados, permisos laborales de acompañantes), también una disminución de los riesgos tanto de la inyección como de la medicación y, por supuesto, una mayor comodidad para el paciente.

6.2.1.2 Estudios en práctica clínica real: Pauta TAE con aflibercept

Estos buenos resultados visuales obtenidos en nuestro estudio, también son similares a los conseguidos con aflibercept en pauta de TAE en vida real en distintas publicaciones ⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾. Sin embargo, en estos estudios de vida real, el número medio de inyecciones no fue en ningún caso inferior a 7,8. Las diferencias con otros estudios hacen difíciles las comparaciones, aunque principalmente se deben al régimen TAE utilizado y a las

características de la población incluidas.

a) Diferencias en el protocolo TAE:

La principal diferencia con los estudios anteriormente referenciados es el protocolo TAE utilizado en práctica clínica habitual. Mientras en estos estudios, la pauta TAE fue similar a la descrita para ranibizumab (con extensión del intervalo de tratamiento de 2 semanas cuando se cumplían los criterios de extensión), en el nuestro se conseguían resultados similares utilizando extensiones de 4 semanas. La pauta TAE de nuestro estudio establecía una reducción del intervalo de tratamiento a 8 semanas cuando no se cumplían los criterios de extensión, a diferencia de estos estudios en los que se realizaba una reducción de 2 semanas el intervalo de tratamiento^(51,52,54-56). En nuestro estudio se documentaron reactivaciones en 5 ojos (14,7%) durante el año de tratamiento en este régimen TAE. A pesar del impacto que nuestra estrategia de reducción del intervalo de tratamiento pudiera tener en el número total de inyecciones, el hecho de que las reactivaciones tuvieran lugar tras comenzar las extensiones (3 ojos tras la primera inyección después de las 3 dosis de carga mensuales y dos ojos tras la segunda inyección después de la dosis de carga) es probable que redujera dicho impacto.

Uno de los estudios realizados en práctica clínica diaria, en DMAE neovascular con aflibercept, siguió una pauta de TAE con la misma reducción del intervalo que en el nuestro, en caso de que no se cumplieran los criterios de extensión. En el citado estudio de Castro-Navarro et al documentaron una media de $7,9 \pm 1,2$ durante el primer año⁽⁵⁰⁾.

En la mayoría de estos estudios de práctica clínica habitual tan sólo permitían extensiones del intervalo de un máximo de 12 semanas^(50,51,53-56), a excepción del estudio de Decroos et al⁽⁵²⁾, en el que el máximo intervalo también era de 16 semanas.

En nuestro estudio, la media del máximo intervalo entre inyecciones intravítreas fue de $15,1 \pm 2,4$ semanas, en el que el 85,3% de los pacientes consiguió un intervalo de 16 semanas al año de tratamiento. Comparando estos resultados con otras publicaciones, DeCroos et al⁽⁵²⁾ reportaron que el 35% de los ojos consiguieron un intervalo de ≥ 12 semanas, en el estudio de Yamamoto et al⁽⁵⁵⁾ el 17,9% de los ojos obtuvieron un intervalo de 12 semanas y en el de Barthelmes et al⁽⁵³⁾ el 25% de los ojos consiguió un intervalo de ≥ 9 semanas durante el primer año.

b) Diferencias en las características de los pacientes incluidos:

Con respecto a las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio, y a diferencia de otros ^(52,55), los ojos que presentaban VCP fueron excluidos de nuestro análisis, ya que en estos pacientes utilizamos una pauta fija bimestral y suponía un criterio de exclusión. A pesar de su importancia, la VCP supone una proporción menor de DMAE neovascular en las regiones de población predominantemente caucásica con respecto a la población predominantemente asiática ⁽⁵⁸⁾.

La presencia de otros subtipos de neovascularización como RAP (tipo 3) o tipo 1 (oculta) o tipo 2 (clásica) o mixta, también pueden afectar a los resultados del tratamiento. Estos datos no fueron registrados cuando los pacientes del presente estudio fueron diagnosticados. Ito et al ⁽⁵¹⁾ afirmaron que durante el primer año de tratamiento la ganancia de AV y el número de inyecciones administradas no se diferenció entre los ojos con neovascularización clásica u oculta. En cambio, las diferencias en ambos aspectos fueron significativas durante el segundo año de tratamiento. Castro-Navarro et al ⁽⁵⁰⁾ también confirmaron que la ganancia de AV tras 12 meses de tratamiento no varió significativamente entre los ojos con neovascularización clásica o RAP. Los pacientes con VCP también fueron excluidos en este estudio. Es por ello, poco probable que los resultados de nuestro estudio se vean afectados por el tipo de neovascularización.

Los pacientes de nuestro estudio presentaban una edad similar pero una AVcc basal ligeramente inferior (0,49 logMAR, 60,3 letras), comparada con algunos estudios de práctica clínica habitual de DMAE neovascular con aflibercept en régimen de TAE como el de Ito et al y el de Yamamoto et al , con una AV basal de 0,37 y 0,29 unidades logMAR, respectivamente ^(51,55), y similar a otros estudios de vida real como el de DeCroos et al y el de Barthelmes et al, con una AV basal de 58,9 y 58,3 letras ETDRS ^(52,53), e incluso el estudio ALTAIR que su AV basal giraba entorno a las 55 letras ETDRS ⁽⁴⁶⁾.

Casi la mitad de los pacientes incluidos en este estudio (41%) también presentaban DMAE neovascular en el ojo contralateral, de larga evolución, que habían sido tratados con bevacizumab en régimen de PRN. En la mayoría de los casos con AV de cuenta dedos.

6.2.1.3 Ensayo clínico ALTAIR: pauta TAE con aflibercept

El estudio ALTAIR es el ensayo clínico que recientemente ha permitido la inclusión en ficha técnica la posibilidad de seguir un régimen de TAE en pacientes con DMAE neovascular desde el primer año de tratamiento (desde agosto de 2018). Uno de los brazos del ALTAIR estudió la pauta de TAE con extensión de 4 semanas cada intervalo ^(45,46,48), tal y como hemos realizado en el nuestro. A pesar de las diferencias en los diseños de ambos estudios y en la población de pacientes incluida, los resultados en este grupo de pacientes fue similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio en práctica clínica real. En el estudio ALTAIR, el grupo de pacientes con extensión del intervalo de 4 semanas ganaron 8,4 letras y el 30,9% de los pacientes ganaron ≥ 15 letras tras un año de tratamiento. En nuestro estudio se ganaron una mediana de 7,5 letras y el porcentaje de pacientes que ganó ≥ 15 letras tras un año de tratamiento fue del 29,4%. La media de inyecciones durante este primer año fue de 6,9 en el grupo de incremento de 4 semanas el intervalo en el estudio ALTAIR y de 6,1 en el nuestro. Sin embargo, el 40,7% de los pacientes consiguió un intervalo máximo de extensión de 16 semanas en el brazo de incremento del intervalo de 4 semanas en cada extensión en el estudio ALTAIR, mientras que en el nuestro lo consiguió el 85,4% de los pacientes.

Cabría resaltar, que el estudio ALTAIR tuvo lugar en Japón, donde la VCP es más prevalente que en Europa ⁽⁵⁸⁾, y que según documentaron supuso cerca del 36% de los pacientes a estudio ^(45,46). En nuestro caso, la VCP fue un criterio de exclusión, ya que en este tipo de DMAE neovascular utilizábamos la pauta fija bimestral.

6.2.2 Discusión de resultados del EMC

Si analizamos los resultados de EMC de nuestro estudio, observamos que hay una mejoría clara con disminución del EMC durante la dosis de carga, que se estabiliza posteriormente hasta la semana 52 de tratamiento. En nuestro estudio la disminución media del EMC entre la visita basal y la semana 52 fue de 99 micras. En el estudio ALTAIR ^(45,46), los resultados obtenidos en la semana 52, tanto en grupo de ajuste del intervalo de tratamiento con incremento de 2 semanas en cada extensión como en el grupo de ajuste de 4 semanas en cada extensión, fueron muy similares: 134 y 126 micras, respectivamente.

La estabilidad tanto en el EMC como en la AV tras la dosis de carga son puntos clave para la obtención de una buena AV final. Según distintos estudios ^(40,59), la AV perdida tras una reactivación con cambios en el EMC, será una visión difícil de recuperar. Algo que percibíamos en las consultas se ha comprobado en diferentes estudios. De ahí la importancia de utilizar regímenes proactivos y no reactivos, adelantándonos a la enfermedad. En las pautas proactivas se administra el tratamiento para reducir al mínimo el riesgo de recidiva de la enfermedad, no como respuesta a ella. En un análisis a post hoc de los estudios pivotaes de aflibercept, VIEW 1 y VIEW 2, durante el segundo año de tratamiento, a un subgrupo de pacientes se les administró aflibercept intravítreo hasta que se estabilizó su AV y posteriormente se llevó a cabo una pauta a demanda. En este subgrupo se observó una pérdida de visión que no se recuperó con las inyecciones posteriores, a pesar de conseguir finalmente estabilizarla ⁽⁵⁹⁾. En el estudio SUSTAIN ⁽⁴⁰⁾, el retratamiento con ranibizumab a demanda no logró que los pacientes recobraran la visión perdida.

Si profundizamos en los resultados de AV frente EMC, obtenidos en nuestro estudio, observamos que en el 82,1% de los pacientes el EMC disminuyó entre 0 y 200 micras: de los cuales el 21% mejoró su visión, el 71% la estabilizó y en el 7% de los casos la empeoró (ganancia o pérdida definida como cambio de 0,3 unidades logMAR, equivalente a 0,5 decimal). La ganancia media de letras en este grupo en el que el EMC descendió entre 0 y 200 micras fue de 9 letras, 3 letras más que para la media de todos los pacientes del estudio. Si excluimos los datos extremos de EMC, la media de ganancia de letras mejora. De hecho, la mediana de ganancia de letras fue de 7,5.

6.2.3 Epidemiología

La media de edad de los pacientes de nuestro estudio fue de 78 años, cifra muy similar a los estudios publicados ^(31-45,50-56), tanto en práctica clínica real como en ensayos clínicos de Europa, Estados Unidos o Japón.

En 2014, Wong y colaboradores ⁽¹⁰⁾ realizaron un metaanálisis sobre los estudios epidemiológicos de DMAE publicados hasta 2013. En dicha revisión, los autores no encontraron diferencias en la prevalencia de DMAE entre hombres y mujeres. A diferencia de nuestro estudio, en el que se observó una preferencia por las mujeres, que supuso el 62% de los pacientes estudiados. Esta cifra es similar a otros estudios de práctica clínica real en pacientes con DMAE neovascular en los que se utilizaba aflibercept en régimen TAE, como el de Barthelmes y colaboradores ⁽⁵³⁾ con un 59% de mujeres, el de DeCroos ⁽⁵²⁾ con un 57,5%

y el de Castro-Navarro ⁽⁵⁰⁾ con un 70%. En los ensayos clínicos VIEW 1 y VIEW 2 también se observó una predisposición de la DMAE por el sexo femenino, en el VIEW 1 el 56% de los pacientes eran mujeres y en el VIEW 2 el 57 %, excepto en el brazo de aflibercept de 0,5 mg cada 4 semanas en el que se observó la misma distribución por sexos ⁽⁴³⁾.

Cabría remarcar que en los estudios de vida real realizados en Japón, como el de Ito y colaboradores ⁽⁵¹⁾ o el de Yamamoto y colaboradores ⁽⁵⁵⁾ predominó la incidencia masculina, suponiendo un 73% y 59,7%, respectivamente. Así como en el ensayo clínico ALTAIR, también realizado en Japón, en el que el sexo masculino supuso el 72,9% de los pacientes.

En referencia al estudio ALTAIR, al realizarse tan sólo en centros japoneses, se planteó la posibilidad de si los resultados del mismo podrían estar afectados por la sensibilidad étnica y los resultados obtenidos podrían no ser aplicables a población caucásica. La EMA evaluó esta situación previamente a la aprobación de la nueva posología de TAE con aflibercept en la ficha técnica de Europa. Se estudiaron datos de las subpoblaciones japonesas, asiáticas y caucásicas de los estudios pivotaes para aflibercept (VIEW 1 Y VIEW 2) y no se observaron diferencias de comportamiento entre las diferentes etnias en estos estudios ⁽⁶⁰⁾. La EMA elaboró un informe de sensibilidad étnica.

En nuestro estudio, el 58% de los ojos estudiados fueron derechos y en el 56% de los casos padecían también DMAE neovascular. Estos datos se ven menos referenciados en los estudios arriba mencionados.

6.3 Factores predictores de la AV final

Uno de los objetivos del estudio era la posibilidad de identificar un factor predictor de la AV final, punto clave para poder ofrecer el mejor resultado funcional posible a los futuros pacientes con DMAE neovascular. Se analizaron variables como la edad, el EMC y la AV en la visita basal, la diferencia del EMC entre la visita basal y la semana 52. La única variable en la que encontramos un valor estadísticamente significativo en cuanto a factor predictor de la AV final fue la AV basal. También hemos podido comprobar matemáticamente que los mejores valores de la AV final correspondían a los pacientes con una mejor AV de origen.

Los pacientes con una AV igual o superior a 0,5 decimal obtenían una mejor AV final que los que partían con AV inferior a 0,5 decimal. Otro concepto diferente, con el que no debemos confundirnos, es la cantidad de AV ganada, que lógicamente los pacientes con peor AV de inicio tendrán mayor recorrido para alcanzar ^(61,62).

Por todo ello, con estos resultados debemos hacer hincapié en la importancia de realizar un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento de manera inmediata. Sería interesante instruir tanto a los pacientes como a los médicos de atención primaria para acudir o derivar al servicio de Oftalmología de forma inmediata ante la sospecha de una DMAE neovascular. Al igual que mejorar la infraestructura, facilitar la burocracia y concienciar al oftalmólogo de la importancia de instaurar el tratamiento lo antes posible.

6.4 Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, como son el carácter retrospectivo del mismo, que intentamos que fuera prospectivo, pero que en el momento del inicio no fue posible y que en estos momentos sí que lo sería, al estar ya esta pauta incluida en ficha técnica. Todos estos trámites burocráticos supusieron un gran retraso en el desarrollo del estudio. El tamaño de la muestra no es muy elevado, pero para una DMAE neovascular naïve la cifra no es nada desdeñable. Otra limitación del estudio fue que se realizó en un único centro. Todas estas limitaciones son bastante comunes en los estudios que analizan aflibercept administrado en pauta de TAE ⁽⁵⁰⁻⁵⁶⁾.

Otra carencia es la no inclusión del subtipo de DMAE que presentaba cada paciente en el momento del diagnóstico y que si realizara la investigación en este momento es un dato que incluiría. Esta es una de las limitaciones de los estudios retrospectivos, que en ocasiones, a posteriori no se pueden conseguir datos que podrían ser interesantes. En aquella época, todavía no era frecuente la clasificación de la neovascularización por OCT, que en este momento sí que reflejamos en la historia, y no realizábamos AGF a todos los pacientes para realizar una clasificación angiográfica. También es cierto, que la mayoría de estudios anteriormente citados, tampoco realizaron clasificación de la neovascularización por OCT ⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. Algunos autores que sí referenciaron los subtipos de DMAE neovascular en sus estudios (bien por OCT o angiográficamente) tampoco observaron diferencias significativas entre los distintos subtipos durante el primer año ^(50,51).

El desarrollo tecnológico, la mejora de los software, las nuevas técnicas diagnósticas son un hecho patente en el campo de la oftalmología, y en el área de la patología macular han sido revolucionarias en los últimos años. Las nuevas clasificaciones y novedades se van incorporando de forma paulatina a la práctica clínica habitual. Es probable que en tan sólo unos años puedan quedar obsoletas de nuevo.

Dada la posibilidad de realizar una pauta TAE desde el primer año siguiendo la ficha técnica de aflibercept, nuestro objetivo era demostrar la posibilidad de extender los intervalos de tratamiento 4 semanas durante el primer año en práctica clínica diaria. Los resultados a largo plazo estaban fuera de los objetivos del presente estudio pero sin duda serían de gran interés.

7. CONCLUSIONES

1. Se obtuvo una mejoría media de visión de 6,18 letras entre la visita basal y la semana 52.
2. En un 94 % de los pacientes no hubo pérdida de visión con este régimen terapéutico tras 1 año de tratamiento: El 29% de los pacientes mejoró su AV y el 65% de los pacientes mantuvo la AV (ganancia o pérdida definida como cambio de 0,3 unidades logMAR, equivalente a 0,5 decimal).
3. Se incrementó la proporción de pacientes con buena visión (70 letras, 0,5 decimal) del 26% al 50% tras 52 semanas de tratamiento.
4. Se obtiene mejor agudeza visual al año de tratamiento en aquellos pacientes con mejor agudeza visual en el momento del diagnóstico. Por ello, destacar la importancia de realizar un diagnóstico precoz e instaurar el tratamiento de manera inmediata.
5. Se consiguió una disminución media del EMC de 99 micras entre la visita basal y la semana 52.
6. La media de inyecciones anuales de aflibercept fue de 6,1 con esta pauta de tratamiento.
7. El número medio de visitas anuales fue de 5,1 con este régimen terapéutico.
8. En el 85,29% de los pacientes se consiguió un intervalo máximo entre inyecciones intravítreas de 16 semanas durante las 52 semanas de tratamiento.
9. No se observaron efectos adversos asociados a la inyecciones intravítreas de aflibercept durante las 52 semanas de tratamiento.

8. ANEXOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a TERESA DIAGO SEMPERE
C/ ENTRADA FABRA, 5. TORRE 1. PTA. 23
46013 - VALENCIA

Fecha: 14/11/2017

REFERENCIA: ESTUDIO TRATAR Y EXTENDER

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio de la pauta "tratar y extender" con aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular en práctica clínica diaria", con código TDS-AFL-2017-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 15615 / RG 25680
Fecha: 15/11/2017 12:40:13

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 14/11/2017

Localizador: 7072EK6626

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a TERESA DIAGO SEMPERE

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **9 de noviembre de 2017**, por D^a **TERESA DIAGO SEMPERE**, para la clasificación del estudio titulado "**Estudio de la pauta "tratar y extender" con aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular en práctica clínica diaria**", con código TDS-AFL-2017-01 y cuyo promotor es D^a **TERESA DIAGO SEMPERE**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Localizador: 7Q72EK6626
Fecha de la firma: 14/11/2017	

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 14 de noviembre de 2017
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de medicamentos y productos sanitarios
Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de la firma: 14/11/2017

Localizador: 7072EK6626

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Comité Ético de Investigación Clínica

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a FLOR GIMENO VILARRASA como secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA RIBERA

CERTIFICA

Que este Comité evaluó en su reunión del 11 de enero de 2018 la propuesta del promotor D^a Teresa Diago Sempere para que se realice el estudio observacional con código de protocolo del promotor TDS-AFL-2017-01, titulado:

“Estudio de la pauta “tratar y extender” con aflibercept en pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular en práctica clínica diaria”

El estudio se plantea siguiendo la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, los requisitos del Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, la Circular 15/2002 y la Orden Ministerial SCO/3461/2003, de 26 de noviembre y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité ACEPTA que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario de La Ribera por D^a. Teresa Diago Sempere, Médico Especialista en Oftalmología en el Hospital Universitario de La Ribera como investigador principal.

Que en la mencionada reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión de este CEIC sea válida.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (GPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:



HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE LA RIBERA



Dr. D. Agustín Sanchez Alcaraz, Presidente, Farmacia Hospitalaria
D^a. Flor Gimeno Vilarrasa, Secretaria, Licenciada en Farmacia
Dr. D. Vicente Palop Larrea, Vocal, Medicina Familiar y Comunitaria
Dr. D. Carlos Sanchis Domenech, Vocal, C. Salud de Atención Primaria
Dr. D. Ricardo Bou Monterde, Vocal, Medicina Preventiva
Dr. D. José Emilio Llopis Calatayud, Vocal, Anestesia y Reanimación
Dr. D. Miguel Murcia Soler, Vocal, Farmacéutico de Área
Dr. D. Eduardo Rovira Daudi, Vocal, Medicina Interna
Dr. D. Salvador Aliño Pellicer, Vocal, Farmacólogo
Dr. D. Angel Gonzalez Muñoz, Vocal, Pediatría
D^a Sonia Gomis Baldoví, Vocal, Enfermería
Dra. Carmen Valldecabres Ortiz, Vocal, Bioquímica Clínica
D. Juan María De La Cámara De Las Heras, Vocal, Documentación (no sanitario)
D^a. María Cuenca Torres, Vocal, Licenciada en Farmacia
D^a. Eugenia Pons García-Seoane, Vocal, Licenciada en Derecho (no sanitaria)
D^a Amparo Grau, Vocal, ajena al centro (no sanitaria)

Lo que firmo en Alzira, a 31 de enero de dos mil dieciocho



Fdo.: D^a. Flor Gimeno Vilarrasa
Secretaria del CEIC del
Hospital Universitario de La Ribera

Autorización Uso de Imágenes

De: Philip Stähler Philip.Staehler@HeidelbergEngineering.com
Asunto: AW: PERMISSION
Fecha: 19 de septiembre de 2019, 17:06
Para: tediasem@gmail.com

Dear Ms Diago,

yes, we can give permission for use of the image in your dissertation and are very happy you do.
Please reference both us, Heidelberg Engineering, and Neil Adams.

Best regards,

Philip Staehler
Marketing Manager
Heidelberg Engineering GmbH
Max-Jarecki-Strasse 8
69115 Heidelberg
Germany
Tel. +49 6221 6463 307
Fax +49 6221 6463 340

E-Mail Philip.Staehler@HeidelbergEngineering.com
www.HeidelbergEngineering.com | www.he-lounge.com | www.he-academy.com
Registered Office: Heidelberg; Court Register: Mannheim HRB 334163
Managing Directors: Arianna Schoess Vargas, Christoph Schoess

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: Heidelberg Engineering - Academy <Academy@HeidelbergEngineering.com>
Gesendet: Mittwoch, 18. September 2019 08:14
An: Philip Stähler <Philip.Staehler@HeidelbergEngineering.com>
Betreff: WG: PERMISSION

-----Ursprüngliche Nachricht-----
Von: TERESA <tediasem@gmail.com>
Gesendet: Dienstag, 17. September 2019 20:43
An: Heidelberg Engineering - Academy <Academy@HeidelbergEngineering.com>
Betreff: PERMISSION

Heidelberg Engineering,


I am Teresa Diago, MD. I am an ophthalmologist from Spain who works at Hospital Universitario de La Ribera with Spectralis OCT at the Macula Unit. I am doing my doctoral dissertation about macular degeneration and I would like to ask permission to use one of the images of the atlas by Neil Adams by Heidelberg Engineering. Of course, you would be referenced.

Thank you in advance,
Best regards,

Teresa Diago, MD

■
ANGIOGENESIS FOUNDATION, INC.
Standard Agreement on the Rights to Use Visual Materials

The Angiogenesis Foundation, Inc. agrees to provide the following visual material from its Library:

1. Description of Visual Material: Images of pathogenesis of neovascular age-related macular degeneration
2. To: Teresa Diago, Hospital Universitario de la Ribera- Universidad Católica de Valencia
3. For the use of: Doctoral Dissertation
4. Scheduled for distribution in the following medias:
 - a. Electronic: 1
 - b. Print: *not up to 300 copies for University distribution* 
5. Date of Distribution: *2019*
6. In the following countries/regions: Worldwide

The Angiogenesis Foundation grants permission for one-time, non-exclusive use of the Visual Material described herein at an agreed fee of \$0.00 and subject to the following conditions:

- i) The Angiogenesis Foundation, Inc. retains the ownership and the copyright on the Visual Material.
- ii) The publication, in reasonable proximity to the visual image, shall contain the following attribution and disclaimer: "Source and Copyright: © 2019 by The Angiogenesis Foundation, Inc., All Rights Reserved. www.scienceofamd.org" in proximity to the visual material.
- iii) Recipient: (i) shall not assign, transfer, pledge, or make other disposition of this Agreement or any part thereof or any of the rights, claims or obligations under this Agreement except with the prior written authorization of the Angiogenesis Foundation, Inc.
- iv) Recipient shall hold the Angiogenesis Foundation, Inc. and its grantors, officers, trustees, assignees, agents, and employees harmless from and against all claims, losses, costs, expenses, settlements, demands, and liabilities of every kind arising out of or incurred by reason of the use of Visual Material described in item 1, or the inaccuracy, alleged or actual breach of any representation, warranty, covenant, agreement, or undertaking Recipient has made herein.
- v) Recipient shall deliver a copy of the final version of any digital or print material containing Visual Material or any allowable modified versions to The Angiogenesis Foundation within 30 days of the release date.
- vi) Special restrictions (if any): Visual Material may not be reformatted, redesigned, or otherwise altered nor re-used by Recipient or its contracted agents without express written permission by the Angiogenesis Foundation.

Agreed to on the day and year first set forth below:

By: 
(THE ANGIOGENESIS FOUNDATION)

Date: *11/8/19*

By: 
(THE RECIPIENT)

Date: *5th Nov 2019*

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pulido JS. Anatomía funcional de la retina, la coroides y el vítreo. En: José S Pulido. Los requisitos de Oftalmología: Retina, coroides y vítreo. Madrid: Elsevier; 2003. p. 10-15
2. Fonseca Santodomingo A. Apuntes históricos. En: Félix Armadá Maresca. Patología y Cirugía de la mácula. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2010. p. 19-26
3. Boyd S. La retina normal. En: S. Boyd. Enfermedades y cirugía vitreoretiniana. Panamá: Jaypee-Highlights Medical Publishers; 2010. p. 1-10
4. Gupta T, Kapoor K, Sahni D y Sing B . Mapping the time line of development in each layer of human foetal retina. *J Clin Diagn Res* 2016; 10 (3): 4-7
5. Bressler SB . Degeneración macular asociada a la edad: DMAE no neovascular inicial, DMAE intermedia y atrofia geográfica. En: Ryan. Retina. Madrid: Marbán Libros SL; 2009. p. 933-963.
6. Massey SC. Anatomía funcional de la retina de los mamíferos. En: Ryan. Retina. Madrid: Marbán Libros SL; 2009. p. 41-77
7. Klein R, Davis M, Magli Y et al. The Wisconsin age related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991; 98:1128-1134
8. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB 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: 367-374.
9. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 844-51

10. Wong WL, Su X, Li X, Klein R, Cheng et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2 (2): 106-116.
11. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99 (6): 933-943
12. Casaroli-Marano R et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (7): 931-936.
13. Gorin MB, Breitner JC, DE JONG PT, et al. The genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999; 5: 29
14. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 385-389
15. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphisms age-related macular degeneration. *Science* 2005; 421-424
16. Haines JL, Hauser MA, Schimidt S et al. Complement factor H increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 419-421
17. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007; 114 (6): 1157-1163
18. Chakravarthy U, Wong TY; Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010; 10:31.
19. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, et al. Cigarette smoking strongly modifies association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006; 78 (5): 852-64
20. Aronow ME, Chew EY. Age-related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25 (3): 186-90

21. Lambert NG, Elshelmani H, Singh MK. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016; 54: 64-102
22. Blumenkranz MS. Farmacoterapia de la degeneración macular asociada al a edad. En Ryan: *Retina*. Madrid: Marbán Libros SL; 2009. p. 1091-1115
23. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-85
24. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/ VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci* 2005; 109: 227-241
25. Khan KN, Mahroo OA, Khan RS, Mohamed MD, McKibbin M et al. Differentiating drusen: drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Progr Retin Eye Res* 2016; 53:70-106
26. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina* 2013; 33 (9): 1735-1762
27. Group, Macular Photocoagulation Study. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 (9): 1242-1257
28. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010; 30 (9): 1333-1349
29. Gallego-Pinazo R., Dolz-Marco R., Díaz-Llopis M.. Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87 (8): 247-252

30. Newman DK. Photodynamic therapy: Current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye* 2006; 30: 202-210
31. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351 (27): 2805-2816
32. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006; 113: 2002-2011
33. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335
34. The CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-908
35. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31
36. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65
37. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *AM J Ophthalmol* 2008; 145: 239-48

38. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011; 118: 831-839
39. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Duvovy 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
40. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible régime of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-71
41. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaise RS, Regillo CD. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010; 117: 2134-2140
42. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX_AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015; 122 (12): 2514-2522
43. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-48
44. Fauser S, Muether PS. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100 (11): 1494-8.
45. Ohji M, Okada AA, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two Different Treat and Extend Dosing Regimens of Intravitreal Afibercept for wAMD in Japanese Patients: 52 Week Results of the ALTAIR Study. Barcelona: Euretina Meeting; 2017.

46. Wai KM, Singh RP. Treat and Extend Dosing Regimen with Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmic Clin Trails* 2018; 1 (1): 1-6.
47. Lanzetta P, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 1259-1273
48. Ficha técnica de Eylea® (aflibercept). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Mayo 2019. Accedido el 8 de octubre de 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eylea-epar-product-information_es.pdf
49. Holladay JT, Prager TC. Mean Visual Acuity. *Am J Ophthalmol* 1991; 11: 372-373
50. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Montero-Hernández J, Navarro-Palop C. One-Year Outcomes of the Treat-and-Extend Approach with Aflibercept in Age-Related Macular Degeneration: Effects on Typical Choroidal Neovascularization and Retinal Angiomatous Proliferation. *Ophthalmologica*. 2016; 236 (4): 215-22.
51. Ito A, Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, Akiyama H. Two-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen Using Intravitreal Aflibercept Injections for Typical Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2017; 238 (4): 236-42.
52. DeCroos FC, Reed D, Adam MK, Salz D, Gupta OP, Ho AC, et al. Treat-and-Extend Therapy Using Aflibercept for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Prospective Clinical Trial. *Am J Ophthal*. 2017; 180: 142-50.
53. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, et al. Two Year Outcomes of "Treat and Extend" Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2018; 38 (1): 20-28.

54. Jaki Mekjavić P, Gregorčič B, Oberč C, Podgoršek S. Treat-and-extend therapy using intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: 2-year real-world practice data from Slovenia. *BMC Ophthalmology* 2018; 18 (1): 333.
55. Yamamoto A, Okada AA, Nakayama M, Yoshida Y, Kobayashi H. One-Year Outcomes of a Treat-and-Extend Regimen of Aflibercept for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2017; 237 (3): 139-44.
56. Ohnaka M, Nagai Y, Sho K, Miki K, Kimura M, Chihara T, et al. A modified treat-and-extend regimen of aflibercept for treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016; 255 (4): 657-664.
57. Blonde L, Kunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther* 2018;35 (11): 1763-1774.
58. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, Goldbaum M, Tang KC, Spaide RF, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999;117 (11): 1503-10.
59. Richard G, Monés J, Wolf S, Korobelnik JF, Guymer R et al. Scheduled versus Pro Re Nata dosing in the VIEW trials. *Ophthalmology* 2015; 122 (12): 2497-2503.
60. Ethnic Sensitivity Report . Eylea. European Medicines Agency (EMA).
https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/eylea-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
61. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2016; 123 (2): 337-343.

62. Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, et al. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120 (1): 122-129.