

D. JOSÉ LUIS OLEA VALLEJO, doctor en Medicina y Cirugía,

CERTIFICA QUE:

El trabajo: ***"MACULOPATÍA ASOCIADA A LA EDAD ASPECTOS CLÍNICOS EN EL MANEJO DE LOS ANTI-VEGF"***, realizado por la Dra. Elena Rigo Oliver bajo la dirección del Dr. José Luis Olea Vallejo y la codirección del Dr. José García Arumí, reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido frente al tribunal correspondiente y optar al grado de doctor en medicina y cirugía,

y para que así conste, firma el presente certificado en Palma de Mallorca a 20 de febrero de 2012

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'J' and 'L' followed by a horizontal line and a vertical stroke.

Dr. José Luis Olea Vallejo



D. JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ, Catedrático de Oftalmología de la Universidad  
Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA QUE:

El trabajo: ***"MACULOPATÍA ASOCIADA A LA EDAD ASPECTOS CLÍNICOS  
EN EL MANEJO DE LOS ANTI-VEGF"***, realizado por la Dra. Elena Rigo Oliver  
bajo la dirección del Dr. José Luis Olea Vallejo y la codirección del Dr. José García Arumí,  
reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido frente al tribunal  
correspondiente y optar al grado de doctor en medicina y cirugía,

y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona 24 de febrero de 2012

Dr. José García-Arumí





**DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD:  
ASPECTOS CLÍNICOS EN EL MANEJO  
DE LOS ANTI-VEGF**

Elena Rigo Oliver

Palma, Febrero 2012



A Juan, Emma y Blanca  
A mis padres



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer la ayuda de todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis.

Al Dr. José Luis Olea por todo su apoyo y porque sin él no se hubiese podido empezar este proyecto. Gracias por transmitirme tu pasión por la Oftalmología, gracias por todas las horas de docencia que nos has regalado a todos tus residentes, por tu dedicación y por enseñarnos a ser buenos profesionales.

Al Dr. José García Arumí por su colaboración en la redacción de esta tesis, sus consejos y su amabilidad.

A Pilar Mulet y a Juan Aragón por ayudarme siempre, por toda la Retina que me han enseñado durante mis años de residencia y por, junto con José Luis Olea, ser los culpables de que me apasione esta subespecialidad.

A mi jefe de servicio Jaume Vila por su apoyo y comprensión durante el tiempo de elaboración de esta tesis.

A mi compañera de residencia y amiga Magdalena Sastre por todo lo que hemos vivido juntas y lo que nos queda por compartir.

A Dani Adrover por su inestimable ayuda en la realización de la metodología del proyecto, por todas esas horas que has dedicado a ayudarme, muchas gracias.

A Gloria Grasses por su amabilidad y sus orientaciones en el diseño estadístico de la tesis.

A mis padres porque todo lo que soy es gracias a ellos, por su educación, ayuda y cariño constante durante toda mi vida. Vosotros sois mi modelo a seguir.

A mi marido Juan porque me comprende y siempre está dispuesto a ayudarme, gracias por ser el pilar de mi vida.

Y finalmente a mis pequeñas, Emma y Blanca, por todas las tardes de juegos que les he quitado para poder trabajar en la tesis y porque ellas son lo mejor que he hecho en mi vida.

A todos, gracias.

## INDICE

<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA .....</b>	<b>15</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 PRESENTACIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 MAE Y DMAE – EL CONCEPTO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 ANATOMÍA NORMAL DE LA MÁCULA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4 ENVEJECIMIENTO A NIVEL DE RETINA NEUROSENSORIAL CORIOCAPILAR .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5 EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 FACTORES DE RIESGO EN DMAE.....</b>	<b>30</b>
<b>2.6.1 FACTORES CONSTITUCIONALES.....</b>	<b>31</b>
<b>2.6.2 FACTORES NO CONSTITUCIONALES GENERALES.....</b>	<b>36</b>
<b>2.6.2.1 No modificables .....</b>	<b>37</b>
<b>2.6.2.2 Factores modificables .....</b>	<b>38</b>
<b>2.6.3 FACTORES OCULARES .....</b>	<b>40</b>
<b>2.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL<sup>90</sup>.....</b>	<b>42</b>
<b>2.7.1 MACULOPATIA RELACIONADA CON LA EDAD – DMAE PRECOZ .</b>	<b>42</b>
<b>A. Drusas.....</b>	<b>42</b>
<b>B. Fases evolutivas de la DMAE (CRITERIOS AREDS) .....</b>	<b>45</b>
<b>2.7.2 MACULOPATÍA ASOCIADA A LA EDAD- DMAE TARDÍA .....</b>	<b>46</b>
<b>2.7.2.1 DMAE atrofica – Geográfica .....</b>	<b>46</b>
<b>2.7.2.1.1 Formas de presentación .....</b>	<b>46</b>
<b>2.7.2.1.2 Diagnóstico en DMAE seca .....</b>	<b>48</b>
<b>A. Agudeza visual.....</b>	<b>48</b>
<b>B. Rejilla de amsler .....</b>	<b>48</b>
<b>C. Funduscopia.....</b>	<b>49</b>
<b>D. Angiografía fluoresceínica y Autofluorescencia .....</b>	<b>50</b>
<b>D.1 Drusas.....</b>	<b>50</b>
<b>D.2 Atrofia .....</b>	<b>51</b>
<b>E. OCT .....</b>	<b>51</b>
<b>E.1 Drusas/DEP.....</b>	<b>53</b>

E.2	Atrofia .....	53
F.	Sensibilidad al contraste.....	53
2.7.2.1.3	Clinica en la DMAE seca .....	54
2.7.2.1.4	Tratamientos en DMAE seca .....	54
2.7.2.2	DMAE húmeda o exudativa.....	59
2.7.2.2.1	Formas de presentación .....	59
A.	Neovascularización coroidea .....	59
A.1	Patogenia de la neovascularización coroidea.....	60
A.2	Biología de la formación de la mnv coroidea.....	61
B.	Desprendimiento de epitelio pigmentario .....	63
2.7.2.2.2	Diagnóstico en dmae húmeda .....	64
A.	Agudeza visual.....	64
B.	Rejilla de AMSLER .....	64
C.	Funduscopia.....	64
D.	Características angiográficas y Autofluorescencia.....	65
D.1	Localización:.....	65
D.2	Patrón angiográfico : .....	66
E.	OCT .....	76
E.1	Patrones OCT .....	76
2.7.2.2.3	Clínica en la DMAE húmeda .....	80
2.7.2.2.4	Tratamientos en la dmae húmeda .....	81
A.	Fotocoagulación con láser térmico.....	82
B.	Terapia fotodinámica.....	85
C.	Radioterapia .....	88
D.	Termoterapia transpupilar .....	91
E.	Cirugía.....	92
F.	Fármacos antiangiogénicos .....	97
F.1	Corticoides .....	97
F.2	ANTI VEGF .....	100
G.	Nuevos medicamentos a estudio.....	109
2.8	EL COSTE DE LA DMAE.....	112
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	115



<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>117</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>119</b>
<b>5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO -POBLACIÓN MUESTRAL .....</b>	<b>119</b>
<b>5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....</b>	<b>120</b>
<b>5.3 MATERIAL UTILIZADO .....</b>	<b>122</b>
5.3.1 MATERIAL MÉDICO .....	122
5.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	124
<b>5.4 MÉTODO .....</b>	<b>126</b>
<b>5.4.1 RECOGIDA DE DATOS E HISTORIA CLÍNICA.....</b>	<b>126</b>
5.4.1.1 Visita basal.....	126
5.4.1.2 Variables registradas y analizadas .....	128
<b>5.4.2 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS – INICIO DEL TRATAMIENTO .....</b>	<b>129</b>
5.4.2.1 Exploraciones complementarias (VD) .....	129
5.4.2.1.1 Agudeza visual.....	129
5.4.2.1.2 Biomicroscopía del polo anterior .....	131
5.4.2.1.3 Biomicroscopía de polo posterior y retinografía .....	131
5.4.2.1.4 Angiografía .....	132
5.4.2.2 Tratamiento intravítreo.....	136
5.4.2.2.1 Formulario y consentimiento informado .....	136
5.4.2.2.2 Fármaco intravítreo .....	137
5.4.2.2.3 Profilaxis antes de la inyección .....	138
5.4.2.2.4 Técnica de inyección: .....	140
5.4.2.2.5 Riesgos principales de la inyección intravítrea.....	142
5.4.2.2.6 Requisitos de la inyección .....	143
<b>5.4.3 SEGUIMIENTO .....</b>	<b>143</b>
<b>5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....</b>	<b>147</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>149</b>
<b>6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....</b>	<b>149</b>
<b>6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MNV .....</b>	<b>158</b>
6.2.1 TIPO MNV.....	158

6.2.2	LOCALIZACIÓN MNV .....	158
6.2.3	TAMAÑO MEDIO MNV .....	159
6.3	TRATAMIENTO INTRAVÍTREO.....	163
6.3.1	TIPO DE TRATAMIENTO .....	163
6.3.2	NÚMERO DE BROTES:.....	164
6.3.3	TIPO DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO POR BROTE: .....	164
6.3.4	NÚMERO DE INYECCIONES ADMINISTRADAS:.....	165
6.3.5	ANÁLISIS DEL TIPO DE TRATAMIENTO COMO FACTOR PRONÓSTICO.....	169
6.3.5.1	Avastin vs Lucentis .....	169
6.3.5.2	Número medio total de inyecciones .....	171
6.3.5.3	Número de recidivas .....	179
6.3.6	EVALUANDO EL TRATAMIENTO POR BROTES.....	180
6.3.7	EVALUANDO EL TRATAMIENTO COMBINADO.....	181
6.3.8	TRATAMIENTOS PREVIOS .....	184
6.4	ANALIZANDO LA EVOLUCIÓN DE LA AV .....	191
6.4.1	RESULTADOS FUNCIONALES.....	191
6.4.2	ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INCIDIR EN LA AGUDEZA VISUAL FINAL (AVF) .....	200
6.4.3	AVF COMO VARIABLE DE AGRUPACIÓN.....	210
6.4.4	AVI COMO VARIABLE DE AGRUPACIÓN.....	221
6.4.5	“ PÉRDIDA DE AV” COMO VARIABLE DE AGRUPACIÓN .....	226
6.5	RESULTADOS DE LA EVOLUCIÓN DEL DSNE .....	234
6.6	RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS RECIDIVAS.....	237
6.6.1	RECIDIVA VS NO RECIDIVA.....	237
6.6.2	TIEMPO DE RECIDIVA .....	243
A.	Recidiva antes 6 meses/ no recidivantes .....	243
B.	Recidiva pronto/ tarde .....	249
6.7	ESTUDIO DE CORRELACIONES Y DE REGRESIÓN LOGÍSTICA .....	254
6.7.1	ESTUDIO DE CORRELACIONES .....	254
6.7.2	RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	256

<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>259</b>
<b>7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....</b>	<b>259</b>
7.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS O GENERALES.....	259
7.1.2 CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS .....	260
<b>7.2 LA ERA DE LOS ANTI- VEGF. ....</b>	<b>261</b>
7.2.1 LA REALIDAD FRENTE A LOS ESTUDIOS.....	261
7.2.2 LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES GENERALES EN LA RESPUESTA FINAL DE LOS ANTIVEGF. ....	262
<b>7.3 TRATAMIENTOS. ....</b>	<b>263</b>
7.3.1 DIFERENCIAS ENTRE LOS DOS PRINCIPALES ANTI-VEGF UTILIZADOS.....	263
7.3.2 PAUTA 2 + PRN.....	267
7.3.2.1 Resultados anatómicos y funcionales .....	268
A. Resultados funcionales.....	268
B. Resultados anatómicos.....	270
7.3.2.2 Factores riesgo.....	271
7.3.2.3 Número de inyecciones .....	272
7.3.3 EVALUACIÓN DE LA IMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVIO Y DEL TRATAMIENTO COMBINADO. ....	273
7.3.3.1 Tratamiento previo .....	273
7.3.3.2 Tratamiento combinado .....	274
<b>7.4 LA DMAE COMO ENFERMEDAD CRÓNICA .....</b>	<b>276</b>
7.4.1 FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LAS RECIDIVAS Y EL TIEMPO QUE TARDA EN RECIDIVAR LA MNV .....	277
<b>7.5 FACTORES PRONÓSTICO EN GENERAL, NUESTRA EXPERIENCIA ACUMULADA”.....</b>	<b>279</b>
<b>7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>281</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>283</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>285</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>303</b>
10.1 GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....	303
10.2 FORMULARIOS .....	310



## 1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La investigación sobre la DMAE y sus posibles tratamientos está adquiriendo mayor importancia por su alta prevalencia a nivel mundial.<sup>1</sup>

La DMAE neovascular es la entidad que ocasiona el 80-90% de la pérdida de visión severa que ocurre en el grupo de edad de más de 65 años<sup>2</sup>.

En el *Macular Photocoagulation Study* (MPS, 1986) la fotocoagulación directa (FD) con laser de Argón, en las membranas no subfoveales demostró la capacidad de reducir la pérdida de severa de visión de forma significativa<sup>3,4,5</sup>.

Desde la FD mediante láser térmico hemos pasado diferentes etapas, pasando por la terapia fotodinámica (TFD), las técnicas quirúrgicas de extracción de la propia membrana o la translocación macular parcial o total.

Pero, el punto de inflexión en el tratamiento de la forma neovascular de la enfermedad se ha logrado gracias a la introducción de las sustancias anti-factor vascular de crecimiento endotelial (anti-VEGF); fundamentalmente los no selectivos, que, no sólo permiten retrasar el deterioro de la agudeza visual sino incluso recuperar la pérdida inicial y mantenerla en el tiempo.

Por tanto, estos fármacos han mejorado de manera sustancial el pronóstico de los pacientes afectados de esta enfermedad<sup>6</sup>.

Muchos han sido los estudios realizados acerca de la DMAE, los factores de riesgo asociados, la implicación y coste de esta enfermedad dentro de nuestra sociedad y la efectividad de los tratamientos a corto y largo plazo.

Debido a la gran repercusión de esta enfermedad en nuestro trabajo diario, la intención de este estudio es la evaluación de algunos aspectos, en la vida real, de los diferentes anti-VEGF en el tratamiento de la DMAE húmeda.



## **2. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

### **2.1 PRESENTACIÓN**

En la introducción se realiza en primer lugar una revisión de la literatura acerca de la DMAE para comprender mejor su patogenia y sus diferentes formas clínicas. Analizaremos también la epidemiología y los factores de riesgo, ya que una parte de nuestro estudio se centra en la relación de la DMAE con los factores de riesgo cardiovascular y sus implicaciones terapéuticas, especialmente importante tras la introducción de los antiVEGF como tratamiento príncipes de esta enfermedad.

Por último, realizamos una revisión de todas las terapias que se han utilizado en el tratamiento de la DMAE desde sus inicios.

### **2.2 MAE Y DMAE – EL CONCEPTO**

La DMAE es la causa principal de pérdida visual central severa e irreversible en individuos mayores de 65 años en el mundo occidental <sup>2</sup>. Solo en estados unidos aproximadamente 1.4 millones de personas presentan estadios avanzados de DMAE<sup>2</sup>.

Uno de los factores que hacen de esta enfermedad un problema de salud importante en la sociedad es que su incidencia sigue un aumento exponencial debido al aumento de personas ancianas en el mundo. Se prevé que la población mundial mayor de 85 años aumentará en un 107% el año 2020 <sup>7</sup> gracias al descenso de las tasas de mortalidad.

La DMAE es también la principal causa de consulta en las clínicas de baja visión por una discapacidad menor<sup>1</sup> ya que afecta de manera progresiva la función visual central.

Por ello, es una enfermedad que afecta a las actividades cotidianas como leer, conducir, reconocer caras...y por tanto a la calidad de vida de los pacientes.

De su repercusión en la realización de las actividades cotidianas se derivan los elevados costes psicológicos y económicos de esta enfermedad que la convierten en un problema social con consecuencias económicas y financieras que repercuten de manera importante en la economía en general, aunque en la actualidad todavía no se ha llevado a cabo ningún estudio

que intente calcular el coste total de la DMAE en nuestra sociedad <sup>8</sup>.

Todos los esfuerzos para prevenir la pérdida visual en estos pacientes ayudan a descender los costes sociales de la enfermedad <sup>13</sup>.

Cuestionarios de calidad de vida como el VFQ-25 y el NEI-VFQ <sup>9,10,11</sup> han mostrado que la DMAE causa peores puntuaciones comparada con otras enfermedades como el EPOC y SIDA. <sup>12</sup>

La degeneración macular senil fue descrita por primera vez en 1885 por Otto Haab<sup>14</sup>, desde entonces diversos autores han definido esta enfermedad como entidades diferentes: cambios drusenoides retinianos, degeneración macular senil y degeneración macular disciforme como entidades diferentes. No fue hasta Gass<sup>15</sup> cuando se aclaró que todo era el espectro de una misma enfermedad.

En los años 90 se describió el término de maculopatía asociada a la edad (MAE) inicial o avanzada<sup>1</sup> llamando sólo DMAE a los casos avanzados con atrofia geográfica y presencia de DMAE neovascular.

El Epidemiological Age related Maculopathy Study Group define a la MAE inicial como una enfermedad degenerativa que ocurre en individuos mayores de 50 años caracterizada por a) drusas blandas grandes (mayores o igual 63 micras), si están poco definidas estas indican DMAE con más probabilidad <sup>16</sup> b) áreas de hiperpigmentación asociadas con drusas, excluyendo el pigmento que rodea las drusas duras. c) áreas de despigmentación o hipopigmentación asociadas con drusas.

No se sabe cual es el momento exacto en el que los depósitos anómalos retinianos que se producen con la edad desencadenan la enfermedad, lo que si sabemos es que el proceso de la DMAE está muy relacionado con el grado de alteración pigmentaria del fondo de ojo y con la presencia de drusas <sup>22</sup>.

La perfusión coroidea durante la angiografía es un factor importante a tener en cuenta en la DMAE, ya que los ojos con alteración en la perfusión tienen un mayor riesgo de pérdida de visión porque aumenta en ellos la incidencia de atrofia geográfica, en cambio no se ha podido demostrar un aumento de posibilidad de desarrollar neovascularización coroidea (NVC).



## 2.3 ANATOMÍA NORMAL DE LA MÁCULA.

### 2.3.1 LA MÁCULA

La mácula, también llamada área central retiniana, mancha amarilla o lútea debido a su color (en Griego lúteo significa amarillo) fue descrita por primera vez entre 1782 y 1784 por Francisco Buzz<sup>17,18</sup>.

Es el punto focal del ojo tanto óptica, funcional como anatómicamente hablando. Es un área altamente especializada que nos permite la agudeza visual fina, la diferenciación de las formas, colores y la estereopsis.<sup>19</sup>

Se define como el área retiniana contenida entre las arcadas vasculares y está situada a dos diámetros de disco temporal a la cabeza del nervio óptico<sup>15</sup>. Forma una especie de elipse con un diámetro aproximado de 5,5 mm y subtiende un campo visual de unos 18 grados, con un radio igual a la distancia entre la fovea y la papila, su parte externa está situada cerca de la inserción del músculo oblicuo inferior<sup>18</sup>.

Se denomina mácula lútea porque la capa de fibras nerviosas contiene el llamado pigmento xantófilo, que es un pigmento lípido soluble (luteína) y es de color amarillo, por ello al examinar la mácula de manera macroscópica observamos un foco circular de color amarillo anaranjado envolviendo la fovea central<sup>15</sup>.

Este pigmento impregna las capas de la retina desde la nuclear externa hacia dentro y tiene capacidad de absorción de las longitudes de onda azules y contribuye a la protección de la mácula frente a los procesos de estrés oxidativo<sup>17</sup>.

Además de este color amarillento, el área macular parece tener también un color más intenso que el resto de la retina, esto se debe a el epitelio pigmentario subyacente está más densamente pigmentado.

La mácula a su vez se subdivide en cuatro zonas: la foveola, fovea, parafovea y perifovea.

La *fovea anatómica*, o *mácula clínica*, es una depresión en el centro de la mácula y es la

encargada de la visión central y de los colores.

Mide 1,5 mm de diámetro en el borde y 400 micras en la base. En ella terminan los vasos retinianos mayores. La fovea se forma sobre la duodécima semana de vida en la parte temporal del disco óptico tomando una conformación algo sobreelevada en los estadios iniciales por acumulo de células ganglionares en ese punto. Hacia el sexto mes, esta región inicia un proceso de adelgazamiento a nivel de células ganglionares, Müller y de la capa nuclear interna y se empiezan a desplazar centrífugamente para formar entre los once y quince meses de vida postnatal una depresión en el centro de la mácula, la fosa foveal<sup>18,21</sup>.

La fovea está alineada en horizontal con el borde inferior de la papila, en concreto se sitúa centrada a 3,4 mm temporalmente al borde de la papila óptica y 0,8 mm por debajo del centro de la papila.

Esta zona foveal tiene un aspecto más oscuro que el resto del área macular ya que las células del epitelio pigmentario retiniano (EPR) son más altas y pigmentadas en esta zona. Como ya se ha comentado el resto del área macular presenta una tonalidad amarilla debido al acúmulo de pigmento xantófilo localizado en las capas más internas de la retina.

El grosor retiniano en el área foveal es aproximadamente la mitad que el resto de la retina posterior, esto se debe a la ausencia en esta zona de la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares y la capa de plexiforme interna.

El centro de la mácula se localiza mediante la identificación del reflejo foveolar o siguiendo la terminación de los vasos retinianos pequeños que rodean la zona libre de capilares<sup>18</sup>.

La mácula posee una concentración muy alta de conos, en concreto la fovea contiene unos 120.000 conos por células/ mm<sup>2</sup>. A nivel foveal hay una relación uno a uno entre conos, células del EPR, células bipolares y células ganglionares.

En el centro de la fovea se aprecia una depresión denominada *,foveola*, *fosita foveal* o *fóvea clínica*.

Su extensión es de 0,2mm, y su grosor es solamente de 0,13mm. En esta zona la retina es extremadamente delgada y no contiene pigmento xantófilo ya que carece de las capas más

internas de la retina. Todo su grosor consiste en fotorreceptores (FR), concretamente conos, altamente especializados y adaptados, orientados paralelamente entre si. Es el área retiniana con mayor agudeza visual, ya que es un área altamente especializada. Se ha observado que en esta zona parte central tampoco hay conos sensibles al azul probablemente para minimizar el efecto de las aberraciones cromáticas. Los conos de esta zona han alargado sus segmentos externos de manera que recuerdan a los bastones y están alineados de manera perfecta con la luz entrante.<sup>16,21</sup>

El poder de resolución de la fóvea depende de la densidad de FR o del mosaico formado por los segmentos internos de los conos. La disminución del grosor retiniano en esta zona mejora la sensibilidad visual al reducir al mínimo el grosor del tejido a través del cual debe pasar la luz para llegar a los conos. Los segmentos internos de los fotorreceptores presentan un diseño triangular y tienen un diámetro de 1.6-2,2 micras con un espacio de unas 2,5 micras entre el centro y cada uno de ellos, que puede llegar incluso a 1,25-2,5 fuera de la fóvea. A medida que nos alejamos de la fóvea la densidad de conos disminuye y aumenta la de bastones.

La densidad final de conos no se consigue hasta los 4-5 años de edad por migración de conos hacia el centro de la fóvea, al nacimiento la densidad de conos es solamente el 20 % a la del adulto.<sup>16</sup>

La fóvea está rodeada de la región parafoveal, que se extiende 1,25 mm y de la perifoveal que se extiende hasta 2,75 mm desde el centro de la fóvea. El final de esta zona marca el final de la retina central.

El desplazamiento de las capas internas retinianas en el área llamada foveola da lugar a una agregación de células bipolares y ganglionares alrededor del borde foveal haciendo a esta región la de más grosor de todo el fondo retiniano.<sup>20</sup>

Periféricamente a la mácula clínica, el número de núcleos en la capa en la capa nuclear externa aumenta desde dos o tres hasta ocho o diez. La capa plexiforme externa de la fóvea tiene una configuración única, ya que los axones de los conos de la foveola la atraviesan casi en ángulo recto hasta los cuerpos de los FR, siendo su trayectoria casi paralela a la superficie de la retina.

La *membrana limitante interna* ( *MLI* ) en la región foveal es extremadamente delgada, menos de 20 nm, y estudios de microscopia electrónica demuestran que su adherencia a nivel foveal es mayor que en el resto del polo posterior.<sup>20</sup>

El *EPR* en la región macular es más denso que en otras áreas. Bajo el *EPR* encontramos la membrana de Bruch que consiste en tres capas y un área trabecular central. La capa más interna de esta membrana se encuentra adherida firmemente al *EPR* suprayacente, mientras la capa más externa se continua con la membrana basal de la coriocapilar.

### **2.3.2 VASCULARIZACIÓN DE LA MÁCULA**

La mácula está irrigada por ramas distales de las arterias ciliares cortas y se corresponde con la zona de la coroides de mayor presión de perfusión de flujo de sangre.

La fovea es avascular, carece de capilares retinianos en las 400 micras centrales “zona libre de capilares”, por ello, en esta zona, los conos se nutren, exclusivamente, de la coriocapilar.

La coriocapilar tiene un patrón vascular segmentado y se distribuye con una organización lobular por toda la retina excepto en el área macular que lo hace en forma de patrón de panal de abeja .<sup>16</sup>

En el 10% de la población una parte de la mácula no es irrigada por la arteria central de la retina sino por una arteria cilio retiniana.

En la región submacular hay una mayor densidad capilar, con relación arteriola -vénula 3:1, por ello los conos foveales tienen un aporte sanguíneo abundante pero a su vez existe un aumento del riesgo de edema en esta área.

## **2.4 ENVEJECIMIENTO A NIVEL DE RETINA NEUROSENSORIAL CORIOCAPILAR**

El envejecimiento, al igual que en el resto del organismo, conlleva una serie de cambios en retina y coroides.

Para entender la DMAE hay que intentar separar los efectos de la edad de aquellos producidos por la enfermedad en si misma.

En un fondo de ojo envejecido se producen una serie de cambios pigmentarios a nivel retiniano y corioideo que le dan un aspecto atigrado y la pigmentación retiniana tiene aspecto irregular y granulado.

Como ya hemos comentado en el apartado de anatomía normal de la mácula, la fovea, sus 300-500 micras centrales se nutre parcialmente de la coriocapilar , ya que los vasos retinianos terminan en el anillo perifoveolar sin alcanzar el centro. Debido al envejecimiento se pierde el reflejo foveolar y foveal y casi siempre están presentes algunas drusas duras de pequeño tamaño.<sup>23</sup>

También se ha observado una disminución en el número de vénulas y arteriolas perifoveolares con engrosamiento de la membrana basal. Los vasos corioideos presentan una disminución de su celularidad y un aumento del grosor de su pared.

A nivel macular hay un desplazamiento de los núcleos de la capa nuclear externa hacia la plexiforme externa. También se observa una pérdida de fotorreceptores asociada a un aumento de los astrócitos y células de Müller<sup>24</sup>. El resto de la retina sensorial sufre pocas modificaciones con la edad.

Las pérdidas visuales en la DMAE se producen como consecuencia de los cambios que se suceden en la membrana de Bruch a causa de la edad, algunos de estos cambios son la atrofia geográfica, el desprendimiento de epitelio pigmentario y a la neovascularización corioidea.

A continuación vamos a explicar de manera breve los cambios que sufren las diferentes capas retinianas con el envejecimiento, todos ellos relacionados con el desarrollo de la degeneración macular asociada a la edad.

### **2.4.1 EPR**

Todos los cambios secundarios al envejecimiento de la retina tienen como punto de inicio el deterioro progresivo del EPR .

El EPR posee funciones especializadas para el mantenimiento de los FR. Sus células no tienen la capacidad de dividirse, la pérdida de las mismas con el envejecimiento deriva en un aumento de la demanda metabólica de las restantes.

Las células del EPR tienen un sistema lisosómico que les permite fagocitar y degradar los discos del segmento externo de los bastones (aproximadamente 1 millón de discos al año) <sup>25</sup>. Los productos finales sin digerir quedan en el interior de las vesículas intracitoplasmáticas formando los cuerpos residuales que contienen en su interior gránulos fluorescentes.

Se cree que algunos de los productos finales de la degradación de dichas vesículas se reciclan mientras que el resto se extruye a través de la superficie basal del EPR hacia la membrana de Bruch para difundir posteriormente a la circulación coroidea.

Con el proceso de envejecimiento este EPR es incapaz de soportar el aumento de carga metabólica y ello conduce al acúmulo de estos cuerpos residuales que al tener gran contenido en lipofuccina, esta se va acumulando como material de desecho en el citoplasma, cosa que ocasionará deterioro de su metabolismo <sup>26</sup>.

Estudios histológicos han demostrado que la zona periférica tiene menos lipofuccina que el polo posterior.

A los 40 años de edad estos acúmulos ocupan como promedio un 8% del volumen citoplasmático del EPR mientras que a los 80 años ya se ha incrementado a un 19%. Posteriormente todo este material intracitoplasmático es expulsado por sus células y se acumula entre este y su membrana basal, formando un depósito granular o lineal que constituye la primera fase de la DMAE <sup>1</sup>. La técnica de autofluorescencia permite cuantificar el contenido de cuerpos residuales, no obstante la relación entre ambos no es precisa porque sólo una pequeña proporción del material en los cuerpos residuales fluoresce y esta proporción puede cambiar según diversos factores como por ejemplo, la dieta <sup>27</sup>

Con la edad, la membrana basal del EPR también se va engrosando de manera progresiva, se incrementa en altura, se estrecha y su número de circunvoluciones basales disminuyen, todos estos factores aumentan el riesgo de desarrollar neovascularización coroidea. <sup>26</sup>

Existen diversas teorías que intentan explicar estos procesos de envejecimiento del EPR: 1)

una primera hipótesis se basa en que los radicales libres emitidos por el material fluorescente podrían alterar la composición de los lípidos en el EPR haciéndolos menos susceptibles a la degradación enzimática, favoreciendo así su acúmulo, 2) en cambio existe la teoría inflamatoria que nos dice que los residuos celulares de las células del EPR comprometidas son las verdaderamente constituyen un estímulo inflamatorio crónico<sup>1</sup> que favorece la aparición de la DMAE.

### 2.4.2 M. BRUCH

Es una membrana localizada entre el EPR, capa de FR y la coriocalilar.

Se puede dividir en cinco capas :

a) capa interior: membrana basal del epitelio pigmentario; b) capa colagenosa interna (ZCI); c) capa elástica; d) colagenosa externa (ZCE) y e) membrana basal externa formada por las células endoteliales de los coriocalilares<sup>28</sup>. Su función es la de servir como barrera de filtración que permite los intercambios metabólicos entre retina y coriocalilar es decir, paso de nutrientes hacia FR y EPR junto con la eliminación de los productos de degradación en sentido contrario<sup>29</sup>. La difusión a través de esta membrana depende de las concentraciones de sal, glucosa y pH.

Con la edad esta membrana también sufre una serie de cambios en ultraestructura, histoquímica y grosor. Su grosor aumenta de manera lineal (pasando de tener 2 micras la primera década hasta 4,7 micras en la décima), estos cambios se producen de manera más acentuada en el polo posterior que en la periferia<sup>30</sup>.

Algunos estudios han observado cambios en la solubilidad del **colágeno** a nivel de esta membrana que afectan a la permeabilidad de la misma y que a su vez la hacen menos susceptible a la actividad enzimática colagenolítica provocando una disminución del recambio efectivo del colágeno y favoreciendo el acúmulo de material residual.<sup>31</sup>

Otro factor a tener en cuenta es el acúmulo del llamado “*colágeno de larga periodicidad*” (CLP), este es un tipo de colágeno que se localiza formando parte de los *depósitos laminares*

*basales* (DLB) entre la membrana plasmática y la membrana basal del EPR . Este tipo de colágeno ha sido objeto de diversos estudios ya que se cree que contribuye en el proceso de DMAE <sup>32</sup>.

Normalmente este colágeno se origina en el endotelio celular corioideo y se supone que es el resultado de un recambio constante, en cambio en los ojos afectados de DMAE su fuente de producción son las células del EPR y se considera un signo de distrés celular, por ello algunos estudios lo señalan como factor relevante en la patogenia de la DMAE.

A nivel de las **capas elásticas** también se observa que con la edad existe un aumento en la calcificación de las mismas que aporta más fragilidad a esta membrana haciéndola más susceptible al desgaste y al desarrollo de DMAE.

Si consideramos las modificaciones en cuanto al **material lipídico** con el envejecimiento, en mayores de 50 años el acúmulo de este material en la membrana de Bruch aumenta de manera exponencial. La mayoría de lípidos acumulados son “fosfolípidos” aunque se ha visto en algunos estudios histológicos que la proporción de lípidos neutros también aumenta con la edad <sup>33</sup>. La importancia de estos cambios en cuanto al acúmulo de material lipídico, radican en que la pérdida de conductividad de esta membrana esta relacionada con la edad y con el perfil de lípidos acumulados en ella.

Recientemente se ha identificado la presencia de “lípidos peroxidados” y se ha demostrado que estos inducen la neovascularización al inducir la expresión de una cascada de citoquinas angiogénicas.

Aparte de los cambios a nivel de colágeno, lípidos y capas elásticas nos encontramos con los depósitos lineales basales y las drusas difusas. Ambos son los primeros cambios observables en la **membrana de Bruch** a causa del envejecimiento, y a nivel histológico se ha visto que son acúmulos de vesículas y de material granular filamentoso <sup>28</sup>. Estos acúmulos llamados DLB causan un engrosamiento difuso de la cara interna de la membrana de Bruch por la parte externa de la membrana basal del EPR y se localizan más a nivel de la zona colagenosa externa “ZCE” que en la zona colagenosa interna “ZCI”.

Se piensa que los residuos depositados en la membrana de Bruch se derivan de la actividad



metabólica del epitelio pigmentado.

Las “drusas” son depósitos focales de material polimorfo de aspecto granular vesicular o filamentosos en forma de montículos aislados entre la membrana basal del EPR y la ZCI.

Estas drusas varían mucho en su aspecto y localización de un paciente a otro, aunque hay marcada simetría entre los dos ojos de un individuo respecto al tamaño de las drusas, densidad y fluorescencia en la angiografía (AFG). Recientemente se ha demostrado que las drusas, incluso las subclínicas, producen cambios a nivel de los FR<sup>1</sup>.

Las drusas se han clasificado en duras y blandas. Las llamadas *duras*, son depósitos diferenciados con márgenes definidos, menores de 63 micras y están formadas por un material hialino que se continúa a nivel de la ZCI de la membrana de Bruch<sup>49</sup>. Se cree que la presencia de drusas duras, a diferencia de las blandas, no supone un riesgo de pérdida de agudeza visual<sup>34</sup>.

Las drusas *blandas* tienden a ser grandes, confluentes y con bordes poco marcados. Se cree que estas drusas se forman a partir de la acentuación local de las partículas membranosas contenidas en la membrana de Bruch o bien como resultado de la unión de pequeños grupos de drusas duras<sup>35</sup>.

La importancia de todos estos cambios a nivel de las estructuras retinianas es que se ven afectadas sus propiedades de difusión y en consecuencia la nutrición y función del EPR y FR. Todas estas modificaciones en la función normal de las estructuras retinianas se han asociado al desarrollo de la DMAE y a su posterior desenlace.<sup>1</sup>

### 2.4.3 CORIOCAPILAR

Se cree que el material del EPR difunde a través de la membrana de BRUCH y se depura en las coriocapilares. Este lecho capilar de esta capa es sinusoidal y las células endoteliales de sus capilares son fenestradas.

Con el envejecimiento, la membrana de Bruch se engrosa un 135% mientras que los coriocapilares se reducen un 45% en densidad y un 34% en diámetro, sustituyendo los

capilares sinusoidales por un sistema de conformación tubular.<sup>36</sup>

Estas anomalías anatómicas a nivel de la coriocalilar podrían dar lugar a cambios funcionales produciendo una reducción del aclaramiento del material de desecho que iría a la circulación coroidea desde la membrana de Bruch.

## 2.5 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta de la DMAE es muy difícil de determinar.

Los principales estudios epidemiológicos realizados para estudiar la prevalencia de e incidencia de DMAE son el National Health and nutrition examination Surrey (NHANES), el Framingham Eye Study (FES), el Beaver Dam Eye Study (BDES), El Baltimore Eye Surrey, el Rotterdam Study, el Blue Mountains Eye Study (BMES) y el Barbados Eye Study.

El estudio NHANES<sup>38</sup> evaluó a una población americana (10.000 sujetos) de 1 a 74 años entre 1971-1973. Se consideró diagnóstico de DMAE a la presencia oftalmoscópica de drusas o alteración del EPR con una agudeza visual (AV) de menos de 20/25. Se observó que los acúmulos de drusas aparecían a partir de la edad media y que la DMAE aumentaba a partir de los 65 años.

En el año 73 se realizó El *Framingham Eye Study*<sup>37</sup>, para intentar evaluar la prevalencia de esta enfermedad. En este estudio se reclutaron unas 2.700 personas con edades comprendidas entre 52 y 85 años. Para el diagnóstico de la enfermedad, se valoró como criterio la disminución de la agudeza visual de 20/30 o peor, además de la presencia de drusas y alteraciones del EPR en el fondo de ojo. El estudio Framingham es probablemente el primer estudio epidemiológico relevante en relación con la DMAE.

En 1977 el estudio de Khan et al demostró una prevalencia total del 8,8%, con una variación por edades desde el 1,6% en personas entre 52-64 años, hasta el 27,9% entre 75-85 años.

Otro estudio importante es el *Beaver Dam Study* (USA)<sup>39</sup> en el que se estudiaron 4.926 personas de ambos sexos, con un rango de edad entre 43 y 84 años. Para definir la enfermedad se basaron en los hallazgos de la oftalmoscopia y en la clasificación de las fotografías de fondo de ojo, siguiendo el sistema de clasificación de Wisconsin (WARMGS).

A diferencia del FES la disminución de la agudeza visual no se usó como criterio diagnóstico. Los resultados de prevalencia global fueron del 17,2%, y el 1,6% formas tardías.

Otro estudio relevante es el *Blue Mountains Eye Study* <sup>40,42</sup> que se realizó en Katoomba (Australia) en una población de 3654 personas de 49 años o más. Se usaron los mismos criterios que en el Beaver Dam. Observando una prevalencia de 9,1% de DMAE siendo un 1,9% las formas tardías.

Uno de los más importantes de prevalencia de la DMAE realizado en Europa es el *Rotterdam Eye Study* <sup>43</sup>, utilizando los criterios del Beaver Dam, se examinaron 6.251 personas mayores de 55 años. La prevalencia de DMAE tardía obtenida en este estudio fue del 1,7%.

El estudio *Pola* <sup>44</sup> (prospective Pathologies Oculaires Liées à l'Age) es un estudio prospectivo realizado en Seté (Francia) en el que se reclutaron 3000 personas de 60 años o más. El objetivo era estudiar las enfermedades oculares asociadas a la edad (catarata y DMAE) y sus factores de riesgo. Sus resultados de prevalencia se muestran en la tabla adjunta.

**TABLA 1 Prevalencia de la DMAE en el estudio POLA**

Prevalence of Age-Related Macular Degeneration According to Age and Sex in the POLA Study*				
	Age, y			
Characteristic	60-69	70-79	≥80	Total
<b>Men</b>	<b>n = 475</b>	<b>n = 321</b>	<b>n = 91</b>	<b>n = 887</b>
Soft drusen	92 (19,4)	72 (22,4)	25 (27,5)	189 (21,3)
Pigmentary abnormalities	56 (11,8)	32 (10,0)	16 (17,6)	104 (11,7)
Any early signs	110 (23,2)	84 (26,2)	29 (31,9)	223 (25,1)
Late ARMD	2 (0,4)	5 (1,6)	10 (11,0)	17 (1,9)
<b>Women</b>	<b>n = 611</b>	<b>n = 464</b>	<b>n = 127</b>	<b>n = 1202</b>
Soft drusen	125 (20,5)	139 (30,0)	42 (33,1)	306 (25,5)
Pigmentary abnormalities	46 (7,5)	53 (11,4)	18 (14,2)	117 (9,7)
Any early signs	134 (21,9)	147 (31,7)	44 (34,6)	325 (27,0)
Late ARMD	1 (0,2)	8 (1,7)	12 (9,5)	21 (1,8)

\*Date are presented as number (percentage). POLA indicates Pathologies Oculaires Liées à l'Age.; ARMD, age-related macular degeneration.

**TABLA 2 Prevalencia de la DMAE en los principales estudios Poblacionales.**

Table 1. Prevalence of Age related Macular Degeneration, Including Geographic Atrophy and Neovascular Age-related Macular Degeneration in Participants to Population-based Eye Surveys in Three Continents						
Age group (yrs)	<55	55-64 (%)	65-74 (%)	75-84 (%)	85+ (%)	All Ages (%)
<b>Beaver Dam Eye Study</b>	<b>n = 1501</b>	<b>n = 1300</b>	<b>n = 1243</b>	<b>n = 675</b>	<b>n = 37</b>	<b>n = 4756</b>
Pure geographic atrophy	0	1 (0,08)	4 (0,32)	14 (2,07)	2 (5,41)	21 (0,44)
Pure neovascular AMD	0	4 (0,31)	13 (1,05)	23 (3,41)	2 (5,41)	42 (0,88)
Mixed AMD	0	0	0	8 (1,19)	1 (2,70)	9 (0,19)
Any AMD	0	5 (0,38)	17 (1,37)	45 (6,67)	5 (13,51)	72 (1,51)
<b>Rotterdam Study</b>	<b>Nil</b>	<b>n = 2340</b>	<b>n = 2358</b>	<b>n = 1350</b>	<b>n = 363</b>	<b>n = 6411</b>
Pure geographic atrophy	—	1 (0,04)	8 (0,34)	17 (1,26)	16 (4,41)	42 (0,66)
Pure neovascular AMD	—	2 (0,17)	7 (0,30)	23 (1,70)	14 (3,86)	46 (0,72)
Mixed AMD	—	0	1 (0,04)	3 (0,22)	12 (3,31)	16 (0,25)
Any AMD	—	3 (0,13)	16 (0,68)	43 (3,19)	42 (11,57)	104 (1,62)
<b>Blue Mountains Eye Study</b>	<b>n = 478</b>	<b>n = 1157</b>	<b>n = 1198</b>	<b>n = 631</b>	<b>n = 121</b>	<b>n = 3585</b>
Pure geographic atrophy	0	0	2 (0,17)	10 (1,58)	4 (3,31)	16 (0,45)
Pure neovascular AMD	0	2 (0,17)	6 (0,50)	21 (3,33)	14 (11,57)	43 (1,20)
Mixed AMD	0	0	0	3 (0,48)	3 (2,48)	6 (0,17)
Any AMD	0	2 (0,17)	8 (0,67)	34 (5,39)	21 (17,36)	65 (1,81)
<b>Combined 3-site population</b>	<b>n = 1979</b>	<b>n = 4797</b>	<b>n = 4799</b>	<b>n = 2656</b>	<b>n = 521</b>	<b>n = 14752</b>
Pure geographic atrophy	0	2 (0,04)	14 (0,29)	41 (1,54)	22 (4,22)	79 (0,54)
Pure neovascular AMD	0	8 (0,17)	26 (0,54)	67 (2,52)	30 (5,76)	131 (0,89)
Mixed AMD	0	0	1 (0,02)	14 (0,53)	16 (3,07)	31 (0,21)
Any AMD	0	10 (0,21)	41 (0,85)	122 (4,59)	68 (13,05)	241 (1,63)

En el caso concreto de España según diversos estudios como el de Gómez-Ulla<sup>41</sup>, podemos deducir que la prevalencia de DMAE en España oscila entre el 0,5% a los 55 años, hasta llegar a un 7% en mayores de 75 años.

En 2001 Lago publicó un trabajo realizado en Santiago de Compostela donde encontraron una prevalencia de DMAE tardía del 4%, que aumentaba con la edad, desde el 1,2% en el grupo de 55-64 años, hasta el 6,3% en mayores de 75 años<sup>45</sup>.

## 2.6 FACTORES DE RIESGO EN DMAE

La etiología exacta de la DMAE es desconocida, los expertos la definen como una enfermedad multifactorial en la que muchos factores ambientales interaccionan con el fenotipo genético susceptible de sufrir DMAE. Se cree que en presencia de los factores

ambientales apropiados la susceptibilidad genética se hace patente.

La DMAE es una patología con tendencia a la bilateralidad, aunque el grado de afectación de cada ojo puede ser asimétrico.

Los factores de riesgo se clasifican en modificables (tabaquismo, obesidad, exposición a luz solar, antioxidantes, ingesta de grasas...) y no modificables (edad, sexo, antecedentes familiares de enfermedad, raza...).

Entre todos estos factores de riesgo el más importante para desarrollar la enfermedad es la edad <sup>2</sup>, numerosas investigaciones demuestran la relación entre la DMAE y la población senil<sup>1</sup>. Se ha visto que el 8,8% de los pacientes con edades comprendidas entre los 52 y 85 años padecen DMAE <sup>8</sup>. Otros factores de riesgo que hay que tener en cuenta son los que inducen la progresión a NVC, los principales son: el tamaño de las drusas, la presencia de hiperpigmentación y la extensión del área de drusas <sup>2</sup>.

La mayoría de estudios tienen tasas de prevalencia similares. El BDES encontró que las formas de DMAE temprana son mucho más comunes que las avanzadas y que conforme aumenta la edad ambas formas van aumentando.

A continuación se van a discutir uno a uno los diferentes factores de riesgo de desarrollo de DMAE.

### **2.6.1 FACTORES CONSTITUCIONALES**

#### **2.6.1.1.1 RAZA**

Diversos estudios han puntualizado que la etnia es un determinante importante en la DMAE. Tanto los negros como los hispanos tienen menor prevalencia de DMAE avanzada. Según diversos autores podría explicarse en el caso de la población Africana por la escasa prevalencia de vida de sus habitantes. El Los Angeles Latino Study nos informa de que los latinos presentan una tasa relativamente alta de DMAE temprana pero no tardía <sup>46</sup>. Estudios en poblaciones asiáticas no han llegado a demostrar diferencias en cuanto a la prevalencia de

DMAE. Las conclusiones de estos estudios nos hacen pensar en la existencia de un posible componente genético que favorecería la aparición de DMAE.

### **2.6.1.1.2 SEXO**

Diversos estudios han demostrado que no hay una diferencia significativa al comparar la incidencia de DMAE en hombres y mujeres.

En cambio otros como el BDES, sugirió que si había diferencias, ya que en su cohorte las mujeres de 75 años o más tenían una incidencia de DMAE temprana que doblaba la de los hombres <sup>47</sup>. El Age-related Eye Disease Study (AREDS) también encontró que las mujeres tenían más riesgo de tener drusas intermedias que los hombres <sup>48</sup>. Se ha planteado la posibilidad de que esta tendencia sea debida al aumento de número de mujeres de edades avanzadas y a la mayor prevalencia de cataratas en el sexo femenino, cosa que nos podría causar un aumento de déficit visual.

### **2.6.1.1.3 EDAD**

Tanto la incidencia como la prevalencia de todos los tipos de DMAE aumenta con la edad, este dato se ve corroborado en todos los estudios poblacionales en los que se estudia la DMAE. En el estudio Framingham al comparar los grupos de menor edad con los de mayor edad el riesgo de DMAE aumentó 17 veces <sup>37</sup>. En el BDES aproximadamente el 7.1 % de los individuos de más de 75 años o más sufrieron maculopatía tardía comparado con el 0.15% de pacientes con edades comprendidas entre el 43 y 54 años y el 0.6% de las personas con edades entre 55 y 64 años <sup>47</sup>.

### **2.6.1.1.4 GENÉTICA**

Este fenotipo heterogéneo de la DMAE es probablemente secundario a la contribución de múltiples genes predisponentes. Se sabe desde hace tiempo que la enfermedad está influenciada por múltiples factores genéticos y medioambientales <sup>53</sup>

Dentro de los factores predisponentes conocidos, están los genéticos. A partir del año 2000 con los estudios de genes implicados en enfermedades heredo degenerativas retinianas (como el gen ABCR), empezaron a publicarse múltiples estudios que abordaban la implicación de la genética en la DMAE. En el año 2005, aparecieron en la revista *Science*, tres trabajos independientes que han caracterizado polimorfismos en los genes del complemento CFH, BF, FHR1 y FHR3 y en el gen LOC387715/HTRA1, que predisponen o protegen del desarrollo de DMAE y cuya combinación explica en estas poblaciones el 60% de todos los casos. Esta asociación de genes del complemento con DMAE tiene sentido desde un punto fisiopatológico y justifica estudios posteriores, sugiriendo que la inflamación y el sistema del complemento juegan un papel importante en su desarrollo <sup>49</sup>.

La importancia de los factores genéticos en esta enfermedad se ve demostrada al observar mayor prevalencia de la enfermedad en unas familias que en otras, estudios con gemelos han respaldado estas conclusiones.<sup>1</sup> Lo que todavía se desconoce es su papel exacto y el grado de heredabilidad.

Los recientes estudios de la implicación genética en la DMAE son de vital importancia para poder identificar aquellos pacientes de alto riesgo a desarrollar la enfermedad. Si conocemos de manera anticipada este riesgo podemos aplicar una prevención primaria modificando el estilo de vida de los pacientes para reducir o moderar el riesgo de desarrollo de DMAE <sup>50, 51,52</sup>.

El problema con el que se encuentran los investigadores a la hora de estudiar la implicación de los factores genéticos en la DMAE es la heterogeneidad del fenotipo y que la DMAE es una enfermedad que aparece tarde en la vida y normalmente sólo queda para el estudio una generación ya que los padres de los pacientes ya han fallecido y los hijos de los mismos son demasiado jóvenes para haber desarrollado la enfermedad.

Se ha visto que el riesgo de desarrollar la enfermedad en las familias de los afectados es 3,1 veces superior que en aquellas familias sin enfermos.

Se ha visto que la expresión fenotípica de la DMAE varía de unas poblaciones a otras, esto se podría explicar si la prevalencia de los genes que influyen sobre la enfermedad fuera diferente en las diferentes comunidades.

Como hemos comentado al principio ya se han identificado con éxito, mediante análisis estadísticos complejos y screening genómico masivo, algunas bases genéticas de los diferentes subgrupos de DMAE junto a regiones cromosómicas con genes potencialmente causantes de DMAE. La identificación de tantas áreas genotípicas de interés, es coherente con la existencia de una enfermedad oligogénica compleja.

Aunque en la mayoría de los estudios se habla de muchas regiones genéticas de interés en el estudio de la DMAE, sólo dos regiones localizadas en los cromosomas 1 y 10 coinciden de manera consistente en todos ellos.

Múltiples estudios en vigor en la actualidad están intentando identificar muchos otros genes que predispongan o causen esta enfermedad.

A continuación vamos a detallar las variantes genéticas principalmente las asociadas con DMAE:

### **CFH**

La proteína CFH es el mayor inhibidor del sistema del complemento. Estudios recientes han mostrado que un polimorfismo común en el exón 9 del gen CFH (SNP, Y402H) está asociado con la presencia de drusas blandas maculares y aumento de riesgo de DMAE avanzada.<sup>54, 55, 56,57</sup>

Se ha estudiado la asociación de este polimorfismo con algunos factores de riesgo modificables y se ha visto que la obesidad y el tabaquismo multiplican el riesgo asociado con estas variantes. Estos dos factores se han demostrado independientes el uno del otro pero se cree que actúan a través de un mecanismo similar para aumentar el riesgo de DMAE<sup>53,52</sup>.

Delecciones del CFHR1 y del CFHR 3 se han asociado con disminución del riesgo de DMAE.

Los haplotipos H2, H3, H4 y H5 son protectores, siendo en H2/H2 el de mayor efecto protector.

### **LOC 387715 GENE**



Aquellos individuos con DMAE que tengan uno o más alelos de riesgo en el locus 387715 son más propensos a desarrollar DMAE neovascular.

A su vez el tabaquismo asociado a la presencia de estos alelos de riesgo aumenta la probabilidad de desarrollar DMAE, sobretodo la neovascular <sup>53,58</sup>

### **CFB (Complement factor B) / C2 (complement 2)**

Se ha demostrado que tanto el R32Q SNP como el C2E318 /D/CBF L9H son protectores frente al desarrollo de la DMAE.

### **C3/C5**

El estudio de Despriet 2009 <sup>59</sup>, muestra una significativa asociación entre las variantes R102G y P314L del gen C3 y la DMAE, destacando además el papel crucial de la vía del complemento su etiología.

Diversos estudios como el de Baaset Al <sup>60</sup> no han demostrado asociación consistente entre el C5snp5 y la DMAE.

### **VEGF**

Este gen codifica para la proteína VEGF. Como ya sabemos la 165 es la isoforma predominante en el ojo. A su vez esta isoforma se divide en *165 a* y *b*. La *isoforma a* presenta un potente efecto antiangiogénico y la *b* de manera opuesta presenta propiedades antiangiogénicas.

El balance entre las dos es vital en el mantenimiento de la homeostasis. <sup>53,58</sup>

### **APOE (apolipoproteína E gen)**

Algunos estudios se ha visto una reducción en la frecuencia del alelo  $\epsilon 4$  que codifica para la isoforma E4 del gen APOE en los pacientes con DMAE tanto en la forma neovascular como en la atrofia geográfica. A su vez se observó un aumento de frecuencia del alelo E2 en estos pacientes. Como resultado de estos estudios se le adjudica al alelo E4 categoría de factor protector y al E2 de factor de riesgo.

Se ha visto también que la isoforma del APOE 4 gracias a su inhabilidad para formar dímeros

favorecería el transporte de lípidos a través de la membrana de Bruch, previniendo así la formación de drusas.

### **CX3CR1 gene**

La microglia expresa quemoquinas como son el receptor CX3CR1 y dos polimorfismos en el gen CX3CR1 que se asocian a un aumento de riesgo de DMAE.

En el aumento de expresión del CX3CR1 los macrófagos adoptan un fenotipo antiinflamatorio y con la disminución de su expresión se da lugar a macrófagos con fenotipo pro inflamatorio que estimula en desarrollo de neovascularización coroidea y DMAE.<sup>53</sup>

Hay otros estudios en marcha que intentan buscar las posibles relaciones entre los genes asociados a la enfermedad de Stargard ( ABCR gene, ELOVL 4), enfermedad de Best (bestrofina) pero hasta el momento no se han encontrado asociaciones significativas con la DMAE.

El estudio genético de la DMAE está en auge, aunque ya hemos comentado su dificultad porque es una enfermedad genéticamente compleja por su heterogeneidad e interacción de múltiples genes, además es una enfermedad de una gran variabilidad y de aparición tardía, factores que dificultan su estudio genético<sup>53</sup>.

### **2.6.1.1.5 POSICIÓN SOCIOECONÓMICA**

Aunque en el estudio AREDS la educación parece estar inversamente relacionada con la incidencia de la DMAE este factor no se ha demostrado de manera convincente en ningún estudio<sup>61</sup>.

## **2.6.2 FACTORES NO CONSTITUCIONALES GENERALES**

Hay una serie de factores que también se han estudiado, estos se relacionan con el estado de salud del individuo y son los factores **cardiovasculares, inflamatorios y hormonales**.

### **2.6.2.1 NO MODIFICABLES**

Los factores cardiovasculares incluyen *las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial, la diabetes y los niveles de colesterol y grasas.*

#### **2.6.2.1.1 HTA**

La *hipertensión arterial* (HTA) es un factor que ha sido objeto de análisis en muchos estudios (Rotterdam Study, MPS, BDES...), pero sigue sin estar claro su efecto sobre la DMAE. Si se analizan los resultados de la mayoría de estudios importantes llegamos a la conclusión de que los datos sugieren una asociación de leve a moderada entre la presión arterial elevada y la DMAE <sup>62</sup>.

#### **2.6.2.1.2 DIABETES**

La mayoría de estudios de DMAE excluyen a los pacientes con retinopatía diabética por ello *la diabetes* (DM) como factor de riesgo no parece que se haya estudiado de manera muy precisa. A pesar de ello muchos estudios han intentado buscar una relación entre ellas pero la mayoría no han encontrado relaciones significativas <sup>63</sup>.

#### **2.6.2.1.3 HIPERCOLESTEROLEMIA**

La relación de la *hipercolesterolemia* con la DMAE no es consistente si se comparan los diferentes estudios. En el POLA <sup>44,45</sup> y el Rotterdam Study <sup>43</sup> se encuentra una asociación entre el riesgo de padecer DMAE y los niveles altos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Otros estudios han descrito asociaciones positivas entre el nivel de colesterol total y la DMAE <sup>63</sup>. La relación con la grasa de la dieta parece ser más consistente <sup>64</sup>.

#### 2.6.2.1.4 ACV

Se ha estudiado si la presencia de *antecedentes de Accidente cerebrovascular (ACV)* es un factor de riesgo para la DMAE. El estudio NHANES I describió una relación positiva entre DMAE y accidentes cerebrovasculares aunque otros muchos estudios no han encontrado una asociación significativa <sup>62,63</sup>. Algunos estudios han relacionado también la presencia de arteriopatía en extremidades inferiores, la presencia de placas de ateroma en la bifurcación carotídea y carótida común con el riesgo aumentado de padecer DMAE <sup>1</sup>.

#### 2.6.2.1.5 FACTORES HORMONALES

Los datos acerca de la relación de los *factores hormonales* son escasos pero se cree posible la existencia de un efecto protector de los estrógenos sobre la DMAE. Por ejemplo el estudio Eye Disease Case-Control Study (EDCCS) demostró una marcada disminución del riesgo de desarrollo de DMAE neovascular en las mujeres postmenopáusicas en tratamiento con estrógenos <sup>63</sup>. En cambio tanto el estudio POLA <sup>44,45</sup> como el BMES <sup>65</sup> no encontraron relación entre la DMAE y la menopausia o los tratamientos de sustitución hormonal.

#### 2.6.2.1.6 FENÓMENOS INFLAMATORIOS

*Los fenómenos inflamatorios* a nivel ocular desempeñan un papel relevante en la patogénesis de las drusas y la DMAE. La inflamación está asociada a la angiogénesis y se relaciona con la neovascularización en las formas avanzadas de DMAE. La proteína C reactiva, (PCR) es un marcador inflamatorio que se halla significativamente elevada en individuos con DMAE avanzada por ello se ha planteado como marcador de riesgo y de respuesta al tratamiento<sup>1</sup>.

#### 2.6.2.2 FACTORES MODIFICABLES

La prevalencia de la DMAE en la población de mayor edad de Groenlandia es la más alta de todas las del mundo, fenómeno que sugiere la posibilidad de un fenómeno ambiental local.<sup>1</sup>

A continuación se discutirán todos aquellos factores ambientales y en teoría potencialmente

modificables que parece que influyen en el desarrollo de la DMAE.

### **2.6.2.2.1 TABACO**

Se ha observado una fuerte relación entre las DMAE seca y húmeda y el tabaquismo demostrándose en numerosos estudios el mayor riesgo de DMAE en las personas fumadoras <sup>66</sup> puesto que se ha demostrado que la nicotina incrementa el tamaño y la gravedad de la NVC.

El mecanismo mediante el cual actúa el tabaco es la reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y antioxidantes e incrementando los niveles de fibrinógeno, la agregación plaquetaria, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica <sup>67</sup>.

### **2.6.2.2.2 ALCOHOL**

Los resultados de la mayoría de estudios importantes que han evaluado el consumo de alcohol como factor de riesgo en la DMAE han llegado a conclusiones desiguales, por ello hasta la fecha no se cree que el alcohol tenga un gran efecto en la patogenia de la DMAE <sup>68,69</sup>.

### **2.6.2.2.3 OBESIDAD**

En múltiples estudios se ha evaluado el índice de masa corporal (IMC) y el índice de obesidad abdominal para buscar su relación con la DMAE. Se ha visto que los pacientes con IMC mayores de 25 y aquellos con cocientes cintura cadera altos tienen un riesgo relativo mayor de progresión de la DMAE <sup>70</sup>. También se ha visto que la realización de actividad física de manera regular reduce el riesgo de progresión de DMAE.

### **2.6.2.2.4 ANTIOXIDANTES , VITAMINAS Y MINERALES**

Basándonos en la teoría de que el daño oxidativo es el causante del daño a los fotorreceptores, la administración de antioxidantes podría prevenir el daño oxidativo y a su vez el desarrollo de la DMAE. Se ha visto que tanto el ácido ascórbico (vit C), alfatocoferol ( vit E), los

carotenoides (alfacaroteno, betacaroteno, luteína y zeaxantina) y los oligoelementos como el zinc, selenio, cobre y el manganeso están involucrados en las funciones antioxidantes de la retina <sup>71</sup>. El estudio AREDS ha demostrado que los aportes complementarios de zinc y antioxidantes pueden reducir el riesgo de progresión a la forma avanzada de la DMAE y la pérdida de visión <sup>48</sup>.

Diversos estudios, entre ellos el Dietary intake Study han concluido que dietas ricas en frutas y verduras se relacionan con un menor riesgo de sufrir DMAE exudativa <sup>72</sup>.

### **2.6.2.2.5 MEDICAMENTOS**

Algunos estudios han encontrado asociación significativa entre el uso de antihipertensivos y un mayor riesgo de sufrir DMAE <sup>73</sup>. Otros han demostrado una menor tasa de neovascularización coroidea en pacientes con DMAE que toman estatinas o aspirina. En cambio El Rotterdam Study no encontró ninguna relación entre los hipolipemiantes y la DMAE <sup>4</sup>.

### **2.6.2.2.6 EXPOSICIÓN A LUZ SOLAR**

Al igual que con el uso de medicamentos y la ingesta de alcohol, los estudios no han demostrado resultados consistentes que relacionen la DMAE con la exposición solar, se cree que los resultados contradictorios entre los diferentes estudios pueden ser debido a la dificultad de medir el tiempo y la intensidad de exposición al sol a lo largo de la vida <sup>74,75</sup>.

## **2.6.3 FACTORES OCULARES**

Hay una serie de factores de riesgo de origen ocular que se han asociado a la DMAE.

### **2.6.3.1.1 ERROR DE REFRACCIÓN**

Se cree que la existencia de diferencias estructurales y mecánicas, como la hiperopia, hacen

que algunos ojos estén predispuestos a sufrir maculopatía <sup>63</sup>. El Rotterdam Study <sup>43</sup> demostró este hecho.

#### **2.6.3.1.2 COLOR IRIS**

Se sabe que la presencia de niveles altos de melanina ocular pueden ser un factor protector contra el daño oxidativo inducido por la luz a la retina ya que la melanina puede actuar como antioxidante y tener función antiangiogénica. Por ello se busco una posible relación entre el color del iris y la incidencia de DMAE aunque no se han encontrado resultados concluyentes <sup>76, 77,78</sup>.

#### **2.6.3.1.3 EXISTENCIA DE CATARATA Y CIRUGÍA DE CATARATA**

No hay datos consistentes que relacionen la existencia de catarata y la incidencia de DMAE.

Lo que si se ha visto es que la existencia de cirugía de catarata previa se puede asociar a un mayor riesgo de sufrir DMAE avanzada <sup>79</sup>. La relación entre estos factores y la DMAE tiene todavía que aclararse.

#### **2.6.3.1.4 RELACIÓN EXCAVACIÓN PAPILA**

El EDCCS <sup>63</sup> demostró que los ojos con una relación excavación/papila mayor tenían menos riesgo de DMAE exudativa. Se tendrán que hacer más estudios para corroborar esta afirmación.

#### **2.6.3.1.5 ESTADO RETINIANO**

Un alto número de drusas blandas, confluentes y la hiperpigmentación focal a nivel del EPR se relacionan con un mayor riesgo de pérdida visual<sup>80</sup>. Si un ojo tiene una lesión disciforme en última fase en un ojo tiene un riesgo entre el 12% y 15% de desarrollarla en el adelfo, este riesgo es todavía mayor si las drusas del ojo adelfo son de alto riesgo.<sup>1</sup>

Ojos con lesiones de tipo oculto tienden a acabar desarrollando un componente clásico que aumentará de tamaño con el tiempo y ojos con lesiones mínimamente clásicas tienden a convertirse en clásicas <sup>2</sup>. Aquellos pacientes con desgarros unilaterales de EPR tienen un 80% de riesgo de sufrir dicha lesión en el ojo adelfo en un período de 3 años<sup>1</sup>.

Según el AREDS<sup>3,13</sup> el riesgo de progresar a una fase avanzada de DMAE en 5 años depende del estado inicial de la DMAE, siendo muy bajo en individuos con fase inicial, un 6% en aquellos con fase intermedia en un ojo, 25% fase intermedia en ambos ojos y 43% en fase avanzada en un solo ojo.

## **2.7 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL<sup>90</sup>**

### **2.7.1 MACULOPATIA RELACIONADA CON LA EDAD – DMAE PRECOZ**

#### **A.DRUSAS**

La palabra drusa define a la corteza de cristales que reviste la cavidad de una roca.

En la retina, las drusas representan la acumulación de los materiales extracelulares descritos anteriormente y se localizan entre la membrana basal de las células pigmentarias retinianas y la ZCI de la membrana de Bruch.

Las drusas varían en tamaño y forma, y a veces tienen una apariencia cristalina producida por la existencia de calcificaciones. Su presencia suele ser bastante simétrica en ambos ojos.

Como ya hemos comentado se clasifican principalmente en drusas duras y blandas, habiendo luego otros subtipos como las drusas reticulares y las drusas en regresión.

La clasificación clínica típica de las drusas se basa en el aspecto oftalmoscópico, pero la AFG y el examen histopatológico aportan información que sugiere que hay dos vías diferenciadas en el desarrollo de las drusas.

Las drusas duras de estructura hialina y predominantes en gente joven tendrían una vía de formación diferente a la de las drusas que se asocian con la DMAE y se desarrollan durante la



séptima década cuando aparece la capa difusa de residuos membranosos DLB (depósito lineal basal).<sup>34</sup>

Anatomopatológicamente se clasifican en: duras, blandas (pseudoblandas), blandas verdaderas, reticulares y en regresión.

### **A.1 DRUSAS DURAS**

Llamadas también drusas hialinizadas o nodulares se definen mejor si se observan con luz anértra.

Suelen ser de pequeño tamaño < 63 micras y presentan un patrón fluorescente intenso durante los tiempos precoces de la angiografía debilitándose posteriormente también de manera rápida. Con el verde de indocianina (VIC) <sup>1</sup> se vuelven rápidamente hiperfluorescentes de manera rápida y se mantienen así hasta la fase final del angiograma.

Estas drusas suelen notarse primero en la mácula central pero al hacerse más numerosas su localización predomina en la cara temporal foveal, o formando una banda amplia fuera de las arcadas vasculares<sup>81</sup>.

Hacia el ecuador adoptan una distribución lineal en aspecto de panal de abejas.

El crecimiento de estas drusas se inicia en su parte inferior y su contenido amorfo se vuelve menos compacto y pálido con la tinción.

La presencia de algunas drusas pequeñas y duras no es un factor de riesgo para la DMAE, sin embargo se ha observado que si se supera el umbral de pequeñas drusas duras es probable que aparezcan drusas más grandes.

### **A.2 DRUSAS BLANDAS**

Drusas blandas suelen ser de gran tamaño >125 micras, a nivel hagiográfico se llenan más lentamente y presentan menos florescencia que las duras, pero esta se mantiene más en los tiempos angiográficos. Con VIC <sup>1</sup> permanecen indetectables o hipofluorescentes.

Estas drusas se pueden clasificar a su vez en 2 subtipos, pseudoblandas o pseudodrusas y las drusas blandas verdaderas.

Las primeras se forman por la unión de drusas duras y son más frecuentes en personas de mediana edad, su pronóstico es relativamente bueno ya que la mayoría remiten dejando en el área un parche focal de atrofia.

Las drusas *blandas verdaderas* no derivan claramente de la unión de drusas pequeñas y duras y pueden ser a su vez granulares (semisólidas), líquidas (serosas) o membranosas. Las primeras tienen un tamaño aproximado de 250 micras, aspecto sólido y amarillo, se localizan en torno a zonas de atrofia y su confluencia produce unas formas semilunares o sinuosas<sup>35</sup>.

Las *serosas* suelen ser drusas que tienen líquido seroso acumulado dando aspecto de desprendimiento epitelio pigmentario (DEP) seroso a la retroiluminación, su tamaño suele oscilar a partir de las 250 micras<sup>82</sup>.

Las drusas de tipo *membranoso* suelen ser más superficiales, pálidas, de márgenes poco definidos y con tendencia a confluir. Su tamaño varía de 63 a 175 micras y en la AGF muestran una fluorescencia menos intensa y más tardía que las duras. Suelen aparecer a partir de la séptima década y se han asociado a un alto riesgo de NVC. Se suelen localizar en las zonas de avance de las membranas<sup>35</sup>.

Las llamadas drusas *reticulares* aparecen de manera inicial en la mácula externa superior y se caracterizan por una malla entrelazada aplanada y amarillenta de unas 250 micras de diámetro que se diferencia muy bien de la retina normal porque dibuja un festoneado en sus bordes. A nivel angiográfico no hay fluorescencia y hay que señalar que conllevan un alto riesgo de NVC.

Se llama drusas en *regresión* a aquellas drusas que involucionan en el tiempo, esto ocurre cuando el EPR falla dando a las drusas un aspecto más blanco y más duro, posteriormente sus bordes se vuelven irregulares y pueden aparecer focos de calcificación, con el paso del tiempo las zonas de drusas van dejando parches multifocales de atrofia del EPR<sup>35</sup>.

## B. FASES EVOLUTIVAS DE LA DMAE (CRITERIOS AREDS)

Según el AREDS <sup>48</sup>, se considera que un ojo no tiene DMAE si no hay drusas o si sólo hay algunas drusas pequeñas (< 63 micras) en ausencia de otros signos de DMAE. Se considera:

- **fase inicial de DMAE:** si hay pocas drusas (<20) de mediano tamaño (63-124 micras) o anomalías pigmentarias,
- **fase intermedia:** se caracteriza por la presencia *atrofia geográfica* (AG) sin extensión bajo la mácula o por la existencia de una drusa grande (min 125 micras) o múltiples drusas de mediano tamaño ( 20 o más si tienen límites imprecisos, 65 o más si sus límites son definidos) ,
- **fase avanzada:** se muestra como presencia de AG con extensión bajo la mácula o signos de neovascularización coroidea.

Según el AREDS los ojos con DMAE leve (múltiples drusas pequeñas, drusas intermedias de poca extensión) tienen una tasa de progresión a DMAE de un 1,3 % a los 5 años comparado con el 18% del grupo afecto con DMAE grave (una gran drusa dura, extensas drusas intermedias o atrofia geográfica no central) <sup>1</sup>.

Un elevado número de drusas blandas confluentes y la presencia de hiperpigmentación focal a nivel del EPR están relacionados con un riesgo superior a la media de pérdida visual. <sup>1</sup>

En la actualidad, los estudios de prevalencia no han durado el tiempo suficiente como para confirmar la importancia de las drusas duras o determinar cuantas deben considerarse anormales según la edad del paciente.

Un estudio de ojos donantes de cadáver <sup>1</sup>sugiere que son marcadores de presencia de DMAE la presencia de un área de agrupación de pigmento de 500 micras o al menos una drusa mayor de 125 micras.

Los pacientes que han desarrollado NVC en un ojo, tienen un aumento de riesgo en 5 años de desarrollarla en el ojo adelfo si presentan 5 o más drusas o una o más drusas grandes. El riesgo de NVC en pacientes con DMAE se precede del aumento de número, tamaño y confluencia de las drusas, pero a la larga si no se ha formado la NVC este riesgo disminuye y

aumenta el riesgo de AG

## **2.7.2 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD - DMAE TARDÍA**

### **2.7.2.1 DMAE ATROFICA – GEOGRÁFICA**

Es la forma más frecuente, su prevalencia oscila entre el 15,6 % entre los 43 y 86 años <sup>10(59)</sup>. Se estima que la forma más severa del espectro que abarca la DMAE atrófica, la atrofia geográfica está presente en el 0,6% de los adultos y es la causante del 12 al 21% de ceguera causada por la DMAE<sup>1,18</sup>.

Los signos principales son la presencia de drusas, y alteraciones pigmentarias del EPR como son la degeneración del EPR, la hiperpigmentación focal y la AG.

Las lesiones que causan pérdida de visión central, son: los DEP, la AG y coriocalilar y la NVC (que pertenece a la DMAE húmeda)<sup>21</sup>.

#### **2.7.2.1.1 FORMAS DE PRESENTACIÓN**

##### **A.ATROFIA NO GEOGRÁFICA- ALTERACIÓN DEL EPR**

La fase inmediatamente anterior a la AG se llama atrofia incipiente o no geográfica y nos sirve para predecir su evolución.

Podemos definir la AG como áreas de adelgazamiento y despigmentación del EPR que dan a la retina un aspecto rosado y no están tan definidas como la geográfica. A nivel angiográfico dan hiperfluorescencia difusa menos intensa que en atrofas más severas y se ven asociadas a un patrón de hiperpigmentación.

##### **B.ALTERACIONES PIGMENTARIAS : HIPERPIGMENTACIÓN FOCAL**

Se define como el acúmulo de pigmento lineal, puntiforme o reticular a nivel de la retina

externa o en el espacio subretiniano, se da en un 3-12% de la población y su incidencia aumenta con la edad<sup>18</sup>.

La presencia de hiperpigmentación focal aumenta la posibilidad de formación de AG y a DMAE exudativa, sobretodo si se asocia a la presencia de grandes drusas.

### **C. ATROFIA GEOGRÁFICA**

Todos estos cambios a nivel del EPR pueden progresar a una degeneración total del EPR de patrón bien delimitado, la llamada AG. Esta se define como cualquier zona redonda u ovalada de 125 micras de diámetro mínimo, bien delimitada e hipopigmentada o con ausencia aparente de EPR en la que los vasos coroideos son más visibles que en el resto de la retina.

Se la considera el resultado final de la forma atrófica de la DMAE<sup>83</sup>

En pacientes con AG se observa una pérdida de fotorreceptores<sup>1</sup> secundaria a la reducción global del intercambio metabólico entre el EPR y la coriocapilar.

La AG se puede formar a partir de: a) áreas con presencia de drusas, normalmente drusas de tamaño mayor de 250 micras, es el subtipo más frecuente<sup>6</sup>; b) áreas sin relación con las drusas; c) después del colapso de los desprendimientos de EPR<sup>84,85</sup>.

A diferencia de la distribución de la neovascularización, la atrofia coroidea se expande en forma de herradura alrededor de la fóvea central pudiendo respetar la fijación durante años, hasta que en estadios finales se ve afectada. Esta fijación mantenida hace que la mayoría de estudios hagan responsable a la AG, de sólo el 12-21% de pérdidas visuales graves debidas a DMAE, pero hay que tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes tienen dificultades a la lectura por el escotoma paracentral, por la alteración de la adaptación a la oscuridad, menor sensibilidad al contraste y menor agudeza visual con luz tenue<sup>83</sup>.

Las posibilidades de desarrollar una MNV en aquellos ojos con AG son significativamente más altas en aquellos ojos con una MNV en el ojo contralateral<sup>85</sup>

En aquellos casos en los que la atrofia ya ha penetrado en la zona foveal hay menos posibilidad de que se desarrolle neovascularización coroidea, y si esta ocurre estará

probablemente más amortiguada, por ello esta respuesta neovascular es más frecuente que ocurra en fases iniciales de la atrofia cuando el EPR todavía es viable, en aquellas zonas de retina todavía conservada. Los estudios sugieren la MNV no se desarrolla si la coriocapilar está ausente.

Como hemos dicho la AG tiende a ser bilateral, así a medida que aumenta la atrofia geográfica en el primer ojo el riesgo de desarrollar posteriormente una neovascularización coroidea en ambos ojos también disminuye <sup>86</sup>.

### **D.TASA DE PROGRESIÓN EN DMAE ATRÓFICA**

La AG es un proceso degenerativo que parece seguir avanzando en el tiempo <sup>84,85</sup>, incluso aunque las zonas de atrofia son ya muy extensas en un inicio. Estos cambios se asocian con un significativo declive de la AV en el tiempo ya que normalmente ocurre de manera bilateral.

En el estudio de Sunnes <sup>1</sup>. Se siguieron 123 pacientes durante 3 años observándose que la atrofia total se agrandó una media de 1,5 áreas de disco a los dos años. En aquellos pacientes con afectación bilateral el tamaño y configuración de la AG es muy simétrica en ambos ojos pero la AV final depende de la afectación foveal.

#### **2.7.2.1.2 DIAGNÓSTICO EN DMAE SECA**

##### **A.AGUDEZA VISUAL**

En las formas secas o etapas iniciales no se producen de forma habitual disfunciones visuales, y si estas aparecen se deben a la presencia de drusas y/o alteraciones del EPR en la fóvea. La AG provoca descenso de la agudeza visual en un 5-10% de los pacientes. Las áreas de AG provocan un escotoma profundo aunque la AV se mantiene hasta estadios finales de la enfermedad.

##### **B.REJILLA DE AMSLER**

La rejilla de Amsler consiste en una cuadrícula formada por una serie de líneas negras sobre

fondo blanco, con un área de 10 por 10 centímetros. En el centro de la misma existe un punto al que debe mirar el paciente desde una distancia de 35 centímetros, con su corrección óptica para la visión próxima, y con cada ojo por separado.

La visualización de distorsiones de las líneas indica la presencia de metamorfopsias, mientras que la ausencia de alguna línea o la presencia de manchas oscuras, son reflejo de los escotomas.

La aparición de alguna de estas alteraciones precisa de la realización de una exploración oftalmológica completa.

El uso de esta rejilla está muy extendido ya que ofrece una extraordinaria fiabilidad en la detección de lesiones y en el control de la evolución de la enfermedad.

### **C.FUNDUSCOPIA**

La exploración del fondo de ojo (FO) es el procedimiento habitual para el diagnóstico de la DMAE. La mejor valoración del FO se realiza gracias a la toma de dos retinografías a color de 30 grados.

También se utilizan fotografías no estereoscópicas centradas en la fovea, de 30 ó 45 grados, y más recientemente se realizan las fotografías de fondo de ojo mediante cámaras no midriáticas.

Como se ha comentado, podemos encontrar presencia de “drusas”, “alteraciones pigmentarias” (hipo e hiperpigmentación), “DEP”, “desgarros del EPR” y la “AG”.

Los “desprendimientos del EPR”, se ven como elevaciones cupuliformes del EPR con bordes bien definidos, se ven translúcidas siempre que lleven acúmulo de líquido seroso. Se pueden acompañar de desprendimientos de retina neurosensorial y de áreas de atrofia de EPR. La presencia de un DEP no siempre indica la existencia de una NVC subyacente, la angiografía será la que nos distinguirá la presencia de una membrana bajo un DEP.

Los “desgarros del EPR” se pueden ver la mayor parte de los casos como complicación en ojos con presencia de DEP con una NVC subyacente. La rotura se suele producir en la zona

que une el epitelio desprendido al adherido y el EPR se enrolla hacia el montículo de tejido fibrovascular.

La “AG” consiste en la presencia de un área de atrofia del EPR que nos deja ver por transparencia los grandes vasos coroideos.

## **D.ANGIOGRAFIA FLUORESCÉINICA Y AUTOFLUORESCENCIA**

### **D.1 DRUSAS**

En el caso de las drusas el valor predictivo de la AFG con fluoresceína y del VIC no está claramente establecido, aunque se cree que aquellas drusas que presentan hiperfluorescencia anormal, tanto spots focales como placas, tienen más riesgo para desarrollar DMAE exudativa. Las presentes en forma de placas parecen ser las que acarrearán peor pronóstico <sup>87</sup>.

Las drusas pueden verse hiper o hipofluorescentes, todo depende de la fase de la angiografía en la que nos encontremos. Las drusas duras se visualizan en fases tempranas de la angiografía como lesiones hiperfluorescentes pequeñas y bien definidas, en fases medias se adquieren máxima hiperfluorescencia y se hacen claramente distinguibles para ir atenuándose en las fases tardías.

Las drusas blandas acumulan fluoresceína de manera más lenta y no se empiezan a definir hasta las fases medias del angiograma, se ven como lesiones levemente hiperfluorescentes con bordes poco definidos y a diferencia de las drusas duras en fases tardías persiste la hiperfluorescencia sin presencia de exudación.

No todos los tipos de drusas son visibles con autofluorescencia, las drusas asociadas a la DMAE suelen verse hipofluorescentes o con la misma fluorescencia de fondo, a diferencia de las drusas asociadas a distrofias maculares juveniles que suelen mostrar hiperfluorescencia.

Se han definido diferentes patrones según los cambios observados en la DMAE: a) patrón normal; b) patrón de cambios mínimos; c) patrón con aumento focal; d) patrón parcheado; e) patrón lineal; f) patrón reticular; g) patrón espiculado y h) patrón en forma de lazo.



En pacientes con DMAE temprana los cambios visibles por autofluorescencia no se correlacionan topográficamente con cambios visibles a nivel oftalmoscópico.

Las zonas denudadas de EPR se presentan con la ausencia de autofluorescencia.

### **D.2 ATROFIA**

En la AG distinguimos claramente la fase arterial, donde se ve el llenado de los vasos coroideos como efecto ventana por la atrofia del EPR y coriocapilar. En tiempos tardíos se ve un aumento de fluorescencia en el área de atrofia que se origina de la hiperfluorescencia de la esclera.<sup>88</sup>

La autofluorescencia nos muestra ausencia de fluorescencia en el área de atrofia, que indica la ausencia de EPR, la zona de unión con la retina sana puede mostrar tanto autofluorescencia normal como una serie de patrones anormales: aumento de fluorescencia focal, en banda, parcheado o difuso.<sup>88</sup>

Estudios recientes muestran que estos patrones tienen relevancia en la progresión de la lesión, sirviendo de determinantes pronóstico del aumento de la AG en el tiempo<sup>89</sup>.

### **E. OCT**

Desde la introducción de esta técnica en 1991 la Tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha convertido en una herramienta básica en la práctica oftalmológica.

La OCT es una prueba diagnóstica que captura la luz reflejada de las estructuras retinianas y proporciona imágenes de cortes retinianos transversales de alta resolución en diferentes puntos, obteniendo un perfil de las diferentes capas retinianas. Estos cortes son comparables a secciones histológicas como las vistas con la luz de un microscopio, con un campo de visión limitado a unos 30 grados.

Se basa en una técnica de medición óptica, la interferometría de baja coherencia, que utiliza la reflexión de la longitud de onda de 830 nm a una velocidad de  $3 \cdot 10^8$  m/s y obtiene una resolución de 8 micras. Esta técnica tiene la capacidad de obtener imágenes incluso con

opacidad moderada de medios.

El primer tomógrafo OCT 1 se desarrolló en 1991 y apareció en 1995 en el mercado. El año 2001 aparece el nuevo modelo, el OCT 2. A nivel de la visualización de las estructuras retinianas, ambos ofrecen una imagen muy similar con una resolución de hasta 10 micras.

En 2002 aparece el OCT 3 que aporta mayor velocidad en la captura y procesamiento de las imágenes y una resolución mayor de 8 micras, que nos permite obtener mayor detalle anatómico.

La señal reflejada es un A scan de un pequeño corte transversal del ojo, y las diferentes intensidades de la señal de respuesta se representan en una escala de colores en orden creciente de reflectividad, desde el negro (mínima reflectividad), azul, verde, amarillo y rojo al blanco (mínima reflectividad).

El OCT 3 puede dar hasta 6 scans simultáneamente en 1 segundo y cada una de sus imágenes se compone de 512 A – scans.

Para la obtención de los barridos se puede elegir entre los 19 protocolos de adquisición de tomografías y para el análisis de los resultados se cuenta con 18 protocolos más.

El sistema más ampliamente utilizado es el Stratus® OCT 3 (Carl Zeiss Meditec, Inc) basado en la tecnología de detección *time domain* (TD).

Desde 2007 podemos hablar de los nuevos OCT que usan la tecnología *spectral domain* que ha mejorado de manera importante la calidad de la imagen y la resolución de 5-7 micras (uhd-oct) con menos artefactos por el aumento de velocidad de adquisición, 18000-40000scan/s (más información recogida/ por barrido), permitiendo realizar mapas de cada una de las capas retinianas, imágenes en 3D y correlaciones espaciales exactas, punto a punto de la retina, en el tiempo<sup>90,91</sup>.

Hay que ir con cuidado al comparar imágenes entre los 2 tipos de OCT, ya que aunque son bastante reproducibles, hay diferencias dependientes de la patología presente y localización de la lesión ya que diferentes aparatos toman la medida del grosor retiniano respecto a diferentes puntos, el Stratus mide desde la MLI hasta unión de los segmentos interno y externo de los

FR, mientras que el Cirrus mide desde la MLI hasta el EPR<sup>215</sup>.

### **E.1 DRUSAS/DEP**

Las drusas blandas se observan como ondulaciones y elevaciones en la banda hiperreflexiva del EP, con un patrón menos reflexivo bajo dichas elevaciones, coherente con el acúmulo de material de este nivel. Las capas retinianas internas permanecen generalmente intactas. La imagen es similar a la que se observa en los DEP, pero en las drusas no se ensombrece la reflexión coroidea.

Los “DEP” pueden ser serosos o drusenoides. Los serosos se observan como elevaciones del EPR sobre un área sin presencia de reflexión mientras que los drusenoides presentan una zona de baja reflexión. En la base de ambos se observa la membrana de Bruch como una delgada línea reflectiva.

Los cambios de EPR como “hiper e hipopigmentaciones” se ven como áreas de engrosamiento o adelgazamiento en la OCT. A veces podemos observar pequeñas partículas hiperreflectivas, que se corresponden con células del EPR depositadas en las capas nuclear interna y de fotorreceptores.<sup>90</sup>

### **E.2 ATROFIA**

En la atrofia geográfica debido al adelgazamiento de la retina y a la hipopigmentación del EPR, el haz de luz penetra fácilmente hasta coroides dando una mayor reflexión en esta capa.

## **F. SENSIBILIDAD AL CONTRASTE**

Cuando se valora la función visual en pacientes afectados de DMAE se tiene que tener en cuenta que esta enfermedad no sólo altera los valores de AV sino que también afecta a otras funciones visuales como la sensibilidad al contraste.

Los pacientes con AG presentan importante disminución a la sensibilidad al contraste y alteraciones en la adaptación a la oscuridad.

El problema radica en que los métodos habitualmente utilizados para determinar la pérdida de AV inicial en estos pacientes, optotipos de Snellen, no son los indicados para detectar cambios iniciales en la AV.

Estudios como los de Kleiner et al han demostrado que los test de sensibilidad al contraste son útiles en la detección de la pérdida visual en pacientes con DMAE. Optotipos como las Regan Charts o los Ginsburg Charts (al igual que los estimuladores electrónicos) pueden detectar cambios en la AV de pacientes que ven 20/20 con los optotipos de Snellen<sup>92</sup>.

### **2.7.2.1.3 CLINICA EN LA DMAE SECA**

Los pacientes afectados de DMAE atrófica están asintomáticos al inicio pero refieren una pérdida progresiva y lenta de la visión central con visión periférica conservada.

En las etapas iniciales este deterioro puede pasar desapercibido, hasta que empiezan a aparecer pequeños escotomas centrales o paracentrales, causados por áreas de atrofia del EPR, que dificultan la lectura. Los pacientes también pueden referir distorsión de la AV causada por el aumento de tamaño de las drusas o por aparición de atrofia focal leve. Cuando la atrofia afecta ya al área foveolar, el escotoma se hace denso imposibilitando ver los objetos con nitidez.

La presencia de metamorfopsias nos indica la posibilidad de haber iniciado el desarrollo de neovasos subretinianos<sup>1</sup>.

Los pacientes pueden explicar también alteraciones del CV, por drusas que infiltren el nervio óptico.

### **2.7.2.1.4 TRATAMIENTOS EN DMAE SECA**

En estos momentos el tratamiento de la DMAE seca es básicamente preventivo con el uso de vitaminas y antioxidantes y se basa en los resultados del estudio AREDS que es un estudio randomizado multicéntrico a doble ciego con grupo placebo, en este momento se está llevando a cabo el estudio AREDS II<sup>225</sup> para terminar determinar el papel de la

luteína/zeaxantina y el omega 3, la posibilidad de retirar el beta-caroteno y disminuir la dosis diaria de zinc en los preparados de antioxidantes. No vamos a entrar de manera detallada en el tratamiento de la DMAE seca puesto que el tema de nuestra tesis se centra en la DMAE húmeda y su tratamiento<sup>1</sup>.

Los diferentes factores que influyen en la patogénesis de la DMAE son:

- daño oxidativo
- acúmulo de lipofuccina
- inflamación crónica
- mutaciones en la vía del complemento
- mutaciones en otras vías que aumenten el daño oxidativo o la inflamación crónica.

Estos nos pueden ser útiles como diana terapéutica y son la base de los estudios de nuevos tratamientos, algunos de ellos son:

### **A.ANTIOXIDANTES**

Algunos estudios abogan que el futuro del tratamiento de la DMAE seca está en los tratamientos con colirios tópicos.

El OT-551 ***OTHERA COLIRIO*** es una pequeña molécula lipofílica que penetra la córnea con facilidad y pertenece al grupo de los antioxidantes tópicos.

Al penetrar se convierte en TP-H, metabolito activo que no penetra la córnea, y posee la capacidad de inhibir la peroxidación lipídica y eliminar los radicales libres, protegiendo así del daño oxidativo causante de la destrucción del tejido retiniano en la DMAE. Los resultados del estudio en fase 2 “OMEGA “no han demostrado a los 18 la ralentización del proceso de extensión de la atrofia geográfica.<sup>192, 226</sup>

## B. MODULADORES DEL CICLO VISUAL

Se ha visto que los tejidos muertos de pacientes con DMAE, (AG), presentan acúmulos de residuos autofluorescentes a nivel retiniano.

Los análisis de estos residuos han demostrado que su principal componente es la Vitamina A.

Se cree que en estos residuos puede existir una entidad tóxica, ya que su acúmulo precede a la muerte de estos tejidos. Este fluóroforo tóxico a nivel retiniano es el A2E.

Este acúmulo continuo de A2E destruye el EPR y posteriormente los fotorreceptores.

El N-(4hydroxy-phenyl) *Fenretinide* es un fármaco de los llamados “moduladores del ciclo visual” que compite con el retinol por la unión al RPB (*retinol binding protein*) reduciendo la circulación del retinol y del RPB. Su efecto es dosis dependiente y reversible. Si disminuimos el retinol disminuimos el acúmulo de A2E y los retinoides oculares. El estudio en fase 2 ha mostrado sus resultados preliminares que sugieren un posible efecto terapéutico de este fármaco<sup>183,226</sup>.

Otros de estos fármacos son el *13-cis-retinoic acid* llamado comercialmente *Accutane*, y el All-trans-Retinyllamine **ACU-44429**.

## C. AGENTES NEUROTROFICOS

El **CNFT** (ciliary neurotrophic factor) es una citoquina miembro de la familia de las IL6, y su receptor se encuentra localizado en las membranas de las células de Muller en los conos y bastones. Posee propiedades neurotróficas y está siendo estudiada para el tratamiento de la DMAE seca como dispositivo intraocular de liberación sostenida. Se cree que este fármaco puede retrasar la progresión de la enfermedad pero todavía está en estudios de fase 2<sup>195,226</sup>.

Otros actualmente en estudio son, la *Brimonidina* en forma de implante retiniano de liberación sostenida, la *Tandospirona tópica*.

## D. ANTINFLAMATORIOS

### D.1 ILUVIEN

Es un tubo de un polímero no biodegradable que contiene 180 µg de fluocinolona acetónido. Se inserta vía intravítrea con un inyector 25g. Está en marcha un estudio en de fase 2<sup>226</sup>.

### D.2 INHIBIDORES DE C3 Y C5

El sistema del complemento está siendo estudiado desde hace años por su implicación genética en la DMAE y por ello se investiga como potencial objetivo en el desarrollo de nuevos tratamientos de esta enfermedad. El objetivo de estos tratamientos sería atacar directamente al mecanismo patogénico de esta enfermedad, en lugar de tratar directamente sus consecuencias como hacemos en la DMAE húmeda. Así se podría prevenir el paso de seca a húmeda y evitar también el paso de las formas iniciales de DMAE seca a la atrofia geográfica.

El **POT-4** es el primer agente inhibidor del complemento desarrollado específicamente para controlar la activación del complemento en pacientes con DMAE. Es un péptido de 13 aminoácidos capaz de inhibir la unión del C3 con su receptor. Los estudios preliminares de fase 1 indican seguridad en su uso intravítreo pero todavía queda por determinar la dosis exacta y frecuencia de inyección en el tratamiento<sup>193, 194, 226</sup>.

Otro fármacos que está siendo estudiado son el **JPE1375** que impide la unión del C5a con su receptor C5aR, el **ARC1905**, Eculizumab (**SOLIRIS**), **PMX 025** y el **Neutracinab**<sup>194, 226</sup>.

### D.3 RAPAMICINA ( SIROLIMUS)

Es un macrólido pequeño con características lipofílicas, usado como agente inmunosupresor. Actúa como un agente antiinflamatorio que disminuye la expresión de ciertos genes relacionados con la inflamación y además inhibe el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el HIF 1 alpha, y el VEGF, actuando por 2 vías separadas.

En 1999 fue aprobado como prevención del rechazo en los trasplantes, y en 2003 se aprobó su uso como fármaco en pacientes con implantes de stents coronarios.

Inhibe el m-Tor. Su administración está siendo estudiada por vía subconjuntival y por vía intravítrea.

Ambas son bien toleradas, y aunque la vía subconjuntival nos permite mantener concentraciones efectivas durante 3 meses o más, las dosis necesarias son más elevadas.

En la actualidad su estudio se encuentra en fase 3<sup>196</sup>.

### **D.4 COPAXONA**

En el Congreso anual de retina 2007 (Gennady Landa)<sup>172</sup> se planteó la posibilidad de emplear tratamiento inmunológico sistémico con copaxona para la DMAE seca.

La copaxona ( Glatiramer Acetate) se administra en inyección subcutánea semanal en la enfermedad de Alzheimer, para reducir los depósitos beta-amiloides destructivos, similares a los depósitos de proteínas observados en las drusas de la DMAE seca. En el estudio en DMAE, 3 pacientes recibieron inyecciones semanales de copaxona o placebo durante 12 semanas. A la semana 12, 4 ojos tratados con copaxona mostraban una reducción del 66% del área con drusas respecto a la inicial. Dos ojos con inyección de placebo no presentaban cambios en el área con drusas. Estos resultados son preliminares pero alentadores y se esperan los resultados del estudio en fase 2,3<sup>226</sup>.

### **D.5 RN6 G**

Se cree que el  $\beta$ - amiloide puede dañar al EPR y/ o incitar la inflamación que contribuye a la progresión de la DMAE. Es un anticuerpo monoclonal cuyo objetivo es bloquear la terminación C del amiloide  $\beta$ -40 y del  $\beta$ -42. Está en estudio de fase 2<sup>226</sup>.

## **E. IMPLANTES RETINIANOS**

Ya desde hace años se está intentando crear modelos biomiméticos “ prótesis retinianas” para imitar la función de las partes dañadas de la retina usando estímulos microeléctricos que creen una visión basada en píxeles.



El concepto de una prótesis retiniana fue introducido por primera vez por Tassicker en 1956. Los diferentes implantes se pueden posicionar principalmente en el espacio epiretiniano (estudios de Humayun et al), subretiniano (estudios de Chow et al), aunque los últimos estudios están trabajando en la estimulación transretiniana supracoroidea STS.

Con estos implantes los pacientes conseguían alguna percepción visual viendo luces y sombras y cierto grado de percepción de objetos en movimiento. El implante subretiniano posee la ventaja de que mantiene una posición consistente en la retina a pesar de que la gliosis y encapsulamiento del implante puedan interferir con la eficacia del estímulo retiniano además del riesgo de catarata, DR.<sup>94</sup>

A pesar de los avances técnicos con los últimos tipos de implantes, sigue habiendo un problema con la estimulación específica de las células bipolares por los electrodos ya que cada uno de ellos es capaz de estimular muchas células de manera indiscriminada, obteniendo percepciones difusas en lugar de focales como ocurren en una situación normal<sup>94</sup>.

La técnica de implantación debe ser mínimamente invasiva y causar el mínimo daño, el implante tiene que ser biocompatible y bioresistente.

Es necesario llegar a crear un implante efectivo y de alta resolución para los ciegos, para leer, reconocer caras y navegar en ambientes no familiares.

### **2.7.2.2 DMAE HÚMEDA O EXUDATIVA.**

Como ya hemos comentado la mayoría de los pacientes con DMAE sólo presentan drusas o alteraciones del EPR, pero el porcentaje que se presenta con la formación de una MNV experimentan las pérdidas de visión más severas.

#### **2.7.2.2.1 FORMAS DE PRESENTACIÓN**

##### **A.NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA**

La NVC define al crecimiento patológico de nuevos vasos sanguíneos desde los vasos

coroideos ya existentes hacia el espacio subretiniano. Estos vasos neoformados se pueden encontrar en dos localizaciones, entre coroides y EPR o entre el EPR y la retina neurosensorial al denominándose neovascularización subretiniana (NSR). <sup>1</sup>Hasta el momento se desconocen los cambios exactos que predisponen a la neovascularización.

La importancia de la NVC radica en que esta membrana fibrovascular subretiniana en forma de disco progresa a través de episodios repetidos de desprendimientos hemorrágicos serosos hacia la formación de una cicatriz subretiniana que provocará una pérdida de la función macular, causando una disminución severa y permanente de la visión.

La NVC es la causa de más del 80% de los casos de pérdida visual significativa en pacientes con DMAE. <sup>95,96</sup> Esta forma de degeneración macular se caracteriza por su rápida evolución, los pacientes se suelen diagnosticar ya en estadios de avanzada pérdida de AV<sup>3</sup>. Gass en su monografía <sup>97</sup> ya consideró a la DMAE como la causa más común de degeneración macular disciforme.

La presencia de drusas hiperfluorescentes se asocia a un mayor riesgo de desarrollar neovascularización coroidea.<sup>1</sup>

Los resultados del *Age-related Eye disease Study* muestran que un 43% de individuos con DMAE avanzada en un ojo presentarán afectación del ojo adelfo a los 5 años <sup>224</sup>.

La forma neovascular presenta líquido subretiniano, sangre y depósitos lipídicos ya en estadios iniciales, también se puede ver acompañada de NVC, de desgarros y desprendimientos del EPR, de hemorragia vítrea y de cicatriz fibrovascular disciforme.

### **A.1 PATOGENIA DE LA NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA**

Aunque en la actualidad todavía no se comprende de manera clara la patogenia de la NVC y el subsiguiente proceso de formación de la membrana asociada (MNVC) la mayoría de los textos dividen el proceso de formación de la NVC en cinco pasos<sup>1</sup>:

1. Envejecimiento y senescencia del EPR.
2. Drusas, formación de depósitos lineales o laminares basales

3. Alteración de la membrana de Bruch.
4. Formación de la MNV.
5. Formación de la membrana cicatricial.

## **A.2 BIOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DE LA MNV COROIDEA**

La NVC aparece con el desequilibrio de los factores de crecimiento proangiogénicos como son *vascular endothelial grow factor* (VEGF), *angiopoyetinas* (Ang1, Ang2) el *factor de crecimiento de tejido conjuntivo* (CTGF) y el *factor de crecimiento fibroblástico básico* (bFGF), liberados de las células del EPR o de otras células retinianas, y antiangiogénicos como la *trombospondina-1*, el *factor derivado del epitelio pigmentario* (PEDF) y la muerte de los nuevos vasos mediada por Fas.

En el proceso de angiogénesis se observa la degradación de la membrana basal de los vasos, la proliferación y desplazamiento de las células endoteliales coroideas, la formación de un tubo celular endotelial en la coroides y la restauración de la membrana basal vascular.<sup>1</sup>

La formación de la membrana fibrovascular alrededor de la NVC se produce como respuesta a episodios repetidos de extravasación serosa y hemorrágica culminando en una lesión disciforme.

A medida que pasa el tiempo estas membranas vascularizadas van evolucionando a membranas cicatriciales paucicelulares debido a la reducción de factores de crecimiento angiogénicos que causarían apoptosis a nivel celular en la membrana provocando la subsecuente fibrosis y cicatrización, así es como estas colecciones hemáticas estimulan la proliferación del tejido fibroso que formará la cicatriz disciforme.<sup>1</sup>

## **FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)**

En los pacientes con NVC en el contexto de una DMAE se ha demostrado que el VEGF esta presente en las células del endotelio coroideo, EPR estromal y en los macrófagos<sup>98</sup>. Experimentos in vitro demostraron que el VEGF facilita la angiogénesis experimental de

coroides<sup>99</sup>.

Las hipótesis sugieren que el engrosamiento de la membrana de Bruch y las drusas depositadas entre el EPR y la membrana de Bruch pueden provocar una hipoxia retiniana que estimularía la expresión de VEGF en el EPR.<sup>100</sup>

Otra hipótesis sugiere la existencia de una vasculatura coroidea reducida en la DMAE con NVC, que podría ser la causa de la hipoxia.

### **PRODUCTOS FINALES DE GLICOSILACIÓN AVANZADA**

Los productos finales de glicosilación avanzada se han localizado las drusas blandas y en los depósitos laminares y son el resultado de la glicación no enzimática de proteínas. Estos se ven implicados tanto en los cambios presentes en el envejecimiento como en la neovascularización<sup>101</sup> ya que inducen a la expresión del VEGF por parte de las células del EPR y se relacionan con la formación de lipofuccina en las mismas.

### **FACTOR DE CRECIMIENTO DEL FIBROBLASTO BÁSICO (B FGF, FGF-2)**

Son una familia de proteínas que desempeñan un papel esencial en la neovascularización. Estas proteínas se unen a la heparina y juntamente con el VEGF se cree que aceleran el proceso de neovascularización. En pacientes con presencia de MNV se ha visto que los niveles normales de estos factores en el EPR y en las células endoteliales coroides están aumentados pero su eliminación no es suficiente para evitar la neovascularización<sup>102</sup>.

### **ANGIOPOYETINAS**

Los estudios histológicos han demostrado la expresión de las angiopoyetinas 1 y 2 (Ang1 y 2) en las MNVC de seres humanos.<sup>103</sup>

La Angiopoyetina Ang -1 es un factor de crecimiento específico endotelial que juega un papel esencial en el desarrollo vascular ayudando al mantenimiento de la integridad vascular. Actúa a través del receptor de la tirosina cinas “Tie-2” junto con la “Ang -2” que puede actuar como inhibidor competitivo de la misma.

En presencia de vasos neoformados estimulados por el VEGF la Ang -1 ayuda en su maduración reduciendo las fugas de los mismos, en cambio la presencia de Ang-2 compite con el efecto estabilizador de la Ang1 estimulando directamente la angiogénesis.

### **FACTOR DERIVADO DEL EPITELIO PIGMENTARIO**

Las células del EPR producen una glicoproteína llamada PEDF que funciona como factor neurotrófico para los fotorreceptores, a su vez este factor es altamente antiangiogénico ya que tiene capacidad de inducir la apoptosis de las células endoteliales. En aquellos pacientes con DMAE y NVC la concentración vítrea de este factor está reducida en comparación con la de pacientes con ausencia de enfermedad.<sup>1</sup>

### **OTROS FACTORES**

Se están estudiando otros factores como son el PDGF, el TGF- $\beta$ , el b-FGF y el CTGF pero todavía no están claras sus implicaciones en la neovascularización coroidea<sup>104</sup>.

### **B. DESPRENDIMIENTO DE EPITELIO PIGMENTARIO**

Las grandes drusas confluentes, hidrofóbicas e hipofluorescentes predisponen a sufrir DEP<sup>105</sup>.

Las nuevas teorías defienden que el fluido acumulado bajo el EPR deriva de del EPR en lugar de la coroides<sup>1</sup>. Se cree que este fluido se mueve desde la retina a la membrana de Bruch como resultado de un movimiento activo de iones producido por las células del EPR pero que al hacerse la membrana de Bruch hidrofóbica, la resistencia al flujo de agua provoca que el líquido se acumule entre esta y el EPR, provocando el desprendimiento.

A pesar de estar presente en la forma seca podemos encontrarlo en la forma húmeda asociado a la presencia de la MNV.

## **2.7.2.2.2 DIAGNÓSTICO EN DMAE HÚMEDA.**

### **A. AGUDEZA VISUAL**

La mayoría de formas tardías húmedas de DMAE producen afectación intensa y rápida de la agudeza visual.

La afectación del primer ojo puede a veces pasar desapercibida al paciente, que no se da cuenta de la pérdida visual porque el otro ojo todavía está sano, y retrasarnos el diagnóstico.

### **B. REJILLA DE AMSLER**

La rejilla de Amsler es muy útil para diagnosticar un empeoramiento del cuadro o la aparición de una nueva recidiva.

Nos sirve en la detección de pequeños escotomas iniciales y en la aparición de metamorfopsias.

### **C. FUNDUSCOPIA**

Al igual que en la DMAE seca, la exploración del fondo de ojo es un procedimiento habitual para su diagnóstico y seguimiento.

Aquellos pacientes con riesgo de desarrollar DMAE NEOVASCULAR deberían someterse a revisiones fundoscópicas periódicas para buscar posibles signos que nos indiquen la presencia de una MNV, como son los desprendimientos del EPR o de la retina neurosensorial, presencia de lípidos o hemorragias intra y subretinianas. Ante la presencia de estos hallazgos se deberá efectuar una angiografía para confirmar la presencia de la MNV<sup>106</sup>.

A nivel de fondo de ojo la neovascularización coroidea se puede ver como una elevación de color gris verdoso, color que puede deberse a una hiperplasia del EPR en respuesta a la neovascularización coroidea<sup>107</sup>. Esta lesión se puede ver acompañada en ocasiones de sangre en su centro o márgenes, de desprendimiento retiniano neurosensorial por acúmulo de fluido o hemorragia subretiniana, edema retiniano quístico o elevación de EPR.

En muchos otros casos la presencia de una membrana puede presentarse sin visualización de la propia membrana y sólo con la presencia de sangre, depósitos lipídicos o de un desprendimiento de retina sensorial o DEP.

Debido a la reabsorción del líquido subretiniano en la periferia de la membrana, es posible observar precipitados lipídicos alrededor de la NVC.

Las “cicatrices disciformes” son formaciones de tejido fibroso de color blanco amarillento con áreas variables de hiperpigmentación que suelen estar vascularizadas, suelen ser secas, aunque las formas húmedas se pueden acompañar de hemorragias o de grandes acúmulos de lípidos. Por lo general, suelen afectar al área foveal. Se pueden acompañar de MNV activa o no asociada. Estas lesiones se pueden ir extendiendo y en sus rebordes pueden crecer neovascularizaciones recurrentes<sup>108</sup>.

### **D. CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS Y AUTOFLORESCENCIA.**

La AFG es esencial para confirmar el diagnóstico de una NVC. Gracias a la angiografía podemos determinar: a) *la localización* de las lesiones neovasculares con relación al centro geométrico de la zona avascular foveolar (ZAF), b) definir el *patrón de la membrana* (tipo 1, 2 o 3) y evaluar si la lesión está bien *delimitada* o no y c) determinar la *composición principal* de la lesión.

#### **D.1 LOCALIZACIÓN:**

La evolución natural de la neovascularización coroidea depende del tipo y características de dicha lesión, cuando estas lesiones tienen bordes bien definidos se pueden clasificar según la ubicación del límite más posterior de la lesión en relación con el centro ZAF en la angiografía. *Según su localización* si se extienden por debajo de la ZAF se denominan *subfoveales*, si están entre 1 y 199 micras se llaman *yuxtafoveales* y si están a más de 200 micras, *extrafoveales*<sup>3</sup>.

En la DMAE la NVC se suele localizar a nivel subfoveolar y suele ser ya desde su inicio más extensa<sup>109</sup> en comparación con otras enfermedades causantes de NVC.

## D.2 PATRÓN ANGIOGRÁFICO :

Basándonos en la clasificación angiográfica introducida por Gass en 1997<sup>110</sup> definimos los patrones angiográficos de la DMAE húmeda.

Tipo 1(oculta): neovascularización se localiza bajo el EPR, esta forma es menos permeable y menos activa a nivel proliferativo que los otros tipos.

Tipo 2 (clásica): la neovascularización ha penetrado la membrana basal (MB) / EPR o ha accedido al espacio subretiniano a través de una rotura existente en la MB/EPR o a través de una cicatriz corioretiniana. Este tipo de lesión prolifera de manera activa bajo la retina neurosensorial.

En 2001 Yannuzzi<sup>115</sup> describe un nuevo tipo de neovascularización a la que se clasifica como Tipo 3 (RAP): en ella, la actividad proliferativa de neovasos ocurre en la misma retina neurosensorial, y se ha denominado “ retinal angiomatous proliferation” (RAP). Esta proliferación ocurre con una respuesta teleangectásica compensatoria, con una arteriola que perfunde, una vénula que drena y la formación de una anastomosis retinocoroidea<sup>110, 111, 112,150</sup>. Este tipo de neovascularización es la más superficial en la retina y la más próxima a la cavidad vítrea, esto podría explicar la presencia temprana de gran cantidad de edema intraretiniano.

A su vez la lesión puede clasificarse según su composición como *oculta*, *clásica pura*, *predominantemente clásica* cuando el área de la NVC clásica es mayor o igual al 50% del área total de la lesión, *mínimamente clásica* cuando el área de la NVC clásica es menor al 50% del área total de la lesión<sup>2</sup>.

Los patrones de fluorescencia y la OCT se clasifican básicamente en neovascularización *coroidea oculta (tipo 1 en la clasificación de Gass)*, *clásica (tipo 2)*, RAP (tipo 3), vasculopatía coroidea polipoidea, *desprendimiento de epitelio pigmentario y otros patrones*.

La angiografía nos permite diferenciar los diferentes componentes a estudiar.

1. “la lesión”: toda el área que comprende la lesión neovascular más sus componentes (sangre, exudados); 2. “la neovascularización”: área que comprende la MNV; 3. “Componentes



principales de la lesión”: se refiere a los componentes que forman la MNV, la rodean o delimitan (sangre, pigmento, fibrina, desprendimiento seroso, fibrosis...)

## ❑ **DESPRENDIMIENTO DEL EPITELIO PIGMENTARIO**

La AFG nos muestra el área de DEP como un aumento de hiperfluorescencia, los *notches*, *hot spots* e hiperfluorescencias irregulares nos indican la presencia de neovasos en el DEP. La angiografía con VIC nos ayuda a confirmar o descartar la presencia de neovasos en las áreas del DEP.<sup>87</sup>

Estos desprendimientos del epitelio pigmentario que ocurren en la DMAE se pueden clasificar a su vez según su patrón de fluorescencia en: 1) *DEP fibrovasculares*: son un tipo de NVC ocultas que a nivel angiográfico presentan un área fluorescente de aspecto moteado con fuga persistente en las fases finales; 2) *drusenoides*: son áreas extensas de drusas blandas confluentes con cúmulos reticulados de pigmento sobre ellas, suelen tener un aspecto irregular y su patrón de fluorescencia disminuye a lo largo de la angiografía; 3) *seroso*: sus límites suelen ser definidos y la fluorescencia es brillante e uniforme desde el inicio de la prueba, manteniéndose hasta las fases finales y 4) *hemorrágicos*: en ellos hay un acúmulo de sangre en forma de montículo debajo del EPR que nos enmascara la fluorescencia coroidea durante la angiografía.

Los hallazgos en la autofluorescencia nos muestran diferentes patrones de fluorescencia que se corresponden con la evolución del DEP en el tiempo, pasando por una señal hipofluorescente en el periodo de formación del DEP, hiperfluorescencia en la fase de aplanamiento y fluorescencia de fondo en la etapa de desaparición de la lesión.<sup>113,114</sup>

## ❑ **MEMBRANA NEOVASCULAR OCULTA/ TIPO 1**

Como hemos comentado gracias a los hallazgos en las fases iniciales del angiograma clasificamos a las MNV en sus diferentes subtipos<sup>88</sup>.

La membrana oculta representa aproximadamente el 80% de todos los casos de nuevo diagnóstico y es más común en caucásicos y se caracteriza por un descenso más gradual en la Agudeza visual.

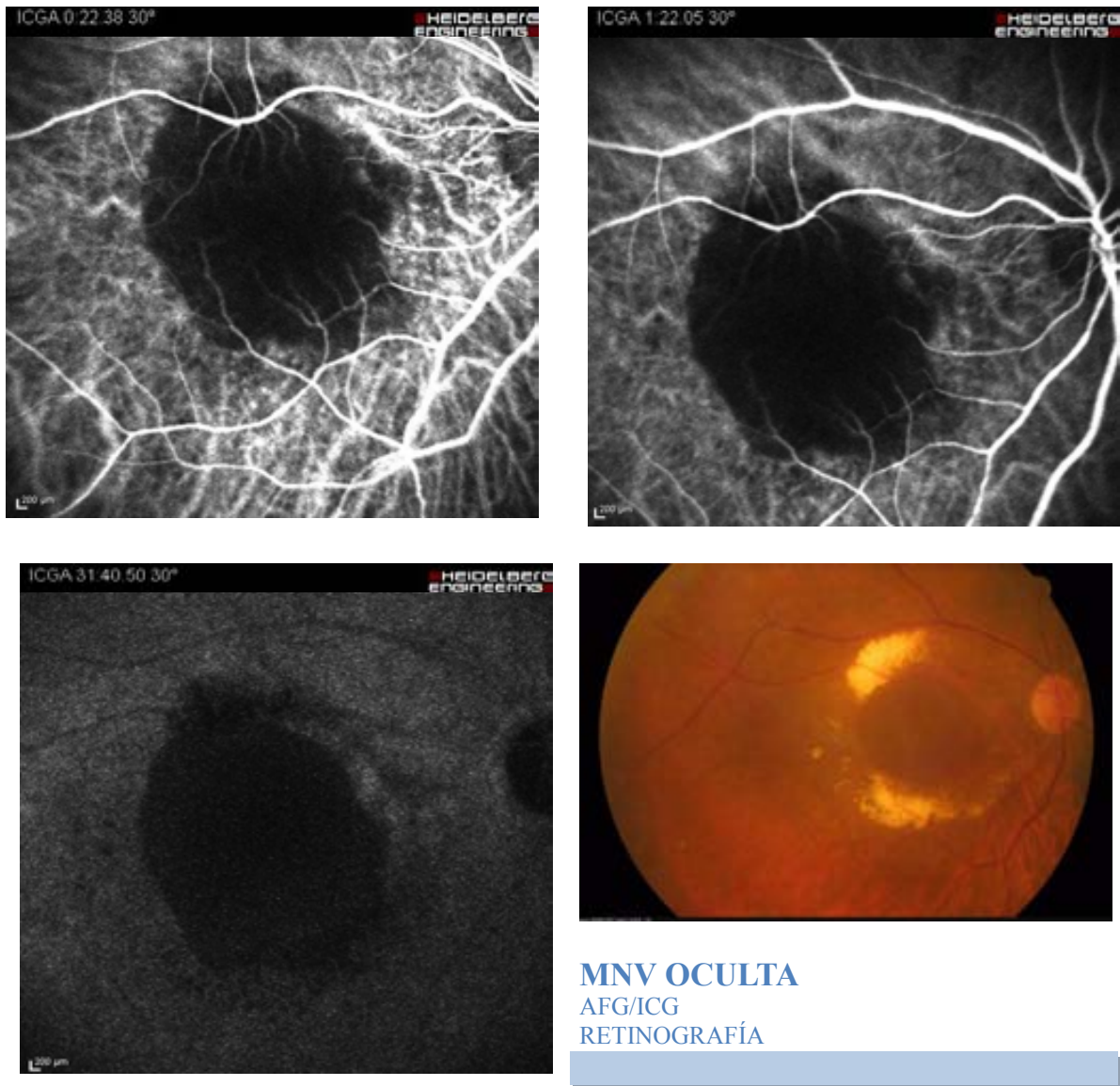
A nivel angiográfico se presenta con dos patrones diferentes de fluorescencia, el primero es una *fuga en tiempos tardíos* a nivel de coroideo que no va acompañada de una NVC clara e identificable, ni de un DEP y se observa como una zona de hiperfluorescencia irregular, no homogénea. El segundo patrón que es el más frecuente, es el de *desprendimiento fibrovascular del EPR*. Este se aprecia en los primeros 2 minutos de inyección como un moteado no homogéneo de puntos hiperfluorescentes discretos, de bordes irregulares cuya fluorescencia va aumentando a medida que avanza la angiografía. En las fases finales se puede ver o no fuga de fluoresceína. La lesión NVC se puede presentar con uno dos o tres componentes neovasculares<sup>2</sup>.

Con el VIC nos es más fácil la identificación de este tipo de MNV, ya que nos permite ver la forma de la membrana de manera más definida. Según los hallazgos encontrados con VIC clasificamos la NVC en tres tipos: a) spots focales “*hot spots*”: áreas de hiperfluorescencia focal bien definidas más pequeñas que un diámetro de disco. Estas se ven en las fases medias y tardías de la angiografía y representan exudación activa de la membrana; b) placas (bien o mal definidas), son zonas de hiperfluorescencia mayores de 1 diámetro de disco, visibles en las fases tardías de la angiografía, normalmente de localización subfoveal y que suelen ser parte de una MNV oculta y c) “lesiones combinadas”<sup>87,88</sup>.

Con esta técnica también podemos identificar con más facilidad la extensión de la membrana en casos con presencia de hemorragia subretiniana y bajo EPR, la identificación de los vasos nutricios de las MNV y diferenciar la MNV de casos de coriorretinopatias serosas atípicas.

## ICONOGRAFÍA 1





## ❑ MEMBRANA NEOVASCULAR CLÁSICA/ TIPO 2.

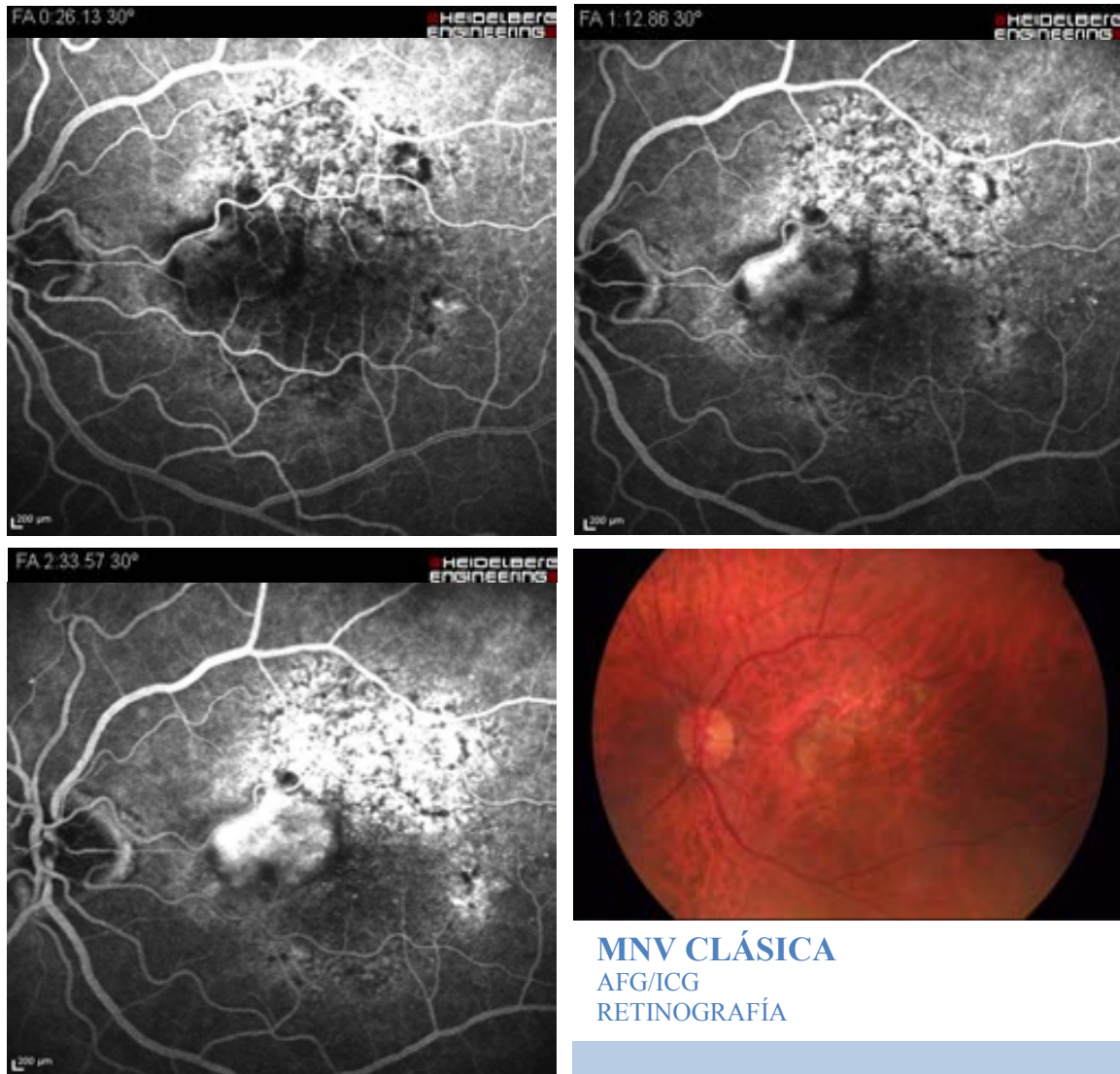
Este tipo de membrana es menos frecuente que las ocultas o formas mixtas y se comporta de manera más agresiva a efectos de disminución de AV.

La AFG con fluoresceína sigue siendo el método de elección en el diagnóstico de este tipo de membranas.

La neovascularización coroidea “clásica” se define como un área focal discreta de hiperfluorescencia bien delimitada que se aprecia ya en las fases iniciales de la angiografía. La hiperfluorescencia va aumentando a medida que la angiografía progresa. En los tiempos

tardíos el fluido se va extendiendo más allá de los límites del área hiperfluorescentes inicial <sup>1</sup> se observa un escape de colorante al espacio subretiniano de alrededor. Hay veces que se puede identificar la red capilar que compone la NVC. El VIC nos sirve para identificar membranas recurrentes en áreas adyacentes a las cicatrices de láser.

## ICONOGRAFÍA 2



### ❑ PROLIFERACIÓN ANGIOMATOSA RETINIANA (RAP)

El tipo 3 de la clasificación de la NVC según su patrón angiográfico es el llamado RAP. Es un tipo de membrana frecuentemente bilateral y representa un 10-15% de los nuevos casos diagnosticados. La edad media de aparición son 80 años con un ratio hombre-mujer de 2:1.



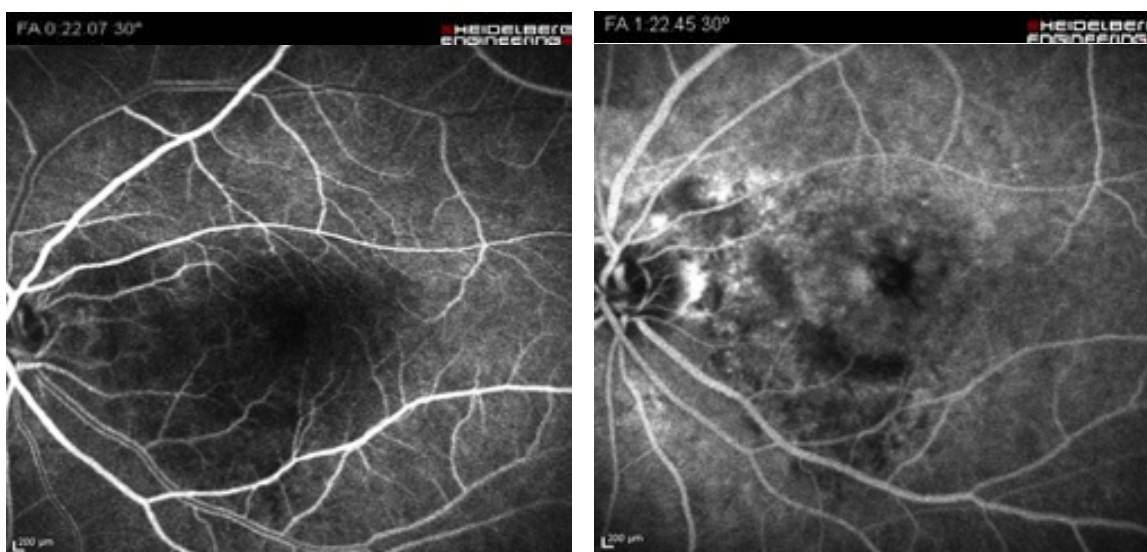
Yanuzzi en 2001 <sup>115</sup> propone una evolución de la lesión en 3 fases, basada en los hallazgos angiográficos.

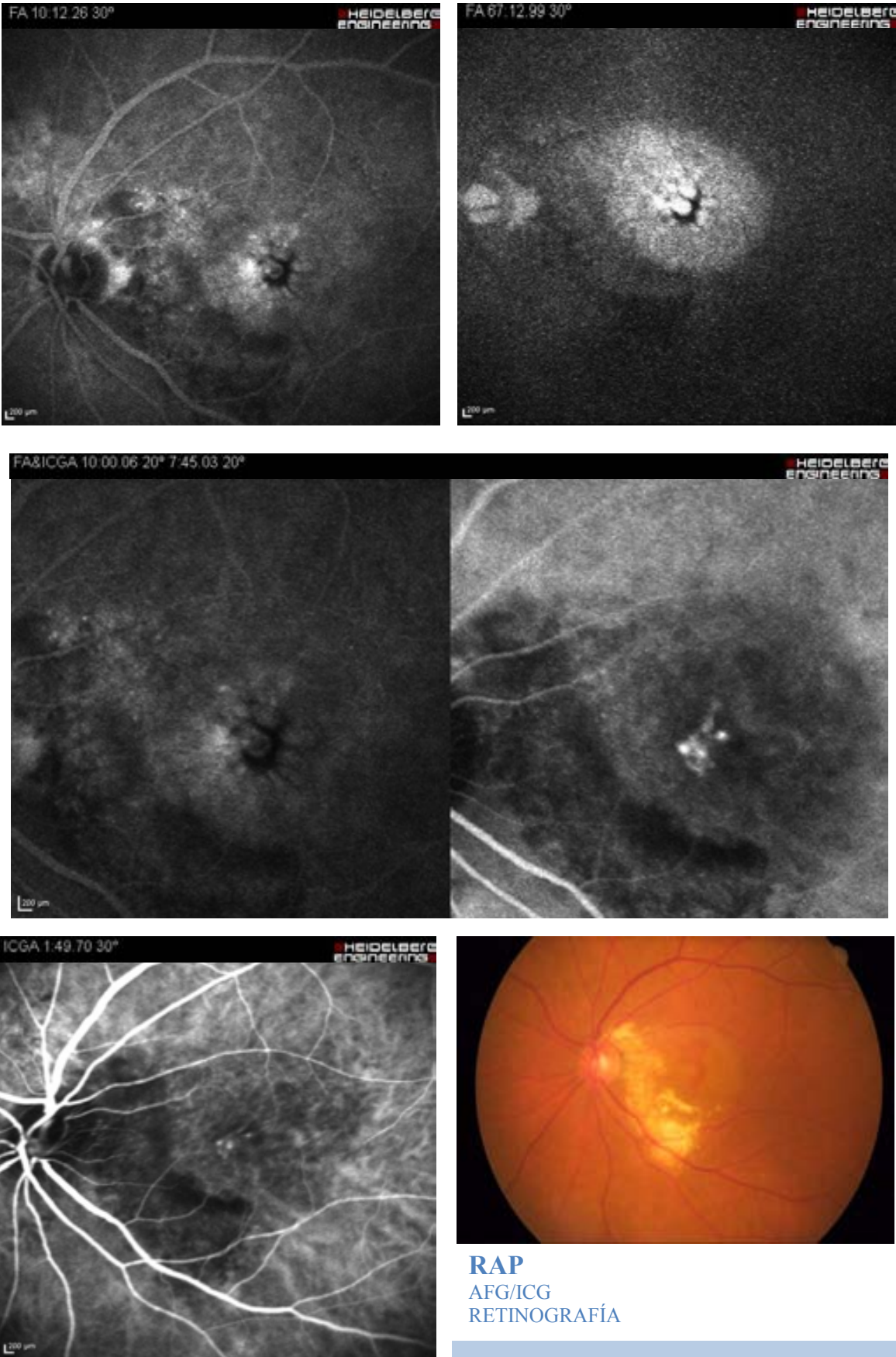
*Estadio 1:* neovascularización intraretiniana inicial (IRN) con proliferación angiomatosa compensadora formada por capilares en las capas intraretinianas profundas que producen hemorragias intraretinianas y superficiales. *Estadio 2:* la IRN se extiende al espacio retiniano localizado bajo la retina neurosensorial, formando neovascularización subretiniana (SRN), anastomosis retino- retinianas y estimulando la hiperplasia del EPR. *Estadio 3:* este complejo neovascular se extiende posteriormente formando un desprendimiento seroso del EPR y finalmente anastomosis retinocoroidea con una MNV tipo 1 bajo el EPR.

En 2003 Gass propone un modelo similar <sup>21</sup> compuesto por 5 estadios.

En estas formas de MNV la bilateralización ocurre en el 80% de individuos al año del diagnóstico del primer ojo <sup>224</sup>. El verde de indocianina (VIC) nos es muy útil en la detección del RAP y las lesiones polipoideas, en los tiempos muy precoces o vasculares. En el RAP, el VIC nos muestra la presencia de una anastomosis retinocoroidea con un punto caliente “*hot spot focal “asociado*, que se corresponde con la disrupción localizada de la membrana basal y el EPR. También podemos ver una zona hipofluorescente que se corresponde con el área desprendimiento seroso del EP y el llenado de la trama vascular de la membrana.

### ICONOGRAFIA 3





## ❑ POLIPOIDEA

La vasculopatía coroidea polipoidea idiopática (PCV) es una enfermedad definida por primera vez por Yanuzzi et al <sup>143</sup>. Mientras algunos autores la clasifican como un tipo de MNV, otros lo definen como una entidad separada a la DMAE. Se caracteriza por una red vascular anómala de delgados vasos coroides con dilataciones saculares de aspecto polipoideo en los terminales de las ramas vasculares, que causa exudación serosa recurrente y hemorragias. Todavía no se sabe de manera clara si estos neovasos se originan en la coriocapilar o en la coroides <sup>111, 116</sup>. Esta anomalía vascular es más frecuente en gente negra y asiáticos. En los caucásicos se localiza frecuentemente en el área peripapilar, es más frecuente en mujeres y ocurre de manera bilateral. En asiáticos es más típica su aparición en el área macular, y se observa más en hombres de manera unilateral.

A nivel oftalmoscópico son típicos los desprendimientos del EPR exudativos y hemorrágicos <sup>116</sup> y la presencia de lesiones subretinianas rojo anaranjadas de aspecto esferoideo que parten de la vasculatura coroidea.

A nivel angiográfico, la lesión tiene apariencia de MNV oculta o a veces clásica ya que las lesiones polipoideas exudan fibrina.

Para diagnosticar la PCV es necesario realizar una angiografía con VIC para poder visualizar la circulación coroidea. En esta vemos una trama vascular localizada bajo el RPE formando canales vasculares y estructuras polipoideas conectadas a la trama vascular.

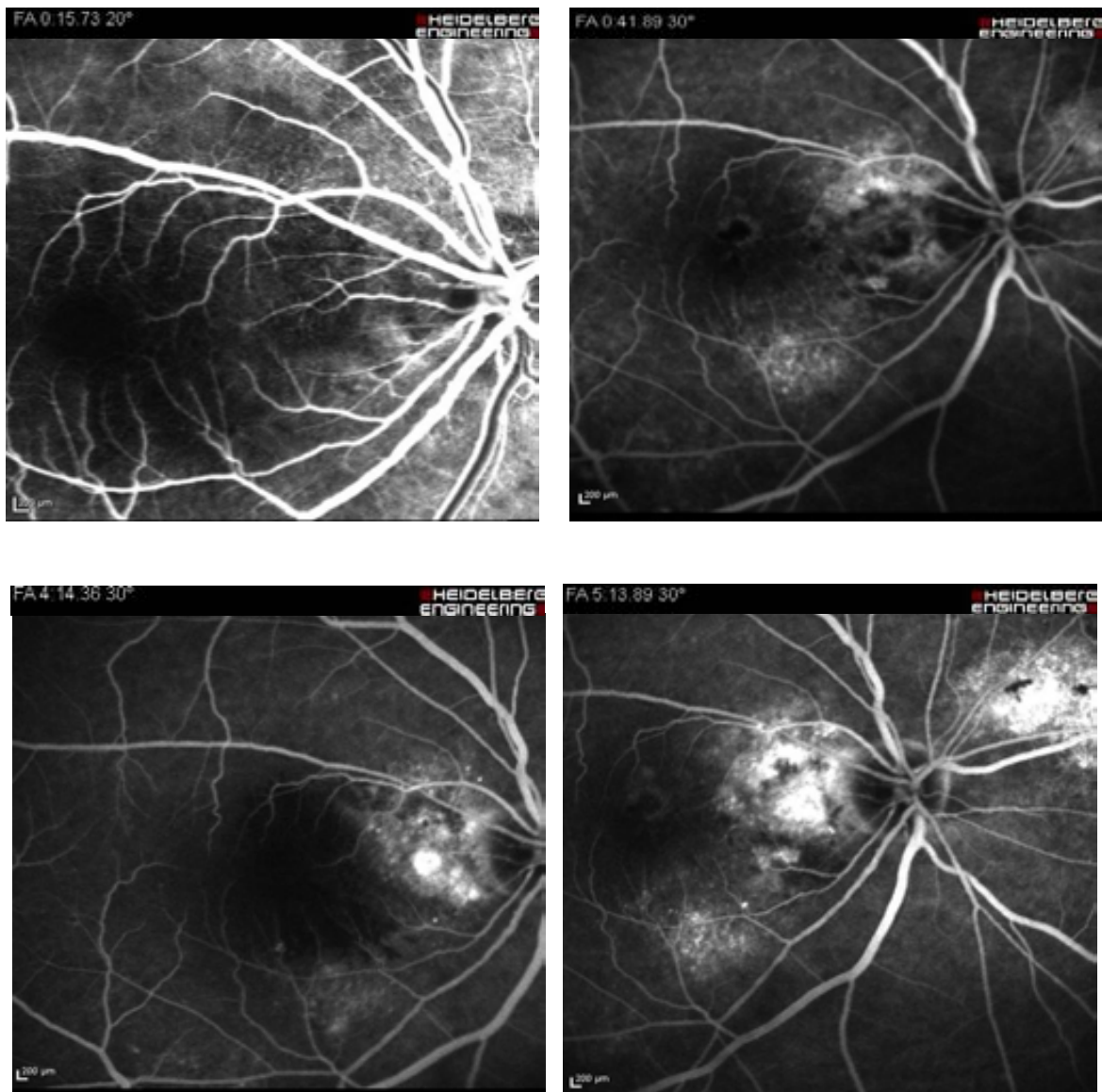
En etapas iniciales se observa el llenado lento de la trama vascular y después comienza el llenado de las regiones polipoideas que se ven como manchas hiperfluorescentes con exudación en tiempos tardíos <sup>111</sup>. Estas lesiones polipoideas se suelen localizar en el borde de un desprendimiento del EPR y se visualizan como un *noch en el hot spot*. La diferencia con los DEP verdaderos es que estos se ven hipofluorescentes.

En algunos casos con el VIC se ve solamente hiperfluorescencia multifocal a nivel coroideo. La oftalmoscopia con láser confocal nos muestra hallazgos angiográficos más detallados y de alta resolución <sup>116, 117</sup>.

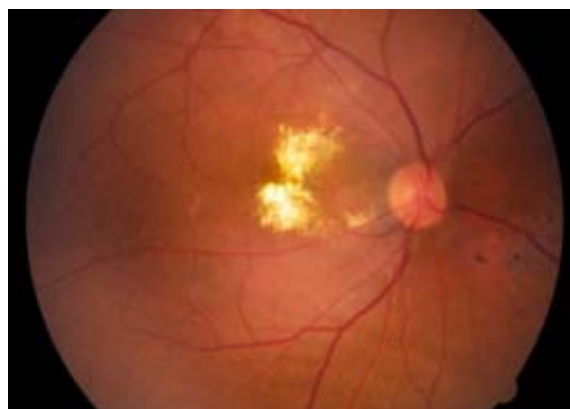
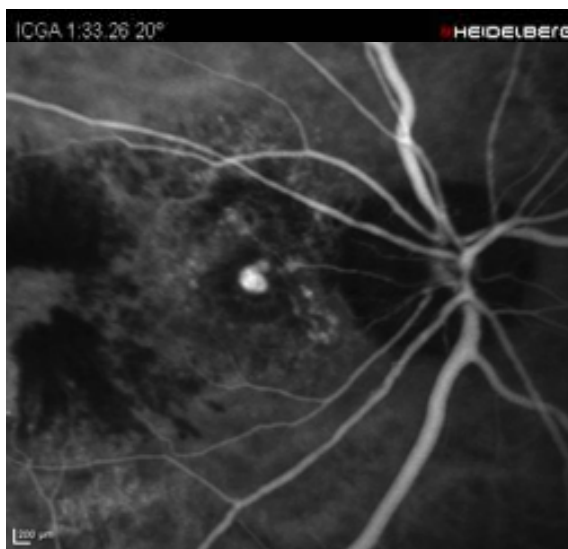
El pronóstico visual es similar al de la DMAE. Uyama et al <sup>112</sup> que consideran la PCV una

variante de MNV, muestran que un 50 % de los pacientes tiene un curso favorable mientras el restante 50% presentan exudación y sangrados recurrentes que llevan a la degeneración macular y pérdida visual. Algunas lesiones polipoideas desaparecen de manera espontánea pero la trama de neovasos persiste durante largo tiempo. Los pacientes con gran acúmulo de dilataciones polipoideas tienen más riesgo de pérdida de AV.

### ICONOGRAFÍA 4







**POLIPOIDEA**  
AFG/ICG  
RETINOGRAFÍA

## ❑ HALLAZGOS ASOCIADOS

### DESGARRO DEL EPR

Estas roturas se forman por fuerzas tangenciales en los límites que unen áreas de EPR desprendido y adherido, en ellas normalmente se encuentra presente una MNV oculta. Se da en un 10 % de casos de DEP y puede aparecer de manera espontánea tras el tratamiento con láser o TFD o después del uso de antiVEGF se asocia muy frecuentemente con importante disminución de la AV<sup>88</sup>.

A nivel angiográfico, se observa un defecto ventana en el área de EPR ausente, que presenta un borde redondeado que limita una zona hipofluorescente que se corresponde con el área de EPR replegado.

Con el VIC se observa una hiperfluorescencia en el área del desgarro en tiempos iniciales que pasa a isofluorescencia en etapas finales, mientras que el área de EPR replegado se muestra hipofluorescente.

### HEMORRAGIA

La presencia de hemorragia asociada a una NVC puede localizarse debajo del EPR, de la retina neurosensorial o a nivel vítreo. Se ve como una zona hipofluorescente que enmascara

las lesiones que puede haber bajo ella.

### **CICATRIZ DISCIFORME**

Se usa este término cuando el tejido fibroso asociado a la NVC abarca más del 25% de la lesión. Su aspecto clínico es muy variado y va a depender del porcentaje de fibrosis presente, del tamaño de la NVC y de la cantidad de atrofia del EPR. Se aprecia como un área hiperfluorescentes que no exuda en los estadios finales de la angiografía.

### **E. OCT**

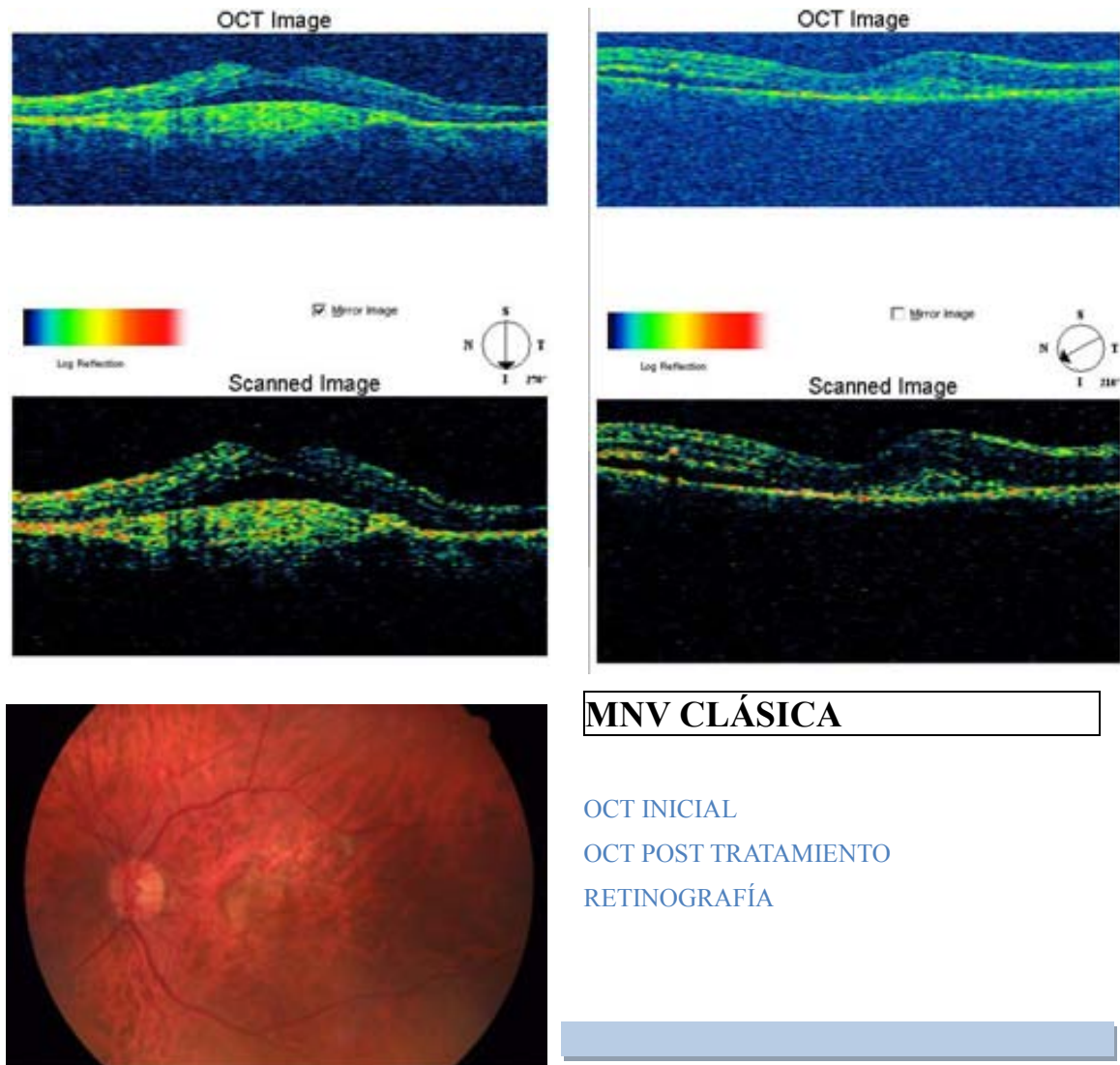
La OCT tiene un papel fundamental como complemento a la AFG en el diagnóstico de la DMAE y como arma básica e imprescindible en el seguimiento de los nuevos tratamientos intravítreos<sup>90</sup>.

#### **E.1 PATRONES OCT**

##### **❑ DMAE NEOVASCULAR CLÁSICA**

Se observa como un engrosamiento fusiforme y de alta reflectividad a nivel del EPR-M. Bruch-Coriocapilar ocasionando disrupción de la misma. Frecuentemente aparecen signos exudativos como desprendimiento del neuroepitelio y edema retiniano.

## ICONOGRAFÍA 5



### ☐ OCULTA. DESPRENDIMIENTO FIBROVASCULAR DEL EPR.

Podemos observar diferentes patrones:

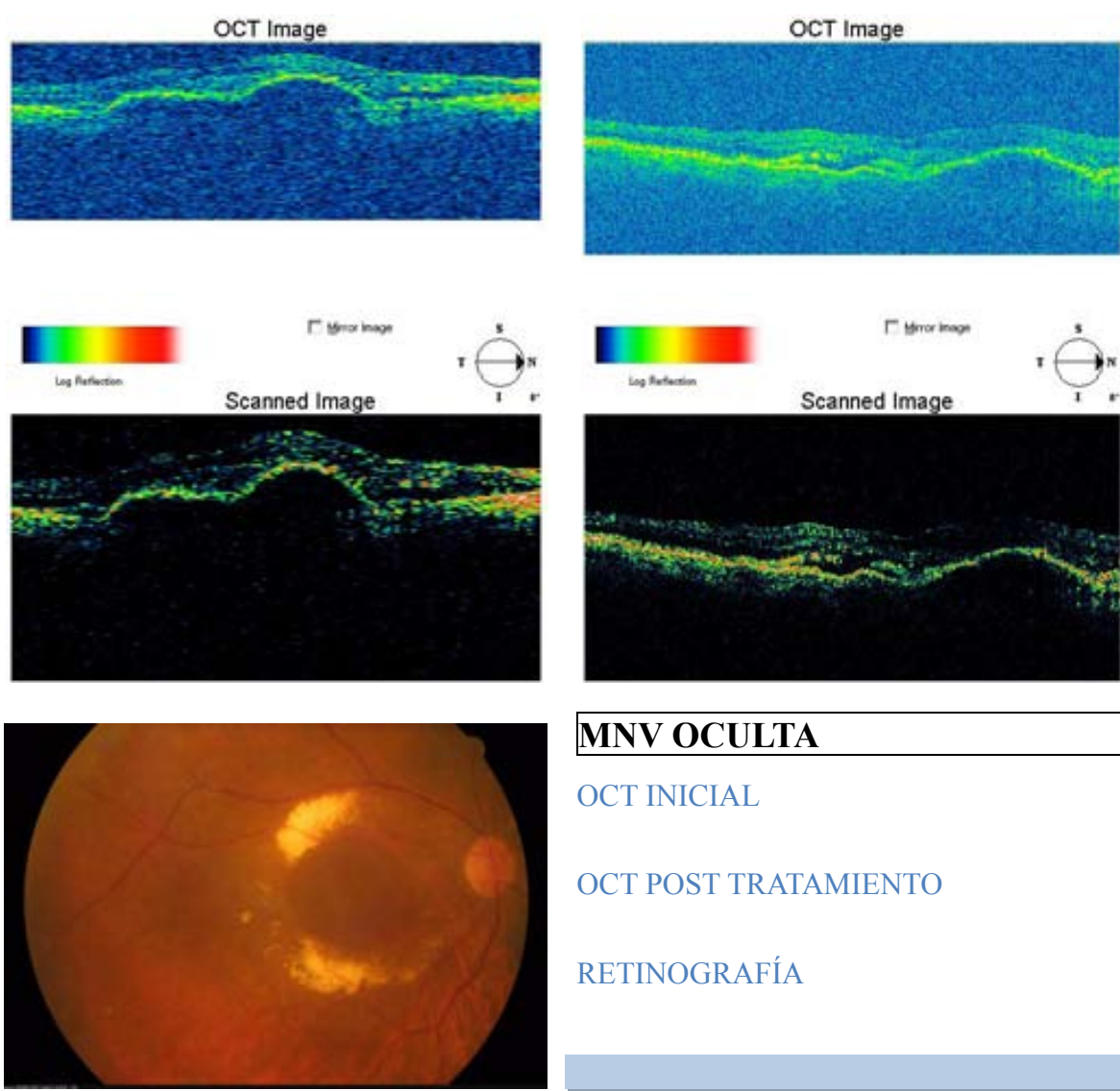
- observando directamente la MNV: Es un patrón similar a la clásica, provocando una disrupción al complejo EPR-M. Bruch-Coriocapilar
- con un DEP HEMORRÁGICO: se observa un DEP con rápida atenuación de la reflexión, por la rápida absorción de la luz por la sangre, que oculta las capas subyacentes.

c) o con un DEP FIBROVASCULAR : Que según el estudio de “Sato et al” podemos ver de dos formas,

c.1 un DEP con un espacio subyacente vacío, que se comunica con otro pequeño DEP con alguna reflexión en su estructura interna (que podría corresponderse con la MNV).

c.2 un DEP con una masa altamente reflectiva subyacente correspondiente con la MNV.

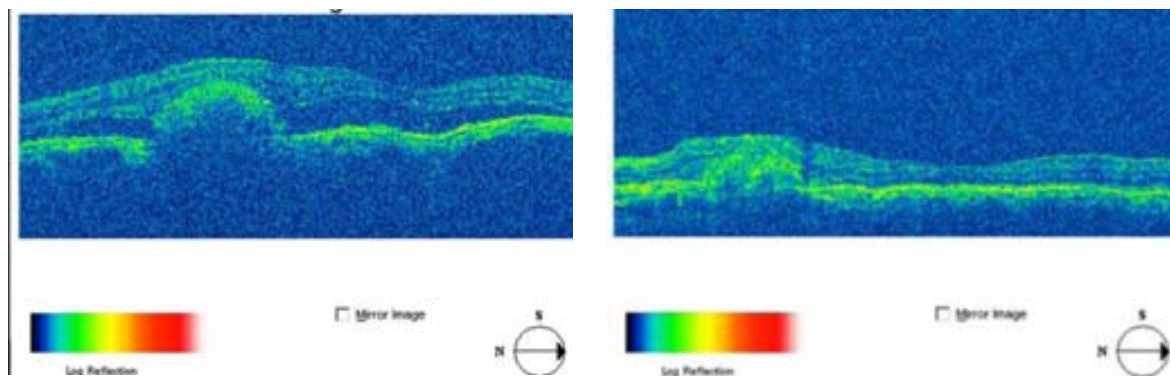
ICONOGRAFÍA 6



## ❑ POLIPOIDEA

Las lesiones polipoideas se ven como elevaciones cupuliformes a nivel del EPR, con presencia de moderada reflectividad por debajo de la lesión. Se diferencian de los DEP en que son más picudas. La trama vascular se visualiza como capas doblemente reflectivas que componen el EPR dándole un aspecto nodular y otra capa altamente reflectiva bajo el EPR.

### ICONOGRAFÍA 7



## MNV POLIPOIDEA

OCT INICIAL

OCT POST TRATAMIENTO

RETINOGRAFÍA



## ❑ OTROS

### DESGARRO DEL EPR

Se ve como una interrupción de la hiperreflexividad de la capa correspondiente al EPR, con presencia de una fuerte hiperreflexividad coroidea en la zona que no hay presente EPR. A veces podemos ver el efecto pantalla que da lugar la zona de EPR plegado.

## DISCIFORME

Vemos atrofia y desestructuración de todas las capas retinianas, con aumento importante de reflectividad en la zona de fibrosis. En la forma exudativa se puede apreciar EMQ o cistoide<sup>90</sup>.

### 2.7.2.2.3 CLÍNICA EN LA DMAE HÚMEDA

Aquellos afectos de DMAE húmeda refieren una disminución súbita de la AV, asociada a metamorfopsias y a una visión deforme de los objetos<sup>118</sup>.

Al igual que en la DMAE seca, cuando se valora la función visual en pacientes con presencia de una MNV se tiene que tener en cuenta que esta enfermedad no sólo altera los valores de AV sino que también afecta a otras funciones como la sensibilidad al contraste.

Aquellos pacientes afectos de DMAE sufren con frecuencia como primeros síntomas visión borrosa y distorsión visual sobretodo en la visión cercana<sup>118</sup>. Otros síntomas que también nos pueden relatar son *metamorfopsias*, disminución de la AV, *micropsias* o *escotomas*, mientras algunos pacientes se quejarán sólo de molestias visuales imprecisas.

Los pacientes que presentan una mala agudeza visual nos explican una dificultad para realizar sus tareas funcionales habituales con el ojo afectado.

Cuando aparecen síntomas visuales como estos significa que ya hay algún tipo de lesión a nivel retiniano que puede ser: presencia de líquido o sangre a nivel subretiniano o intraretiniano o destrucción del EPR o FR por la presencia de tejido fibroso o fibrovascular. La metamorfopsia es síntoma principal que nos indica la existencia de una MNV, aunque no todos los pacientes lo refieren, puesto que los síntomas del paciente dependerán básicamente de la localización de los neovasos y de la extensión del desprendimiento neurosensorial. En periodos más avanzados de la enfermedad los pacientes pueden quejarse de escotomas o de problemas en la lectura.

Los niveles de sensibilidad al contraste nos predicen la velocidad de lectura, el reconocimiento de objetivos visuales y en gran parte la capacidad de movilidad.

#### **2.7.2.2.4 TRATAMIENTOS EN LA DMAE HÚMEDA**

La patogenia de esta enfermedad continúa siendo difusa y por ello el arsenal terapéutico sigue siendo limitado <sup>17</sup>.

Por el momento ninguno de los tratamientos disponibles para la DMAE nos restauran la integridad normal de la anatomía retiniana y en muy pocos casos encontramos una mejoría evidente de la AV. La mayor parte de los tratamientos tienen como objetivo mantener el estado visual en el momento del diagnóstico o reducir la futura pérdida de visión central <sup>2</sup> y así con ello disminuir el deterioro físico y emocional y optimizar la calidad de vida de los pacientes.

Los avances en las estrategias terapéuticas han mejorado recientemente la eficacia de las intervenciones terapéuticas y han aumentado la probabilidad de que los pacientes eviten la pérdida de visual o incluso de que ganen visión con un tratamiento apropiado <sup>6</sup>.

En el tratamiento de esta enfermedad se distinguen dos etapas muy diferenciadas, la era pre anti-VEGF (vascular endotelial grow factor) y la era de los anti-VEGF.

En la era previa a los anti- VEGF los resultados visuales se limitaban a enlentecer la progresión de la enfermedad encontrándose muy pocos casos en los que se consiguiese restaurar la visión, estos resultados cambian con la ampliación del arsenal terapéutico que nos aporta la aparición de los anti- VEGF en el mundo de la oftalmología puesto que estos nos dan por primera vez resultados de mejoría de AV.

Con todos estos cambios es necesario adaptar los paradigmas diagnósticos y terapéuticos y por supuesto las indicaciones de tratamiento.

Las recomendaciones terapéuticas deben basarse en los resultados de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados y si no contamos con estos datos nos debemos basar en la evaluación de la evidencia clínica existente hasta el momento. La información científicamente válida y clínicamente útil debe basarse en una evidencia de alto nivel.

A continuación haremos un pequeño resumen de los tratamientos que se han utilizado para tratar la DMAE, y posteriormente se analizará de manera extensa el tratamiento basado en el uso de los anti –VEGF.

## A.FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER TÉRMICO

La ablación de la retina con laser, de diferentes longitud de onda ha demostrado su eficacia en diferentes patologías retinianas: retinopatía diabética proliferante, edema macular de distintas etiologías, obstrucciones venosas retinianas, etc.

Sin embargo, es una técnica que no esta exenta de complicaciones como: inflamación, hemorragias, obliteraciones vasculares o de efectos colaterales” como la producción de un escotoma absoluto en el área tratada o si esta próxima al área macular con el tiempo las cicatrices pueden agrandarse y abarcarla produciendo una perdida de visión central.

Entre los años 1979 y 1994 el MPS llevó a cabo una serie de estudios que demostraron la efectividad de la *fotocoagulación láser* para reducir el riesgo de pérdida severa de agudeza visual y mantener la sensibilidad al contraste en pacientes con DMAE neovascular de diferentes localizaciones <sup>2</sup>.

El láser se usa para producir la ablación térmica de la MNV y evitar así la extensión del tejido fibrovascular. El láser produce una obliteración del complejo MNV con quemaduras confluentes de suficiente intensidad para provocar el cierre de estos vasos y obtener un blanqueamiento de la retina subyacente <sup>119</sup>. El problema radicaba en que sólo un 13% de los pacientes eran elegibles para este tratamiento <sup>1</sup> y además el láser dañaba también el tejido retiniano potencialmente viable provocando un escotoma absoluto en la zona tratada. Por ello se vio que este tratamiento sólo era efectivo para NVC bien definidas, las llamadas clásicas y especialmente para aquellas lesiones extrafoveales en las que el láser no pueda dañar la fovea. La técnica se realiza bajo anestesia tópica aunque en algunos casos se prefiere la peribulbar para estabilizar bien el globo. Según el MPS la longitud del 514 nm del láser argón verde es la longitud de onda recomendada, aunque en los casos de hemorragia se prefiere el láser diodo infrarojo <sup>119</sup>. Como ya hemos comentado como efecto secundario a este tratamiento el paciente suele notar un escotoma denso y se ha visto también una elevada tasa de recurrencia de la NVC en el lado foveal de la cicatriz que se puede extender hacia fovea. Aproximadamente un 50% de los pacientes tratados presentaron MNV recurrentes durante los primeros 5 años post-tratamiento. Ante una membrana recurrente el tratamiento se debe realizar con los mismos parámetros pero extendiéndonos 300 micras respecto al tratamiento previo <sup>172, 119,120</sup>.



Como conclusiones de los estudios del MPS se vio que la fotocoagulación puede ser una opción práctica para los ojos con recurrencia extrafoveal de una membrana grande, cuando la fovea ya presenta alteraciones fibrosas o atróficas irreversibles. Se vio que las lesiones subfoveales y las juxtafoveales no se deben tratar con fotocoagulación térmica<sup>6</sup>.

Como eran pocos los casos que podían ser tratados solamente con laser de Argón, últimamente se ha estado usando, combinado con otros tratamientos, en las membranas extrafoveales y en los estadios iniciales de las Proliferaciones angiomasas retinianas (RAP) o tipo 3 de membrana neovascular.

### ❑ **MEMBRANAS EXTRAFOVEALES.**

En la era de los anti-VEGF, los estudios MARINA o ANCHOR (Ranibizumab), y VISION (Pegaptanib) se basan principalmente en el análisis de membranas subfoveales. En el año 2006 un grupo de expertos europeos elaboran una guía de manejo en la DMAE, en la que para las membranas extrafoveales se recomienda la fotocoagulación directa (Chakravarthy U, 2006), que es la única técnica con nivel 1 de evidencia. Pero están apareciendo series retrospectivas, todavía pequeñas, de uso de anti-VEGF en membranas no-subfoveales. En un estudio multicéntrico español, en el que utilizan Ranibizumab, con un seguimiento de un año y una media de 3,8 inyecciones, la agudeza visual media inicial de 20/60 se incrementa a 20/40. Han DP y col, en otro trabajo, realizado en Estados Unidos, utiliza un tratamiento combinado de anti-VEGF y terapia fotodinámica para este tipo de MNV. Con un seguimiento de 17,5 meses mejora y mantiene la visión, pasando de 20/44 a 20/28; en ambos trabajos la agudeza visual inicial se mejora y mantiene durante al menos un año y con diferencias estadísticamente significativas.

La mejoría mantenida de la visión, unido a la ausencia del escotoma absoluto producido o incrementado por la ablación laser, hace que podamos comenzar a desplazar, con bases científicas suficientes, el tratamiento de laser de argón a favor de los anti-VEGF, en las membranas no subfoveales.

### ❑ **MEMBRANAS TIPO III O PROLIFERACIONES ANGIOMATOSAS RETINIANAS (RAP).**

El 12-15 % de las DMAE son RAP. Esta forma clínica especial, se caracteriza por su evolución agresiva y su alta tasa de bilateralización. Su naturaleza extrafoveal y aparición en las capas superficiales de la retina, en los estadios incipientes, hizo que la fotocoagulación directa de la lesión o la arteriola aferente, sola o asociada a terapia fotodinámica y/o triamcinolona, fuera el tratamiento más eficaz (Bottoni, 2005). El laser logra el 73 % de obliteraciones en el estadio I y el 17 % en el II, y es mejor utilizarlo combinado con triamcinolona o terapia fotodinámica, para prolongar su efecto y disminuir las recidivas.

En las primeras series (Meyerle CB, 2007) de Bevacizumab intravítreo en monoterapia, este fue capaz de estabilizar a los 3 meses, las lesiones, con una agudeza visual media inicial y final de 20/30, el 90 % de las lesiones eran estadio I o II. Sin embargo, en estudios posteriores (2008-2009) la asociación con terapia fotodinámica, en el tratamiento de los estadios precoces (I y II), puede aumentar en 3 líneas la agudeza visual inicial y mantenerla durante 9 meses con una media de 3,2 inyecciones, El tratamiento con laser de argón, parece innecesario a la vista de estos resultados.

### ❑ **POLIPOIDEAS**

No hay un consenso claro en el tratamiento de la polipoidea, se cree que las asintomáticas pueden observarse ya que los pólipos se pueden resolver de manera espontanea. La fotocoagulación con láser térmico y la rejilla con láser han sido sugeridas como posibles tratamientos, Uyama et al <sup>112</sup> aplicaron la fotocoagulación láser en los pólipos de estos pacientes y la mayoría de ojos mejoraron con este tratamiento, pero en algunos, las lesiones empeoraron, por ello no se recomienda este tratamiento como primera elección.

### ❑ **FOTOCOAGULACIÓN DEL VASO AFERENTE**

El concepto se basa en la fotocoagulación del vaso aferente de la neovascularización coroidea presente en la DMAE húmeda. Este procedimiento se consideró especialmente atractivo cuando la localización de la NVC está muy próxima a la fovea o es subfoveal, por su menor

agresividad.

Sus ventajas se basaban en que se preservaba la posibilidad de aplicar otros tratamientos asociados, no interfiere con la favorable histología extrafoveal en los casos de membranas estables y no crea isquemias que estimulen la neovascularización.

En sus inicios el problema radicaba en que en la mayoría de casos la diferencia entre vaso aferente y eferente no era fácil o no era posible debido a la limitación en la resolución de la ICG y a que los láseres disponibles no eran específicos para esta indicación. Los nuevos avances en láseres y en angiogramas coroideos de alta velocidad permitieron el avance en la aplicación de este tratamiento<sup>121, 143</sup>.

En 1997 Shiraga publica una serie de 37 ojos en los que se detecta el vaso nutricio y se aplica el tratamiento con buenos resultados, con un 70% de casos con resolución de las manifestaciones exudativas causadas por la MNV.<sup>122</sup>

En 2002 Piemarochi<sup>121</sup> publica un estudio de cohortes donde se analizan 156 ojos antes y después de la PDT para identificar el vaso nutricio<sup>121</sup> donde se muestra que la aplicación de la PDT previa mejora la detección del vaso aferente durante la AFG.

El estudio de Flower 2002<sup>143</sup> indica que con 0,6-1,7 J de energía, para la fotocoagulación del vaso aferente dirigida por AFG con VIC, es suficiente para ocluir el vaso nutricio sin observar cambios funduscópicos secundarios.

El láser se aplica siempre en una zona extrafoveal para no afectar la visión central. El problema es la localización exacta de la zona donde hay que aplicar el láser que se hace comparando los resultados del VIC con la retinografía. Otros problemas son, la reapertura del vaso aferente, la formación de escotomas, el daño del EPR para cerrar el vaso, y la dificultad de saber la cantidad de láser necesario para ocluir el vaso nutricio<sup>121</sup> sobretodo en fondos poco pigmentados donde cuesta ver los impactos de láser.

### **B. TERAPIA FOTODINÁMICA**

En abril del 2000 es aprobado el uso de la *terapia fotodinámica (TFD) con verteporfín* para el

tratamiento de membranas subfoveales “predominantemente clásicas” en ojos con DMAE, por ello todos aquellos pacientes con componente oculto carecían de opciones terapéuticas con esta modalidad de tratamiento. Este uso se ha evaluado en diferentes estudios como el verteporfín photodynamic therapy (VIP) <sup>125</sup>, el treatment of age related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) <sup>126</sup>, el verteporfín in minimally classic lesions (VIM) <sup>127</sup> y el verteporfín therapy in early treatment (VER) <sup>128</sup>.

El uso de la PDT para otro tipo de lesiones era considerado off- label.

Esta técnica se basa en la administración intravenosa de un sensibilizador farmacológico en concreto la *verteporfina*, combinada con la activación física de la sustancia con el empleo de luz láser de longitud de onda roja. La propia luz es la que induce la oxidación fotoquímica del endotelio vascular. A diferencia del uso del láser no se daña el tejido retiniano y no aparece escotoma secundario<sup>6</sup>.

La *verteporfina* es especialmente segura tanto a nivel ocular como sistémico, las pérdidas de visión grave son muy poco frecuentes y se dan con más frecuencia en el tratamiento de lesiones ocultas grandes con AV inicial alta. En las lesiones con un desprendimiento seroso del EPR se observaron desgarros mecánicos, por ello no se recomendaba en estos casos la monoterapia con TFD.

Hasta hace unos años la TFD se usaba como tratamiento estándar de la DMAE neovascular con NVC predominantemente clásica y NVC oculta de menos de 4 diámetros papilares y una progresión reciente de la enfermedad. Las ventajas de este tratamiento fueron en su momento su seguridad y la persistencia de sus efectos en el tiempo. El efecto beneficioso o la estabilización que se alcanza durante los dos primeros años se suele mantener a lo largo de 4 años y son necesarios pocos retratamientos después de 2 años <sup>123</sup>.

Los investigadores han acumulado suficientes datos de los estudios TAP <sup>125</sup> y VIP <sup>126</sup> para afirmar que el tipo de lesión y sobretodo el tamaño, influyen en el resultado del tratamiento. Se vio que había sobretodo una fuerte relación entre el tamaño de la lesión y el efecto de la terapia en los casos de lesiones ocultas o mínimamente clásicas, pero no para aquellas lesiones predominantemente clásicas<sup>2</sup>.

La seguridad de este tratamiento se ha evaluado en muchos estudios contando con grupos placebo y se ha visto que no había diferencias significativas en cuanto a la presencia de efectos adversos tras el tratamiento con Verteporfin o con placebo, el único efecto adverso clínicamente destacable a nivel ocular fue la *visual disturbance* en el grupo de pacientes tratados con verteporfin, a nivel sistémico la mayoría de efectos son leves y pasajeros y fueron reacciones en el lugar de la inyección, reacciones fotosensibles, o dolor de espalda relacionado con la infusión <sup>2</sup>.

En una serie de casos prospectivos de PCV, Chan et al <sup>124</sup> mostraron que la terapia fotodinámica con verteporfin estabilizaba o mejoraba la visión en el 95% de los casos al año de seguimiento aunque se mostraban complicaciones hemorrágicas (hemovítreo y hemorragia subretiniana) en un 30% de los casos.

Dentro de la terapia fotodinámica y que destacar la I-IPT que se basa en la inyección endovenosa de VIC verde de indocianina, que es un agente fotodinámico derivado monoácido de la Benzoporfirina<sup>1</sup> (Visudyne, CIDA) y la activación focal con una luz láser de baja radiación (810 nm) <sup>2</sup>. Las investigaciones de Reiche et al <sup>4</sup> y otros estudios, establecen la seguridad de la ICG para el tratamiento de la MNV.

En conclusión la i-TFD induce la regresión de la MNV y mejora la agudeza visual en casos particulares de MNV ocultas manteniendo visiones estables hasta los 12 meses<sup>1</sup>.

Muchos casos no son susceptibles a este tratamiento debido a las características clínicas y angiográficas de la MNV<sup>77</sup>.

Aquellos que postularon esta técnica destacaban la ventaja de la ICG como un agente seguro, barato, con baja toxicidad local o sistémica y con buenas propiedades fluorescentes.

La mecánica de actuación se basa en la fotosensibilización de los tejidos inducida por el agente fotosensibilizador VIC, posteriormente este tejido fotosensibilizado es irradiado por la luz no térmica del láser que emite en el pico de absorción máximo del fotosensibilizador provocando la citotoxicidad que origina la oclusión de la MNV <sup>77</sup>. La luz infraroja penetra a más profundidad dentro de los tejidos que la luz roja, teniendo por ello más sensibilidad para tratar la membrana.

Este mecanismo citotóxico provoca una pretrombosis intraretiniana con preservación de la arquitectura de la retina y mínima pérdida de células visuales<sup>73,77</sup>.

Para el tratamiento de la coroidopatía polipoidea se ha usado la TFD guiada por ICG, con ello se consigue reducir el riesgo de daño a la vasculatura coroidea normal provocada por el spot del láser<sup>145</sup>.

Otro tratamiento a tener en cuenta es el uso de la TFD de baja fluencia<sup>129</sup>

(300 mw/cm<sup>2</sup>, durante 83 seg, 25J/cm<sup>2</sup>) que se basa en intentar reducir la dosis, para minimizar los efectos secundarios como, oclusiones microvasculares, hipoxia, estimulación de factores inflamatorios y desregulación del VEGF, intentando mantener la eficacia del tratamiento con PDT a dosis estándar.

Los test diagnósticos con AFG con VIC han mostrado en diversos estudios randomizados como el de Azab 2005<sup>129</sup> que tras el tratamiento con PDT de baja fluencia (25 J/cm<sup>2</sup>) se observa una menor disminución de la perfusión coroidea comparado con los tratamientos de fluencia estándar. En cambio otros estudios como el de Sivaprasad 2011 en cambio no han mostrado diferencias significativas en cuanto a la reducción del daño a nivel retiniano<sup>70</sup>.

### **C. RADIOTERAPIA**

Como ya hemos comentado en la era preanti-VEGF, muchos han sido los tratamientos ensayados en la DMAE. En la época en la que solamente se utilizaba la fotocoagulación laser, se iniciaron también estudios basados en el uso de la radioterapia a bajas dosis para el tratamiento de las MNV.

Utilizada a nivel oftalmológico para la regresión de hemangiomas coroides, y conocida la radiosensibilidad de las células endoteliales vasculares se planteó su uso para producir la regresión de las MNV coroides<sup>119</sup>. La radiación ionizante se usa en neoplasias para inhibir la proliferación celular ya que se ha demostrado letal para las células de rápido crecimiento.

No se sabe exactamente el mecanismo exacto por el cual esta técnica inhibe la neovascularización, pero se cree que la radiación inhibe la proliferación de las células

endoteliales neoformadas bien destruyendo de manera directa las células endoteliales y a los macrófagos formadores de citoquinas proinflamatorias o indirectamente afectando a los genes reguladores de estas citoquinas. Se ha demostrado *in Vitro* que una simple radiación de 5 Greys (Gy) es suficiente para afectar al 99 % de células endoteliales cultivadas, con dosis de > 10 Gy provocamos la muerte celular y con dosis de 15-20 Gy ya encontramos oclusión a nivel capilar .

A su vez se inhibe la proliferación fibrovascular evitando a si en teoría la formación de cicatrices en los estadios finales de la enfermedad macular exudativa <sup>130,131</sup>. Una serie de casos <sup>39</sup> demostró que los ojos tratados con esta técnica mostraban cicatrices maculares menos extensas y fibróticas que los ojos no tratados.

La energía ionizante se ha aplicado con dos técnicas a) Teleterapia: en la que un acelerador lineal emite un haz externo de radiación y b) Braquiterapia: en la que isótopos radiactivos sellados en una placa emiten radiación a corta distancia.

La ventaja de la aplicación de placas de braquiterapia es que estas permiten disminuir la dosis de radiación administrada a las estructuras oculares, perioculares e intracraneales minimizando así los efectos secundarios de la radiación, otra ventaja es que en contraste con la radiación externa este tratamiento es unilateral. El inconveniente es que es necesaria una intervención quirúrgica puesto que la placa requiere sutura y posterior retirada <sup>37, 119,139</sup>.

La dosis total administrada en cualquiera de las dos modalidades técnicas nunca pasa los 10-15 Gy totales <sup>133</sup>, distribuidas en fracciones de 200 cGy durante 7 días. Aunque algunos estudios usaron <sup>125</sup>I, las placas más utilizadas fueron las de <sup>103</sup> Pd (Paladio) puesto que al tener menos energía han demostrado irradiar menos el resto de estructuras perioculares.

La retinopatía por radiación es rara en ojos expuestos a dosis menores de 2500cGy cuando se administran en fracciones diarias de menos de 200cGy. Los pacientes deben ser monitorizados como mínimo durante los veinticuatro meses siguientes al tratamiento, ya que es el momento en el que puede aparecer este tipo de retinopatía. A estas dosis los riesgos se limitan a la formación de cataratas y a la aparición de queratoconjuntivitis transitoria asociada a epifora <sup>130</sup>. Los vasos retinianos pueden tolerar dosis acumulativas de hasta 25 Gy sin daño observable.

La mayoría de series no han encontrado diferencias significativas entre los pacientes que recibieron 10 o 15 Gy<sup>132</sup>.

La aplicación de la Radioterapia ya sea con haz externo o con placa, comienza con la localización exacta de la lesión, mediante técnicas de imagen como la tomografía axial computerizada (TAC) y la determinación de su proximidad a la fovea y nervio óptico para poder direccionar correctamente el haz de radiación o la colocación de la placa. En la mayoría de series se utilizaron los mismos protocolos utilizados en el tratamiento del melanoma de coroides<sup>130</sup>. El 90% de la dosis se focaliza en mácula y disco óptico intentando que menos del 50% de la dosis máxima afecte al cristalino.

En la serie de Chakravarthy (1993)<sup>132</sup> la mayoría de los pacientes que respondieron de manera positiva a la radioterapia mantuvieron la regresión de las MNV y su agudeza visual estable al año del seguimiento. La mayoría de los estudios han demostrado perfil de seguridad sin retinopatía por radiación, pero Flaxel et al. demostraron el desarrollo de retinopatía en 11 de 27 ojos que recibieron dosis equivalentes a 14 Gy ( Cobalto 60).<sup>134</sup>

La administración de braquiterapia con placa permite que la dosis sea más alta con disminución de la radiación a los tejidos circundantes pero para llegar a la dosis adecuada a nivel lesional se administra una dosis supratrapéutica a nivel de esclera y coroides. Por ello se ha desarrollado un nuevo instrumento “VIDION, Epimacular brachiteraphy, Neovista, Inc” que permite una sola dosis de radiación. Administrando un pico de alta dosis de radiación  $\beta$  (estroncio-90), mediante un instrumento del tamaño de una aguja colocada, vía vitrectomía pars plana, directamente sobre la lesión retiniana, minimizando la exposición al tejido circundante. La radiación sistémica es mínima, similar a una placa de tórax. El aparato puede administrar una dosis de 24 Gy en 3-5 minutos en un área de 3mm de profundidad a 5,4 mm de diámetro. Según los resultados publicados por Marcos y col<sup>135</sup> esta técnica puede ser una alternativa efectiva en el tratamiento de esta enfermedad, viendo que los resultados al año con la dosis de 24Gy entre 3-5 minutos son de 76% de estabilización de AV y 29% de ganancia de  $\geq 15$  líneas. No se han observado efectos secundarios importantes y se han visto que los riesgos quirúrgicos son los mismos que en una vitrectomía standard.

Están en marcha dos estudios Meritage I ( estudio multicéntrico de 50 pacientes) y Cabernet (



estudio randomizado y controlado de 450 pacientes, con un grupo control tratado con intravítreas y un grupo tratado con  $\beta$  rad+ intravítreas), que intentan evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a corto y largo plazo<sup>135,137</sup>.

### **D. TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR**

La termoterapia transpupilar (TTT) se utilizó inicialmente en el tratamiento de tumores como el melanoma de coroides y representa una técnica similar a la fotocoagulación retiniana pero empleando temperaturas más bajas durante un tiempo de exposición de 60 segundos. Posteriormente esta técnica se modifica para ser empleada en el tratamiento de ojos con NVC, coroidopatía serosa central y desgarros retinianos<sup>138</sup>.

Esta técnica utiliza un láser infrarojo de diodo de 810 nm con fototoxicidad retiniana mínima. El láser va adaptado a un aparato de fotocoagulación montado sobre una lámpara de hendidura. La lente de contacto tipo Goldmann y las de campo amplio son las más utilizadas para realizar la técnica. El mecanismo de acción es desconocido, se cree que el aumento de temperatura tisular crea una trombosis vascular térmica, esclerosis o leucostasis además de una apoptosis de la MNV e inhibición de la angiogénesis<sup>88,139</sup>. Los 60 segundos de exposición sólo se pueden interrumpir, no repetir.

Después del tratamiento no se observa un efecto neural gracias a la baja irradiación obtenida con la combinación de energía apropiada y del diámetro de la aplicación necesario, a esto se le llama lesión subumbral, ya que no es visible de manera oftalmoscópica, pero si con estudios angiográficos y técnicas termométricas<sup>88,140,141</sup>.

Por ello, durante la técnica no tenemos manera de ver los efectos de la técnica para que nos sirvan de referencia y así medir la energía utilizada. Si durante la aplicación de la técnica vemos cambios en la retina neural se debe concluir la sesión.

La energía a aplicar es inversamente proporcional a la pigmentación del paciente, y proporcional al tamaño de la zona a tratar. Otros factores que influyen son la elevación serosa de la lesión y la claridad de los medios oculares.

Para la liberación uniforme de energía a la MNV la TTT requiere un sistema de liberación

parafocal. Durante la liberación de la energía, la luz del láser se debe mantener uniforme y circular, si inclinamos la lente, podemos provocar una mayor irradiación en una zona y una infraradiación en otra que conlleve insuficiente tratamiento en el resto. Anomalías en los medios oculares y aumento de presión en la lente de contacto durante la aplicación del tratamiento pueden ocasionar alteraciones en la aplicación regular del láser<sup>140,142,143</sup>.

Algunas contraindicaciones relativas a la aplicación de esta técnica son la existencia de una hemorragia subretiniana densa, el tratamiento previo con FCD y el desprendimiento del EPR. La primera nos puede causar bloqueo a la penetración del láser y provocar un aumento de la temperatura retiniana, el tratamiento previo con FC provoca un aumento de pigmentación que ocasiona un incremento de la temperatura en dicha zona y por último el DEP, provoca un aumento de riesgo de desgarro del EPR tras el tratamiento<sup>144,145</sup>.

### **E. CIRUGÍA**

#### **❑ CIRUGÍA SUBRETINIANA: EXTRACCIÓN DE MEMBRANA**

La primera vez que se describió la escisión de las MNV fue en 1988 por DeJuan y Machemer<sup>146</sup>.

La cirugía de escisión de la MNV consiste en la vitrectomía completa incluyendo la retirada de la hialoides posterior. Se realiza una pequeña retinotomía temporal cerca de la membrana neovascular y se inyecta un bolo de solución salina balanceada (BSS) bajo la retina, la membrana se libera de sus adherencias y con una pinza se retira la membrana a la vez que se sube la presión intraocular para evitar sangrados intraoperatorios<sup>147-148</sup>. Las complicaciones de esta técnica son retinopatía vitreoproliferativa (PVR) con desprendimiento de retina (DR) y pobre AV por daño a nivel del EPR.

#### **❑ EL ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO (RT-PA)**

El rt-PA se ha usado en casos de NVC con hemorragias subretinianas extensas. Su inyección en el espacio subretiniano digiere el coágulo y facilita la aspiración de la hemorragia con una vitrectomía.<sup>151</sup>

Las complicaciones quirúrgicas como el desprendimiento de retina, la PVR eran muy

frecuentes por lo que se dejó de utilizar esta técnica.

Posteriormente se utilizó el rt-PA intravítreo en combinación con el desplazamiento neumático del líquido subretiniano mediante una burbuja de gas. Esta técnica se basa en la capacidad de licuefacción del líquido subretiniano por el rt-PA ( aunque no se aplique subretiniano) junto con la capacidad de desplazar inferiormente el líquido subretiniano de la mácula con la burbuja de gas.<sup>151</sup>

La más utilizada es una dosis de 25-33 microgramos para evitar la toxicidad del tamponador de arginina que acompaña al fármaco. Desde los primeros casos presentados por Heriot WJ en 1996 muchos pacientes han sido tratados con esta técnica con pocos efectos adversos, aunque algunos han sido graves como endoftalmitis, desgarros retinianos, DR y toxicidad del EPR<sup>151</sup>.

### ❑ TRANSLOCACIÓN MACULAR

En 1993 Machemer y Steinhorst<sup>150,151</sup> sugirieron, por primera vez en humanos, una nueva técnica quirúrgica en el tratamiento de la DMAE neovascular subfoveal, la llamada *translocation macular* como técnica para recolocar la fovea afecta por la NVC sobre EPR intacto. Presentaron una serie de tres pacientes con MNVC<sup>152</sup> a los que se les aplicó dicha técnica. Esta había sido descrita ya por Lindsey y col<sup>150</sup> aunque ellos no la utilizaron en el tratamiento de MNV.

La translocación macular es una técnica diseñada para mover la fovea desde una zona con EPR y coroides alterada a una zona de tejido sano. En la mayoría de los casos esto significa intentar convertir la neovascularización subfoveal en extrafoveal para poder tratar así la membrana de una manera segura<sup>150</sup>

El entusiasmo inicial se vio rápidamente afectado no solo por los malos resultados obtenidos sino por la complejidad y duración de la técnica<sup>152</sup>.

Hay dos tipos de cirugía:

## TRANSLOCACIÓN COMPLETA 360° (TÉCNICA DESCRITA POR ECKART)

La técnica consiste en realizar una vitrectomía completa donde la retina era desprendida por inyección de fluido al espacio subretiniano seguido de una retinotomía periférica 360 °, luego se rotaba unos 10-45° la retina alrededor del disco óptico bajo aceite de silicona, alejando la fovea hacia un área de tejido retiniano sano. En los últimos años se han desarrollado otras técnicas de translocación macular. Wolf et al usan perfluorocarbono líquido para ayudar a la translocación y adherencia retiniana final <sup>150,151</sup>. Además de la translocación macular se intentó también la retirada de la MNV en el mismo acto quirúrgico, pero se observó que la escisión quirúrgica de la membrana se acompaña de la retirada de EPR y FR circundantes por lo que se prefirió tratar de manera postoperatoria la membrana con láser. Hay que destacar que debido a la complejidad de la técnica el tiempo quirúrgico varía entre unas 3,5 y 6,5 horas.

Eckhart <sup>150,151</sup> y asociados complementaron la técnica colocando un cerclaje escleral previamente a la retinotomía 360° asociado a la cirugía de los músculos extraoculares para evitar así la diplopia y las complicaciones ciclotorsionales del procedimiento. Esta cirugía consiste en la transposición parcial de los cuatro músculos rectos junto con el plegado y retroposición de los músculos oblicuos. En esta técnica el desplazamiento inferior de la mácula es más sencillo, más predecible y asociado a menos complicaciones que el desplazamiento superior

## LIMITADA

En 1996 Ninomiya y col <sup>150,151</sup> usaron una técnica con una retinotomía más limitada, se creaba solamente un flap temporal de 180°.

De Juan y posteriormente Lewis <sup>151</sup> aplicaron la llamada *translocación macular limitada* donde sustituyeron la retinotomía por el acortamiento escleral, creando tejido retiniano redundante para realizar el desplazamiento foveal <sup>151</sup>. Se consigue así mucho menos trauma retiniano y menor número de complicaciones postquirúrgicas. Esta técnica desprende la mitad retiniana temporal inyectando BSS al espacio subretiniano y se acorta la retina temporal superior mediante suturas o clips especiales, esto nos desplaza inferiormente la fovea unas

350-1500  $\mu$ .

Las complicaciones de esta técnica son numerosas, desde DR, membranas epiretinianas, PVR (su aparición parece relacionada con la cantidad de EPR expuesto tras la retinotomía, se observó en un 30% en las primeras series quirúrgicas de Eckart, frente a un 4% con la técnica de translocación limitada de De Juan- Lewis<sup>151</sup>), restos de perfluorocarbono líquido subretiniano, descompensación corneal, edema macular quístico (una de las complicaciones más frecuentes de este tipo de cirugía, se encuentra en un 10-60% de pacientes ), MNV recurrente en el área foveal translocada (10% en la mayoría de las series publicadas, siendo mucho mayor en los casos con translocación limitada debido a que el margen de seguridad de retina sana es mucho menor, en estos se ha visto hasta un 48% de recidivas en la serie de casos publicada por Philipps<sup>151</sup>), diplopia , alteraciones visuales, limitaciones de la movilidad (en los casos en los que se realizaba cirugía muscular) e hipotonía ocular ( que ocurre en un 30% de los ojos, aunque raramente progresa a la ptosis).<sup>150</sup>

Los resultados postquirúrgicos muestran una recuperación de la AV lenta, alcanzándose el máximo de AV a los 6- 12 meses. En general, se ha visto que la visión mejora más de 2 líneas en un tercio de los ojos mientras que desciende más de dos líneas en otro tercio, y permanece estable en el restante, el pronóstico visual final parece dependiente del tipo de translocación realizada y de la agudeza visual inicial<sup>151</sup>.

Como ya hemos comentado los resultados finales de esta técnica han sido descorazonadores por la dificultad de predecir el potencial de recuperación visual en casos individuales, por las complicaciones de la FC postoperatoria de nuevas MNV subfoveales y debido la dificultad de predecir la localización exacta de la fovea después de la cirugía<sup>150</sup>.

En 2010<sup>49</sup> se publican los resultados de un estudio prospectivo realizado para evaluar la utilidad de la cirugía de translocación macular en la actualidad. Se evidencia que el tratamiento de elección de la DMAE húmeda es la terapia antiangiogénica pero los autores están convencidos de que un grupo limitado de pacientes se puede seguir beneficiando de esta técnica: presencia de hemorragia macular importante, no respuesta o presencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento intravítreo o por último presencia de muy baja AV al diagnóstico. Las limitaciones del prospectivo son el pequeño tamaño de la muestra y el corto periodo de seguimiento.

## ❑ **TRANSPLANTE DE EPR**

El transplante de EPR <sup>18</sup> pretende remplazar las células enfermas de la región macular que han perdido sus zonas de unión y su matriz extracelular por células sanas. De manera teórica esto nos llevaría a la restauración de la zona foveal y de la visión. Durante los últimos 15 años se han desarrollado diversas técnicas que han sido probadas de manera clínica.

Turner y Blair <sup>153</sup> transplantaron fragmentos de retina embionaria en el espacio subretiniano demostrando que algunas partes de la retina trasplantada podían sobrevivir más tiempo, aunque la mayoría del tejido acabó degenerando en 4- 5 meses. El grupo de Cerro y colaboradores utilizaron para el transplante una suspensión de células retinianas enzimáticamente disueltas. Estos transplantes mostraron un menor grado de organización pero se observó que podían restaurar algunas de las funciones retinianas en el modelo animal. En los primeros pacientes en los que se utilizó esta técnica fue en aquellos con retinitis pigmentosa (RP).

La mayoría de experimentos realizados muestran la superioridad del tejido embrionario, la buena diferenciación de los transplantes y la ausencia de reacción inmune aguda, sin embargo todavía persisten muchas dudas acerca de la supervivencia a largo plazo y la interacción huésped – donante. El futuro de esta técnica dependerá básicamente de la supervivencia a largo plazo de los mismos.

Uno de los problemas a tener en cuenta al hablar de transplantes son las reacciones inmunológicas, porque aunque sean escasas en el espacio subretiniano, pueden ocurrir. Para evitar estas reacciones se pensó inicialmente en utilizar material autólogo, la desventaja es que se están usando células con la misma carga genética que las enfermas. Se han usado células del EPR y células del epitelio pigmentado iridiano (IPE).

La técnica de *transplante de IPE* fue presentada por primera vez en 1993 por Gelance y asociados <sup>151</sup> y se usa en Europa y Japón por diferentes grupos. El transplante se puede realizar en uno o dos tiempos, si la cirugía se realiza en un tiempo se realiza la iridectomía y se reinyecta en el espacio subretiniano en 20% de sérum al final de la vitrectomía. Se inyectan entre 20,000-50,000 células con viabilidad entre el 70-80%. En la cirugía en dos tiempos las células del EPR se extraen primero y se cultivan, para posteriormente después de unas semanas reinyectar unas 20,000-200,000 células en el espacio subretiniano cerca de la

mácula.

*En el Transplante* autólogo, las células se obtienen de la retina nasal porque en esta zona el epitelio es más denso y a nivel morfológico las células se asemejan más a las de la retina central, también es el área menos susceptible para sufrir un posterior desprendimiento de retina. La reinyección de estas células se efectúa tras la vitrectomía y extracción de la membrana. Con la inyección de BSS subretiniano se crea un desprendimiento de retina y así las células del EPR son movilizadas de manera suave evitando los sangrados, posteriormente se aspiran para luego ser inyectadas en las retinotomías realizadas para extraer la membrana. Al final de la cirugía se tiene que tamponar con aire o gas y posicionar al paciente en decúbito prono durante unos días.

La experiencia clínica de estos dos tipos de trasplantes está limitada al tratamiento de DMAE húmeda y los periodos de estudio son todavía demasiado cortos para extraer decisiones concluyentes ya que se sigue investigando en este campo.

## **F. FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS**

### **F.1 CORTICOIDES**

-TRIAMCINOLONA

-DEXAMETASONA

-ACETATO DE ANECORTAVE

El riesgo de usar una terapia aislada para el tratamiento de la DMAE húmeda es el efecto rebote inducido por la estimulación compensatoria de otras vías. Por ello los esteroides son útiles en régimen combinado para atenuar algunos efectos producidos por la PDT o los anti-VEGF. Por ejemplo con la PDT se produce hipoxia, desregulación del VEGF o estimulación de los factores inflamatorios que se verían atenuados con la aplicación simultánea de un agente corticoideo. El tratamiento en monoterapia con estos fármacos no ha demostrado efectos beneficiosos a largo plazo en el tratamiento de la DMAE<sup>154</sup>.

## ❑ TRIAMCINOLONA INTRAVITREA (TIV)

Es un corticosteroide inyectable que disminuye la inflamación y cicatrización afectando la permeabilidad vascular y al VEGF. Se ha demostrado que el uso de este fármaco en monoterapia es insuficiente para el tratamiento de la DMAE, si es útil para reducir el número de retratamientos con PDT o para reducirla exudación. Los efectos adversos de este fármaco son la aceleración de la formación de cataratas y es riesgo de aumento de la presión intraocular<sup>2</sup>.

La combinación de la terapia con verteporfín y la TIV<sup>154, 155</sup> se basa en que la terapia fotodinámica afecta a los vasos coroideos induciendo un aumento de la expresión de VEGF y mediadores inflamatorios. Los corticoides ejercen un efecto inhibitor sobre la inflamación y la expresión del VEGF. La combinación de estos dos tratamientos tiene un efecto aditivo mejorando los resultados visuales y reduciendo la tasa de recurrencias. Los estudios que evalúan el uso *off-label* de este fármaco a nivel intravítreo son múltiples aunque la mayoría son series de casos<sup>229</sup>.

Los principales efectos de los corticoides intravítreos a nivel ocular son la progresión de las de cataratas, y un aumento de la PIO que puede aparecer incluso varios meses después de la inyección. La endoftalmitis es una complicación infrecuente, pero en la literatura ha habido un aumento de las endoftalmitis estériles o de la inflamación intraocular tras la inyección de corticoides intravítreos<sup>6</sup>. El problema radica en que la identificación clínica de estos casos es complicada, ya que puede no haber dolor ni hinchazón y los síntomas iniciales pueden ser tardíos.

La combinación de TFD con verteporfín y TIV se planteó como alternativa e aquellos casos en los que es preferible un número limitado de sesiones de tratamiento y la perspectiva es de una situación relativamente estable a largo plazo. Hay que tener en cuenta que la intervención intravítrea en sí y los efectos secundarios de los corticoides requieren una asistencia clínica controlada, con un examen de detección de posibles factores de riesgo y un seguimiento postoperatorio cuidadoso para tratar la posible respuesta antiinflamatoria o el aumento de la PIO.



## ❑ DEXAMETASONA

El corticoide habitualmente utilizado en régimen combinado para el tratamiento de la DMAE húmeda ha sido la triamcinolona, aunque últimamente ha renacido la administración de la Dexametasona intravítrea como alternativa a la cada vez más desprestigiada triamcinolona por sus efectos secundarios (catarata, glaucoma, endoftalmitis aséptica...). Este producto es fácilmente preparable para su uso intravítreo desde los viales de Fortecortin de 4 mg. Se ha administrado en dosis de 0,4mg/0,1ml<sup>156</sup>, 200 µg<sup>70</sup>, 800µg<sup>231</sup> 1mg<sup>157</sup>. Además del efecto antiinflamatorio tiene un efecto antifibrótico, antiproliferativo y antimigración<sup>231</sup>.

Múltiples series de casos han demostrado tras su administración en régimen combinado un buen perfil de seguridad, mejoría anatómica y de la AV además de disminución del número de reinyecciones<sup>70, 227,230</sup>. La dexametasona presenta una semivida más corta que la triamcinolona, aclarándose antes a nivel vítreo reduciendo así los efectos secundarios esteroideos.

## ❑ ACETATO DE ANECORTAVE

EL Acetato de Anecortave es un angiostático sintético derivado del cortisol que suprime el crecimiento vascular al inhibir la matriz de metaloproteinasas requeridas para la migración de células endoteliales vasculares, inhibe también la producción del VEGF y del IGF -1. La ventaja es que no presenta la típica actividad glucocorticoide evitando la formación secundaria de cataratas y el aumento de PIO<sup>177, 178</sup>.

Los resultados a 12 meses de *Anecortavo Acetate clinical study group* muestran que es eficaz para mantener visión, prevenir pérdida de AV severa e inhibir el crecimiento de las MNV subfoveales. Se administra en forma de inyección depot a nivel juxtaescleral cada 6 meses<sup>177, 178,179</sup> con dosis de 15 mg.

Schmidt-Erfurth (2005)<sup>178</sup> demuestran que su aplicación es superior al placebo para inhibir la neovascularización y mantener la AV.

Slakter (2006)<sup>179</sup> concluyen en su estudio que la seguridad, efectividad y beneficios del Reetane superan los riesgos de su administración.

Actualmente se ha abandonado su uso desde que los resultados de su estudio multicéntrico de fase III no demostraron de manera clara su efectividad y utilidad clínica (el 45 % de pacientes tratados con Reetane mantuvieron su AV comparado con un 49% con la PDT).

El 2007 la FDA no aprobó su uso de manera definitiva, pendiente de resultados de nuevos estudios.

### **F.2 ANTI VEGF**

El VEGF tiene un rol importante en la homeostasis del sistema cardiovascular, formando parte en la formación de colaterales y en el desarrollo de microvasos dentro de la placa aterosclerótica. El uso de terapias anti-VEGF en pacientes con cáncer da lugar a un aumento de fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos además de hipertensión. Los anti-VEGF usados para el tratamiento de la DMAE se clasifican en selectivos y no selectivos. A pesar de su administración intravítrea en ambos se detectan niveles en sangre.<sup>191</sup>

-SELECTIVOS: Pegabtanib

-NO SELECTIVOS: Bevacizumab

Ranibizumab

VEGF-Trap

#### **❑ SELECTIVOS**

El VEGF aumenta la permeabilidad vascular, potencia la respuesta inflamatoria e induce la angiogénesis. La isoforma VEGF 165 es la que se ha involucrado de manera más clara con el fallo de la barrera hematoretiniana y la neovascularización patológica intraocular.

El *Pegabtanib sódico (Macugen)* un aptámero anti -VEGF que fue aprobado como tratamiento de la DMAE por la food and drug administration (FDA) en el 2004. Este aptámero formado por ácidos ribonucleicos se une y neutraliza la isoforma VEGF 165 que bloquea de manera competitiva el VEGF 165 y puede inhibir de manera selectiva la exudación patológica y la angiogénesis<sup>6</sup>. Esta molécula debe administrarse de forma

intravítrea y deben realizarse inyecciones periódicas puesto que es degradada enzimáticamente por nucleasas oculares<sup>158, 159, 186</sup>.

El Macugen ha sido autorizado por la FDA para todos los tipos de lesiones con DMAE

neovascular desde diciembre del 2004, y para los países de la unión europea desde enero del 2006.

El ensayo VEGF Inhibition study in ocular neovascularization (VISION)<sup>159</sup>, se identificó como dosis óptima de Pegabtanib la de 0,3. Su efecto se observó en los diferentes tipos de MNV independiente del tamaño de la lesión o del subtipo angiográfico, aunque el análisis de subgrupos mostró un beneficio ligeramente superior en las lesiones mínimamente clásicas. Los pacientes tratados durante dos años presentan un beneficio terapéutico respecto a los pacientes que reciben el tratamiento durante tan solo un año, el número medio de inyecciones fue de 16 durante 24 meses. El beneficio terapéutico es comparable al de la terapia fotodinámica en monoterapia, aunque el pegabtanib puede administrarse a un espectro más amplio de lesiones y el pronóstico parece ser independiente del tamaño y la composición de la lesión. La probabilidad de mejoría de AV es relativamente baja, aproximadamente un 6%<sup>6, 160</sup>. Se ha demostrado su seguridad sin incremento de efectos sistémicos<sup>185</sup>. Sus defensores abogan su uso para aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular, ya que algunos estudios evidencian que los pacientes con DMAE tienen riesgo aumentado de padecer infarto comparado con pacientes de su misma edad y factores de riesgo cardiovascular similares. La ventaja del Pegabtanib es que al ser selectivo no incrementaría el potencial riesgo de infarto que supone la administración de los anti-VEGF no selectivos<sup>187, 189</sup>.

Se requieren más estudios con un número más elevado de pacientes para poder analizar todas las complicaciones raras posibles que puedan aparecer tras su uso y así asegurar de manera fiable la seguridad del paciente. Hasta el momento los médicos deben saber la posibilidad del aumento de riesgo de infarto en pacientes mayores con DMAE y que este riesgo puede incrementarse con el uso de la terapia anti VEGF no selectiva<sup>187, 188, 189, 190</sup>.

## ❑ ANTI VEGF NO SELECTIVOS

### RANIBIZUMAB

El *Ranibizumab* es un fragmento Fab humanizado recombinante de anticuerpo monoclonal diseñado para unirse e inhibir múltiples isoformas del VEGF. Su lugar de unión está situado en los lugares aminoácidos 88-89, por ello se une e inactiva todas las isoformas de VEGF incluidos los fragmentos solubles 110,121,165 y las isoformas unidas al tejido 189 y 206. Este fragmento de anticuerpo penetra con facilidad la retina gracias a su reducido tamaño y alcanza el espacio subretiniano tras la inyección intravítrea. Dada la corta semivida de 2- 4 días y su rápida eliminación sistémica su seguridad es extremadamente elevada <sup>161</sup>.

Lucentis fue autorizado por la FDA en 2006 y por la EMEA en 2007, la dosis aprobada de este fármaco para su inyección intravítrea es de 0,5 y la pauta con la que se han demostrado resultados óptimos es la de inyecciones mensuales, aunque la mayoría de guías recomiendan una indicación individualizada de las sesiones de tratamiento con un seguimiento continuado para retratar sólo en el caso de que aparezca una nueva reactivación.

Los principales estudios acerca del uso del Ranibizumab han sido el estudio MARINA<sup>162</sup> (minimally classic / occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular age related macular degeneration), el ANCHOR<sup>163</sup> (Anti –VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age related macular degeneration) y el estudio PIER<sup>164</sup>, en ellos se basan las recomendaciones del uso de este fármaco.

El estudio **MARINA**<sup>162</sup> es un ensayo de fase III multicéntrico aleatorizado y controlado con grupo control. Los pacientes recibían inyecciones mensuales de 0,3 o 0,5 mg de *Ranibizumab* o un *tratamiento simulado* durante 24 meses. El pronóstico en cuanto al mantenimiento y ganancia de AV se vio independiente de la AV inicial, del tamaño de lesión o la composición de esta. El 95% de los pacientes en tratamiento con Ranibizumab y el 65% de los que recibieron tratamiento simulado presentaron una pérdida de < 15 letras y se observó una mejoría de AV en un 34% de los pacientes del grupo de 0,5 mg. A los 24 meses el 90 % del grupo de 0,5mg permaneció estable .El 33 % de los ojos del grupo de dosis de 0,5 mg

mejoraron en 15 letras o más. En ambos grupos se previno el crecimiento de la MNV y se redujo la superficie media de exudación en la AFG. El efecto beneficioso anatómico–funcional se observó de manera aguda los primeros 3 meses y se mantuvo durante todo el tiempo de seguimiento.

El estudio **ANCHOR**<sup>163</sup> es un ensayo prospectivo aleatorizado de fase III en el que se compararon las *inyecciones mensuales de ranibizumab* a dosis de 0,3 y 0,5 mg con la *PDT estándar* con retratamiento indicado cada 3 meses si se apreciaba exudación a nivel angiográfico.

El 90% de los tratados con ranibizumab perdió menos de 15 letras en comparación con el 66% de los que mantuvieron visión con la PDT. El 53% de los ojos tratados con ranibizumab mejoraron entre 15 y treinta letras más en comparación con el 6% de los tratados con PDT. La AV inicial y el tamaño de lesión no tenían influencia el pronóstico visual. En el grupo de dosis de 0,5mg se vieron un 4,3% de pacientes con episodios tromboembólicos sistémicos y el número de infartos de miocardio fue ligeramente superior en este grupo aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El estudio **PIER**<sup>164</sup> es un ensayo de fase IIIb que evaluó la eficacia y la seguridad del *ranibizumab* administrado mensualmente durante 3 meses, seguido durante una administración cada 3 meses. Tanto los pacientes con dosis de Ranibizumab de 0,3 como los de dosis de 0,5 mg se mantuvieron estables en cuanto a la AV basal. Se observó que un 40% de los pacientes de este estudio ganaban visión de manera permanente y mantenían este efecto a largo plazo a pesar de la reducción de la frecuencia de inyecciones, en cambio un 60 % de pacientes no tenían suficiente con esta pauta de tratamiento y se produjeron recurrencias. De ello se concluye que es necesaria una pauta de repetición del tratamiento individualizada que nos permita administrar una nueva dosis cuando aparezca la recurrencia.

Otro ensayo es el **SAILOR**<sup>165</sup>(estudio de fase IIIb, ciego, simple, multicéntrico y aleatorizado), en el que se evaluaba la seguridad y tolerabilidad de este fármaco en pacientes tratados o no tratados con anterioridad que presentaban una NVC secundaria a DMAE. Los episodios aterotrombóticos se produjeron con mayor frecuencia con la dosis superior de 0,5mg con aplicación de 4 tratamientos durante 9 meses y con repeticiones de tratamiento realizadas a criterio del investigador.

En el estudio **PRONTO**<sup>166</sup> los pacientes reciben tratamiento con 3 inyecciones mensuales de Ranibizumab. Una inyección se administra al inicio del estudio, luego al mes uno, y una tercera al mes dos. El seguimiento de los pacientes es mensual con la realización de una OCT, cada tres meses se complementa el estudio con una AFG. Los criterios de reinyección son: pérdida de 5 o más letras de visión, nueva neovascularización o hemorragia vista en examen clínico o por AFG, o bien si la OCT muestra persistencia o recurrencia de fluido intra o subretiniano, aumento de grosor retiniano en más de 100 micras, aumento en altura o amplitud de un DEP.

Hasta el momento los resultados de este estudio son los mismos que los del

MARINA y ANCHOR. De media los pacientes han ganado 2 líneas de visión a los 2 años de seguimiento. El número medio de inyecciones necesarias por año ha sido de 5 inyecciones

Los nuevos ensayos “Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation Trial”, **EXCITE**<sup>167</sup> y el “Study of Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration” **SUSTAIN**<sup>168</sup>, pretenden evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de las diferentes dosis de estos tratamientos.

Como conclusión a estos estudios se ha visto que todos los tipos de lesiones angiográficas parecen responder al tratamiento, que un 90-95% de los pacientes mantiene la visión y se observó una mejoría de al menos 3 líneas en un 30-40% de los pacientes tratados y que las inyecciones frecuentes de este tratamiento son bien toleradas en un periodo de hasta 2 años. A nivel de seguridad se ha visto que esta es muy alta tanto a nivel ocular como sistémico.

La combinación de la PDT con los antiangiogénicos se basa en el supuesto que la PDT actúa atacando directamente la MNV induciendo su trombosis y atrofia, en cambio los antiangiogénicos nos inhiben la exudación inducida por la NVC y reducen el crecimiento de la membrana. Parece que su combinación puede reducir la frecuencia de sesiones de tratamiento necesarias.

Diferentes estudios han evaluado los resultados de esta asociación, las recomendaciones de su uso se basan en los resultados de los estudios **FOCUS**<sup>169</sup> y **PROTECT**<sup>170</sup>.

Se ha visto que la combinación de PDT y Ranibizumab o Pegabtanib son seguras y efectivas

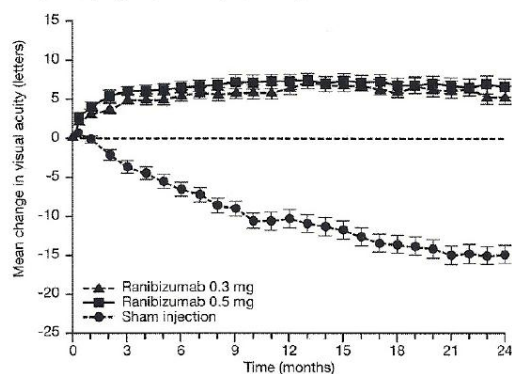
en lesiones predominantemente clásicas. El pronóstico y mantenimiento de la visión parece ser similar al de la monoterapia con antiangiogénicos en cambio, la necesidad de retratamiento si que se ve reducida.

Los estudios **DENALI**<sup>171</sup> y **MONTBLANC**<sup>172</sup> son ensayos prospectivos en los que se valora la seguridad y tolerabilidad de esta combinación.

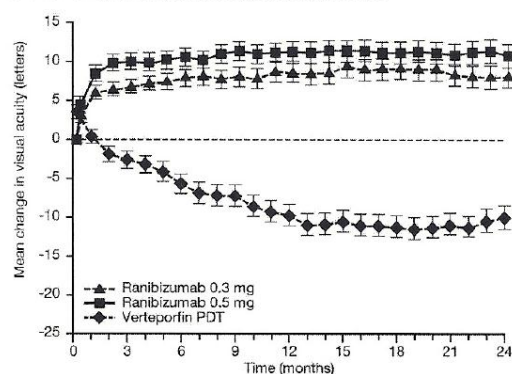
De manera periódica se van publicando los resultados de todos los estudios descritos actualizando así los datos en cuanto al tratamiento de la DMAE.

### Ilustración 1 Régimen de Tratamiento de los principales ensayos clínicos en DMAE

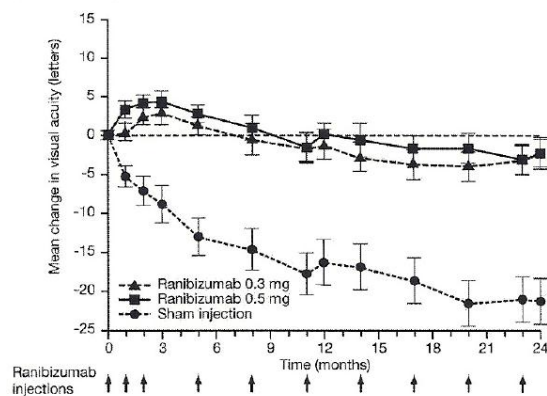
a) MARINA; Monthly regimen; 0.1% PC, 63.0% MC, 36.9% ONC



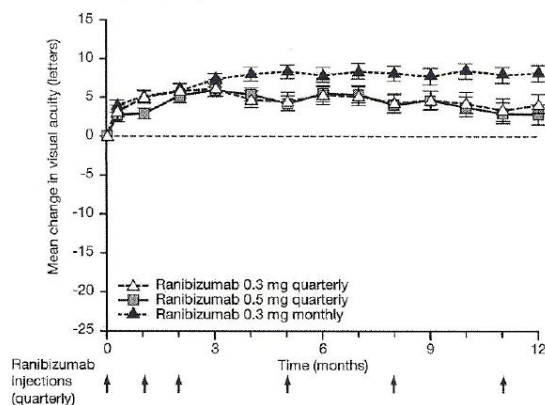
b) ANCHOR; Monthly regimen; 96.9% PC, 2.8% MC, 0.2% ONC

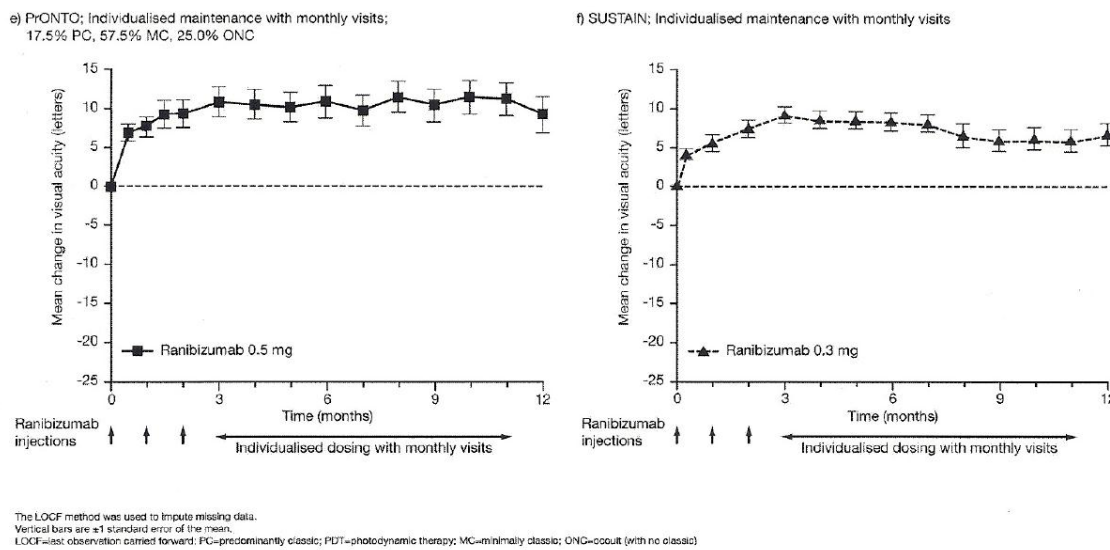


c) PIER; Quarterly maintenance; 18.0% PC, 38.6% MC, 43.0% ONC



d) EXCITE; Monthly vs quarterly maintenance; 20.7% PC, 40.2% MC, 39.1% ONC





## BEVACIZUMAB

El *Bevacizumab* (*AVASTIN*) es un anticuerpo monoclonal recombinante de longitud completa, que se une a todas las isoformas del VEGF ejerciendo su acción mediante la inhibición de la unión entre VEGF y receptor, con lo que bloquea la permeabilidad vascular y la angiogénesis<sup>57,173</sup>. Este tratamiento fue aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico, está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas, en combinación con IF $\alpha$ 2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico<sup>173,174</sup>.

Al tener un patrón de fijación similar al *Lucentis* se ha planteado si su uso puede ser igual de eficaz en el tratamiento de la NVC, aunque su mayor peso molecular y su baja fijación al VEGF pueden reducir su eficacia. Después de su inyección intravítrea de 1,25 mg Wu et al (2007) demostraron efectos adversos sistémicos como aumento de presión arterial (0,59%), accidentes cerebrovasculares (0,5%) y muerte (0,4%).<sup>190</sup>

Su uso en la DMAE neovascular se trata de una indicación no aprobada, por ello los



oftalmólogos tienen que saber que existe la posibilidad de efectos oculares y sistémicos secundarios a su uso y avisar de ello a los pacientes<sup>188, 189</sup>. El problema es que no existen estudios prospectivos multicéntricos y aleatorizados que nos informen de la eficacia y seguridad de este fármaco, sólo contamos con casos retrospectivos y no controlados que nos indican que el Bevacizumab tiene un efecto beneficioso en el tratamiento a corto plazo de la NVC en DMAE<sup>174, 175, 176</sup>.

El estudio **ABC**<sup>198</sup> es un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado a doble ciego realizado en Reino Unido, que pretende evaluar la eficacia del bevacizumab en el tratamiento de la DMAE neovascular. Se estudian 131 pacientes a los que se administran o bien dosis de 1,25 mg de Bevacizumab (3 inyecciones en fase de carga y retratamiento cada 6 semanas si era necesario) o tratamiento estándar (PDT, Macugen o Placebo). Los primeros resultados muestran que los pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab presentan mejores resultados en cuanto a AV que el resto de los grupos.

En cuanto a la seguridad de estos fármacos, un estudio reciente caso –control (French 2011)<sup>201</sup> ha estudiado una población de 3210 pacientes con DMAE húmeda que recibieron Anti-VEGF (Ranibizumab y Bevacizumab independientemente) comparado con un grupo de afecto de DMAE seca, ambos grupos con elevada comorbilidad. Se comprobó que a corto plazo (12 meses) la mortalidad general por cualquier causa no se ve incrementada por el uso de anti-VEGF, ni se vieron diferencias entre los dos tipos de anti-VEGF utilizados.

Curtis et al 2010<sup>202</sup> muestran en su estudio realizado con pacientes beneficiarios del Medicare que el riesgo de mortalidad por cualquier causa era menor con Ranibizumab que con Bevacizumab, ante estos resultados otros autores postulan que puede existir un sesgo ya que la población de menos recursos y peor salud se envía al grupo de medicación menos costosa.

En el 2008 se inicia el **CATT Study**<sup>136</sup> (Comparison of AMD Treatment Trials) es un estudio comparativo que se está llevando a cabo en 1185 pacientes tratados en 43 centros en EEUU y nos ayudará a responder muchas de las dudas acerca de las diferencias entre los dos fármacos intravítreos más utilizados para el tratamiento de la DMAE húmeda, Ranibizumab y Bevacizumab. Los pacientes fueron asignados de manera randomizada a 4 regímenes de tratamiento diferente (Lucentis mensual o PRN, o Avastin mensual o PRN), los primeros resultados al año de seguimiento no muestran diferencias significativas entre los dos fármacos

dentro de una misma pauta de tratamiento y las diferencias entre la pauta mensual y la PRN muestran que el grupo de PRN necesitó una media de 4 a 5 inyecciones menos al año de seguimiento y que la ganancia visual fue de 2 letras menos que en el grupo de tratamiento mensual, aunque los resultados finales de AV seguían siendo excelentes. El número de eventos cardiovasculares fue bajo y similar en ambos grupos durante el estudio.

### **VEGF TRAP**

Dentro de este grupo en el que se encontrarían el Bevacizumab y el Ranibizumab tenemos también el VEGF TRAP- EYE (Eylea, AFLIBERCEPT, Regeneron), recientemente aprobado por la FDA (noviembre 2011) para el tratamiento de la DMAE HÚMEDA.

Es una proteína recombinante que actúa de antagonista específico que se une e inactiva el VEGF circulante en el torrente sanguíneo y en el espacio extravascular.

Está especialmente diseñado para interferir con el crecimiento de los neovasos que provocan edema retiniano, hemorragias e isquemia.

Está formada por porciones del dominio extracelular del receptor humano del VEGF fusionado con el Fc de la IG 1 humana. Se le atribuyen una serie de ventajas sobre otros bloqueadores del VEGF, tiene mucha más afinidad que los anticuerpos humanos monoclonales y une los factores placentarios 1 y 2, efecto que puede ser ventajoso en algunas situaciones de neovascularización retiniana como la DMAE <sup>93</sup>.

Su uso intravítreo ha sido evaluado en el Clear it 2 study<sup>183</sup> (estudio a doble ciego con 159 pacientes) con dosis que varían desde 0,5 mg a 2 mg. Ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado, los pacientes que recibieron dosis de 0,5- 2mg mensuales durante 12 semanas seguidas más PRN consiguieron una mejoría de AV y una disminución del grosor retiniano central.

Los últimos resultados a dos años de los estudios VIEW 1 y 2 <sup>93,184</sup>, demuestran que la molécula anti-VEGF de liberación lenta consigue resultados muy similares en cuanto a AVF en comparación con los principales anti-VEGF pero requiere menos inyecciones intraoculares para mantener la agudeza visual de los pacientes con DMAE. La dosis recomendada es de 2mg cada 8 semanas tras las tres inyecciones mensuales iniciales.

## G.NUEVOS MEDICAMENTOS A ESTUDIO

El intenso desarrollo de intervenciones moleculares dirigidas ( anticuerpos monoclonales, aptámeros, ribozimas, terapia de transferencia génica...) junto con el desarrollo de formas de administración que nos permitan llevar los agentes terapéuticos a lugares específicos, nos ofrecen una esperanza en el tratamiento de esta enfermedad

Las principales dianas terapéuticas son<sup>226</sup>:

- producción de factor angiogénico
- liberación de factor extracelular
- unión de diversos factores a receptores extracelulares
- activación de células endoteliales
- proliferación de células endoteliales
- migración dirigida de células endoteliales
- remodelación de la matriz extracelular
- formación tubular y estabilización vascular

### ❑ ANTI –TNF

Los fármacos anti tumor necrosis factor (anti-TNF) son los agentes biológicos más utilizados en el tratamiento de uveítis asociadas a enfermedades sistémicas.

En el último año se han publicado algunos casos del uso de estos fármacos en el tratamiento de la DMAE Húmeda<sup>180</sup>

El concreto el *infliximab* ha demostrado reducir la inflamación en enfermedades reumáticas incluyendo la artritis reumatoide, reduce la inflamación intraocular presente en las uveítis y disminuye el edema macular diabético de los procesos uveíticos<sup>100</sup>.

Este fármaco actúa disminuyendo la permeabilidad vascular y la angiogénesis disminuyendo los niveles de VEGF<sup>181,182</sup>.

Como ya hemos comentado, la etiología específica de los procesos moleculares causantes de la enfermedad todavía se desconoce, pero existen evidencias científicas que postulan la existencia de un componente inflamatorio que contribuye a la proliferación de los neovasos.

Los nuevos agentes terapéuticos basan su actividad en la inhibición del VEGF, estudios en pacientes con artritis psoriásica y artritis reumatoide han mostrado que este tratamiento reduce su expresión<sup>181, 199</sup>.

El TNF se ha hallado en membranas neovasculares de ojos afectados de DMAE. Es producido por las células T y por los monocitos. Diferentes líneas de investigación sugieren que la interacción del TNF con su receptor es importante en la regulación de EPR.

Panagiotis y colaboradores<sup>100,101</sup> demostraron en una serie de pacientes afectados de artritis inflamatoria y membranas neovasculares subretinianas por degeneración macular tratados con infliximab, el rol antiangiogénico del uso de los anti-TNF en los procesos de neovascularización retiniana<sup>180</sup>, todo ello corroborado con AFG.

El problema de estos fármacos es la aparición de efectos adversos serios como son el fallo cardíaco congestivo, episodios tromboembólicos, cáncer de endometrio, hemorragia vítrea, infecciones (reactivación de tuberculosis latente), enfermedades autoinmunes, enfermedades desmilenizantes y también cabe destacar las reacciones alérgicas que ocurren aproximadamente en el 5% de las infusiones endovenosas<sup>181,182,199</sup>.

Futuros estudios determinarán la dosis necesaria de estos fármacos para obtener la máxima eficacia y un efecto terapéutico duradero<sup>180</sup>. Ya hay estudios in vitro que evalúan la posibilidad de administrar el infliximab intravítreo como tratamiento de las MNV, para intentar reducir los efectos adversos sistémicos de la infusión endovenosa del fármaco. Giansiati y colaboradores<sup>180</sup> han realizado un estudio piloto en conejos donde la vida media del infliximab intravítreo es de unos 8,5 días.

Se ha visto que el infliximab puede ser una medicación estable para uso intravítreo aunque todavía es necesario investigar su seguridad y eficacia con este tipo de administración.

Quedan todavía muchos estudios pendientes para que se pueda determinar el lugar que puede ocupar este fármaco dentro del tratamiento de las NVC en la DMAE húmeda.<sup>181</sup>

### ❑ ANTIANGIOGENICOS

#### INTRACELULAR ANTIANGIOGENIC FACTOR PRODUCTION

La **Rapamicina** (SIROLIMUS) ya comentada en el apartado de tratamiento de la DMAE seca, el **RAD 001** (Everolimus) y el **Palomid 529** son mTOR inhibidores los dos primeros están en estudios de fase 2 y el Palomid en estudios de fase 1<sup>226</sup>.

#### ENDOTHELIAL CELL RECEPTOR BINDING

Acaba de terminar el estudio en fase 2 con un fármaco llamado **Sirna-027** (AGN211745) que es un siRNA que inhibe la síntesis del VEGFR-1.

#### ENDOTHELIAL CELL ACTIVATION

Entre los inhibidores de la tirosina quinasa encontramos en estudio de fase 2, tres fármacos de uso tópico: el **Pazopanib**, cuyos primeros resultados de su administración tópica 3 veces al día han dado resultados de mejoría de AV, el **Targegen**( tg100801) que ha finalizado su estudio por problemas en la seguridad del fármaco y el **ATG-3 mecamlamine** que antagoniza el receptor colinérgico nicotínico.

El **Valatanib** (PTK787) es otro inhibidor de la tirosina quinasa, se administra vía oral y ya ha completado sus estudios de fase 1 y 2. Por último encontramos el **AL39324**, que se administra intravítreo y esta a punto de iniciar su estudio en fase 2 con Ranibizumab como tratamiento combinado<sup>226</sup>.

#### ENDOTHELIAL CELL PROLIFERATION

El **Sonepcizumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la esfingosina-1-fosfato, se administra intravítreo y esta en estudios de fase 1<sup>226</sup>.

## ENDOTHELIAL CELL DIRECTIONAL MIGRATION

Tanto el **JSM6427** antagonista de la alpha-5-beta-1 integrina como el **Volociximab** que es un anticuerpo monoclonal que bloquea la alpha-5-beta-1 integrina, están en estudios de fase I<sup>226</sup>.

## TUBE FORMATION

**Fosfetabulin** que es combrestatin-A4( CA4) fosfato, se metaboliza a CA4 que se une a la tubulina e inhibe el ensamblaje de los microtúbulos. Se administra endovenoso y está en estudios de fase 2 para el tratamiento de la vasculopatía polipoidea.

## VASCULAR STABILIZATION

**E10030** es un aptámero pegilado que inhibe el factor beta derivado de las plaquetas. Favorece la sensibilización de la MNV ante la inhibición del VEGF. Está en estudio de fase 2<sup>226</sup>.

Muchos autores defienden el futuro de la terapia combinada como tratamiento de elección, puesto que en unos años se contará con muchos más recursos terapéuticos que sobre las diferentes vías actuarán de manera sinérgica.

Se cree que con su combinación se podrán conseguir mejores resultados visuales, menos número de tratamientos, aportarán mayor comodidad al paciente, reducirán los efectos adversos de los actuales fármacos y prevendrán las complicaciones tardías de la DMAE<sup>226</sup>.

## 2.8 EL COSTE DE LA DMAE

Aunque la DMAE exudativa no es una enfermedad común, los costes oftalmológicos directamente asociados con los nuevos tratamientos con antivascular endotelial growth factors pueden llegar a ser sustanciales<sup>13</sup>. La percepción de médicos, oftalmólogos y personal sociosanitario tiene una estimación inferior a la repercusión real.

Estos costes se pueden clasificar en *costes oftalmológicos directos y no oftalmológicos directos e indirectos*.

## ❑ **COSTES OFTALMOLÓGICOS DIRECTOS**

El coste global no se basa solamente en el coste del fármaco intravítreo, sino que se ha de contabilizar el coste de las técnicas de imagen diagnósticas (AFG, OCT) y las frecuentes visitas de seguimiento (al principio mensuales) que tienen también que ser tenidas en cuenta.

## ❑ **NO OFTALMOLÓGICOS**

Estos costes son más difíciles de evaluar, ya que no son procedimientos como la OCT o la AFG que presentan un coste concreto.

### **DIRECTOS**

A medida que estos pacientes se van volviendo más discapacitados visualmente, aumenta el uso de los recursos como rehabilitación, transportes especiales y equipos de baja visión, todo ello implica un elevado coste a la sociedad.

Existen programas de educación sanitaria que pueden ayudar e las actividades diarias a este tipo de pacientes y así disminuir los costes globales al sistema sanitario.

### **INDIRECTOS**

Este tipo de coste incluye el gasto en cuidadores, costes en el lugar de trabajo por tener una persona discapacitada, la disminución de la productividad. Los pacientes con DMAE reciben menos ingresos en comparación con aquellos trabajadores sin discapacidades.

La pérdida de visión central no tiene la misma repercusión en una persona joven, con capacidad de adaptación y con sus otros sentidos íntegros que en un anciano donde existe un deterioro general.

Realizando un test de calidad de vida, ya sea el SF-36, el ADL scale, el VF – 14 o el NEF-VFQ-25, podemos cuantificar y valorar su repercusión en la vida diaria. Así, una DMAE leve produce una pérdida del 17 % de la calidad de vida, que es equivalente a lo que produce una fractura vertebral, la gota o una angina de pecho una DMAE moderada causa un 40 % de

descenso en la media de la calidad de vida, equivalente a una angina de pecho grave, un ictus, un cáncer de próstata o un paciente en diálisis y por ultimo, una DMAE grave determina un descenso medio del 63 % en la media de calidad de vida, que sería la que se produce en pacientes con cáncer de próstata y dolor crónico incontrolable, un ictus grave o un paciente encamado más de 6 meses y con incontinencia.

Respecto a la cuantificación del gasto que supone al estado, es interesante el estudio presentado en el año 2007, por la Dra. Gisele Soubrane de la Universidad de Paris, esta cuantificó los gastos anuales, que generó al estado una DMAE húmeda sumando recursos médicos, ayudas a la vida diaria y soportes sociales en 5 países con cobertura pública: En Alemania el coste anual es el más alto y ascendía a 10.025 € anuales por paciente, seguido de Canadá con 6.767 € y Francia con 5.933 €. Los países que menos recursos dedicaban eran Reino Unido con 4.618 € anuales y España con 4.269 €, probablemente en la época que se recogieron los datos no se había generalizado el uso de la medicación actual que ha encarecido notablemente el tratamiento del proceso.

En diciembre de 2011 se publica un artículo que compara los costes del Medicare de 1994 con los de 2006. Los nuevos diagnósticos de DMAE húmeda entre estas dos fechas se duplican y esto hace aumentar el coste medio por paciente para “eye-care” de 1.504 dólares a 3.263 dólares debido al aumento en el número visitas, pruebas complementarias y a la aparición de los tratamientos con inyecciones de anti-VEGF<sup>8</sup>. Los investigadores del Duke Eye Center apuntan que el gasto en “eye care” de los últimos años ha sido mucho mayor que el resultante en su estudio ya que en el 2006 se administraba un número muy inferior de inyecciones intravítreas en comparación con los últimos años<sup>8</sup>.



### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

#### HIPÓTESIS PRINCIPAL

La pauta de tratamiento 2 + PRN es igual de efectiva que la pauta de 3+ PRN.

#### HIPÓTESIS SECUNDARIAS

El resultado anatómico y funcional final no depende del fármaco usado.

Los principales factores de riesgo cardiovascular son un factor pronóstico en el resultado funcional final.



## 4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es valorar los resultados anatómicos y funcionales en el tiempo con nuestra pauta específica de **2+ PRN** para el tratamiento de la DMAE húmeda.

Otros objetivos secundarios son:

1. Comparar los diferentes tratamientos utilizados entre ellos.
2. Estudiar los diferentes factores de riesgo generales, locales y maculares para evaluar su factor pronóstico en el resultado funcional final.
3. Evaluar los factores de riesgo relacionados con las recidivas.
4. Analizar la implicación del tratamiento previo y el tratamiento combinado en el resultado funcional final.

## OBJETIVOS

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO -POBLACIÓN MUESTRAL

Se diseña un estudio, prospectivo, intervencional, comparativo y no randomizado.

El estudio se realizó en el *Hospital Universitario Son Dureta*.

Los ojos incluidos en el estudio corresponden a pacientes que presentaban DMAE exudativa, acudían a nuestro servicio con un nuevo brote y cumplían los criterios de inclusión.

Todos ellos fueron tratados con inyecciones intravítreas de anti-VEGF.

Se establece una pauta única de tratamiento y seguimiento.

PAUTA DE TRATAMIENTO
<b>2 inyecciones (Avastin, Lucentis) + PRN ( pro re nata).</b>
PAUTA DE SEGUIMIENTO:
<b>-Visita basal</b>
<b>-Mensual durante la fase de carga.</b>
<b>-Al mes de la última inyección.</b>
<b>-Cada 3 meses.</b>

Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio entre *Abril de 2006* y *Octubre del 2008*.

Los resultados y conclusiones de este trabajo se obtienen de la evaluación de todos los casos incluidos en el estudio, con un seguimiento mínimo de 6 meses (183 días) y máximo de 2 años (883 días).

Consideramos el tiempo de evolución en base a la pérdida de visión subjetiva referida por los pacientes.

Se han incluido 94 ojos de 86 pacientes en el estudio.

Todos los pacientes son diagnosticados tratados y seguidos por los retinólogos del servicio de

Oftalmología del hospital Son Dureta.

## **5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Todos aquellos pacientes de más de 55 años que acuden a nuestro servicio presentando DMAE húmeda a partir de Abril de 2006 inician tratamiento de su enfermedad con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF ( Ranibizumab, Bevacizumab) y se incluyen en el estudio.

Se descartan aquellos pacientes con patología retiniana asociada que nos pueda interferir en el análisis de la evolución del tratamiento.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1- Pacientes afectos de DMAE HÚMEDA ya diagnosticada o de nuevo diagnóstico que acuden con un nuevo brote a urgencias de nuestro servicio o a consultas externas a partir de Abril de 2006 hasta octubre del 2008.
- 2- Tener más de 55 años en el momento de la primera inyección.
- 3- Ausencia de otra patología macular .
- 4- Medios oculares transparentes que permitan la realización de las exploraciones de polo posterior.
- 5- MNV activa demostrado por AFG y OCT.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1-Haber sido tratado previamente en otro centro mediante inyecciones intravítreas de ANTI-VEGF.
- 2-lesión DISCIFORME sin posibilidad de respuesta al tratamiento.
- 3- Maculopatía miópica .

4- Maculopatía diabética.

5- Glaucoma terminal.

6- Ambliopía .

7- Estrías angioides.

8.- Antecedentes de uveítis posterior.

9.- Neuropatía óptica.

10.- Pacientes con hipersensibilidad a la verteporfina, al acetato de triamcinolona o la fluoresceína. O pacientes que presenten alguna contraindicación especificada en la ficha técnica de dichos fármacos.

11.- Tratamiento concomitante con corticosteroides por vía sistémica o por vía ocular.

Aquellos pacientes a los que no se les pudo realizar un seguimiento adecuado también fueron excluidos .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<b>DMAE HÚMEDA ya diagnosticada o de nuevo diagnóstico</b>
<b>Más de 55 años</b>
<b>Ausencia de otra patología macular</b>
<b>Medios oculares transparentes</b>
<b>MNV activa demostrado por AFG y OCT</b>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<b>Tratamiento previo con inyecciones intravítreas ANTI-VEGF.</b>
<b>Lesión <i>DISCIFORME</i></b>
<b>Maculopatía miópica</b>
<b>Maculopatía diabética</b>
<b>Glaucoma terminal</b>

<b>Ambliopía</b>
<b>Estrías angioides</b>
<b>Antecedentes de uveítis posterior</b>
<b>Neuropatía óptica</b>
<b>Hipersensibilidad a la verteporfina, el acetato de triamcinolona o la fluoresceína</b>
<b>Tratamiento concomitante con corticosteroides</b>
<b>Seguimiento no adecuado</b>

### 5.3 MATERIAL UTILIZADO

A continuación se detalla el material utilizado en los exámenes previos a la administración de la inyección intravítrea y durante la técnica.

#### 5.3.1 MATERIAL MÉDICO

##### ☐ AGUDEZA VISUAL:

Optotipos SNELLEN colocados a 6 metros del paciente. La AV es valorada por una enfermera formada independiente al médico que realizaba posteriormente la exploración.

##### ☐ BIOMICROSCOPIA:

Lámpara de hendidura: Haag-Streit 900. Z2981. Bloss. Berna. Suiza.

##### ☐ PRESIÓN INTRAOCULAR:

Tonómetro de aplanamiento de Goldmann.

##### ☐ FONDO DE OJO:

Lámpara de hendidura: Haag-Streit 900. Z2981. Bloss. Berna.

Lentes oftalmoscópicas

-Lente Super Field. Volk. Mentor. Ohio. Estados Unidos.



-Lente de triple espejo de Goldmann. Volk. Mentor. Ohio. Estados Unidos

☐ **FOTOGRAFÍAS DE FONDO DE OJO:**

Lámpara de hendidura:

Cámara: Color Video Camera CANON EOS 100.

Software: IMAGEnet para Windows.

☐ **TOMOGRAFÍA ÓPTICA COMPUTERIZADA:**

OCT 3. STRATUS. Zeiss Humphrey Systems. Carl Zeiss Jena GmbH. Ophthalmic Instruments. Germany.

☐ **ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA:**

Angiógrafo Heidelberg Engineering (2008)

Cámara de fondo: canon CF -60UD. Bloss, S.A.

Software: Image Capture Module. Heidelberg Eye Explorer. Software Version 1.1.

☐ **TERAPIA FOTODINÁMICA**

Láser de diodo a 689 nm (Visulas 690s PDT Diode Laser, ACTIVIS, CUANTEL MEDICAL)

Sistema de adaptación de lámpara de hendidura ( Zeiss Visulink PDT Diode Adapter).

Lente de contacto Mainster Wide Field Argon/Diode Laser Lens (Ocular Instruments Inc, Bellevue, WA, USA).

☐ **TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR**

Láser de diodo a 810 nm (Iridex Medical Instruments, Mountain view, CA)

Sistema de adaptación de lámpara de hendidura ( Zeiss Visulink TTT Diode Adapter).

Lente de contacto de 3 espejos tipo GOLDMAN.

### 5.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En este apartado incluimos todos los fármacos utilizados a lo largo de los diferentes procedimientos, tanto pre- inyección intravítrea como los posteriores a la inyección.

#### ☐ **COLIRIO CLORANFENICOL®**

Colircusi cloramfenicol 0,5% 10ml colirio solución. Laboratorio Alcon Cusí farmacéutica.

Sustancias: sodio tetraborato, bórico ácido, tiomersal, cloranfenicol.

Subgrupo terapéutico: antiinfecciosos para administración oftalmológica

#### ☐ **POVIDONA YODADA. BETADINE®**

Solución dérmica. Povidona (DCI) yodada 10 g /100 ml, glicerol, fosfato disódico, ácido cítrico, Hidróxido sódico, nonoxinol-9. Asta Médica. Burdeos. Francia.

#### ☐ **SUERO FISIOLÓGICO**

Salina fisiológica Grifols. Sodio cloruro 0.9 g. Agua para inyección cps. 100 ml. pH 4.7-7.0.

Cl- 154 mmol / l. Na+ 154 mmol / l. Laboratorios Grifols SA. Barcelona. España.

#### ☐ **INYECCIONES INTRAVÍTREAS**

##### **BEVACIZUMAB**

Nombre comercial: Avastin ® concentrado solución para perfusión. De Roche Farma.

Bevacizumab 25 mg/ ml. Cada vial contiene bien 100 mg de Bevacizumab en 4 ml o bien 400 mg en 16 ml<sup>173</sup>.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino.

Preparación por el servicio de farmacia de nuestro hospital como uso compasivo para

aplicación intravítrea. (Ver ANEXO. FORMULARIO 1. Protocolo Avastin.).

### **RANIBIZUMAB**

Nombre comercial: Lucentis® . Novartis farmacéutica.

Lucentis 10mg/ml solución inyectable, vía intravítrea.

Un mililitro contiene 10 mg de Ranibizumab. Cada vial contiene 3,0 mg de Ranibizumab en 0,3 ml de solución.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Lucentis está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)<sup>203</sup>.

(Ver ANEXO. FORMULARIO 2. Protocolo. Lucentis)

### **PEGAPTANIB SÓDICO**

Macugen® . Pfizer farmacéutica

Macugen 0,3 mg solución inyectable, vía intravítrea.

Jeringa monodosis, precargada con 1,65 mg de Pegaptanib de sodio, que equivale a 0,3 mg de la forma del ácido libre del oligonucleótido, en un volumen nominal de 90 microlitros.

Macugen está indicado para el tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE)<sup>204</sup>.

### **TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO**

Trigón Depot® 40 mg/ml; Bristol- Myers Squib, SL, Madrid, España

Dosis de 4mg/ 0,1 ml.

Este preparado no es de uso específicamente ocular, de hecho en el prospecto sólo se hace referencia a su inyección por vía intramuscular o intraarticular. Cada ampolla presenta 40 mg de triamcinolona por mililitro, contando como excipientes con: alcohol benzílico, carmelosa sódica, polisorbato 80, cloruro de sodio y agua para inyección.

Para su inyección intravítrea extraemos 0,1ml de triamcinolona para obtener la dosis de 4mg/0,1ml.

### **5.4 MÉTODO**

Nuestro estudio se basa en tres tipos de visitas:

- 1.-visita de screening “visita basal” (VB).
- 2.- una segunda visita “de pruebas diagnósticas e inicio del tratamiento” (VD)
- 3.- múltiples visitas de tratamiento (VT) y seguimiento (VS).

#### **5.4.1 RECOGIDA DE DATOS E HISTORIA CLÍNICA**

##### **5.4.1.1 VISITA BASAL**

En la primera visita se determina si se cumplen los criterios de inclusión.

Se recogen los datos de filiación del paciente, además de los antecedentes que pudieran interferir con la inyección intravítrea como los factores de riesgo cardiovascular.

-Datos filiación:

Nombre

Edad

Sexo

Dirección y teléfono

- Alergias conocidas
- Antecedentes patológicos médicos o/y quirúrgicos.
- Tratamientos médicos en curso.
- Antecedentes oftalmológicos personales y cirugías oculares previas.
- Antecedentes oftalmológicos familiares.
- Factores de riesgo para DMAE:
  - Miopía.
  - Pseudofaquia
- Tiempo de evolución de la disminución de AV

Se rellena un cuestionario en el que se anotan los factores de riesgo cardiovascular, y las enfermedades asociadas.

- Hipertensión arterial ( HTA )
- Diabetes Mellitus ( DM )
- Dislipemia ( DLP )
- Accidente Cerebrovascular ( ACV )

Se realiza el cálculo del factor de riesgo cardiovascular según las tablas de Frahmingham. (ver ANEXO. FORMULARIO 5. PROTOCOLO FRCV.)

Se contabiliza el porcentaje de casos que recibieron tratamientos previos para la DMAE, para ver el efecto que puede tener sobre los resultados finales de nuestro estudio. Los tratamientos previos aplicados fueron TFD, TTT, láser focal y TIV. Se excluyen aquellos pacientes a los que se había administrado alguna intravítrea previa.

Todos estos datos quedan recogidos en lo que será la historia clínica del paciente.

Aquellos pacientes que cumplen los requisitos de inclusión se les proporciona la copia del consentimiento informado y se les subministra un colirio antibiótico profiláctico que tendrán que aplicarse tres días antes de la visita diagnóstica ( ver apartado 5), simultáneamente se inicia la inclusión de todos los datos en una tabla Excel.

#### 5.4.1.2 VARIABLES REGISTRADAS Y ANALIZADAS

Como ya se ha comentado se crea una base de datos dónde se van introduciendo todas las variables analizadas en las diferentes visitas, basal (VB), diagnóstica (VD) y de seguimiento (VS).

**TABLA 3 Resumen variables analizadas**

<b>VARIABLES GENERALES</b>	<b>VARIABLES LOCALES</b>	<b>VARIABLES MACULARES</b>
<b>Edad</b>	<b>Ojo afecto</b>	<b>Tipo de MNV</b>
<b>Sexo</b>	<b>Ojo adelfo</b>	<b>Loc. MNV</b>
<b>Col.T</b>	<b>HTO</b>	<b>Tamaño lesión</b>
<b>LDL</b>	<b>Faquia</b>	<b>Tamaño MNV</b>
<b>HDL</b>	<b>Miopia &gt; -6D</b>	<b>EMQ</b>
<b>Trigliceridos</b>	<b>AVI (decimal, logmar)</b>	<b>% hemorragia</b>
<b>HTA</b>	<b>AVF (decimal, logMAR)</b>	<b>DSNEI</b>
<b>HTA SIST</b>	<b>Num. Recidivas</b>	<b>DSNEF</b>
<b>HTA DIAST</b>	<b>Tiempo recidiva</b>	<b>DEP</b>
<b>FRAHMINGHAM</b>	<b>Tto previo</b>	<b>% fibrosis</b>
<b>DM</b>	<b>Tiempo evolución</b>	<b>Num. brotes</b>
<b>ECV</b>	<b>Complicaciones loc.</b>	<b>Num. Inyecc</b>
<b>Tabaco</b>		
<b>Tiempo seguimiento</b>		

## 5.4.2 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS – INICIO DEL TRATAMIENTO

### 5.4.2.1 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (VD)

En la visita diagnóstica “VD” se realiza una exploración oftalmológica completa, retinografías, AFG y OCT a todos los pacientes previamente al inicio del tratamiento intravítreo.

Todas las pruebas son llevadas a cabo por el mismo equipo de enfermería y por el mismo explorador durante todo el estudio.

A continuación se detallan todos los parámetros analizados en esta visita.

#### 5.4.2.1.1 AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual se define como la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado. Es fundamental porque nos proporciona la información de “partida” de cada paciente para poder evaluar su evolución y cambios en el tiempo. La AV es también esencial para calcular las necesidades de magnificación del paciente y para informarnos de su visión residual<sup>205</sup>.

Se mide usando optotipos progresivamente más pequeños, los más usados son las *tablas de Snellen*. Los valores se pueden representar de diferentes modos:

1. con las *fracciones de Snellen*, dónde cada línea de la *tabla de Snellen* representa una AV en modo de fracción.
2. con el mínimo ángulo de resolución (MAR)
3. con el logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR).
4. con la escala decimal, que resuelve la fracción de Snellen en un solo número. Esta es la más usada en Europa.

La agudeza visual es una función dinámica que varía con la iluminación, la atención y el contraste por ello es muy importante que su medición se realice siempre en las mismas

condiciones y de manera precisa.

En nuestro estudio la AV se mide con las *Tablas de Snellen* y los valores se representan en números decimales. Cada línea de la *Tabla de Snellen* representa una AV en modo de fracción. La escala decimal resuelve la fracción de Snellen en un solo número.

En nuestro estudio se considera:

- MEJORÍA DE AV** , como el incremento en dos o más líneas de AV.
- EMPEORAMIENTO DE AV**, como el descenso en dos o más líneas de AV.
- SE MANTIENEN ESTABLES** si mejoran 1 línea de AV, mantienen AV o empeoran una línea.

Cuando se necesita trabajar con variables cuantitativas, a los valores de AV correspondientes a baja visión, que no se ven representados en la tabla de Snellen, como cuenta dedos (CD) y movimiento de manos (MM) se les aplica una equivalencia en números decimales siendo CD a 1 metro: 0,014-0,016 y MM: 0,005<sup>206,207,209</sup>.

Finalmente la clasificación de menor a mayor AV resultante es: 0,005; 0,016; 0,05; 0,1; 0,16; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1.

Los pacientes con percepción luminosa fueron excluidos del estudio.

Todas las AV se miden también en LogMAR obteniendo estos valores mediante la conversión a partir de la *tablas de Snellen*.<sup>208, 209</sup> (Ver ANEXO FORMULARIO 3. TABLA CONVERSIÓN SNELLEN-LOGMAR.)

Estudios como los de Squirrel (2010)<sup>217</sup> nos muestran que el análisis de los cambios de AV con los test convencionales comparado con la realización de estudios de microperimetría (The Nidek MP1, automated fundus microperimeter) infraestiman los cambios en función visual tras el tratamiento con inyecciones intravítreas ya que no tenemos en cuenta la mejoría a nivel de sensibilidad retiniana. Lamentablemente en nuestro estudio solo contamos con los clásicos test para medir los cambios de AV.

Se estudian en todos los pacientes los valores de AV previa al tratamiento, al mes de la



primera inyección, al mes de la segunda inyección, al mes de la tercera (si esta se indicaba), a los 3 meses y a los seis meses.

En la mayoría de los casos se cuenta con muchas más visitas de las mínimas preestablecidas y por ello tenemos un mayor número de AV promediadas.

En la primera visita se contabiliza también la AV del ojo adelfo.

Se considera que hay un cambio de AV entre una visita y la siguiente si se contabiliza una variación de 2 o más líneas, los cambios de una sola línea no se consideran válidos ya que son tan mínimos que pueden deberse a errores en la medición de la AV.

### **5.4.2.1.2 BIOMICROSCOPIA DEL POLO ANTERIOR**

En cada uno de los controles se realiza una biomicroscopía de polo anterior para evaluar estado conjuntival, corneal, escleral y la presencia de opacidad de medios previa al tratamiento. Es sobretodo muy importante no iniciar el tratamiento intravítreo en pacientes con inflamación ocular activa, o con procesos infecciosos para evitar las posibles complicaciones de la inyección intravítrea.

La medida de la PIO se llevó a cabo mediante tonometría de aplanación con un tonómetro tipo Goldmann; se tomaron dos medidas consecutivas en cada ojo y se consideró la media de ambas como valor de la PIO del ojo en cuestión.

Se controla la tensión ocular en cada visita durante todo el estudio, sobretodo en aquellos pacientes que reciben tratamientos combinados con TIV.

Si tras la aplicación de la TIV la PIO alcanza o supera los 23-24 mmHg, el paciente recibirá medicación hipotensora ocular tópica.

### **5.4.2.1.3 BIOMICROSCOPIA DE POLO POSTERIOR Y RETINOGRAFÍA**

La biomicroscopía del segmento posterior es la herramienta básica para el diagnóstico inicial

de la presencia de una MNV.

Se realiza en todas las visitas y es el estudio que nos permite identificar, en la mayoría de los casos, la aparición de la enfermedad o la presencia de un nuevo brote, para posteriormente indicar las pruebas complementarias pertinentes.

Se realiza con una lente de no contacto tipo *Superfield* o bien con la lente *Goldman* de tres espejos.

En cada visita es obligado realizar la exploración para evaluar el efecto del tratamiento intravítreo y para descartar la presencia de nuevas recidivas.

En la primera exploración se podía usar lente de contacto tipo *Goldmann*. Posteriormente en las visitas de control se utilizaron solamente lentes de no contacto tipo *Superfield* para mantener la sepsia.

Las retinografías nos sirven para evaluar los cambios que ocurren en la retina a largo plazo y para dejar constancia de ellos de manera objetiva.

En la primera visita se efectúan retinografías seriadas en color del polo posterior de 45° y 60° de amplitud, previas a la AFG, en todos los pacientes previamente dilatados y se vuelve a repetir la fotografía de fondo de ojo en cada nuevo brote.

En ellas se evalúa el estado de la MNV, el porcentaje de hemorragia y fibrosis de la lesión y la presencia de desprendimiento seroso visible.

#### **5.4.2.1.4 ANGIOGRAFIA**

Esta técnica se usa en el estudio inicial de la DMAE húmeda, bien sólo con fluoresceína o con Verde de Indocianina (VIC), para poder clasificar el tipo de membrana dentro de las categorías predeterminadas: clásica, oculta, RAP o polipoidea.

Se procedió a un estudio cuantitativo del diámetro mayor de la lesión y de la membrana. El diámetro mayor fue medido en micras incluyendo como parte del área lesional las zonas de

hipofluorescencia secundarias a hemorragia retiniana o presencia de pigmento que pudieran obstaculizar la visualización de la MNVC y los desprendimientos serosos del EPR. La membrana se considera sólo el área que claramente en las membranas clásicas se define como trama neovascular en la AFG y la zona hiperfluorescente definida en el VIC para las ocultas.

La AFG ya no se usa de manera continua en el seguimiento y monitorización del tratamiento ya que es invasiva, costosa y con posibilidad de reacciones adversas como la alergia a la fluoresceína que aunque es rara es muy severa.

Evaluamos también a partir de la AFG, el tamaño de la membrana y el tamaño total de la lesión.

En nuestro estudio realizamos una AFG basal a todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad antes de administrar la inyección intravítrea. Además se realiza AFG con verde de indocianina si hay componente oculto, sangre u opacidades intraretinianas que dificulte la visualización completa de la lesión.

Con el angiógrafo utilizado en el estudio (Heidelberg) podemos administrar ambos contrastes y obtener ambos tipos de imágenes de manera seguida o simultanea.

Sólo se vuelve a repetir nuevamente la AFG en aquellos casos ya diagnosticados con sospecha de un nuevo brote.

Utilizamos una inyección intravenosa de 5 ml de fluoresceína sódica al 10% diluida en agua, las imágenes se obtienen durante 10 minutos después de la inyección de colorante.

En el caso de la ICG se inyectan 3cc de VIC y se monitoriza según la tabla adjunta.

### TIEMPOS ANGIOGRAFÍA / VERDE DE INDOCIANINA

**AFG: 30-60 seg. Min 5-15**

**ICG: Tiempos vasculares: tiempo precoz 1-5 minutos, tiempo intermedio de 5-15 min, tiempo tardío de 15-30 minutos y si se precisaba ultratardío después del minuto 30.**

La OCT nos aporta una valiosa información tanto cuantitativa como cualitativa de la retina,

permite evaluar el contorno foveal, medir el espesor retiniano y valorar sus cambios, diagnosticar la presencia de fluido retiniano y subretiniano, la existencia de fibrosis, y evaluar el EPR y la coriocalilar.

Es capaz de mostrar la correlación entre grosor retiniano y AV.

En la actualidad la OCT es una herramienta básica con la que debe contar cualquier servicio de Retina. Ha servido como complemento a la AFG en la valoración de la DMAE, y la ha sustituido en el seguimiento de la enfermedad convirtiéndose en la herramienta básica de monitorización de la respuesta al tratamiento.

Las ventajas son múltiples, es una técnica rápida, simple, no invasiva (de no contacto) y sensible Hee y colaboradores<sup>205</sup> demostraron que es una técnica altamente reproducible en el tiempo entre diferentes observadores.

En nuestro estudio todas las exploraciones se han realizado con el *Stratus® OCT 3* (Carl Zeiss Meditec, Inc) basado en la tecnología de detección *time domain* (TD), puesto que hasta 2009 no se dispuso de la tecnología *spectral domain* en nuestro servicio.

El OCT 3 puede dar hasta 6 scans simultáneamente en 1 segundo y cada una de sus imágenes se compone de 512 A – scans. Para la obtención de los barridos se puede elegir entre los 19 protocolos de adquisición de tomografías y para el análisis de los resultados cuenta con 18 protocolos más.

La tecnología *spectral domain* ha mejorado de manera importante la calidad de la imagen, la adquisición de la misma (resolución de 5-7 micras (uhd-oct), calidad imagen 18000-40000scan/s, menos artefactos por el aumento de velocidad de adquisición, y más información recogida/ barrido), ha permitido realizar mapas de cada una de las capas retinianas, imágenes en 3D y correlaciones espaciales exactas punto a punto de la retina en el tiempo<sup>90,91</sup>

Las comparaciones entre las medidas tomadas con uno u otro aparato deben ser realizadas con precaución porque se han visto diferencias en los grosores retinianos dependiendo del tipo de lesión y de su localización<sup>215</sup>.

El paciente es sometido a dos exploraciones tomográficas consecutivas en cada visita para después calcular la media de los datos obtenidos en ambas se trata así de disminuir la posible influencia de la variabilidad entre las exploraciones, aunque se ha visto que usando los protocolos estándar del software la variabilidad es pequeña <sup>216</sup>.

Utilizamos el protocolo de adquisición de tomografías denominado “Fast Macular Thickness Map”, en el que se realizan 6 barridos de línea radiales de 6 mm de longitud cada uno, en 1,92 segundos de exploración <sup>90,91</sup>.

En nuestro estudio realizamos una OCT al mes, dos meses, tres meses de la primera inyección y posteriormente a los tres y seis meses.

<b>MENSUAL</b> durante la FASE DE CARGA
A los <b>3 MESES</b> de la última inyección
A los <b>6 MESES</b> de la última inyección

Con la OCT contabilizamos el tamaño medio medido en micras del desprendimiento seroso (grosor medido desde la interfase vítreo retiniana hasta la superficie anterior del EPR/coriocapilar), la presencia de DEP (se mide la altura en micras del DEP) y la existencia de EMQ.

Las medidas de las zonas seleccionadas se realizan seleccionando el protocolo *Retinal Thickness* con lo que obtenemos los gráficos de grosor retiniano sobre los cuales de manera manual con la función “Caliper” se selecciona con dos calibradores la zona de mayor altura del DSNE o del DEP.

En los casos en los que ha habido una remisión valoramos la posibilidad de una recidiva en cada uno de los controles.

En los casos de recidiva se consta con mayor número de visitas y en cada una de ellas se realiza OCT de control.

En nuestro estudio consideramos que ha habido un cambio en la OCT, cuando hay una variación mínima de 50 micras entre los valores de la nueva OCT y la previa.

**DEFINIMOS**

**-DISMINUCIÓN DEL DSNE , como el decremento en micras >50.**

**-AUMENTO DEL DSNE, como el aumento en micras >50.**

**-SE MANTIENEN ESTABLES si los cambios son < 50 micras.**

Chan y Ducker <sup>232</sup> han propuesto recientemente un método alternativo y estandarizado para evaluar los cambios en el grosor retiniano evitando errores de medición, este se calcula dividiendo el cambio absoluto en el grosor foveal central (inicial menos final) entre el potencial de reducción máximo de la fovea central (grosor foveal inicial- grosor foveal normal “estimado como 200  $\mu$ ”).

#### **5.4.2.2 TRATAMIENTO INTRAVÍTREO**

Como ya se ha comentado, el mismo día de la VD, tras realizar las pruebas comentadas, se revisan los criterios de inclusión en el estudio y se administra la primera inyección intravítrea, ya que el paciente acude a nuestro gabinete preparado con el tratamiento antibiótico profiláctico.

**PAUTA DE TRATAMIENTO**

**FASE DE CARGA: 2 INYECCIONES + PRN ( Pro re nata).**

##### **5.4.2.2.1 FORMULARIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se completa una ficha en la que se determina el día de la inyección, el nombre y los apellidos del paciente, la indicación del tratamiento, el tipo de MNV, el tipo de fármaco intravítreo administrado ( Bevacizumab, Ranibizumab ), la dosis , el tipo y dosis de antibiótico previo a la inyección, y un apartado para comentarios.

(Ver ANEXO. FORMULARIO 4. PROTOCOLO INYECCIÓN INTRAVÍTREA)

#### **5.4.2.2.2 FÁRMACO INTRAVÍTREO**

##### **❑ BEVACIZUMAB .**

Es el primer anti –VEGF utilizado en nuestro servicio. Desde abril de 2006 hasta septiembre de 2007 se puede utilizar este fármaco en nuestro servicio.

El método de adquisición del mismo es a través de uso compasivo, ya que no es un fármaco de uso oftalmológico.

En septiembre de 2007 se deja de utilizar este fármaco en nuestro hospital por la aparición en el mercado de un anti-VEGF específico para uso intraocular prohibiéndose la administración del Bevacizumab.

A pesar de este cambio en septiembre del 2007 todos los pacientes que ya habían empezado un ciclo de Bevacizumab siguieron con este mismo fármaco hasta el final del mismo, cambiando a Ranibizumab sólo en la aparición de un nuevo brote.

La Dosis utilizada: 1,25 mg en 0,05ml.

A pesar de su uso difundido la dosis exacta que proporcione máxima eficacia con relativa seguridad no se conoce a ciencia cierta debido a la falta de estudios prospectivos. En nuestro estudio se utiliza la dosis ya determinada por Rosenfeld en 2005 y en otros estudios como los de Modarres 2010 <sup>219</sup> demuestran que la dosis de 1,25 mg es igual de eficaz que la de 2,5 mg pero con menos efectos secundarios.

##### **❑ RANIBIZUMAB**

A partir de julio de 2007 se inicia la administración intravítrea de este fármaco puesto que hasta esta fecha no estaba disponible en nuestro hospital. Durante tres meses se mantiene la administración de Ranibizumab y Bevacizumab.

A partir de Septiembre de 2007, sólo se dispone en nuestro servicio de este fármaco por lo que todas las nuevas inyecciones administradas fueron de Ranibizumab, exceptuando las continuaciones de ciclos ya iniciados con Bevacizumab.

Dosis utilizada: 1,25 mg en 0,05ml <sup>210,211</sup>.

En ningún caso se administró la dosis de manera simultánea en ambos ojos para evitar aumentar demasiado los niveles en sangre de anti-VEGF y el riesgo en el caso de endoftalmitis, de que esta fuese bilateral. A nivel de efectos adversos generales el estudio MARINA muestra un porcentaje de ACV de 1,3% con dosis de 0,3 y de 2,5 % con la dosis de 0,5mg comparado con 0,8% en el grupo placebo (aunque los resultados finales no son estadísticamente significativos), por ello se intentaba evitar las inyecciones bilaterales en un mismo día porque no se ha demostrado si al aumentar la dosis de anti –VEGF aumenta también el riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares. Un reciente estudio no randomizado de Mahajan 2011<sup>223</sup>, no encuentra diferencias a nivel de ACV ni endoftalmitis al administrar bilateralmente el tratamiento.

Los resultados del estudio HARBOR nos proporcionará más información acerca del tema de la dosis de anti-VEGF.

### **5.4.2.2.3 PROFILAXIS ANTES DE LA INYECCIÓN <sup>211,214</sup>**

- a) Tratar previamente cualquier infección ocular externa.
- b) Quirófano o zona adecuado: No hay recomendaciones específicas para el lugar de la inyección, ha de ser un sitio confortable para el paciente y oftalmólogo y nos ha de permitir realizar la técnica bajo condiciones de esterilidad.

En nuestro estudio nunca utilizamos el quirófano ya que contamos con un recinto específico para la inyección intravítrea que cumple las medidas de asepsia y nos permite realizar la técnica de una manera ágil y eficiente.

- c) El material utilizado es completamente estéril (blefarostato calibrado, pinzas, aguja de 30 G, bastoncillos de algodón). Todos los colirios que se usen también deben ser estériles.
- d) La anestesia recomendada es la tópica, no se recomienda el uso de gel de Lidocaina ni la anestesia subtenoniana. En nuestro caso utilizamos 2 gotas de Anestésico doble en fondo de saco.



e) Para reducir la flora local realizamos el lavado de fondo de saco con povidona yodada al 5% acompañado del lavado de párpados y pestañas con povidona al 10%, durante 3 minutos.

El lavado de fondo de saco es el único método que ha demostrado reducir el riesgo de endoftalmitis postoperatoria en la cirugía de catarata <sup>211</sup>.

f) No hay evidencia científica de que el uso de antibiótico tópico previo a la inyección disminuya el riesgo de endoftalmitis, aunque se ha introducido dentro del protocolo de la técnica de inyección intravítrea el uso de antibióticos tópicos de amplio espectro unos días antes de la primera inyección.

Los fundamentos para la utilización de antibióticos tópicos son: 1) reducción de la microflora normal en la conjuntiva y párpados; 2) eliminación de los microorganismos más virulentos; 3) penetración en cámara anterior para eliminar los microbios y 4) reducción de la incidencia de endoftalmitis post inyección. Pero en realidad el uso generalizado y frecuente de antibióticos tópicos es que la reducción de la microflora normal puede favorecer el crecimiento y proliferación de microorganismos más virulentos y resistentes, además la mayoría de los antibióticos tópicos penetran de forma limitada la cámara anterior y tienen eficacia limitada en el tiempo de destrucción de microorganismos, la familia de las quinolonas son las que han demostrado buena penetrancia en cámara anterior en concreto hay que destacar el Moxifloxacino por sus propiedades farmacológicas y su limitado número de resistencias. En cambio, el uso de antibióticos al final del procedimiento se recomienda siempre ya que hemos creado una puerta de entrada intraocular. El uso de estos antibióticos no debe prolongarse más de 72 horas y los riesgos de resistencias nos deben orientar a la elección de los fármacos <sup>211,212</sup>.

En nuestro caso utilizamos colirio de Cloranfenicol cada 8h los 3 días previos a la inyección.

g) La realización de un campo quirúrgico estéril y el uso de mascarilla no se considera estrictamente necesario ya que la rapidez y sencillez de la técnica implica poco riesgo de contaminación desde el exterior del ojo y anejos. En nuestro estudio no se utiliza ninguno de ellos.

h) Debemos evitar la manipulación palpebral excesiva y la realización de cualquier

paracentesis.

#### **5.4.2.2.4 TÉCNICA DE INYECCIÓN<sup>211</sup>:**

La técnica de inyección intravítrea se ha convertido en una vía de administración de fármacos ampliamente aceptada dentro del mundo de la oftalmología. Esta vía nos ofrece la ventaja de que el fármaco llega de manera rápida y eficaz al interior del globo ocular disminuyendo el riesgo de efectos sistémicos y toxicidad general<sup>211, 212</sup>, aunque esta vía de administración tiene también algunos riesgos.

- a) Dilatación pupilar. Previo a la inyección intravítrea siempre realizamos una retinografía bajo dilatación farmacológica por lo que nuestros pacientes siempre están dilatados durante el proceso. Se aconseja dilatar al paciente para controlar la palidez papilar y el latido venoso, aunque no es imprescindible.
- b) Anestesia tópica. Lidocaina al 2% o colirio anestésico doble (tetracaína). Nosotros utilizamos anestésico doble como colirio anestésico en todos nuestros pacientes.
- c) Limpieza con povidona yodada al 10 % en piel y párpados, mientras el fondo de saco se diluye al 5%, dejando actuar durante 3 minutos.
- d) Aplicación del blefarostato. Se recomienda el uso del blefarostato con pletina.
- e) Medición de la distancia entre limbo y pars plana, 3,5 mm en pacientes afáquicos/pseudofacos y 4mm en fáquicos.
- f) Localización del punto de inyección. Se recomienda inyectar en el cuadrante temporal inferior, indicando para ello al paciente que mire hacia arriba y el lado contrario al punto de la inyección.
- g) Se recomienda movilizar la conjuntiva unos milímetros para evitar la coincidencia del orificio conjuntival y escleral. En nuestro estudio no realizamos este paso.
- h) Inserción de la aguja. En dirección al centro del globo (mínimo 6 mm) y perpendicular a la

esclera, la inyección del fármaco debe ser suave.

i) Extracción de la aguja. Se debe realizar de manera suave y se recomienda el uso de un bastoncillo de algodón bañado en povidona para prevenir el reflujo del fármaco, vítreo o sangrado.

j) Administración de un colirio de amplio espectro. Se recomienda administrar unas gotas después de la inyección y continuar con 1 gota cada 8h durante 3- 5 días después del procedimiento. El antibiótico utilizado varía de unos protocolos a otros, nosotros utilizamos colirio de cloranfenicol a la dosis descrita.

k) Es aconsejable valorar la perfusión de la arteria central de la retina al final de la técnica verificación que el fármaco se encuentra en la cavidad vítrea, comprobar que la retina no está desprendida y que no hay nueva hemorragia intraocular<sup>213,214</sup>. En nuestro estudio después de cada inyección se pide al paciente que cuente los dedos que ve, pero nosotros no controlamos el latido de manera rutinaria.

Hay algunos oftalmólogos que miden la presión intraocular a los 30 minutos de la inyección, aunque no es estrictamente necesario, nosotros en nuestro estudio no lo hemos realizado.

Se debe administrar tratamiento si hay un aumento de la presión intraocular cuando esta provoque que la arteria central de la retina se mantenga cerrada y el paciente no perciba luz durante más de 1-2 minutos, un nublamiento u oscurecimiento pasajero después de la inyección se considera normal.

El paciente puede marcharse al domicilio a los pocos minutos de la inyección advirtiéndole de los posibles efectos adversos locales y sistémicos que necesitarían asistencia urgente como dolor ocular, enrojecimiento ocular, secreción purulenta o disminución de la visión. Se tendrá que advertir también de los efectos adversos sistémicos (aunque las posibilidades de su aparición sean muy bajas) que requerirían contactar con un médico de urgencias, estos son dolor abdominal con vómitos y estreñimiento, dolor en el pecho, dificultades al hablar, cefalea importante, sangrado anormal, o debilidad de alguna extremidad.

#### 5.4.2.2.5 RIESGOS PRINCIPALES DE LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

##### *Riesgos de la inyección en general*

1. endoftalmitis y pseudoendoftalmitis (0,1-0,2%); 2. DR (0,9%) más relacionado con la patología ocular subyacente; 3. hemorragia intraocular (1,3%); 4. hipotensión ocular, 5. catarata traumática; 6. obstrucción vascular retiniana; 7. atrofia óptica; 8. abrasiones corneales; 9. hemorragias subconjuntivales.

La endoftalmitis infecciosa se debe a la inoculación de microorganismos de la flora normal presente en la superficie ocular y anejos.<sup>212</sup>

En un estudio <sup>214</sup> las bacterias aisladas en el vítreo de pacientes con endoftalmitis fueron genéticamente idénticas a las aisladas en conjuntiva, párpados o fosas nasales. Según el Endophtalmitis vitrectomy study el 94 % de los cultivos positivos eran para bacterias gram positivas y el 6% par Graham negativas. Las bacterias aisladas con más frecuencia fueron microorganismos coagulasa negativos, gram positivos el 70%, *Stafilococos aureus* el 10% y especies de estreptococos el 9%.

La prevalencia de endoftalmitis después de la inyección intravítrea es más difícil de determinar por la falta de extensas series publicadas.<sup>213</sup>

Las medidas de asepsia para disminuir el riesgo de endoftalmitis se han estandarizado desde 2004 <sup>214</sup>.

##### *Específicos de los no selectivos*

A nivel sistémico se han encontrado casos de HTA (0,21%), un 0,01% de accidentes vasculares transitorios y un 0,01% de trombosis venosas profundas en los casos de anti-VEGF no selectivos<sup>213</sup>.

##### *Específicos de los corticoides intravítreos*

1. pseudoendoftalmitis (0,2%); 2.catarata (desarrollo o progreso) 9,9%; 3.uveítis/iritis (6,3%); 6. HTO mantenida (2,4-38,3%),

#### **5.4.2.2.6 REQUISITOS DE LA INYECCIÓN**

##### *CONSENTIMIENTO INFORMADO*

Tras la información al paciente del objetivo del tratamiento, la técnica, sus expectativas, éxitos, alternativas y la posibilidad de inyecciones repetidas se debe firmar un consentimiento informado.

Se recomienda dar a unas normas escritas en el consentimiento:

a) fármaco intravítreo inyectado, b) ojo inyectado, c) dosificación y nombre del colirio antibiótico a instilar los días sucesivos a la inyección, d) síntomas de alarma que requieren contactar con un oftalmólogo.

El paciente debe firmar el consentimiento informado del procedimiento a realizar.

En los casos en los que se use una medicación no aprobada para uso intraocular se deberá solicitar la medicación como uso compasivo o fuera de medicación.

#### **5.4.3 SEGUIMIENTO**

Dependiendo del caso y del resultado terapéutico conseguido con las inyecciones intravítreas, vamos a realizar un número diferente de visitas tras el tratamiento (VS), aunque hay un número mínimo de visitas que se establecen de manera previa en el estudio para todos los pacientes.

El seguimiento a todos los pacientes se realiza de manera mensual durante la fase de carga, esto significa, al mes de la primera inyección intravítrea, momento en que se pone la segunda inyección y al mes de la segunda.

En aquellos pacientes en los que se tuvieron que aplicar más de 2 inyecciones en la fase de carga para conseguir secar la membrana se realizan seguimientos completos mensuales hasta su completa inactivación.

Al terminar la fase de carga se sigue a los pacientes con visitas de seguimiento (VS) a

intervalos de 3 meses.

#### SEGUIMIENTO

**MENSUAL** DURANTE LA FASE DE CARGA : AV+BPA+RGF+ OCT

**AL MES** DE LA ÚLTIMA INYECCIÓN: AV+BPA+RGF+ OCT

POSTERIORMENTE **CADA 3 MESES** : AV+BPA+RGF+ OCT

RECIDIVA: se realiza AV+BPA+ RGF +OCT +/- AFG

En aquellos pacientes que sufren recidivas en medio del proceso de seguimiento se vuelve a empezar el protocolo de fase de carga para seguir con el seguimiento descrito con anterioridad.

Ante la sospecha de recidiva los *criterios de retratamiento* son los utilizados en por la mayoría de sociedades internacionales <sup>228</sup>:

- disminución de AV de 2 o más líneas
- signos de progresión como: nueva hemorragia, rotura del EPR, crecimiento de la MNV demostrado por AFG.
- aumento del DSNE por OCT > 50 micras

En los casos dudosos se realiza nuevamente una AFG y si se objetiva la presencia de fuga de contraste que sugiera actividad neovascular, distinguiéndola de otros posibles orígenes de hiperfluorescencia como las zona de atrofia o de cicatrices fibrosas retinianas, se inicia un nuevo ciclo de inyecciones intravítreas con los mismos tiempos de seguimiento que se llevaron a cabo en el primer ciclo.

#### PAUTA DE RE-TRATAMIENTO

FASE DE CARGA : 2 INYECCIONES + PRN

Dependiendo del número de recidivas y de cada caso en particular se ve aumentado el número de visitas posteriores al tratamiento intravítreo.

Todos los pacientes tienen un seguimiento mínimo de 6 meses.

La mayoría de los expertos <sup>166</sup>en retina están utilizando variaciones del PRONTO en sus esquemas de tratamiento de la DMAE húmeda, usando bien Lucentis o Avastin. Se suelen administrar tres inyecciones y dependiendo de la evolución se reinyecta o no a los pacientes. Si la AV y los hallazgos en la OCT se mantienen estables la mayoría de expertos alargan de manera gradual el tiempo entre visitas a 2 o 3 meses.

Hay que tener en cuenta los casos en los que se aplicaron **tratamientos combinados** con TIV, TFD, TTT o Macugen.

A continuación se detalla como se realizó cada una de las técnicas:

### ❑ **TERAPIA FOTODINÁMICA**

El tratamiento con verteporfin se realizó siguiendo el protocolo estándar descrito por el TAP Study Group <sup>126</sup>.

Primero se calcula la dosis de verteporfin individualizada para cada paciente dependiendo de su superficie corporal según talla y peso (dosis: 6 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal). Se procede a la infusión de 30 ml de solución por vía intravenosa durante un periodo de 10 minutos. Quince minutos después de iniciada la infusión, se aplicó la luz del láser de diodo a 689 nm con un sistema de adaptación de lámpara de hendidura para administrar 50 J/cm<sup>2</sup> a una intensidad de 600 mW/cm<sup>2</sup> durante 83 segundos, utilizando una lente de contacto.

Se aplica un spot sobre la retina 1000 micras superior al del diámetro mayor de la lesión neovascular calculado sobre la AFG, con un margen de 500 micras añadido alrededor de la lesión. Esto se realiza para aumentar así las probabilidades de tratar íntegramente la MNV y compensar cualquier movimiento del ojo durante la aplicación de la luz,

Se le proporciona a los pacientes unas gafas especiales de baja transmisión (4%) para salir al exterior e instrucciones para permanecer en penumbra 48 horas y evitar la exposición a la luz solar o artificial intensa durante ese periodo de tiempo.

## ❑ **TRIGON INTRAVÍTREO**

La inyección se realiza bajo condiciones de esterilidad con el mismo protocolo que el aplicado para las inyecciones intravítreas (ver pag 111-114).

La dosis inyectada de TIV fue de 4 mg. Para obtenerla se procede previamente a la centrifugación de las ampollas de Triamcinolona acetónido, se retira la totalidad del sobrenadante para disminuir las posibilidades de toxicidad retiniana <sup>252,293</sup> y se disuelve nuevamente el soluto con 1 ml de BSS. De dicha dilución se inyectan 0,1 ml en la cavidad vítrea <sup>154,155</sup>.

Normalmente la inyección de TIV fue administrada el mismo día de la aplicación de la TFD. Algunos estudios recomiendan su administración 16 horas después de la aplicación de la TFD para asegurarnos de que el efecto de la TFD ha sido máximo y previniendo así la sobreactivación de la cascada inflamatoria <sup>231</sup>.

## ❑ **PEGABTANIB.**

En nuestro servicio se utiliza el Pegabtanib en casos especiales de pacientes con presencia de factores de riesgo cardiovascular muy elevado, como terapia complementaria al tratamiento Avastin o Lucentis.

Se aplica una primera inyección de uno de los dos principales anti-VEGF y posteriormente se continúan las siguientes dosis con Pegabtanib como una terapia de mantenimiento.

Dosis utilizada: 0,3mg en 0,1ml <sup>210,211</sup>.

## ❑ **TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR**

Se aplica láser diodo de 810 –nm adaptado a la lámpara de hendidura, y se administra según los protocolos una energía que oscila entre 220-800 mW, con un tiempo de exposición de 60 seg <sup>88,140</sup>. Para aplicar el tratamiento se utiliza una lente de 3 espejos tipo Goldmann.

Se mide el tamaño de la lesión neovascular en la pantalla del ordenador para determinar el diámetro necesario del láser a aplicar que varía entre 0,8 y 3mm. El diámetro final utilizado es



proporcional a la energía, si empleamos diámetros pequeños hay que reducir también la energía total aplicada.

Si durante el proceso se ve afectación a nivel de la retina neural se suspende la sesión, ya que no se tienen que ver cambios retinianos a nivel oftalmoscópico.

## 5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS (v.17.0.SPSS,inc) en un ordenador personal Macintosh PowerBook ( Apple Computer Inc, Cupertino, CA).

Los análisis fueron realizados por un experto en el estudio estadístico de los procesos neurobiológicos.

Se realizó estadística descriptiva de todas las variables dependientes del estudio mediante la media y la desviación estándar de todos los datos cuantitativos recogidos.

Se comprobó si las variables dependientes seguían una distribución normal, y al no ajustarse los datos a este tipo de distribución, se decidió realizar todos los test estadísticos con pruebas no paramétricas. Tenemos que puntualizar que como la N del estudio (número total de ojos) es mayor de 30 se podrían realizar pruebas paramétricas a pesar de que no se cumpla la normalidad, pero para ser más exigentes con contrastes estadísticos y realizar un análisis más robusto, se decide realizar la comparación de medias con las pruebas no paramétricas correspondientes.

Para comparación de medias con grupos independientes, las pruebas utilizadas fueron:

-*U De Mann Whitney* : 2 grupos independientes

-*H de Kruskal –Wallis*: 3 o más grupos independientes

En todas las comparaciones se expresa el valor exacto del grado de significación “p”, considerando significativos aquellos valores de probabilidad de error alpha cuando  $p \leq 0.05$ .

Se considera que existe una tendencia a la significación estadística cuando la  $p \leq 0,1$ .

Posteriormente se dividió a la muestra según su nivel de agudeza visual, cuyo punto de corte lo marcó la mediana muestral. Así, se contó con un grupo de “*buena agudeza visual*” y otro de “*mala agudeza visual*” tanto inicial como final, para poder comparar todos los las variables dependientes que diferenciaban a cada par de grupos efectuados.

Los test estadísticos utilizados para comparar las variables dependientes son:

Para **variables cuantitativas**:

-*U De Mann Whitney* : 2 grupos independientes

-*H de Kruskall –Wallis*: 3 o más grupos independientes

**Variables cualitativas:**

-Tablas de contingencia : 2 grupos: *ji –cuadrado* ( $\chi^2$  de Pearson).

- 3 o más grupos : *H de Kruskall – Wallis*.

Se expresa el valor exacto de la “p”, considerando significativos aquellos valores de probabilidad de error alpha cuando la  $p \leq 0.05$ .

Se considera que existe una tendencia a la significación estadística cuando la  $p \leq 0,1$ .

Además de estos dos grupos creamos un tercero de “*pérdida de agudeza visual*”, que nos divide la muestra en un grupo que gana o mantiene AV al final del estudio y otro que la pierde. En este grupo evaluamos también todos los factores de riesgo generales, locales y maculares.

Se completa el estudio estadístico mediante medidas de asociación entre variables dependientes, como *correlaciones bivariadas* y con *pruebas de regresión logística*.

En el apartado de resultados se decidió poner sólo las tablas estadísticas de los resultados que fueron estadísticamente significativos por cuestiones de espacio.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se seleccionaron **86 pacientes** que cumplían los requisitos de inclusión de nuestro estudio, de un total de muestra inicial de 132 sujetos (65,15% de la muestra cumplió los criterios de inclusión). En cuanto a la distribución por sexos de los 86 pacientes 43 (45,74%) fueron *varones* y 51 (54,25%) eran *mujeres*.

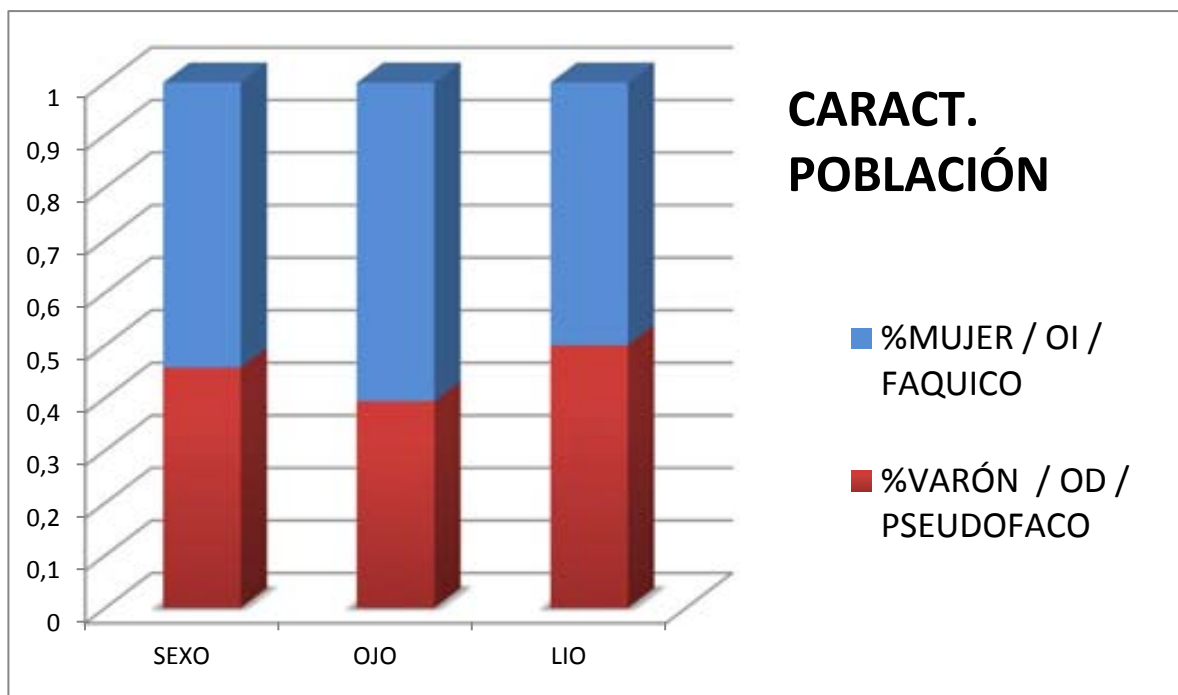
Se estudiaron un total de **94 ojos**, 37 *ojos derechos* ( 39,36%) y 57 *ojos izquierdos* (60,63%). La *edad media* de los participantes de la muestra es de 75,26 años (d.e. = 7,37) con un rango de edad comprendido entre los 55 y 91 años. En la **tabla 4** se resumen las características de la muestra.

El *tiempo medio de evolución de la disminución de AV* hasta el inicio del tratamiento es de 2,75 meses [rango 0,25-12], (d.e =2,82). En 10 de los pacientes este tiempo es desconocido ya que se diagnostican de MNV de manera casual en una revisión, no pudiendo determinar el momento de disminución de la AV.

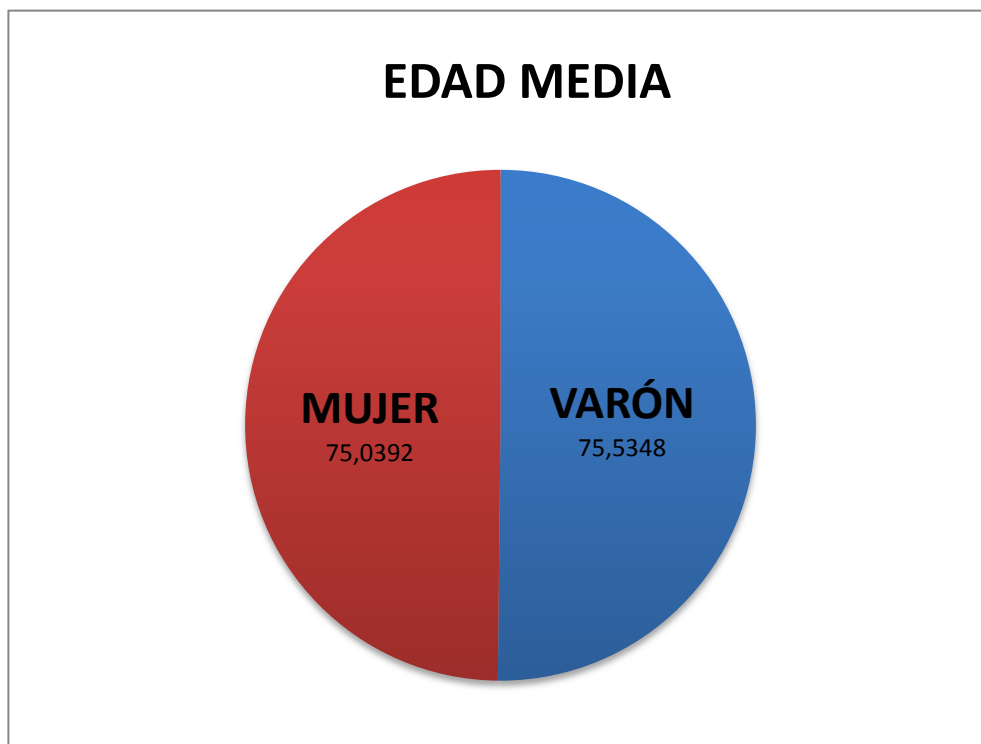
Se excluyeron todos los pacientes con miopía magna (considerada como miopía de más de 6 dioptrías). La presencia de pacientes *pseudofacos* es de 47 pacientes ( 50%) y de 47 pacientes *fáquicos* (50%). La *presión intraocular media* es de 15,76 [ rango 8-23](DS) 3,30.

(Ver Figura 1a. Características de la muestra)

(Ver Figura 1b. Edad media de la muestra)



**Figura 1a. Características de la muestra.** LIO: OI: ojo izquierdo, OD: ojo derecho



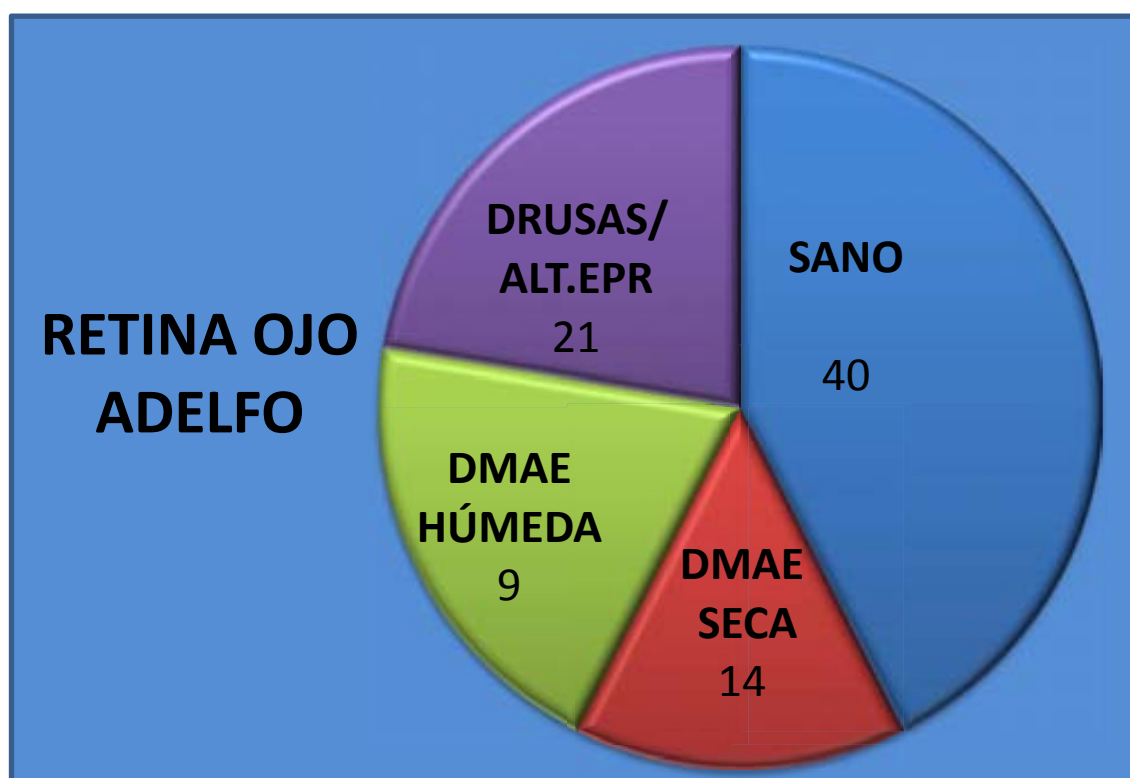
**Figura 1b. Edad media de la muestra, por sexos.**

El *tiempo medio de seguimiento* desde que se inició el tratamiento fue de 386 días, con un

mínimo de 183 días, lo que equivale a 6 meses y un tiempo máximo de aproximadamente dos años (en concreto un paciente fue seguido durante 883 días).

La *agudeza visual media al inicio* del estudio fue de 0,249 cuantificada en nomenclatura decimal y de 0,84095 cuantificada en logMAR .

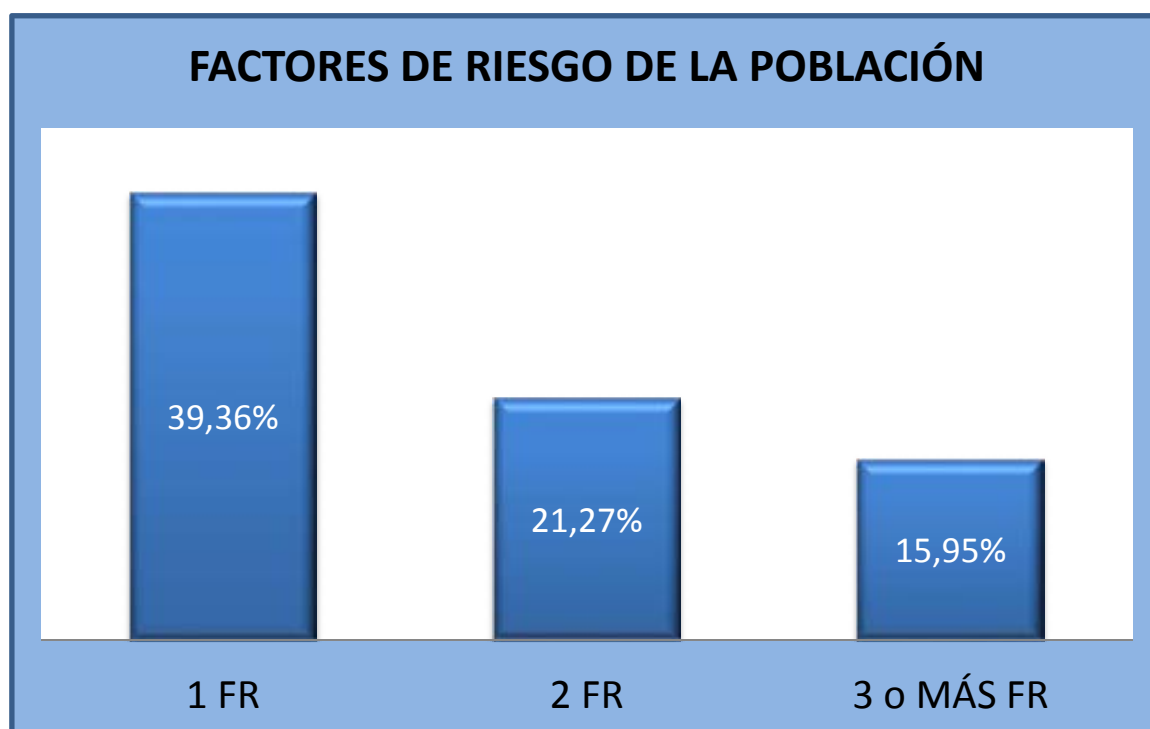
En el *ojo adelfo* analizamos la presencia de DMAE seca o húmeda presente en al inicio del estudio y la AV. En este sentido, 14 pacientes se hallaban afectados de DMAE seca diagnosticada o no previamente (14,9%), con 19 pacientes afectados de DMAE húmeda ( 20,2%), 21 pacientes con cambios a nivel del EPR o drusas aisladas muy incipientes (22,3%) y 40 pacientes sin hallazgos significativos a nivel del fondo de ojo (42%) (Ver Figura 2). La AV media del ojo adelfo al inicio del estudio fue de 0,51 [rango MM -1]( d.e.= 0,34). No se analizó el tipo de MNV presente el ojo adelfo ni si el paciente había recibido tratamientos en dicho ojo. (Ver Figura 2, Ojo adelfo)



**Figura 2. Retina en ojo adelfo.** Nota: DMAE

Se analizó el porcentaje de pacientes que presentaban de *factores de riesgo cardiovascular*, y se halló que un 77,66% presentaban como mínimo un factor de riesgo. En concreto un

39,36% presentaban un factor de riesgo, 21,27% dos factores y un 15,95 % tres o más (ver Figura 3. Factores de riesgo de la muestra)



**Figura 3. Factores de riesgo de la muestra.** 1FR: un factor de riesgo, 2FR: dos factores de riesgo, 3 o más FR: tres o más factores de riesgo.

Los porcentajes de cada uno de los factores de riesgo en nuestra población fueron :

(Ver Figura 4:Tipo de Factores de Riesgo)

-DM en un 23,40 %

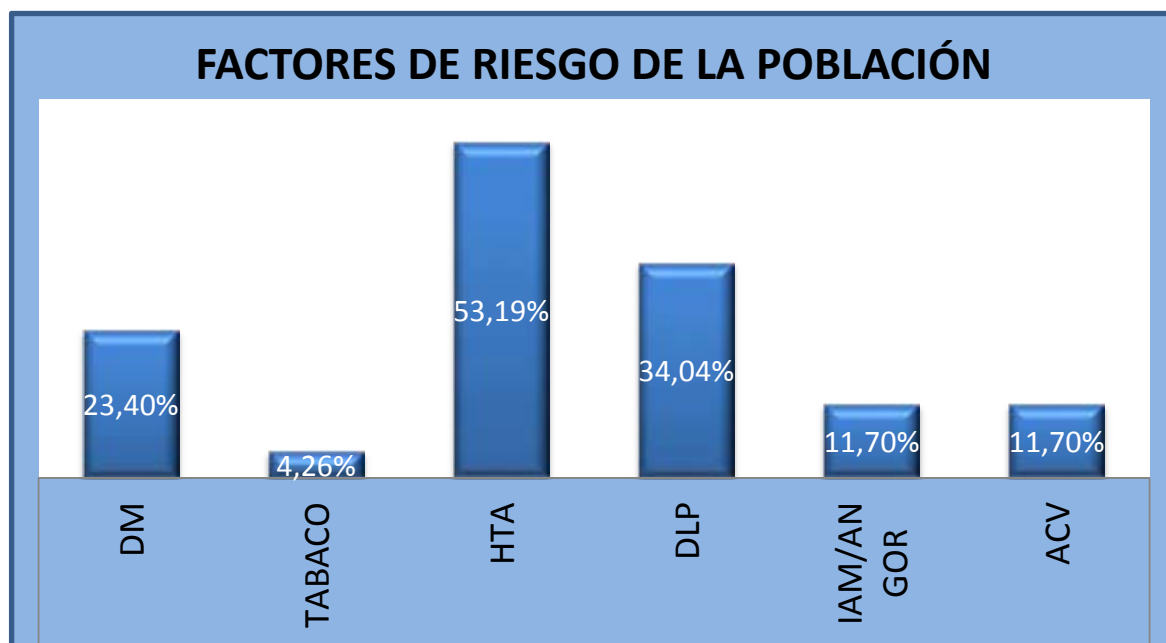
-TABACO 4, 26%

-HTA en un 53,19%

-DLP en un 34,04%

-IAM/ ANGOR en un 11,70%

-ACV en un 11,70%



**Figura 4. Factores de Riesgo de la población.** Nota: DM:, HTA: hipertensión arterial, DLP: Dislipemia, IAM: ACV: accidente cerebrovascular

Se calculó el riesgo Framingham de cada uno de los pacientes previamente a la inyección intravítrea obteniendo un 17,35 de riesgo medio.

La PAS media fue de 133,16 mmhg, la PAD de 76,74 mmhg, el colesterol total medio fue de 213,06 mg/dl, el HDL es de 57,26 mg/dl, el LDL de 123,57 mg/dl, y los triglicéridos de 155,01 mg/dl.

En la **tabla 5** se resumen los Factores de riesgo de la población.

## RESULTADOS

**TABLA 4 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

CASO	EDAD	SEXO	OJO	LIO	PIO	T. EVOL (m)	TIPO MNV	A.V.I
1	86	h	OI	S	15	2	RAP	0,005
2	70	v	OI	S	23	1	CLASICA	0,3
3	70	v	OD	S	12	0,5	CLASICA	0,6
4	75	h	OD	N	14	1	OCULTA	0,2
5	74	v	OD	N	21	1	OCULTA	0,3
6	76	v	OD	S	10	1	CLASICA	0,1
7	76	v	OI	S	13	0,5	CLASICA	0,9
8	55	h	OD	S	16	6	OCULTA	0,3
9	91	h	OI	S	8	1	CLASICA	0,1
10	81	v	OD	N	14	desconocido	OCULTA	0,016
11	74	v	OI	N	17	2	RAP	0,1
12	75	h	OD	N	12	12	CLASICA	0,1
13	56	h	OI	N	10	5	CLASICA	0,3
14	80	h	OD	S	15	1	CLASICA	0,2
15	75	v	OI	N	13	1	RAP	0,5
16	73	v	OD	S	15	desconocido	OCULTA	0,4
17	90	h	OI	N	23	2	CLASICA	0,016
18	59	h	OI	S	16	10	CLASICA	0,016
19	74	h	OI	N	15	3	RAP	0,016
20	73	h	OI	S	16	3	OCULTA	0,3
21	73	h	OD	N	16	1	OCULTA	0,5
22	75	v	OI	S	15	1	CLASICA	0,3
23	70	h	OI	N	15	6	RAP III	0,005
24	81	h	OD	S	15	3	RAP II	0,4
25	83	h	OI	S	14	0,5	RAP III	0,2
26	77	v	OI	S	14	desconocido	RAP II	0,5
27	67	v	OI	N	14	desconocido	OCULTA	0,7
28	81	v	OD	N	17	0,5	OCULTA	0,05
29	80	h	OD	S	21	3	CLASICA	0,1
30	79	h	OD	S	12	desconocido	OCULTA	0,005
31	73	h	OI	N	17	1	RAP	0,1
32	78	h	OI	N	14	0,5	CLASICA	0,3
33	82	v	OI	S	14	6	OCULTA	0,3
34	72	h	OI	N	13	2	RAP	0,2
35	67	v	OD	S	10	1	OCULTA	0,5
36	72	v	OD	N	18	2	CLASICA	0,4
37	77	v	OI	S	20	3	CLASICA	0,4
38	78	h	OD	N	17	desconocido	POLIPOIDEA	0,4
39	78	h	OI	N	19	desconocido	POLIPOIDEA	0,3
40	74	v	OI	N	17	desconocido	CLASICA	0,05
41	82	h	OI	S	21	7	RAP	0,05
42	82	h	OD	S	13	1	RAP	0,4
43	55	h	OD	N	12	3	CLASICA	0,4
44	72	h	OD	S	15	desconocido	POLIPOIDEA	0,2
45	75	v	OI	N	17	6	CLASICA	0,05
46	71	h	OI	N	18	1	OCULTA	0,016
47	86	h	OI	S	16	6	CLASICA	0,1
48	88	h	OD	N	19	0,5	CLASICA	0,016



## RESULTADOS

CASO	EDAD	SEXO	OJO	LIO	PIO	T. EVOL (m)	TIPO MNV	<u>A.V.I</u>
49	85	v	OD	S	15	2	OCULTA	0,8
50	76	h	OI	N	12	desconocido	RAP EIII	0,05
51	81	v	OD	S	17	3	CLASICA	0,2
52	71	h	OI	S	20	0,5	CLASICA	0,3
53	73	v	OI	S	18	2	POLIPOIDEA	0,6
54	77	h	OD	S	18	0,5	RAP	0,7
55	73	h	OD	N	12	0,5	OCULTA	0,4
56	73	v	OD	N	10	1	CLASICA	0,05
57	91	v	OI	S	17	6	CLASICA	0,016
58	82	v	OI	N	21	desconocido	RAP EIII	0,1
59	66	h	OD	S	20	1	CLASICA	0,5
60	83	h	OI	S	23	3	CLASICA	0,1
61	75	v	OI	S	16	3	OCULTA	0,016
62	74	v	OI	N	8	1	OCULTA	0,2
63	81	v	OI	N	18	1	CLASICA	0,016
64	77	v	OI	N	22	1	CLASICA	0,016
65	75	v	OI	S	12	0,75	CLASICA	0,6
66	73	h	OI	N	17	0,25	RAPII	0,8
67	71	h	OI	N	18	6	OCULTA	0,7
68	90	v	OD	S	17	9	RAP EII	0,16
69	73	h	OI	N	12	6	OCULTA	0,4
70	73	h	OI	N	16	desconocido	CLASICA	0,4
71	76	v	OD	S	15	1	OCULTA MD	0,2
72	57	v	OI	N	14	3	CLASICA	0,2
73	76	v	OI	S	10	desconocido	CLASICA	0,05
74	71	v	OD	S	14	1	OCULTA	0,7
75	78	h	OD	N	16	2	CLASICA	0,016
76	78	h	OI	N	15	1	CLASICA	0,3
77	77	v	OI	N	17	0,75	CLASICA	0,005
78	85	v	OD	S	18	1,5	OCULTA	0,1
79	63	v	OI	N	16		CLASICA	0,1
80	63	h	OD	N	17	1	OCULTA	0,3
81	67	h	OD	S	16	0,5	CLASICA	0,4
82	72	v	OD	N	11	12	CLASICA	0,2
83	76	h	OI	S	13	0,5	CLASICA	0,4
84	82	h	OI	N	16	3	OCULTA	0,005
85	79	h	OI	N	15	4	RAP	0,2
86	76	h	OI	S	15	2	CLASICA	0,1
87	82	h	OI	N	20	8	CLASICA	0,016
88	84	v	OI	S	14	2	RAP	0,15
89	75	v	OI	S	18	1	CLASICA	0,2
90	74	h	OD	S	17	1,5	CLASICA	0,1
91	71	v	OI	S	22	1	CLASICA	0,2
92	74	h	OI	S	17	0,5	CLASICA	0,3
93	67	h	OI	N	20		OCULTA	0,1
94	68	v	OD	N	16	8	RAP	0,1

## RESULTADOS

**TABLA 5 FACTORES DE RIESGO DE LA POBLACIÓN**

CASO	EDAD	SEXO	DM	TABACO	HTA	DLP	IAM/ANGO	ACV	1 FR
1	86	h	N	N	S	N	N	N	V
2	70	v	S	N	S	S	N	N	V
3	70	v	S	N	S	S	N	N	V
4	75	h	N	N	N	N	N	N	F
5	74	v	S	N	N	N	N	N	V
6	76	v	N	N	N	N	N	N	F
7	76	v	N	N	N	N	N	N	F
8	55	h	N	N	N	N	N	N	F
9	91	h	N	N	S	N	N	N	V
10	81	v	N	N	S	N	N	S	V
11	74	v	N	N	S	S	N	S	V
12	75	h	N	N	S	S	N	N	V
13	56	h	S	N	S	N	N	N	V
14	80	h	N	N	N	N	N	N	F
15	75	v	N	N	N	N	N	N	F
16	73	v	S	N	N	S	N	N	V
17	90	h	N	N	N	S	N	N	V
18	59	h	N	N	S	N	N	N	V
19	74	h	N	N	S	N	N	N	V
20	73	h	S	N	S	N	N	N	V
21	73	h	S	N	S	N	N	N	V
22	75	v	S	N	N	N	S	N	V
23	70	h	N	N	N	N	N	N	F
24	81	h	N	N	S	N	N	S	V
25	83	h	N	N	S	N	N	S	V
26	77	v	N	N	N	S	N	N	V
27	67	v	N	N	S	S	N	N	V
28	81	v	N	N	S	S	N	N	V
29	80	h	N	N	S	N	N	N	V
30	79	h	N	N	S	N	N	N	V
31	73	h	N	N	N	N	N	N	F
32	78	h	N	N	N	N	N	N	F
33	82	v	N	N	S	N	N	N	V
34	72	h	N	N	N	S	N	N	V
35	67	v	N	S	S	S	S	N	V
36	72	v	N	N	S	N	N	N	V
37	77	v	N	N	N	N	N	N	F
38	78	h	N	N	N	N	N	N	F
39	78	h	N	N	N	N	N	N	F
40	74	v	N	N	S	N	N	N	V
41	82	h	N	N	S	N	N	N	V
42	82	h	N	N	S	N	N	N	V
43	55	h	N	S	N	N	N	N	F
44	72	h	N	N	S	S	N	S	V
45	75	v	N	N	S	S	N	N	V
46	71	h	N	N	S	N	N	N	V
47	86	h	N	N	N	S	N	N	V
48	88	h	S	N	N	N	N	N	V

## RESULTADOS

CASO	EDAD	SEXO	DM	TABACO	HTA	DLP	IAM/ANGO	ACV	1 FR
49	85	v	N	N	S	N	S	N	V
50	76	h	N	N	N	N	N	N	
51	81	v	N	N	N	N	N	S	V
52	71	h	S	N	S	S	N	N	V
53	73	v	N	N	N	S	N	N	V
54	77	h	N	N	N	S	N	N	V
55	73	h	N	N	N	N	N	N	F
56	73	v	N	N	S	S	S	N	V
57	91	v	N	N	S	N	N	N	V
58	82	v	N	N	S	N	N	N	V
59	66	h	N	N	S	S	N	N	V
60	83	h	N	N	N	N	N	N	F
61	75	v	S	N	S	N	S	N	V
62	74	v	N	N	N	N	N	N	F
63	81	v	N	N	N	N	N	N	F
64	77	v	S	N	N	S	N	N	V
65	75	v	N	N	S	N	N	N	V
66	73	h	N	N	S	N	N	N	V
67	71	h	N	N	S	N	N	N	V
68	90	v	S	N	S	N	N	N	V
69	73	h	S	N	S	S	N	S	V
70	73	h	S	S	N	S	N	N	V
71	76	v	S	N	S	N	S	N	V
72	57	v	N	N	N	N	N	N	F
73	76	v	N	N	N	N	S	S	V
74	71	v	S	N	N	S	S	N	V
75	78	h	N	N	N	S	N	N	V
76	78	h	N	N	N	S	N	N	V
77	77	v	N	N	S	N	N	N	V
78	85	v	N	S	N	N	N	N	F
79	63	v	N	N	S	N	S	S	V
80	63	h	N	N	N	N	N	N	F
81	67	h	N	N	N	S	N	N	V
82	72	v	N	N	S	S	S	N	V
83	76	h	N	N	N	N	N	N	F
84	82	h	N	N	N	N	N	N	F
85	79	h	N	N	N	S	N	N	V
86	76	h	N	N	N	N	N	N	F
87	82	h	S	N	S	N	S	N	V
88	84	v	N	N	S	N	N	N	V
89	75	v	S	N	S	N	N	S	V
90	74	h	N	N	N	S	N	N	V
91	71	v	S	N	S	S	N	N	V
92	74	h	N	N	N	S	N	N	V
93	67	h	N	N	N	N	N	N	F
94	68	v	N	N	N	N	N	N	F

## 6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MNV

### 6.2.1 TIPO MNV

El *tipo de MNV* se dividió en clásicas y ocultas. Dentro de las ocultas existen las membranas ocultas verdaderas y los subgrupos de membranas de tipo RAP y polipoideas.

En nuestra muestra nos encontramos con una mayoría de membranas de tipo oculto, 49 membranas (un 52,14 %), obteniendo un recuento de 25 ocultas (un 26,60 %), 20 membranas de tipo RAP, que representan un 21,28% y 4 polipoideas que representan un 4,26%. En segundo lugar encontramos 45 membranas de tipo clásico que suponen un 47,87% (ver Figura 5. Tipo de MNV.)

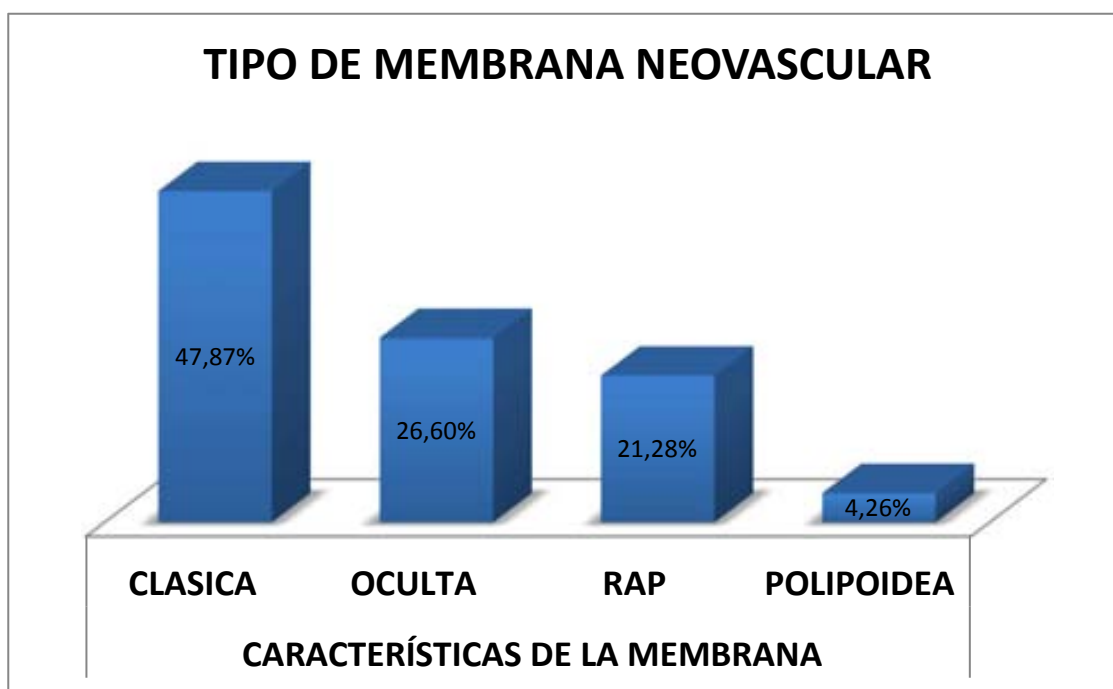


Figura 5. Tipo de Membrana Neovascular.

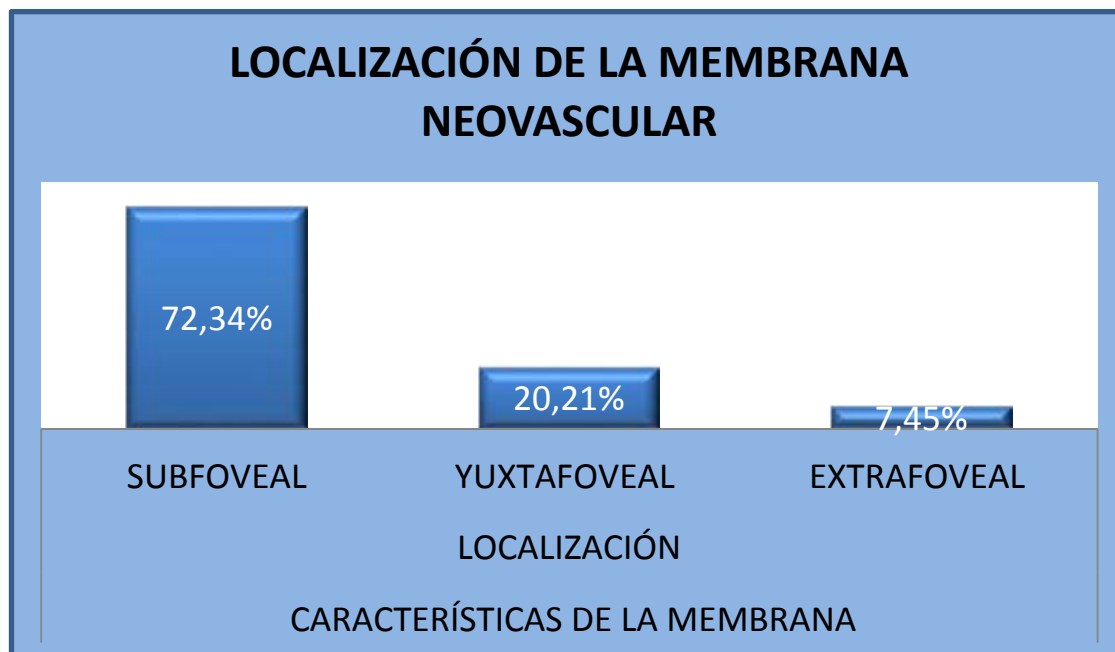
### 6.2.2 LOCALIZACIÓN MNV

La *localización de las membranas* la clasificamos en subfoveales, juxtafoveales y extrafoveales, según el criterio angiográfico (ver Figura 6. Localización MNV)

-72,34 % de MNV fueron subfoveales (68 membranas).

-20,21 % de MNV fueron yuxtafoveales (19 membranas).

- 7,45% fueron extrafoveales (7 membranas).



**Figura 6. Localización de la MNV.**

### 6.2.3 TAMAÑO MEDIO MNV

El *tamaño medio de la lesión* medido a nivel angiográfico fue de 3087,15 micras (d.e.=1672,13) y el de la *membrana* fue de 2498,57 micras (d.e.=1389,53).

(Figura 7. Tamaño medio de la lesión y la membrana).

La presencia de hemorragia en el área lesional y de EMQ también fue evaluada. Un 21,28% de los pacientes presentaban EMQ en el momento del diagnóstico y un 42,55% contaban con la presencia de hemorragias intralesionales.

*El DSNE* se encuentra presente en la mayoría de los pacientes, con un promedio de 176,70 micras rango de [0-738] y una DS (166,33). (Ver **tabla 6**: Características de la membrana).

## RESULTADOS

Por otra parte, un 23,4% de pacientes presentaban *DEP* en el momento del diagnóstico, con una altura media del DEP de 57,56 micras (d.e.=134).

Un 23,4% de pacientes presentan *DEP* en el momento del diagnóstico, con una altura media del DEP de 57,56 micras DS: (134).

## RESULTADOS

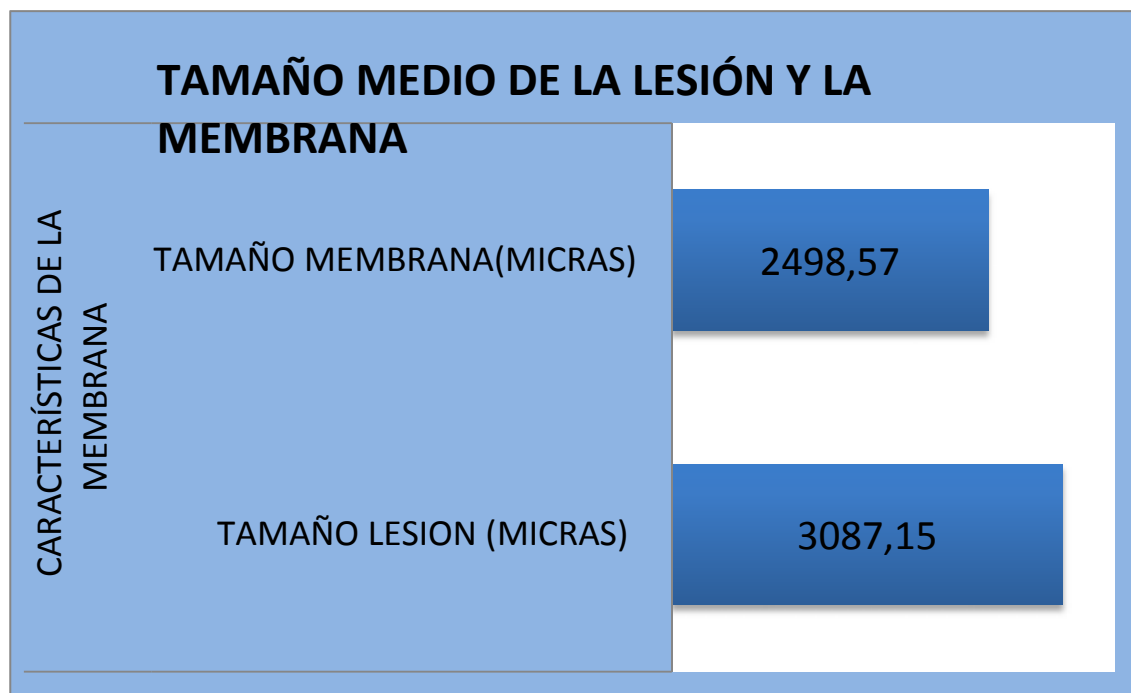
**TABLA 6 CARACTERÍSTICAS DE LA MEMBRANA**

CASO	EDAD	TIPO M.	LOCALIZA	TAMAÑO L.	TAMAÑO M.	DSNEA.MAX
1	86	Rap	Subfoveal	2890	1780	0
2	70	Clásica	Yuxtafoveal	2620	1820	0
3	70	Clásica	Subfoveal	4400	2300	0
4	75	Oculta	Subfoveal	4090	2070	399
5	74	Oculta	Subfoveal	5300	2580	319
6	76	Clásica	Subfoveal	4550	920	108
7	76	Clásica	Yuxtafoveal	1070	1070	125
8	55	Oculta	Subfoveal	1500	1000	-
9	91	Clásica	Yuxtafoveal	1890	1890	-
10	81	Oculta	Subfoveal	4040	4040	30
11	74	Rap	Subfoveal	7000	1840	299
12	75	Clasica	Yuxtafoveal	1840	1100	133
13	56	Clasica	Subfoveal	2960	1760	0
14	80	Clasica	Subfoveal	1960	2170	0
15	75	Rap	Subfoveal	4700	3070	0
16	73	Oculta	Extrafoveal	4880	5020	10
17	90	Clasica	Subfoveal	3630	3600	0
18	59	Clasica	Subfoveal	1300	1300	157
19	74	Rap	Subfoveal	3320	3320	80
20	73	Oculta	Subfoveal	4250	4250	207
21	73	Oculta	Subfoveal	2222	2222	0
22	75	Clasica	Subfoveal	3070	1010	182
23	70	Rap iii	Subfoveal	6120	3120	564
24	81	Rap eii	Yuxtafoveal	2280	1300	149
25	83	Rap eiii	Subfoveal	2160	2160	272
26	77	Rapii	Subfoveal	3750	1070	174
27	67	Oculta	Yuxtafoveal	2120	1240	166
28	81	Oculta	Subfoveal	6740	1750	0
29	80	Clasica	Subfoveal	5360	1420	500
30	79	Oculta	Yuxtafoveal	6220	2410	357
31	73	Rap	Subfoveal	6710	4350	384
32	78	Clasica	Yuxtafoveal	2480	1400	103
33	82	Oculta	Subfoveal	3970	3970	0
34	72	Rap	Subfoveal	510	226	110
35	67	Oculta	Subfoveal	4820	4820	0
36	72	Clásica	Subfoveal	5520	5520	116
37	77	Clasica	Subfoveal	2150	950	126
38	78	Polipoidea	Yuxtafoveal	3640	3160	157
39	78	Polipoidea	Yuxtafoveal	1888	1650	133
40	74	Clasica	Subfoveal	6260	4570	124
41	82	Rap	Subfoveal	2490	1020	158
42	82	Rap	Yuxtafoveal	2500	1800	150
43	55	Clasica	Subfoveal	3920	3920	382
44	72	Polipoidea	Yuxtafoveal	2100	2000	140
45	75	Clasica	Subfoveal	5970	3740	100
46	71	Oculta	Yuxtafoveal	1730	4640	0
47	86	Clasica	Subfoveal	5540	5540	341
48	88	Clasica	Subfoveal	1470	1470	0

## RESULTADOS

CASO	EDAD	TIPO M.	LOCALIZA	TAMAÑO L.	TAMAÑO M.	DSNEA.MAX
49	85	Oculta	Subfoveal	3300	3330	101
50	76	Rap eiii	Subfoveal	5060	4810	no hay
51	81	Clasica	Subfoveal	5100	5100	141
52	71	Clasica	Yuxtafoveal	3080	2770	133
53	73	Polipoidea	Subfoveal	5920	3070	323
54	77	Rap	Extrafoveal	2990	870	91
55	73	Oculta	Subfoveal	7320	6140	108
56	73	Clasica	Subfoveal	2880	2880	572
57	91	Clasica	Subfoveal	2500	2500	
58	82	Rap eiii	Subfoveal	5990	2450	604
59	66	Clasica	Yuxtafoveal	2450	1450	
60	83	Clasica	Extrafoveal	345	1450	0
61	75	Oculta	Extrafoveal	3360	2170	149
62	74	Oculta	Subfoveal	3330	2150	506
63	81	Clasica	Subfoveal	4060	3150	500
64	77	Clasica	Subfoveal	3510	2270	224
65	75	Clasica	Subfoveal	2260	600	240
66	73	Rapii	Subfoveal	3220	250	367
67	71	Oculta	Subfoveal	3220	2480	90
68	90	Rap eii	Subfoveal	3580	2030	0
69	73	Oculta	Subfoveal	3900	2300	232
70	73	Clasica	Subfoveal	2690	2690	0
71	76	Oculta	Subfoveal	4680	1160	
72	57	Clasica	Subfoveal	2290	1950	157
73	76	Clasica	Subfoveal	3740	3330	200
74	71	Oculta	Extrafoveal	1420	1420	199
75	78	Clasica	Subfoveal	5080	3060	738
76	78	Clasica	Subfoveal	1760	1760	141
77	77	Clasica	Subfoveal	2680	2440	283
78	85	Oculta	Subfoveal	2200	2060	654
79	63	Clasica	Subfoveal	2360	1080	240
80	63	Oculta	Subfoveal	4770	4380	116
81	67	Clasica	Yuxtafoveal	3380	1290	0
82	72	Clasica	Yuxtafoveal	2800	520	0
83	76	Clasica	Extrafoveal	3920	2130	125
84	82	Oculta	Extrafoveal	6070	3140	116
85	79	Rap	Subfoveal	5210		290
86	76	Clasica	Subfoveal	5460	5460	282
87	82	Clasica	Subfoveal	5500	5500	
88	84	Rap	Yuxtafoveal	238	238	
89	75	Clasica	Subfoveal	7290	3490	282
90	74	Clasica	Subfoveal	3290	1940	182
91	71	Clasica	Subfoveal	1220	1220	182
92	74	Clasica	Yuxtafoveal	1350	1350	282
93	67	Oculta	Subfoveal	4020	4020	141
94	68	Rap	Subfoveal	4500	2570	248



**Figura 7. Tamaño medio de la lesión y de la MNV**

### 6.3 TRATAMIENTO INTRAVÍTREO

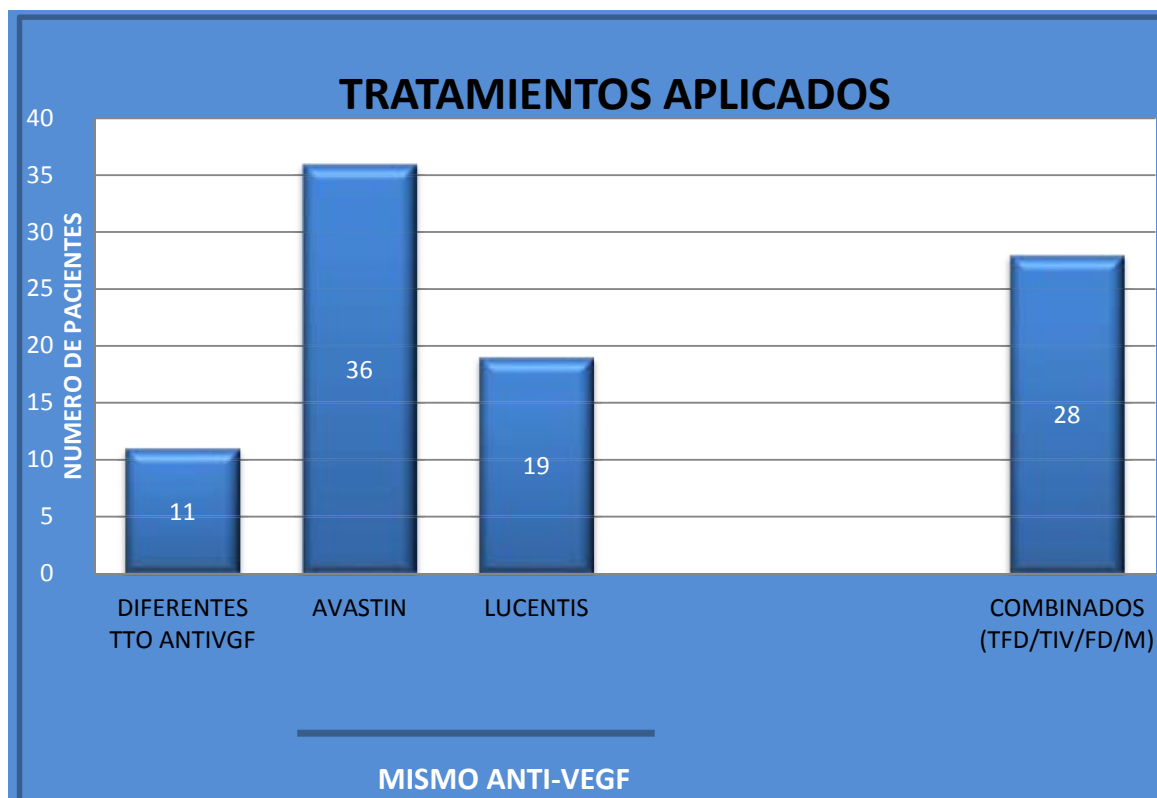
En nuestro estudio pudimos utilizar principalmente dos tipos de anti –VEGF: Bevacizumab, Ranibizumab. En un mismo brote se utilizó siempre el mismo fármaco, pero entre los diferentes brotes de un mismo paciente nos podemos encontrar con diferentes tratamiento anti –VEGF o bien una terapia combinada.

#### 6.3.1 TIPO DE TRATAMIENTO

De la muestra analizada, hubo 57 pacientes a los que se les administró un solo tipo de anti - VEGF durante todo el estudio, 11 pacientes recibieron diferentes fármacos dependiendo del brote (nunca mezclando fármacos en un mismo brote) y a 28 a los que se les administró un tratamiento combinado.

La figura 8 ilustra el número de pacientes según se les haya administrado el mismo anti – VEGF, diferentes anti-VEGF o bien tratamientos combinados.

(Ver Figura 8. Tratamiento administrado).



**Figura 8. Tratamiento administrado.**

### 6.3.2 NÚMERO DE BROTES:

Del total de 94 pacientes, 54 (un 57%) sólo presentan un solo brote durante todo el estudio, mientras que 40 (un 43%) recidivan durante el seguimiento.

### 6.3.3 TIPO DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO POR BROTE:

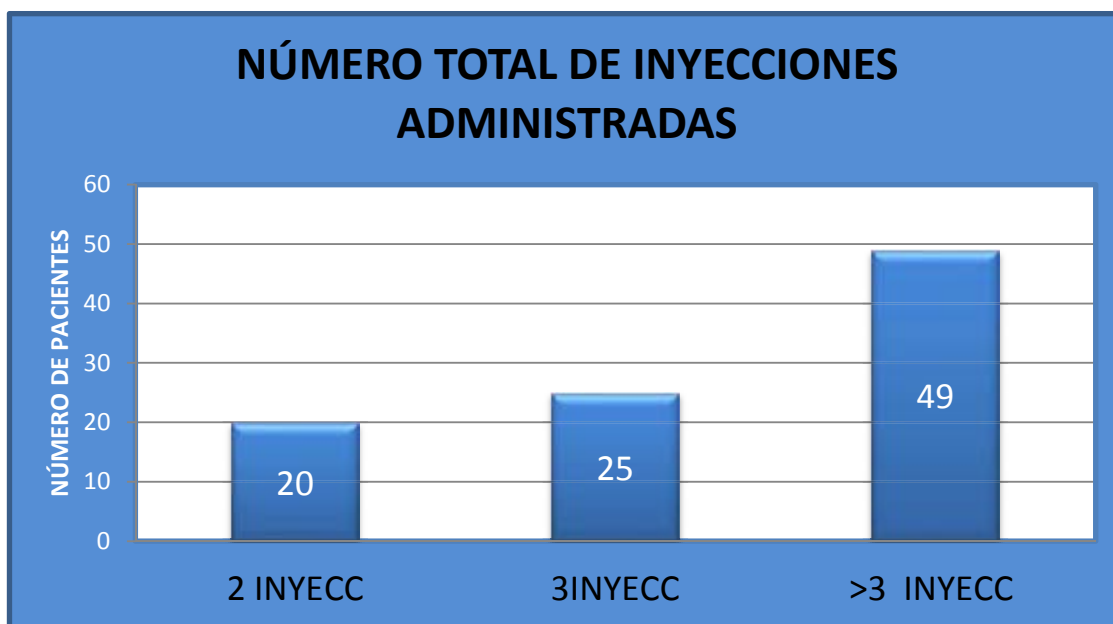
Analizando los resultados del tipo de anti -VEGF administrado se observó que en el primer brote se administraba Avastin en 61 pacientes (64,9 %), y Lucentis en 26 pacientes (un 27,66%).

De los 40 pacientes que presentaron un segundo brote se administró AVASTIN en 18 (45%), Lucentis en 21 (52,5%). En presencia de un tercer brote hay 3 pacientes a los que se les administró Avastin (18,75%) y a 13 Lucentis (81,25%). Únicamente dos pacientes presentaron un cuarto brote, a quienes se les administró Lucentis a ambos.

Hubo 20 pacientes que recibieron tratamiento combinado, ANTI-VEGF + TFD/ó +/- TIV/ ó +/- LF. En 13 pacientes se asoció algún tratamiento ya en el primer brote, junto con la primera dosis de fármaco intravítreo, y a 15 pacientes se les asoció alguno de estos tratamientos en algún momento del estudio.

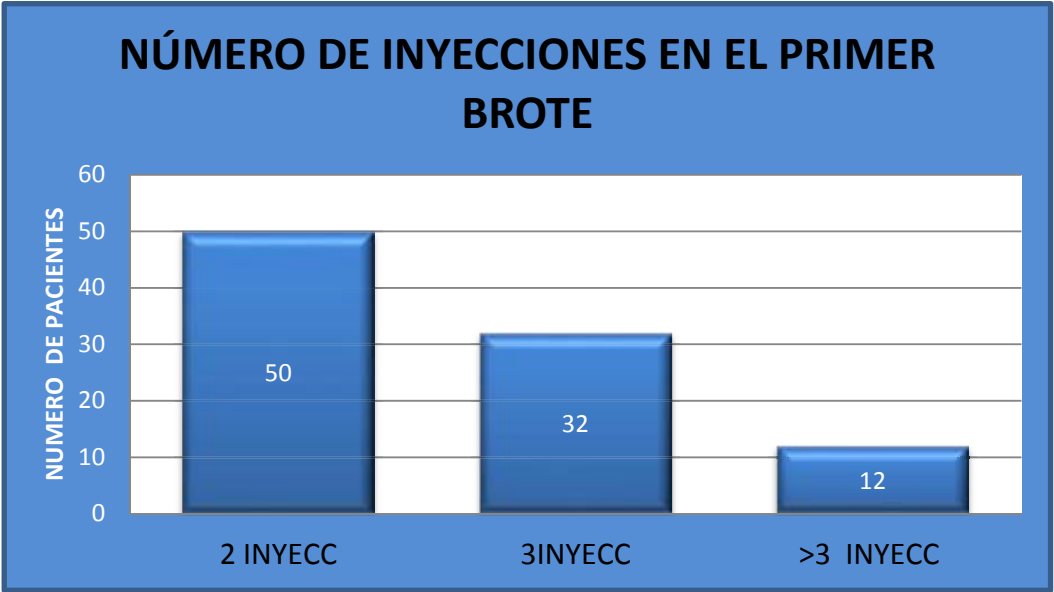
#### 6.3.4 NÚMERO DE INYECCIONES ADMINISTRADAS:

El *número medio de inyecciones* totales administradas fue de 4,2 ([rango 2-12], d.e.= 2,18). Un total de 49 pacientes (52,12 %), recibieron en total durante todo su tratamiento más de tres inyecciones, 25 (26%) recibieron 3 inyecciones y 20 pacientes (21%), 2 inyecciones (ver Figura 9. Número total de inyecciones).



**Figura 9. Número total de inyecciones. INYECC: inyecciones.**

Durante el primer ciclo, un total de 50 pacientes (53%) recibieron tratamiento con *dos inyecciones* en el primer ciclo, mientras que 32 (34%) recibieron *tres inyecciones* y sólo 12 pacientes (12%) *más de tres inyecciones* (ver Figura 10. Número total de inyecciones en el primer brote).



**FIGURA 10. NÚMERO TOTAL DE INYECCIONES**

## RESULTADOS

**TABLA 7 TRATAMIENTO INTRAVÍTREO**

CASO	EDAD	TIPO M.	Nº INY	>3 INY	TIPO INYECCIÓN
1	86	Rap	5	1	2A+3M
2	70	Clasica	6	1	2L/2L+TIV/2L
3	70	Clasica	4	1	4L
4	75	Oculto	7	1	2A+5M
5	74	Oculto	11	1	2A/3A+TIV/2A+TFD+FD+TIV/L+TFD+TIV/2L
6	76	Clasica	3		1A+2M
7	76	Clasica	7	1	2A/2A/3L
8	55	Oculto	2		2A
9	91	Clasica	4	1	2A/2L
10	81	Oculto	2		2A
11	74	Rap	3		3L
12	75	Clasica	6	1	2A+3M/1A
13	56	Clasica	3		3L
14	80	Clasica	4	1	2A/2A+TIV
15	75	Rap	3		3A
16	73	Oculto	4	1	4A
17	90	Clasica	4	1	2L/2L
18	59	Clasica	3		3L
19	74	Rap	3		3A
20	73	Oculto	10	1	3A/3A/4A+TIV
21	73	Oculto	2		2A
22	75	Clasica	5	1	3A/2A
23	70	Rap iii	3		3A
24	81	Rap eii	4	1	2A/2L
25	83	Rap eiii	3		3L
26	77	Rap ii	2		2L
27	67	Oculto	2		2L
28	81	Oculto	4	1	2L/2L
29	80	Clasica	2		2L
30	79	Oculto	3		3A
31	73	Rap	3		3A
32	78	Clasica	4	1	2 L/2L+TIV
33	82	Oculto			3A
34	72	Rap	3		3A
35	67	Oculto	9	1	2L/3L/2L2L/
36	72	Clásica	6	1	3A+3M+TFD
37	77	Clasica	2		1A+1M
38	78	Polipoidea	4	1	4L
39	78	Polipoidea	2		2L
40	74	Clasica	4	1	2A/2A
41	82	Rap	1		3A
42	82	Rap	5	1	3A/2L
43	55	Clasica	4	1	2A
44	72	Polipoidea	7	1	2A/3L/2L
45	75	Clasica	2		2A
46	71	Oculto	3		3A
47	86	Clasica	3		3A
48	88	Clasica	6	1	1A+5M

## RESULTADOS

CASO	EDAD	TIPO M.	Nº INY	>3 INY	TIPO INYECCIÓN
49	85	Oculto	4	1	4A
50	76	Rap eiii	4	1	2L/2L
51	81	Clasica	6	1	2L/2L+TIV/2L+TFD
52	71	Clasica	4	1	2A/2A
53	73	Polipoidea	7	1	2A+5L
54	77	Rap	2		2A
55	73	Oculto	12	1	3A/3A+TIV/2A+2M+2L
56	73	Clasica	10	1	4A/3A+TIV/3L+TIV
57	91	Clasica	2		2L
58	82	Rap eiii	10	1	1A+3M/1L
59	66	Clasica	4	1	2L/2L
60	83	Clasica	6	1	2L/2L+TIV/2L+TFD
61	75	Oculto	3		3A
62	74	Oculto	8	1	3A/3A/2L
63	81	Clasica	3		3A
64	77	Clasica	4	1	2A/2L
65	75	Clasica	2		2A
66	73	Rapii	8	1	2A+TFD+TIV/1A+TFD+D+TIV+3M/2L+T
67	71	Oculto	1		2A
68	90	Rap eii	6	1	2A/2L+T/2L
69	73	Oculto	6	1	2A/2 L/2L
70	73	Clasica	4	1	2A+TFD/2L+TFD
71	76	Oculto	3		3A
72	57	Clasica	2		2A
73	76	Clasica	3		3A
74	71	Oculto	5	1	3A+T/2A+TFD+TIV
75	78	Clasica	4	1	2A+2M
76	78	Clasica	2		2A
77	77	Clasica	5	1	2A/3L
78	85	Oculto	3		3L
79	63	Clasica	4	1	3A+1L
80	63	Oculto	3		3A
81	67	Clasica	6	1	2L/4L+TFD
82	72	Clasica	5	1	2A/3A
83	76	Clasica	6	1	2A+TFD/2A+TFD /2L
84	82	Oculto	2		2A
85	79	Rap	5	1	3A+2A
86	76	Clasica	3		3A
87	82	Clasica	2		2L
88	84	Rap	2		2A
89	75	Clasica	7	1	4A+T/3A
90	74	Clasica	4	1	2A/2A+TIV
91	71	Clasica	2		2L
92	74	Clasica	6	1	2L/2L+TIV+TFD/2L+TIV
93	67	Oculto	3		3A
94	68	Rap	3		3L+TIV

### 6.3.5 ANALISIS DEL TIPO DE TRATAMIENTO COMO FACTOR PRONÓSTICO

#### 6.3.5.1 AVASTIN VS LUCENTIS

Se estudiaron los pacientes que recibieron durante todo el estudio un solo tipo de ANTI-VEGF para evaluar si hay diferencias significativas entre los diferentes tratamientos en cuanto al NÚMERO DE INYECCIONES, AVF Y OCT FINAL. En este sentido, se estudiaron sólo los pacientes que recibieron Avastin y Lucentis.

Se crearon dos grupos para hacer el análisis, el grupo A y el grupo B.

Grupo A: se excluyen los pacientes a los que a pesar de ser tratados con el mismo tratamiento intravítreo durante todo el estudio se les administró algún tipo de tratamiento combinado.

<b>AVASTIN: 36 PACIENTES</b>
<b>LUCENTIS: 19 PACIENTES</b>

B: se incluye a los pacientes a los que se ha hecho terapia combinada: Avastin o Lucentis +TFD/TIV/FD.

<b>AVASTIN: 39 PACIENTES</b>
<b>LUCENTIS: 26 PACIENTES</b>

En ambos grupos se estudió el número medio de inyecciones administradas, la agudeza visual final, la AV final, OCT final.

#### ☐ NÚMERO MEDIO DE INYECCIONES:

Grupo A.

En el primer grupo el número medio de inyecciones en el grupo de Avastin es de 2,86 inyecciones (d.e. =0,205) y en el grupo de Lucentis es de 3,36 inyecciones (d.e. = 0,487). Se analizó si existían diferencias entre el número total de inyecciones intravítreas administradas entre ambos grupos. El número total de inyecciones oscila de 2 hasta 12 inyecciones.

Para ello, se realizó una comparación de medias con el test U-Mann Whitney para buscar diferencias en el número medio de inyecciones entre ambos grupos y no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,62$ ).

B: El número medio de inyecciones en el grupo de AVASTIN fue de 3,17 y en el grupo de LUCENTIS, de 3,80 inyecciones. Se evaluó si había diferencias entre el número total de inyecciones intravítreas administradas entre ambos grupos durante todo el seguimiento (el número de inyecciones oscila desde 2 hasta 12 inyecciones). Para ello, se realizó una comparación de medias con el test U-Mann Whitney y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,704$ ).

### ❑ AV FINAL

Grupo A. En el grupo Avastin la AV F media fue de 0,2603 (d.e. = 0,057), mientras que en el de Lucentis fue de 0,264, (d.e. = 0,064).

Se llevó a cabo el test de U-Mann Whitney para la comparación de medias y no se encuentran diferencias significativas entre la AVF entre los dos grupos ( $p=0,5$ ).

Grupo B: La AVF media en el grupo de Avastin fue de 0,22 (d.e. = 0,271) y el de Lucentis 0,20 (d.e. = 0,247). Se estudia si la AVF es diferente entre los dos grupos. Para ello se realizó una comparación de medias con el test U-Mann Whitney y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,459$ ).

Y por último, se comparó la presencia de DSNE final entre ambos grupos:

### ❑ OCT FINAL

Grupo A: en el grupo de Avastin, la OCT final media fue de 16,22 micras (d.e. = 8,95), y en el



grupo de Lucentis fue de 7,89 micras, (d.e. = 7,70). Dicha diferencia no alcanzó significación estadística tras la aplicación del test U de Mann-Whitney ( $p=0,396$ ).

Grupo B: se trató de averiguar si existían diferencias estadísticamente significativas en la OCT final entre los dos grupos, por lo que se llevó a cabo una comparación de medias mediante el test U de Mann Whitney. De este modo, sabríamos si existen diferencias en el grosor del DSNE medido con OCT entre ambos grupos. Los resultados mostraron una ausencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,431$ ), siendo en grupo de Avastin la OCT final media de 27,63 micras, (d.e. =4,27) y en el grupo de Lucentis de 10,72 micras (d.e. = 6,61).

### **6.3.5.2 NÚMERO MEDIO TOTAL DE INYECCIONES**

Dado que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, buscamos cuantos pacientes necesitaron la tercera inyección intravítrea (de uno u otro fármaco) y a cuantos les fue suficiente con dos inyecciones para conseguir la atrofia de la MNV en cualquiera de sus brotes. Para ello, se conformaron dos grupos:

- Grupo 1: 2 INYECCIONES
- Grupo 2:  $\geq 3$  INYECCIONES

Se estudiaron cada uno de los brotes (brote 1, 2 y 3) para ver si había diferencias entre los grupos. Los resultados revelaron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en ninguno de los brotes. Los pacientes se distribuyen por igual en ambos grupos en todos los brotes, se encuentra en cada brote un número similar de pacientes que necesitaron las 2 ó 3 inyecciones para conseguir la atrofia de la MNV y la reabsorción del fluido subretiniano.

También se estudió si había relación entre el número de inyecciones administradas en un brote y en el siguiente, para ver si haber puesto 3 en un primer brote implicaba tener que poner también 3 inyecciones en el siguiente. Para ello, se creó una tabla de contingencia 2-2 que nos muestra que no hay relación entre el número de inyecciones que ponemos en un brote con las

del siguiente.

Además buscamos si los *factores de riesgo estudiados* tienen alguna relación con el número de inyecciones necesarias para conseguir la atrofia de la MNV y la reabsorción del fluido.

Para ello se estudió el primer brote y creamos 2 grupos:

- Grupo 1: 2 INYECCIONES (n=50)
- Grupo 2:  $\geq 3$  INYECCIONES (N= 44)

A continuación se detallan los diferentes factores de riesgo analizados, generales, locales y maculares:

## **F. DE RIESGO GENERALES**

1-EDAD

2-SEXO

3-FACTORES DE RIESGO C.VASCULAR: FRAHMINGHAM

4-FACTORES DE RIESGO POR SEPARADO:

Diabetes Mellitus (DM) , Dislipemia (DLP), Colesterol Total (COL.T), Colesterol LDL (LDL), Colesterol HDL (HDL), Triglicéridos (TG), Hipertensión arterial (HTA), Hipertensión arterial sistólica (HTA. SIST), Hipertensión arterial diastólica (HTA.DIAST), Enfermedad cardiovascular, Tabaco.

## **F. DE RIESGO LOCALES**

1-HIPERTENSIÓN OCULAR (HTO)

2-FAQUIA

3-AV.INICIAL

## **F. DE RIESGO MACULARES**

1-TIPO DE MEMBRANA

2-LOCALIZACIÓN DE LA MEMBRANA

3-TAMAÑO DE LA MEMBRANA

4-NÚMERO DE BROTES

5-DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL INICIAL (DSNE I)

6- DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL FINAL (DSNE F)

7-EMQ

8-OJO ADELFO

Los diferentes factores ya descritos con anterioridad se clasificaron a su vez en factores cuantitativos y cualitativos para poder analizarlos.

## ☐ **FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS**

### **F. DE RIESGO GENERALES**

1-EDAD

2-FRAHMINGHAM

3-COL T

4-LDL

5-HDL

6-TG

7-HTA SISTÓLICA

8- HTA DIASTÓLICA

### **F. DE RIESGO LOCALES**

1-HTO

2-AVI

### **C. MACULARES**

1-TAMAÑO MEMBRANA

2- NUM.BROTOS

3-DSNEI

4-DSNEF

### **❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS**

#### **GENERALES**

1-SEXO. (*Grupo 1: varones, Grupo 2: mujeres*)

2-DM (*Grupo 1: no DM, Grupo 2: si DM*)

3-DLP (*Grupo 1: no DLP, Grupo 2: si DLP*)

4-HTA (*Grupo 1: no HTA, Grupo 2: si HTA*)

5-TABACO (*Grupo 1: no fumador, Grupo 2: si fumador*)

6-ACV (*Grupo 1: no antecedente ECV, Grupo 2: si antecedente de ECV*)

#### **LOCALES**

1-HTO (*Grupo 1: no HTO, Grupo 2: si HTO*)

2-FAQUIA (*Grupo 1: no faquia, Grupo 2 : si faquia*))

#### **MACULARES**

1-TIPO MEMBRANA (*Grupo 1: clásica, Grupo 2: oculta, Grupo 3: RAP, Grupo 4: polipoidea*)

2-LOC.MEMBRANA (*Grupo 1: subfoveal, Grupo 2: yuxtafoveal, Grupo3: extrafoveal*)

3-EMQ (*Grupo 1: no EMQ, Grupo 2: si EMQ*)

4-OJO ADELFO (*Grupo 1: no DMAE húmeda, agrupa los pacientes con f.ojo normal,*

*aquellos con DMAE seca y aquellos con drusas o alt.EPR incipiente; Grupo 2: DMAE húmeda)*

5-DSNEF (Grupo 1: varones, Grupo 2: mujeres)

## ❑ -ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

### GENERALES

Tras analizar todos los factores de riesgo generales no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos.

1-EDAD ( $p=0,620$ )

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,20$ )

3-COL T ( $p=0,84$ )

4-LDL ( $p=0,32$ )

5-HDL ( $p=0,87$ )

6-TG ( $p=0,34$ )

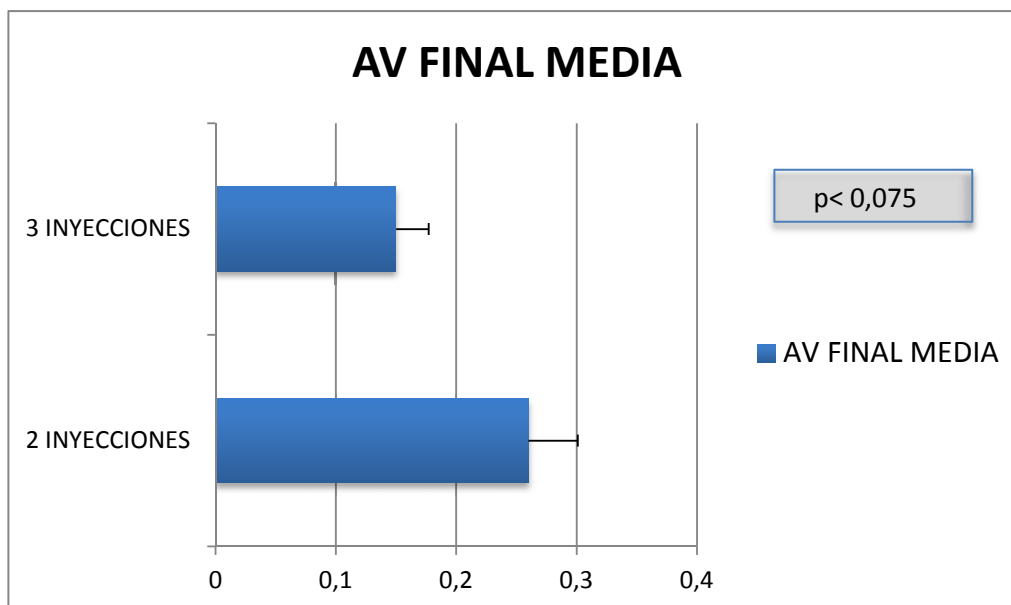
7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,84$ )

8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,24$ )

### LOCALES

Analizando los factores locales se observan diferencias con tendencia a la significación en cuanto a al AVF.

3-AVF. Existe una tendencia a que los pacientes que reciben 3 inyecciones presenten peores AVF que los que reciben 2 inyecciones. La AVF media en el grupo de 2 INYECCIONES es de 0,26 (d.e. =0,041) y en el grupo de 3 INYECCIONES es de 0,15, (d.e. =0,027;  $p=0,075$ ). (Ver Figura 11).



**Figura 11. Análisis de la variable Agudeza visual final media (AVF MEDIA) entre ambos grupos conformados según la presencia de 2 o 3 inyecciones en el primer brote.**

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables,

1-HTO (p=0,13)

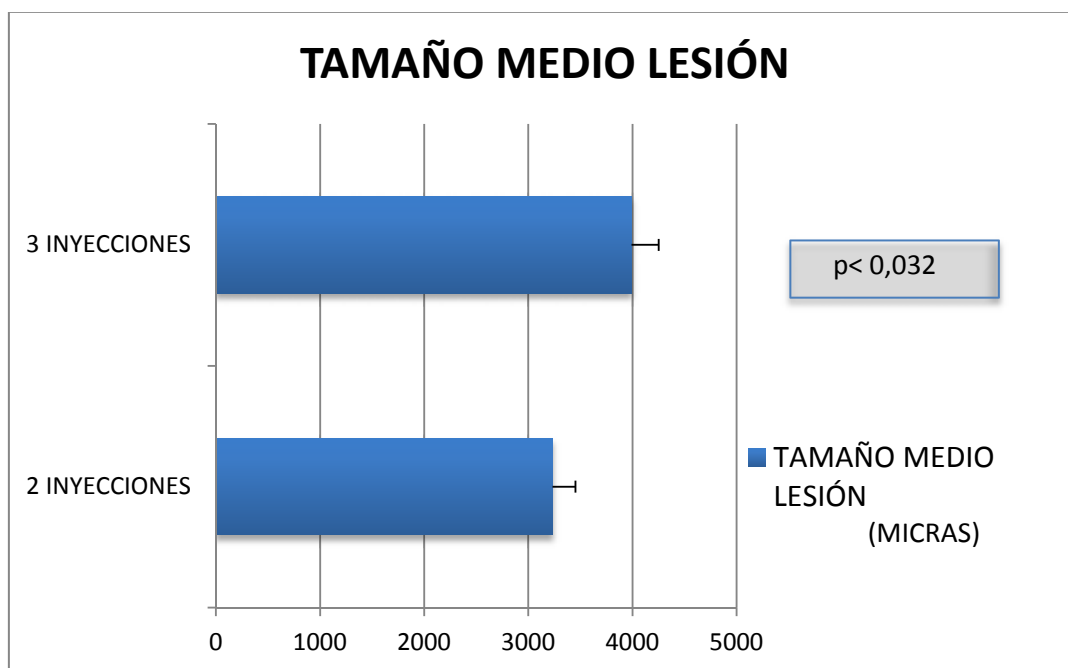
2-AVI (p=0,097). No tienen peor AVI los que reciben 3 inyecciones que los que reciben 2.

## MACULARES

De los factores maculares sólo aparecen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos, en cuanto al tamaño de la lesión y el DSNE I.

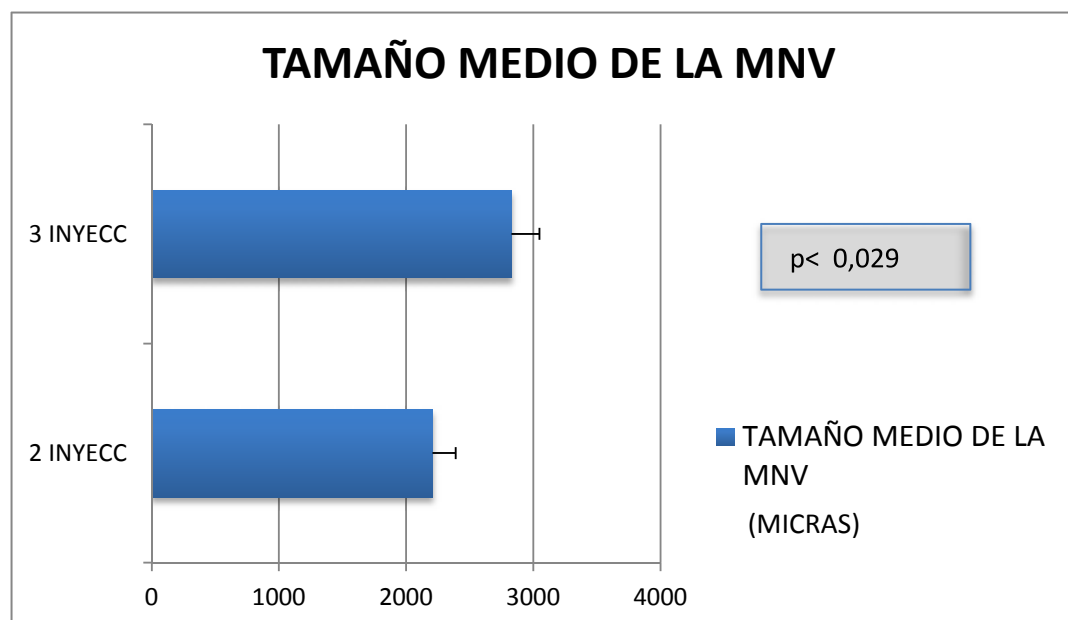
### 1. -TAMAÑO DE LA LESIÓN

El tamaño de la lesión medido al inicio del estudio fue mayor en el grupo de pacientes que recibió 3 inyecciones, con una media 3989,77micras (d.e. = 219,025), en comparación con el grupo de pacientes que recibió sólo dos inyecciones (media = 3232,86 micras, d.e. = 261,38); p<0,032). (Ver Figura 12).



**Figura 12.** Análisis de la variable tamaño medio de la lesión entre ambos grupos conformados según la presencia de 2 o 3 inyecciones en el primer brote.

## 2-TAMAÑO DE LA MEMBRANA



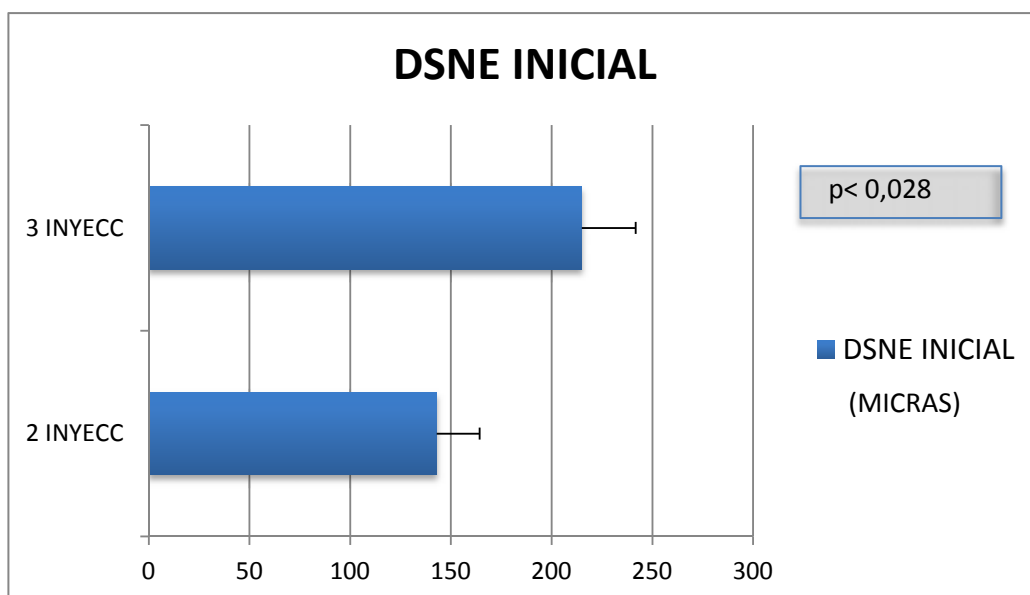
**Figura 13.** Análisis de la variable tamaño medio de la membrana neovascular (MNV) entre ambos grupos conformados según la presencia de 2 o 3 inyecciones en el primer brote.

## RESULTADOS

El tamaño de la membrana fue mayor en el grupo que recibió 3 inyecciones con una ( $p < 0,029$ ), en comparación con el grupo que recibió 2 inyecciones. El tamaño medio de la MNV fue de 2208 micras (d.e. = 180,97) en el grupo de 2 inyecciones, y de 2828,7 (d.e. = 218,79) en el grupo de 3 inyecciones. (Ver Figura 13).

### 4-DSNEI

El grupo de pacientes que recibió 3 inyecciones presentó unos niveles de DSNE inicial más elevados que el grupo de 2 inyecciones (3 inyecciones, media = 142,98 micras; d.e. = 21,22; 2 inyecciones: media = 215 micras; d.e. = 26,69), tal y como reveló el contraste realizado mediante U de Mann-Whitney ( $p < 0,028$ ). (Ver Figura 14).



**Figura 14. Análisis de la variable desprendimiento neurosensorial inicial (DSNEI) entre ambos grupos conformados según la presencia de 2 o 3 inyecciones en el primer brote.**

Las siguientes variables no difirieron significativamente entre los dos grupos:

5-DSNEF ( $p = 0,98$ )

6-NUM.DE INYECCIONES ( $p = 0,40$ )

### ☐ ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la



comparación de medias al analizar los factores de riesgo cualitativos.

### **GENERALES**

1-SEXO  $\chi^2$  (p=0,43)

2-DM  $\chi^2$  (p=0,73)

3-DLP  $\chi^2$  (p=0, 3)

4-HTA  $\chi^2$  (p= 0, 86)

5-ECV  $\chi^2$  (p=0,924)

6-TABACO (p= 0,37)

### **LOCALES**

1-FAQUIA  $\chi^2$  (p= 1)

C. MACULARES

1-TIPO MEMBRANA  $\chi^2$  (p= 0,15).

2-LOC.MEMBRANA. $\chi^2$  (p= 0,11)

3-EMQ  $\chi^2$  (p=0,18)

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  (p= 0,59)

5-DSNE F  $\chi^2$  (p= 0,58)

#### **6.3.5.3 NÚMERO DE RECIDIVAS**

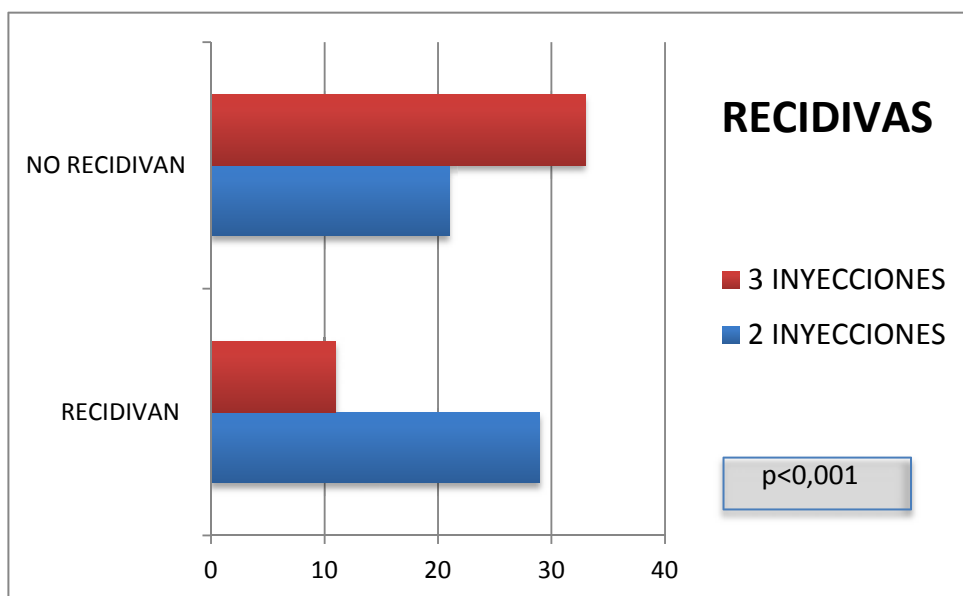
Asimismo, se analizó si el **número de recidivas** fue mayor en el grupo de 2 o en el de 3 inyecciones, mediante una comparación de medias.

Para ello se separaron los grupos en cuanto a su número de brotes: (Ver Figura 15).

-brote 1: N= 94 pacientes

Recidivaron: n= 40 (29 para el grupo de 2 inyecciones, 11 para el grupo de 3 inyecciones)

No recidivaron: n= 54 (21 para el grupo de 2 inyecciones, 33 para el grupo de 3 inyecciones)



**Figura 15. Análisis de la variable RECIDIVAS entre ambos grupos conformados según la presencia de 2 o 3 inyecciones en el primer brote.**

Se observan diferencias significativas entre ambos grupos, aquellos pacientes que reciben 2 inyecciones recidivan más que los que reciben 3.  $\chi^2$  (p<0,001).

### 6.3.6 EVALUANDO EL TRATAMIENTO POR BROTES

En lugar de analizar a un paciente como la suma de diferentes brotes, se analizaron individualmente los brotes de cada uno de los pacientes para posteriormente agruparlos dependiendo de si se habían realizado con uno u otro tratamiento. El objetivo es poder comparar los tratamientos con AVASTIN y LUCENTIS.

**-BROTES TRATADOS CON LUCENTIS ( n= 46 brotes)**

**-BROTES TRATADOS CON AVASTIN (n= 61 brotes)**

Por ello, se realizó una comparación de medias entre ambos grupos de tratamiento según los brotes, para tratar de dilucidar la presencia o ausencia de diferencias en cuanto a las variables:

-AVI- AVF

-OCT I - OCT F

-Número total de inyecciones.

No se obtienen diferencias significativas en cuanto a la AVF ( $p=0,527$ ) y el DSNE F ( $p=0,511$ ) entre ambos grupos, pero se obtienen diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,051$ ), en cuanto al número de inyecciones. Los brotes tratados con Avastin presentan un mayor número total de inyecciones.

**TABLA 8 Valores medios de agudeza visual, oct y tiempo de recidiva**

	<b>BROTOS LUCENTIS</b>	<b>CON AVASTIN</b>
<b>AVI MEDIA</b>	<b>0,22</b>	<b>0,25</b>
<b>AVF MEDIA</b>	<b>0,26</b>	<b>0,27</b>
<b>DSNE I MEDIA</b>	<b>107,3 micras</b>	<b>175,4 micras</b>
<b>DSNE F MEDIA</b>	<b>12,9 micras</b>	<b>22,3 micras</b>
<b>T .MEDIO RECIDIVA</b>	<b>6,6 meses</b>	<b>7,14 meses</b>

### 6.3.7 EVALUANDO EL TRATAMIENTO COMBINADO

En el presente estudio contamos con 28 pacientes que recibieron un tratamiento combinado con la inyección intravítrea (+/-, TIV+/- TFD +/- FD +/- Macugen). Por este motivo, tratamos de averiguar si había diferencias estadísticamente significativas entre este grupo y el grupo de pacientes que sólo recibió tratamiento intravítreo aislado (Avastin o Lucentis), en cuanto a todos los factores de riesgo generales, locales y maculares.

A tal efecto, se realizó una comparación de medias entre:

-Grupo 1: tratamiento combinado (n=28)

-Grupo 2: no tratamiento combinado (n=66)

## **❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS**

### **GENERALES**

En cuanto al análisis de todos los factores de riesgo generales, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos.

1-EDAD U ( $p=0,88$ )

2-FRAHMINGHAM U ( $p=0,246$ )

3-COL T U ( $p=0,834$ )

4-LDL U ( $p=0,383$ )

5-HDL U ( $p=0,086$ )

6-TG U ( $p=0,181$ )

7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,581$ )

8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,140$ )

### **LOCALES**

De las variables maculares medidas, no se apreciaron diferencias con tendencia a la significación entre las medias de los diferentes grupos en relación a ninguna de las variables.

1-HTO ( $p=0,317$ )

2-AVI ( $p=0,412$ )

3-AVF ( $p=0,387$ )

### **MACULARES**

De los factores maculares sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas

entre ambos grupos, en cuanto al número de brotes y al número de inyecciones...

### 3- NUM.BROTOS y 6-NUM.DE INYECCIONES

Se observó que el grupo que recibió tratamiento combinado presentaba un mayor número total de brotes como de inyecciones, en comparación al grupo sin tratamiento combinado ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,000$ , respectivamente).

Estos resultados son esperables por el sesgo que se realizó al indicar el tratamiento a los que recidivaban.

Para el grupo con tratamiento combinado la media fue de 6 inyecciones (d.e. = 2.37) versus las 3,46 inyecciones de media en el grupo sin tratamiento combinado (d.e. = 1.56).

No se halló significación estadística entre ambos grupos en cuanto a las siguientes variables:

1-TAMAÑO LESIÓN ( $p=0,786$ )

2-TAMAÑO DE LA MEMBRANA ( $p=0,399$ )

4-DSNEI ( $p=0,89$ )

5-DSNEF ( $p=0,314$ )

### ☐ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los siguientes factores de riesgo cualitativos:

#### **GENERALES**

1-SEXO  $\chi^2$  ( $p=0,87$ )

2-DM  $\chi^2$  ( $p=0,149$ )

3-DLP  $\chi^2$  ( $p=0,927$ )

4-HTA  $\chi^2$  ( $p=0,281$ )

5-ECV  $\chi^2$  (p=0,411)

6-TABACO  $\chi^2$  (p= 0,866)

### LOCALES

1-FAQUIA  $\chi^2$  (p= 0,494)

### MACULARES

1-TIPO MEMBRANA  $\chi^2$  (p= 0,214)

2-LOC.MEMBRANA  $\chi^2$  (p=0,685)

3-EMQ  $\chi^2$  (p=0,887)

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  (p=0,106)

5-DSNE F  $\chi^2$  (p= 0,292)

### 6.3.8 TRATAMIENTOS PREVIOS

Un total de 17 pacientes (un 19,15% de la muestra) recibieron *tratamientos previos* a la inyección intravítrea. Estos pacientes, con anterioridad a la inyección intravítrea recibieron entre una y tres sesiones de alguno de los tratamientos que se citan a continuación. (Ver **tabla 9**. Tratamientos previos).

Un 35,29% recibieron una o más sesiones de TFD, un 52% alguna sesión de TIV, un 47,05% recibió TFD+TIV, un 12,5% recibió TTT y resto recibieron tratamientos como LÁSER, o tratamientos combinados TFD+FD o triple terapia TFD+FD+LÁSER FOCAL. Sólo 9 pacientes recibieron una segunda sesión de tratamiento y únicamente 1 recibió una tercera sesión. Todos aquellos pacientes que habían recibido algún tipo de inyección intravítrea de anti-VEGF previa al inicio del estudio no fueron incluidos en él.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformaron dos grupos de pacientes:

-Grupo 1: Sin tratamiento previo al inicio del estudio (n= 77)

-Grupo 2: Con tratamiento/s previo/s antes de iniciar el estudio (n=17).

**TABLA 9 TRATAMIENTO PREVIO**

CASO	EDAD	TTO 1	TTO2	TTO3
10	81	TFD + TRIGON	TFD	
15	75	TFD+FD 2 SES	TRIGON	
31	73	TFD	TRIGON	
34	72	TFD + TRIGON	TFD + TRIGON	
43	55	TFD		
44	72	TFD	FD	
45	75	TFD	TFD	
47	86	TTT		
50	76	TTT		TFD+TIV+FD
53	73	TFD		
58	82	TIV		
62	74	TFD	TFD+TIV	
65	75	TFD1// TIV	FD+TIV	
68	90	L. FOCAL		
81	67	TFD		
85	79	TFD+FD+TRIGON		
94	68	TFD		

Se exploró la presencia o ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos, en cuanto a todos los factores de riesgo generales, locales y maculares. Para ello se realizaron comparaciones de medias con los estadísticos correspondientes.

## ❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

### GENERALES

Tras el análisis de todos los factores de riesgo generales, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a ninguno de los factores:

1-EDAD (p= 0,694)

## RESULTADOS

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,597$ )

3-COL T ( $p=0,253$ )

4-LDL ( $p=0,147$ )

5-HDL ( $p=0,286$ )

6-TG ( $p=0,206$ )

7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,859$ )

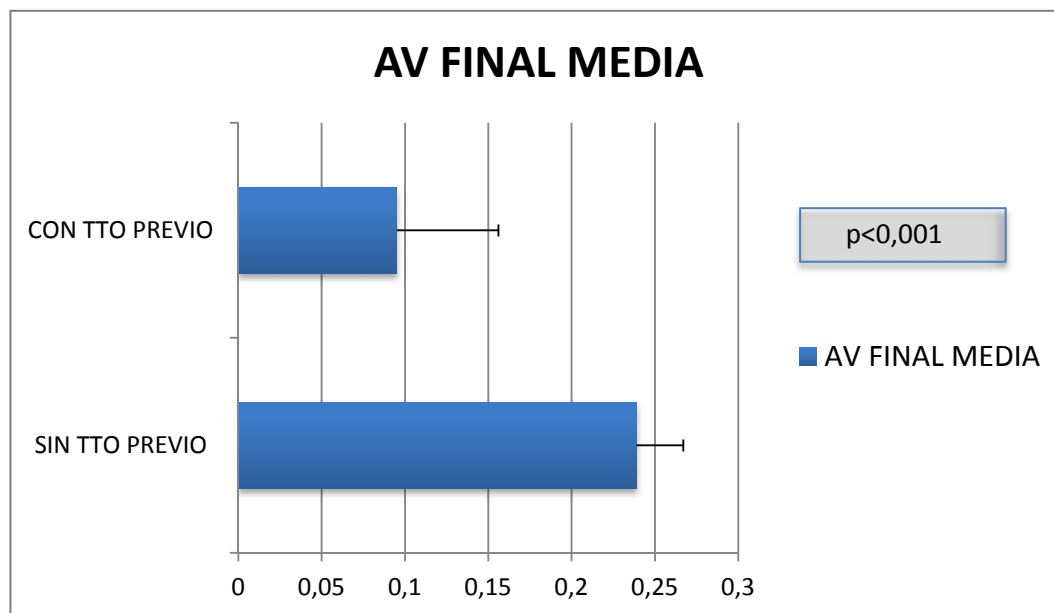
8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,446$ )

### LOCALES

De los factores maculares se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la AVF.

#### 3-AVF

Se observó que el grupo que había recibido tratamientos previos antes de iniciar el estudio presentaba valores de agudeza visual finales significativamente inferiores, en comparación con el grupo que no había recibido ningún tratamiento previo ( $p<0,001$ ). (Ver Figura 16)



**Figura 16. Análisis de la agudeza visual final (AV FINAL MEDIA) entre ambos grupos conformados**



según la presencia o ausencia de tratamiento previo (TTO PREVIO).

El grupo sin tratamiento previo presenta un AVF media de 0,239 (DS 0,028) y el grupo con tratamiento previo 0,095 (DS 0,061).

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-HTO ( $p=0,221$ )

2-AVI ( $p=0,996$ )

### MACULARES

De los factores maculares sólo aparecieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño de la lesión.

#### 1-TAMAÑO DE LA LESIÓN

Se observó que el grupo que había recibido tratamientos previos antes de iniciar el estudio, presentaba lesiones mucho más extensas en el momento del diagnóstico que el grupo que no había recibido ningún tratamiento previo ( $p<0,04$ ). (Ver Figura 17)

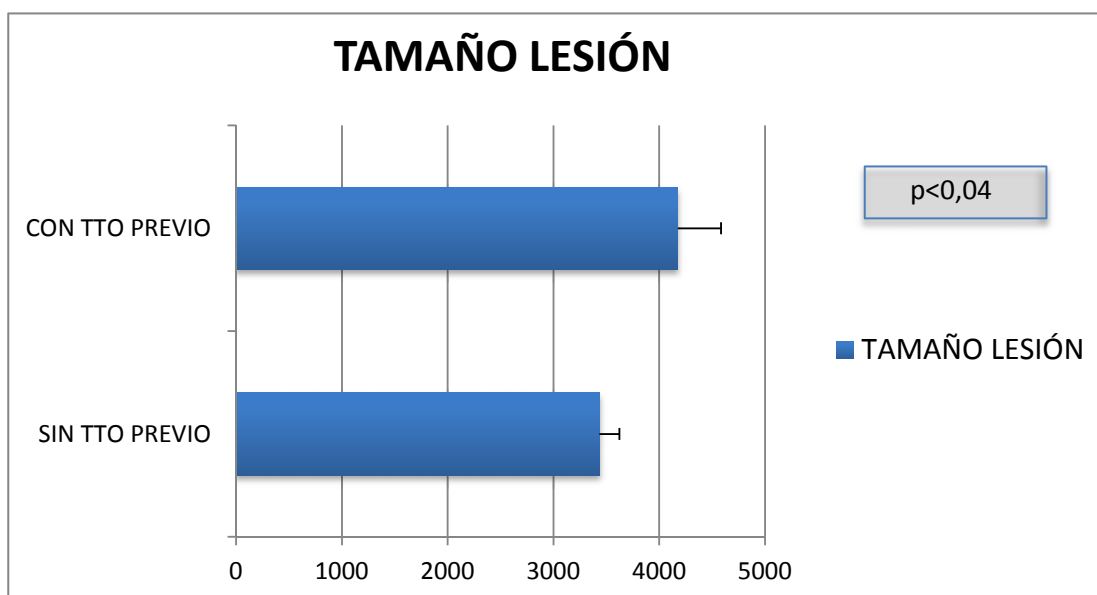


Figura 17. Análisis de la variable tamaño de lesión entre ambos grupos conformados según la presencia o

**ausencia de tratamiento previo (TTO PREVIO).**

El grupo sin tratamiento previo presentó un tamaño medio de lesión de 3434,71 micras (d.e. = 188,173), mientras que el grupo con tratamiento previo presentaba un tamaño medio de lesión de 4175 micras (d.e.= 409,41).

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

2-TAMAÑO DE LA MEMBRANA (p= 0,153)

3- NUM.BROTOS (p=0,791)

4-DSNEI (p=0,337)

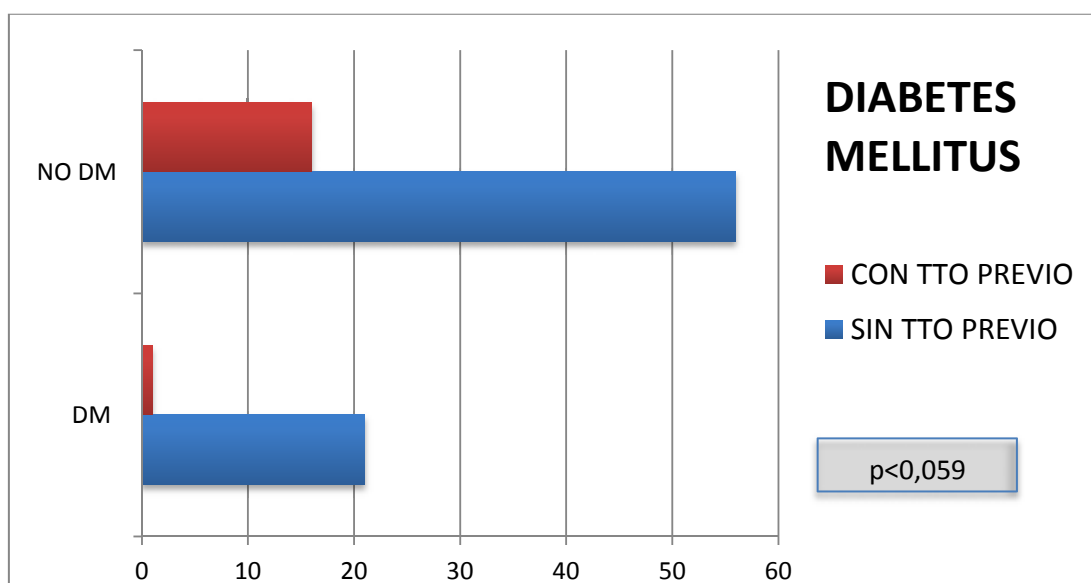
5-DSNEF (p=0,589)

6-NÚMERO DE INYECCIONES (p=0,568)

**❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS**

**GENERALES**

Únicamente se apreció una tendencia a la significación tras comparar las medias entre ambos grupos en cuanto a DM.



**Figura 18. Análisis de la variable diabetes mellitus (DM) entre ambos grupos conformados según la presencia o ausencia de tratamiento previo (TTO PREVIO).**

## 2-DM

El grupo que recibió tratamientos previos presentó una tendencia hacia un menor porcentaje de pacientes diabéticos que el otro grupo  $\chi^2$  (p=0,059). (Ver Figura 18)

No se hallaron significativas entre ambos grupos respecto en cuanto a la distribución porcentual de las siguientes variables:

1-SEXO  $\chi^2$  (p= 0,510).

3-DLP  $\chi^2$  (p=0,493).

4-HTA  $\chi^2$  (p=0,102).

5-ECV  $\chi^2$  (p=0,993)

6-TABACO  $\chi^2$  (p=0,713)

## LOCALES

El análisis de los factores locales no reveló la presencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

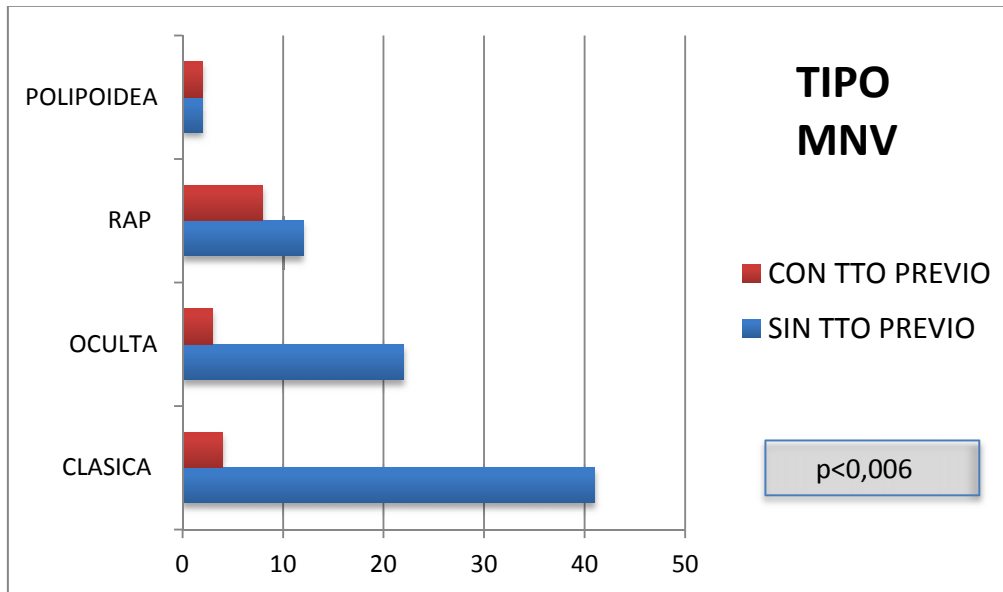
1-FAQUIA  $\chi^2$  (p=0,180)

## MACULARES

De los factores maculares se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones de los diferentes grupos en las siguientes variables:

### 1-TIPO DE MEMBRANA

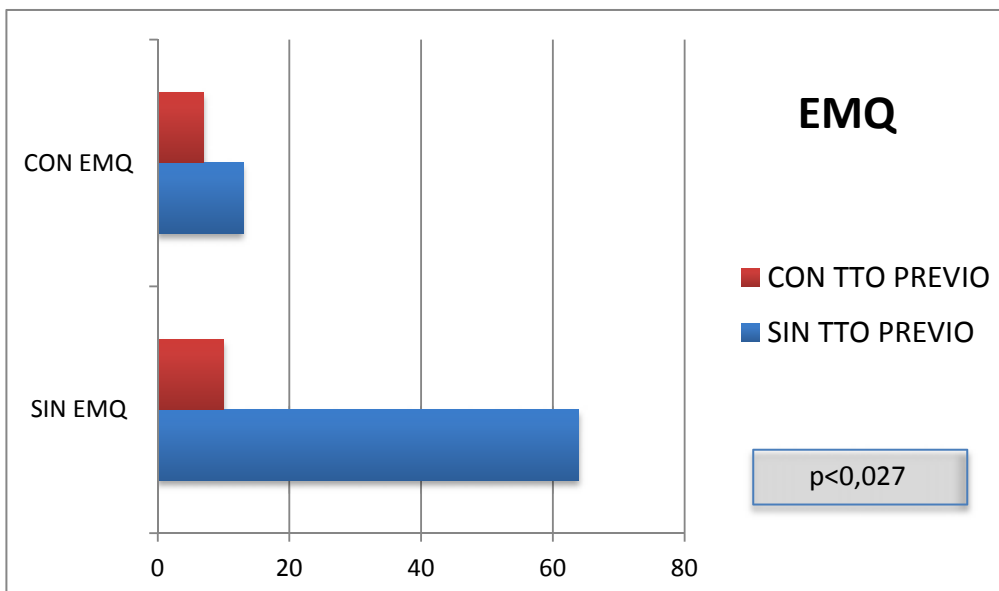
Se observó que la mayoría de pacientes que recibieron tratamientos previos presentaban membranas de tipo RAP, y en mucho menor porcentaje, membranas de tipo clásico, tal y como reveló el estadístico  $\chi^2$  (p< 0,006). (Ver Figura 19)



**Figura 19. Porcentaje de los diferentes tipos de membrana neovascular (MNV) entre ambos grupos conformados según la presencia o ausencia de tratamiento previo (TTO PREVIO).**

### 3-EMQ

Se observó que aquellos pacientes sin tratamiento previo presentaron un porcentaje más elevado de pacientes sin EMQ que el grupo con tratamiento previo  $\chi^2$  ( $p < 0,027$ ), tal y como puede apreciarse en la Figura 20.



**Figura 20. Presencia de Edema macular quístico (EMQ) entre ambos grupos conformados según la presencia o ausencia de tratamiento previo (TTO PREVIO).**

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las siguientes variables:

2-LOC.MEMBRANA  $\chi^2$  (p=0,223)

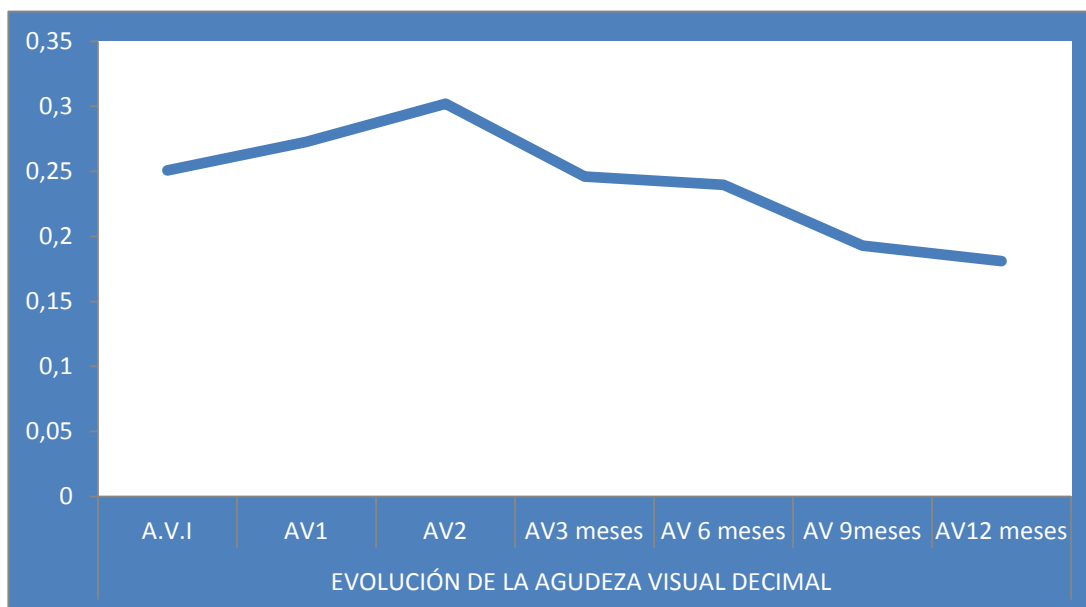
4-OJO ADELFO  $\chi^2$  (p=0,104)

5-DSNE F  $\chi^2$  (p=0,602).

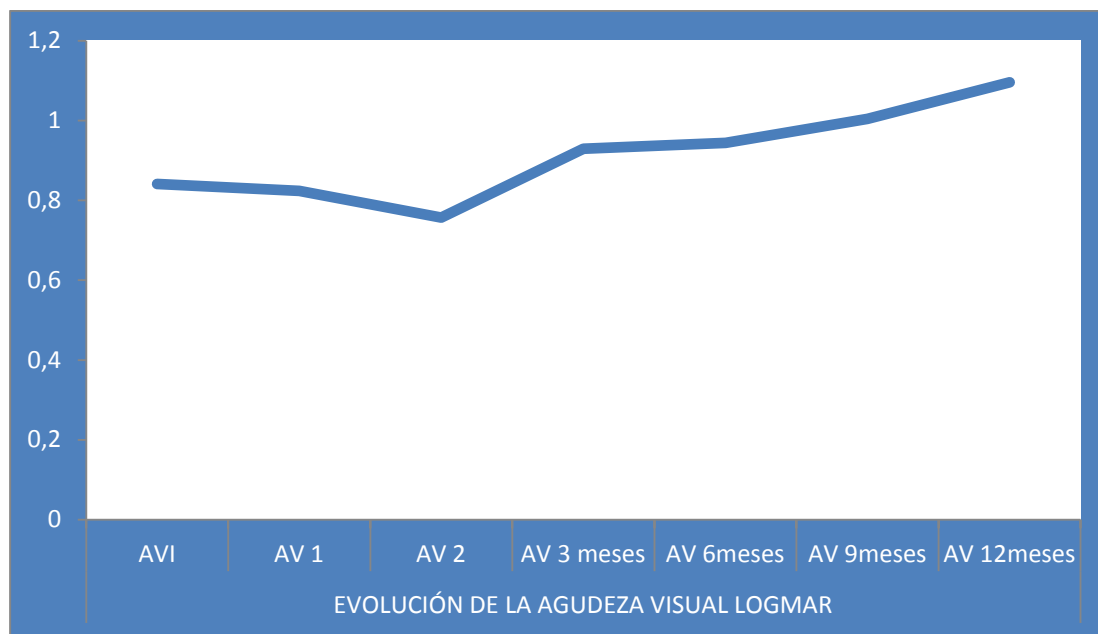
## 6.4 ANALIZANDO LA EVOLUCIÓN DE LA AV

### 6.4.1 RESULTADOS FUNCIONALES

La *agudeza visual media al inicio* del estudio fue de 0,249, medido en escala decimal y de 0,84 en escala logMAR. La *agudeza visual final media* decimal fue de 0,217 y en logMAR de 1,013. A continuación se muestra la evolución de la agudeza visual media a lo largo de los meses de estudio (ver Figuras 21 y 22) y una tabla con la evolución completa de todas las AV (Ver **figura 21**).



**Figura 21.** Evolución de la agudeza visual (AV) en escala decimal



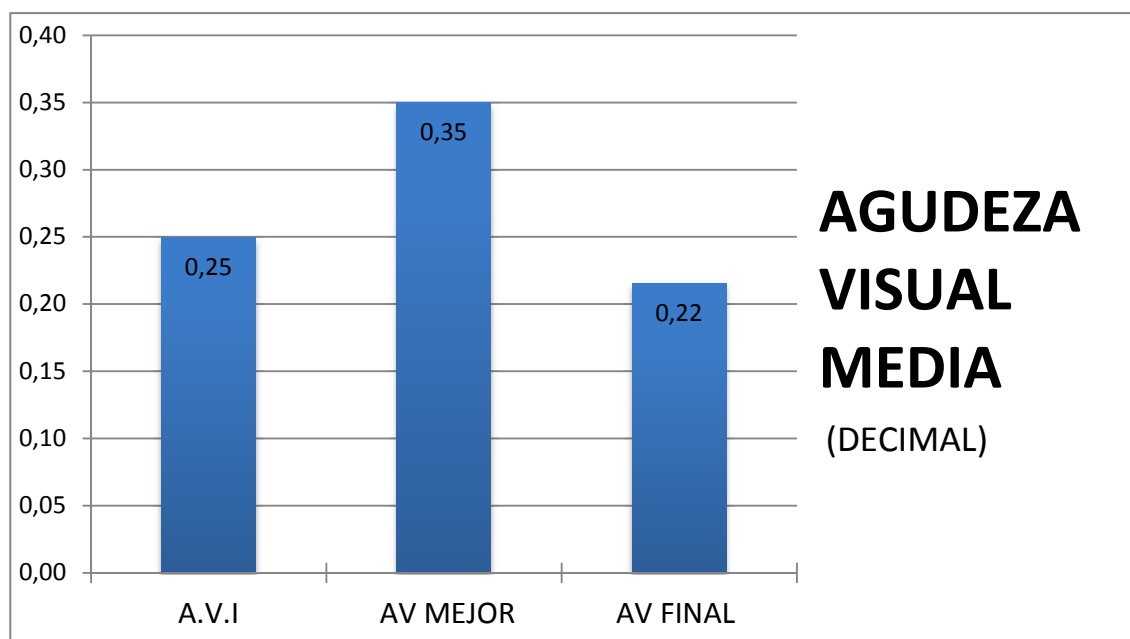
**Figura 22. Evolución de la agudeza visual (AV) en logMAR**

En las figuras 21 y 22 se muestra la evolución de AV analizada de manera basal el día de la primera inyección (AVI), luego al mes de la misma, al mes de la segunda y posteriormente cada tres meses a partir de la última inyección

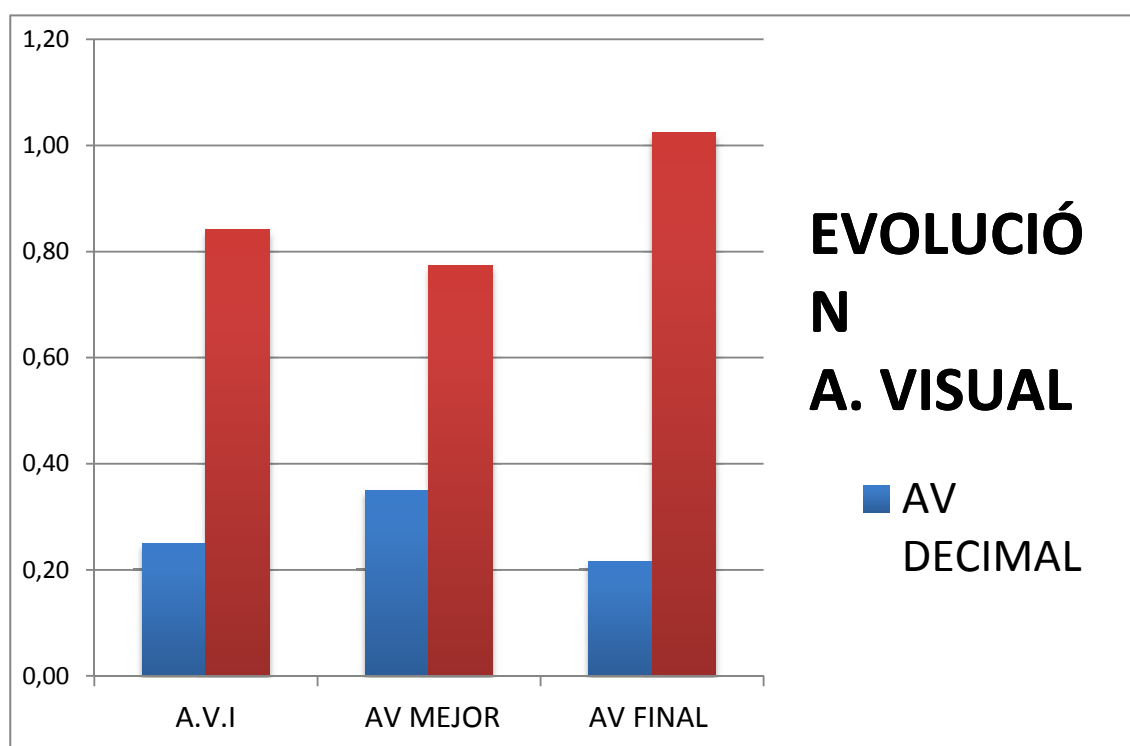
La AV media medida en decimal y en LogMAR fueron, respectivamente, al mes de la inyección de 0,272/0,823, al mes de la segunda, de 0,302/0,756, a los 3 meses de 0,246/0,929, a los 6 meses fue de 0,239/0,944, a los 9 meses de 0,192/1,004 y a los 12 meses, de 0,18/1,095 (ver figura 23 y 24. A. VISUAL MEDIA).

Los pacientes que recibieron más de 2 inyecciones en la fase de carga tuvieron más visitas intermedias, pero en el gráfico sólo se representan las visitas que se realizaron de manera homogénea en todos nuestros pacientes. Las visitas más allá de los 12 meses tampoco se incluyen en el gráfico porque el número de pacientes es mucho más reducido y no es representativo de la muestra.

Se muestran los resultados de AV de manera conjunta con los diferentes tratamientos y no por separado, ya que hemos demostrado estadísticamente que no hay diferencias significativas entre ellos.



**Figura 23. Agudeza Visual Media.** AVI: Agudeza visual inicial, AVMEJOR: agudeza visual media. AV FINAL: Agudeza visual final.



**Figura 24. Evolución de la Agudeza visual en escala decimal y logMAR.** AVI: Agudeza visual inicial, AVMEJOR: agudeza visual media. AV FINAL: Agudeza visual final.

## RESULTADOS

**TABLA 9 EVOLUCIÓN AGUDEZA VISUAL**

CASO	A.VI	AV1M	AV2M	AV3M	AV6M	AV 9M	AV 12M	AVFINAL
1	0,005	0,016	0,005	0,005	0,005	0,005	0,100	0,005
2	0,3	0,4	0,5		0,6	0,4	0,400	0,05
3	0,6	0,6	0,5	0,05	0,016	0,016		0,016
4	0,2	0,4	0,5		0,1	0,2	0,100	0,2
5	0,3	0,4	0,5		0,05	0,1	0,100	0,05
6	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2			0,2
7	0,9	0,8	0,6		0,5	0,6	0,600	0,4
8	0,3	0,16	0,4		0,400	0,400		0,4
9	0,1	0,16	0,3		0,2	0,15	0,100	0,1
10	0,016	0,05	0,05		0,05			0,005
11	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2			0,2
12	0,1	0,2	0,2		0,4	0,3	0,200	0,2
13	0,3	0,4	0,6	0,6	0,5	0,400		0,4
14	0,2	0,2	0,2		0,016	0,05	0,050	0,05
15	0,5	0,16	0,16	0,16	0,16			0,016
16	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7	0,600		0,6
17	0,016	0,016	0,005		0,016	0,016	0,016	0,016
18	0,016	0,05	0,016	0,016	0,016			0,016
19	0,016	0,05	0,05	0,05	0,05			0,05
20	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,400	0,300	0,4
21	0,5	0,4	0,6		0,8	0,8		0,8
22	0,3	0,3	0,4	0,2	0,2	0,200		0,2
23	0,005	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016		0,016
24	0,4	0,6	0,8		0,3	0,4	0,200	0,3
25	0,2	0,16	0,16	0,16	0,16			0,16
26	0,5	0,5	0,5		0,6			0,6
27	0,7	0,7	0,9		1	0,9		0,9
28	0,05	0,1	0,1	0,4	0,05	0,200		0,2
29	0,1	0,1	0,1		0,1			0,1
30	0,005	0,016	0,005	0,005	0,005	0,005		0,005
31	0,1	0,1	0,1	0,1	0,05	0,050		0,05
32	0,3	0,1	0,2		0,016	0,05	0,050	0,05
33	0,3	0,3	0,2	0,16	0,16			0,16
34	0,2	0,016	0,016	0,016	0,005			0,005
35	0,5	0,7	0,7		0,8	0,1	0,600	0,6
36	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,500	0,500	0,5
37	0,4	0,6	0,8		0,7	0,7		0,7
38	0,4	0,4	0,6	0,4	0,16	0,100	0,150	0,1
39	0,3	0,4	0,5		0,6	0,6		0,6
40	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05			0,05
41	0,05	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016
42	0,4	0,6	0,6	0,6	0,3			0,3
43	0,4	0,05	0,16		0,16	0,16		0,16
44	0,2	0,3	0,3		0,2	0,2	0,160	0,05
45	0,05	0,05	0,05		0,05			0,05
46	0,016	0,016	0,016	0,016	0,005			0,005
47	0,1	0,1	0,1	0,2	0,06	0,050		0,016
48	0,016	0,016	0,016	0,05	0,05	0,016		0,016



## RESULTADOS

CASO	A.VI	AV1M	AV2M	AV3M	AV6M	AV 9M	AV 12M	AVFINAL
49	0,8	0,7	0,5	0,5	0,5			0,5
50	0,05	0,016	0,05		0,05	0,05	0,050	0,05
51	0,2	0,2	0,2		0,1	0,05	0,050	0,1
52	0,3	0,3	0,5		0,2	0,4		0,4
53	0,6	0,6	0,5		0,6	0,016	0,100	0,16
54	0,7	0,6	0,7		0,7	0,8		0,8
55	0,4	0,5	0,6	0,4	0,4	0,500	0,400	0,2
56	0,05	0,05	0,05	0,1	0,2	0,050	0,005	0,05
57	0,016	0,016	0,016		0,05			0,05
58	0,1	0,05	0,05	0,05	0,016	0,016	0,050	0,05
59	0,5	0,7	0,9		0,40	0,7	0,600	0,6
60	0,1	0,4	0,1		0,2	0,15	0,150	0,16
61	0,016	0,16	0,3	0,3	0,2			0,2
62	0,2	0,05	0,1	0,05	0,016	0,016	0,016	0,005
63	0,016	0,05	0,1	0,2	0,16			0,16
64	0,016	0,16	0,1		0,05	0,05	0,100	0,05
65	0,6	1	1		1			1
66	0,8	0,4	0,4		0,4	0,5	0,600	0,05
67	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6			0,6
68	0,16	0,1	0,2		0,016	0,016	0,005	0,005
69	0,4	0,4	0,2		0,15	0,1	0,100	0,016
70	0,4	0,2	0,2	0,3	0,2	0,200	0,100	0,1
71	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,300		0,3
72	0,2	0,5	0,7		0,7	0,7		0,7
73	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,016	0,016	0,016
74	0,7	0,6	0,7	0,7	0,6	0,500	0,500	0,7
75	0,016	0,005	0,016		0,016	0,016	0,005	0,005
76	0,3	0,3	0,60		0,1			0,1
77	0,005	0,005	0,1		0,016	0,1	0,100	0,1
78	0,1	0,1	0,1	0,016	0,016			0,016
79	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,200	0,200	0,3
80	0,3	0,4	0,4	0,2	0,05			0,05
81	0,4	0,4	0,5		0,4	0,016	0,016	0,016
82	0,2	0,4	0,5		0,6	0,7	0,500	0,50
83	0,4	0,9	0,4		0,9	0,3	0,800	0,9
84	0,005	0,005	0,005		0,005	0,005		0,005
85	0,2	0,1	0,1		0,05	0,016	0,050	0,05
86	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1			0,1
87	0,016	0,05	0,1		0,1			0,1
88	0,15	0,2	0,4		0,4	0,3		0,3
89	0,2	0,2	0,1	0,1	0,005	0,005	0,005	0,005
90	0,1	0,2	0,1		0,016	0,005	0,005	0,005
91	0,2	0,4	0,3		0,2	0,2	0,200	0,2
92	0,3	0,5	0,4		0,3	0,3	0,100	0,05
93	0,1	0,1	0,16	0,1	0,2			0,2
94	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,050		0,005

## RESULTADOS

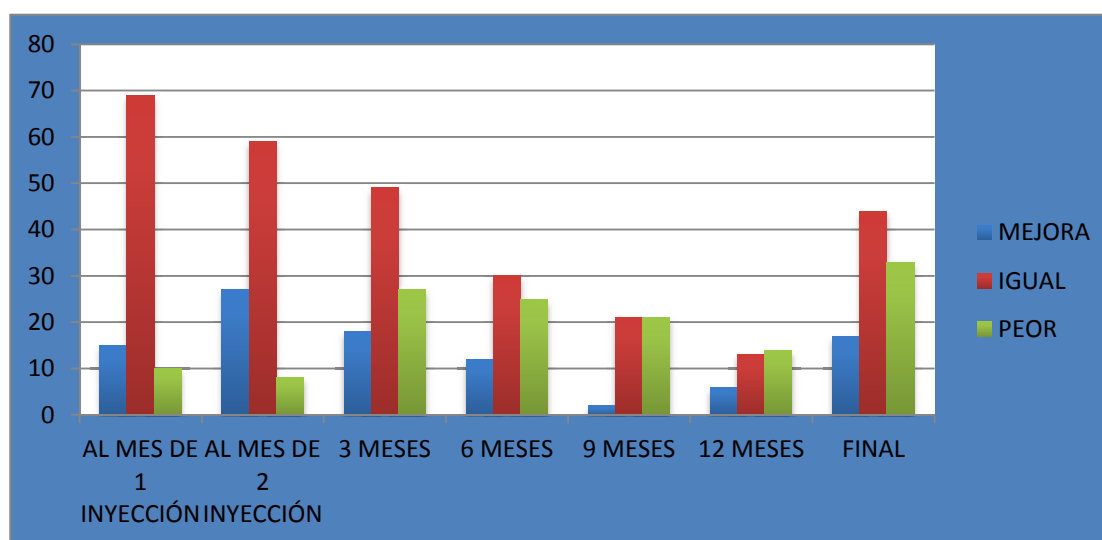
Tras evaluar la AV post-tratamiento se halló que un 18% de los pacientes mejoraron su AV (considerando mejoría el aumento en 2 o más líneas de AV), un 46,8% permanecieron estables, mientras que un 35,1% de los pacientes mostraron una menor AV final (considerando “empeoramiento” la pérdida en 2 o más líneas respecto a la AVI). De esta forma un 78,3 % de los pacientes presentaron un resultado satisfactorio al

Final del estudio. (Ver resultados de la **tabla 11** y de la figura 25).

**Tabla 10 Evolución de la AV tras el tratamiento**

	NUM DE OJOS QUE: MEJORA AV	IGUAL AV	EMPEORAN AV
AL MES DE 1 INYECCIÓN	15	69	10
AL MES DE 2 INYECCIÓN	27	59	8
3 MESES	18	49	27
6 MESES	12	30	25
9 MESES	2	21	21
12 MESES	6	13	14
FINAL	17	44	33

Tras un mes de la segunda inyección es cuando se encuentra la mejoría máxima de AV, puesto que un 28% refiere una mejoría en su AV, un 62% presenta estabilización, mientras que sólo un 8,5 % empeora su AV.



**Figura 25. Evolución de la AV (Agudeza visual).**

Al realizar las pruebas estadísticas obtenemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la AVI y AVF ( $p= 0,164$ ). Conseguimos mantener la AV el primer año con el tratamiento pero no la mejoramos.

Posteriormente, se analizaron cuáles podrían ser los factores que influyen en la agudeza visual. Por ello, se exploraron los factores de riesgo generales, locales y maculares descritos a continuación que tienen relación o no con la AV final.

### **F. RIESGO GENERALES**

1-EDAD

2-SEXO

3-FACTORES DE RIESGO C.VASCULAR: FRAHMINGHAM

4-FACTORES DE RIESGO POR SEPARADO:

Diabetes Mellitus (DM) , Dislipemia (DLP), Colesterol Total (COL.T), Colesterol LDL (LDL), Colesterol HDL (HDL), Triglicéridos (TG), Hipertensión arterial (HTA), Hipertensión arterial sistólica (HTA. SIST), Hipertensión arterial diastólica (HTA.DIAST), Enfermedad cardiovascular, Tabaco.

### **F.RIESGO LOCALES**

1-HIPERTENSIÓN OCULAR (HTO)

2-FAQUIA

3-AV.INICIAL

### **F.RIESGO MACULARES**

1-TIPO DE MEMBRANA

2-LOCALIZACIÓN DE LA MEMBRANA

3-TAMAÑO DE LA MEMBRANA

4-NÚMERO DE BROTES

5-DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL INICIAL (DSNE I)

6- DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL FINAL (DSNE F)

7-EMQ

8-OJO ADELFO

Para tratar de dilucidar la posible influencia de estos factores en la agudeza visual final, se realizaron las comparaciones de medias pertinentes, y se emplearon las pruebas no paramétricas para muestras independientes:

-U de Mann Whitney para la comparación de dos grupos

-H de Kruskal-Wallis para comparación de 3 o más grupos

Como se ha venido haciendo en todo el estudio, se consideraron como significativas las diferencias entre medias cuando  $p < 0,05$ .

Los diferentes factores descritos se agrupan en cuantitativos y cualitativos, puesto que la naturaleza de las variables decide la utilización de los diferentes tipos de estadísticos:

## ☐ **FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS**

### **GENERALES**

1-EDAD

2-FRAHMINGHAM

3-COL T

4-LDL

5-HDL

6-TG

7-HTA SISTÓLICA

8- HTA DIASTÓLICA

**LOCALES**

1-HTO

2-AVI

**MACULARES**

1-TAMAÑO MEMBRANA

2- NUM.BROTOS

3-DSNEI

4-DSNEF

☐ **FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS**

**GENERALES**

1-SEXO. (*Grupo 1: varones, Grupo 2: mujeres*)

2-DM (*Grupo 1: no DM, Grupo 2: si DM*)

3-DLP (*Grupo 1: no DLP, Grupo 2: si DLP*)

4-HTA (*Grupo 1: no HTA, Grupo 2: si HTA*)

5-ECV (*Grupo 1: no fumador, Grupo 2: si fumador*)

6- TABACO (*Grupo 1: no antecedente ECV, Grupo 2: si antecedente de ECV*)

**LOCALES**

1-HTO (*Grupo 1: no HTO, Grupo 2: si HTO*)

2-FAQUIA (*Grupo 1: no faquia, Grupo 2: si faquia*))

## MACULARES

1-TIPO MEMBRANA (*Grupo 1: clásica, Grupo 2: oculta, Grupo 3: RAP, Grupo 4: polipoidea*)

2-LOC.MEMBRANA (*Grupo 1: subfoveal, Grupo 2: yuxtafoveal, Grupo3: extrafoveal*)

3-EMQ (*Grupo 1: no EMQ, Grupo 2: si EMQ*)

4-OJO ADELFO (*Grupo 1: no DMAE HÚMEDA agrupa los pacientes con f.ojo normal, aquellos con DMAE seca y aquellos con drusas o alt.EPR incipientes, Grupo 2: DMAE húmeda*)

5-DSNEF (*Grupo 1: varones, Grupo 2: mujeres*)

### 6.4.2 ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INCIDIR EN LA AGUDEZA VISUAL FINAL (AVF)

## F. RIESGO GENERALES

### 1. EDAD

Se busca si la AV final puede tener relación con la **edad**. Realizamos una división en dos subgrupos, estableciendo como punto de corte de la edad media de los pacientes, en el momento de su presentación, que fue de 75 años. Por ello, se conformaron dos grupos: *grupo 1:  $\leq 75$  años* ( $n=50$ ) y un *grupo 2:  $\geq 75$  años* ( $n=44$ ).

Tras la aplicación del test de Mann-Whitney no se observaron diferencias estadísticamente significativas, para AV decimales entre ambos grupos ( $p=0,567$ ).

### 2. SEXO.

Asimismo, se evaluó el **sexo** de los pacientes como variable posiblemente relacionada con la AVF obtenida, por lo cual se conformaron dos grupos: *grupo 1: varones* ( $n=43$ ), *grupo 2* ( $n=51$ ): *mujeres*. Tras el análisis mediante las pruebas de Mann-Whitney, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ( $p=0,189$ ).

### 3-FACTORES DE RIESGO C.VASCULAR: FRAHMINGHAM

Se analizó si las puntuaciones más altas en el Framingham podían tener relación con peores agudezas visuales finales, para ello se conformaron tres grupos de pacientes:

*Grupo 1: riesgo alto  $\geq 20$  (n=19), Grupo 2: riesgo medio 15-20 (n=11) y Grupo 3: riesgo bajo  $\leq 15$  (n=11).*

De un total de 66 pacientes de los que se contaba con la clasificación de los factores de riesgo se realizó la comparación de medias utilizando el test de Kruskal-Wallis. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,495$ ) tanto con valores de AV decimal como LogMAR entre los grupos de pacientes conformados según su nivel de Framingham.

#### 4-FACTORES DE RIESGO POR SEPARADO:

##### 5. DM

Se evaluó si aquellos pacientes con **DM** podían diferir de aquellos que no la padecen en cuanto a su AVF. Por ello se dividió a los pacientes en dos subgrupos: *Grupo 1: Con DM (n=22) y grupo 2: Sin DM (n=72).* Tras el análisis con el estadístico de Mann-Whitney, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,394$ ).

##### 6. DLP

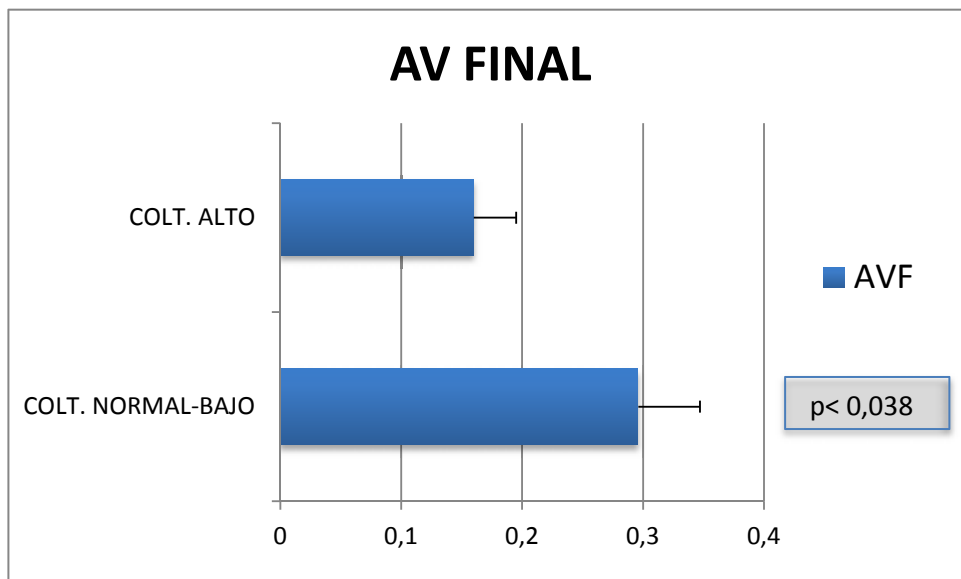
Se evaluó si la presencia de DLP tenía alguna implicación en la AV FINAL, por lo cual se conformaron dos grupos: *grupo 1: con DLP (n= 32), grupo 2: sin DLP (n=62)* y se efectúa una comparación de medias. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,643$ ) para valores tanto de AV decimal como LogMAR.

##### 7. COL.T

De igual forma, se crearon dos grupos para tratar de explorar si los niveles de COL. TOTAL diferencian a los grupos según su AV FINAL. Para ello, se conformaron dos grupos: *Grupo 1: col. normal-bajo  $< 200$  (n=34), Grupo 2: col. alto  $\geq 200$  (n=38).*

Se hallaron diferencias significativas en cuanto a la AV final entre ambos grupos de colesterol ( $p<0,038$ ), siendo en el grupo 1 la AVF media de 0,296 (d.e.= 0,051) y en el grupo 2 de 0,16

(d.e. =0,035). Ver resultados representados en la figura 26.



**Figura 26. Agudeza Visual Final (AVF) entre ambos grupos conformados según su nivel de Colesterol Total.**

#### 8. LDL

Se evaluó si el **LDL** de los pacientes puede estar relacionado con la AVF obtenida, por lo que nuevamente, se crearon dos grupos: *grupo 1: LDL normal < 160 (n=58)*, *grupo 2: LDL alto  $\geq 160$  (n=10)*. No se hallaron diferencias significativas en los valores de AV ni LogMAR (p=0,241).

#### 9. HDL

Se exploró si el **HDL** de los pacientes podía estar relacionado con la AVF obtenida,

Se crearon dos grupos: *grupo 1: HDL normal < 40mg/dl (n=9)*, *grupo 2: HDL alto 40mg/dl (n=60)*. Aunque los valores de n difieren notablemente entre ambos grupos, no se hallaron diferencias significativas ni en los valores de AV decimal ni LogMAR (p=0,30).

#### 10. TG

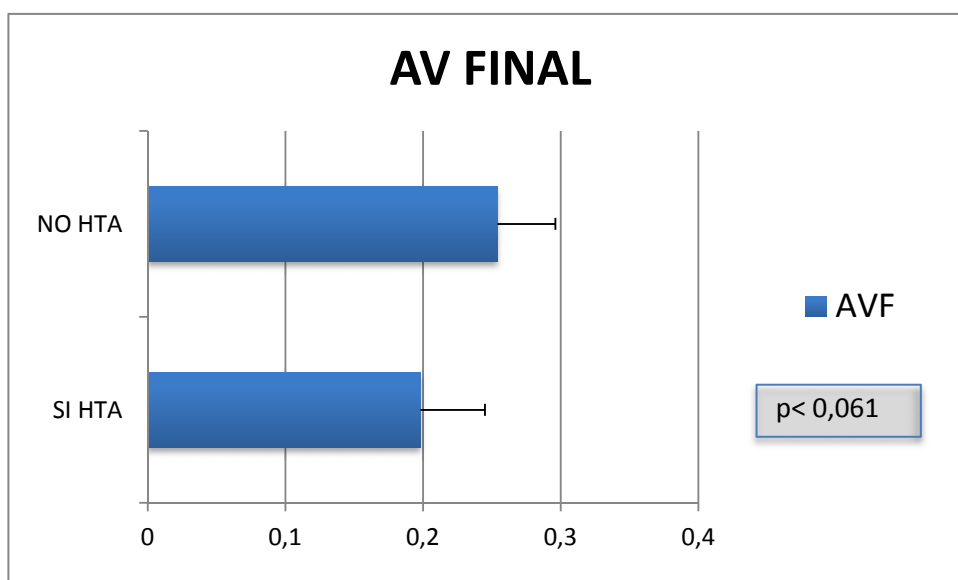
Se clasificó la presencia de TG en dos grupos, *grupo 1: normal  $\leq 150$ mg/dl (n=43)*, *Grupo 2: alto >150mg/dl (n=28)*. No se hallaron diferencias significativas ni en cuanto a los valores



de AV decimal ni LogMAR ( $p=0,40$ ).

#### 11. HTA

Se analizó si los pacientes con presencia de hipertensión arterial podían presentar peores agudezas visuales finales; para ello se clasificó a los pacientes en dos grupos: *grupo 1: con HTA ( $n=50$ )*, *grupo 2: sin HTA ( $n=44$ )*. El análisis estadístico mostró que existe una tendencia hacia la significación estadística en cuanto a la AVFinal entre ambos grupos ( $p=0,061$ ). En el grupo sin HTA la AVF media fue de 0,254 (d.e. =0,042), mientras que en el grupo con HTA fue de 0,198 (d.e.= 0,047), véase Figura 27.



**Figura 27. Agudeza Visual Final (AV Final) entre ambos grupos, clasificados según su presencia o ausencia de Hipertensión Arterial (HTA)**

#### 12. HTA Sistólica (HTA SIST)

Evaluamos si la HTA. SIST de los pacientes podía diferenciar a los pacientes según su AVF, por lo cual se crearon dos grupos: *grupo 1: tensión normal < 140 mmhg ( $n=48$ )*, *grupo 2: tensión alta  $\geq 140$  mmhg ( $n=29$ )*. El análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas ni con los valores de AV decimal ni LogMAR ( $p=0,208$ ).

#### 13. HTA Diastólica (HTA. DIAST)

Siguiendo la misma lógica, evaluamos si tomando la HTA.DIAST de los pacientes como

variable de agrupación, se apreciarían diferencias en la AVF obtenida. Para ello se crearon dos grupos: *grupo 1: tensión normal < 90mg/dl (n=67)*, *grupo 2: tensión alta  $\geq 90\text{mg/dl}$  (n=10)*. El análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas, tanto para los valores de AV decimal como LogMAR ( $p=0,094$ ).

### 14. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Siguiendo con la metodología de agrupación o *clustering*, se analizó si aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular presentaban diferencias en cuanto a sus agudezas visuales finales, en comparación con los pacientes que no tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Para ello se crearon 2 grupos,

*Grupo 1: con antecedentes de ECV (n=20)*, *grupo 2: sin antecedentes de ECV (n=74)*.

No se hallaron diferencias en cuanto a la AVFinal entre ambos grupos ( $p=0,239$ ).

### 15. TABACO

Estudiamos si aquellos pacientes fumadores presentan alguna diferencia en lo relativo a la AVF respecto aquellos que no lo son. Para ello se crean 2 grupos *Grupo 1: fumadores (n=4)*, *Grupo 2: no fumadores (n=90)*.

Analizando con el test de U-M. Whitney con valores de AV decimal y con LogMAR no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,221$ ).

## FACTORES DE RIESGO LOCALES

A continuación se presentan los resultados de agudeza visual final según la agrupación dicotómica de los diferentes factores de riesgo locales. Para ello se seguirá con la metodología de agrupación o *clustering*.

### 1. HIPERTENSIÓN OCULAR

Se analizó si aquellos pacientes con presencia de hipertensión ocular podían presentar peores agudezas visuales finales que aquellos sin hipertensión ocular. Se crearon 2 grupos, *grupo 1:*

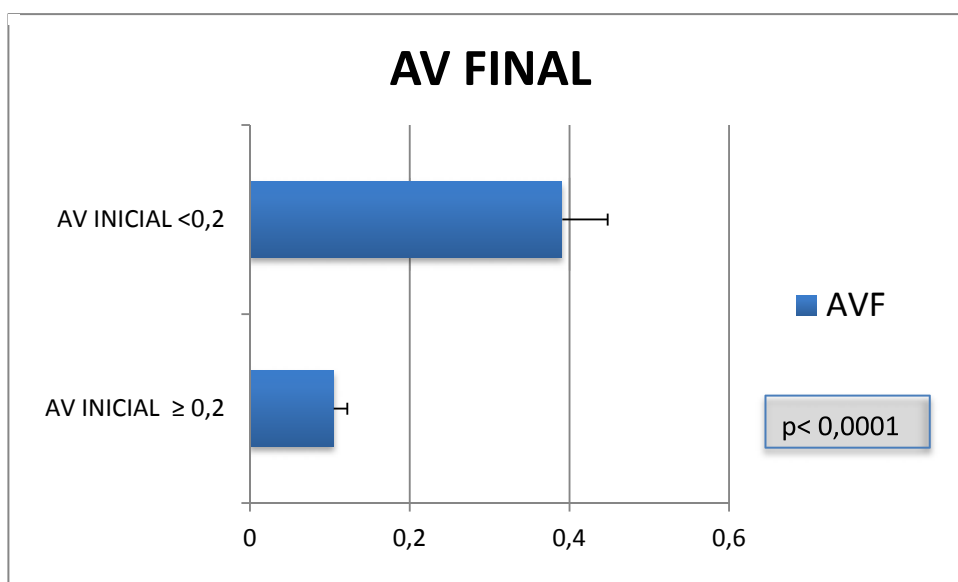
con HTO ( $p_{io} \geq 21$ ), grupo 2: sin HTO ( $p_{io} < 21$ ). Se halló una tendencia a la significación estadística en cuanto a los valores de AV decimal y LogMAR ( $p=0,91$ ) entre ambos grupos.

## 2. FAQUIA

Se evaluó si la presencia de antecedentes de cirugía de cristalino en nuestra muestra podía estar relacionada con la AVF obtenida, por lo que se crearon dos grupos: grupo 1: *fáquicos* ( $n=47$ ), grupo 2: *pseudofacos* ( $n=47$ ), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,110$ ) ni en cuanto a los valores de AV decimal ni LogMAR.

## 3. AV INICIAL

Se dividió a los pacientes en dos grupos: uno con valores altos de AVI  $\geq 0,2$  ( $n= 54$ ) y otro de mala AVI  $<0,2$  ( $n=40$ ), utilizando como punto de corte el percentil 50. El grupo de mayor agudeza visual inicial presentó mejores agudezas visuales finales, en comparación con el grupo de menor agudeza visual inicial ( $p<0,0001$ ). En el grupo con baja agudeza visual inicial, la AVF media es fue de 0,105 (d.e. = 0,017), mientras que en el grupo con alta agudeza visual inicial fue de 0,391 (d.e. = 0,057), véase Figura 28.



**Figura 28.** Agudeza Visual Final (AV Final) entre ambos grupos conformados según sus valores de Agudeza Visual Inicial (AV Inicial)

## F.RIESGO MACULARES

A continuación se presentan los resultados de agudeza visual final en relación a los factores de riesgo de tipo macular.

### 1. TIPO DE MEMBRANA

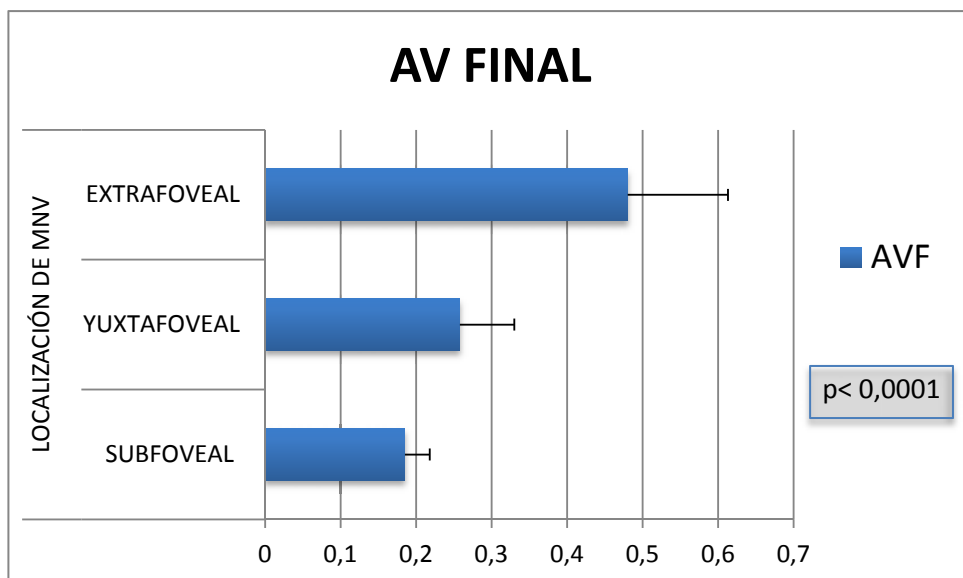
Se analizó si la presencia de un tipo u otro de membrana podía influir en los valores de agudeza visual final. Se conformaron tres grupos: *grupo 1: clásicas* ( $n = 45$ ), *grupo 2: ocultas + polipoideas* ( $n = 29$ ) y *grupo 3: Rap* ( $n = 20$ ). Las comparaciones de medias realizadas mediante el estadístico de Kruskal-Wallis no arrojó diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,278$ ) ni en cuanto a valores de AV decimal ni LogMAR.

### 2. LOCALIZACIÓN DE LA MEMBRANA

Asimismo, exploramos si las diferencias en la localización de la membrana podían tener alguna relación con la agudeza visual final. Tres grupos fueron creados a tal efecto:

*Grupo 1: subfoveal* ( $n= 68$ ), *grupo 2: yuxtafoveal* ( $n = 19$ ) y *grupo 3: extrafoveal* ( $n = 7$ ).

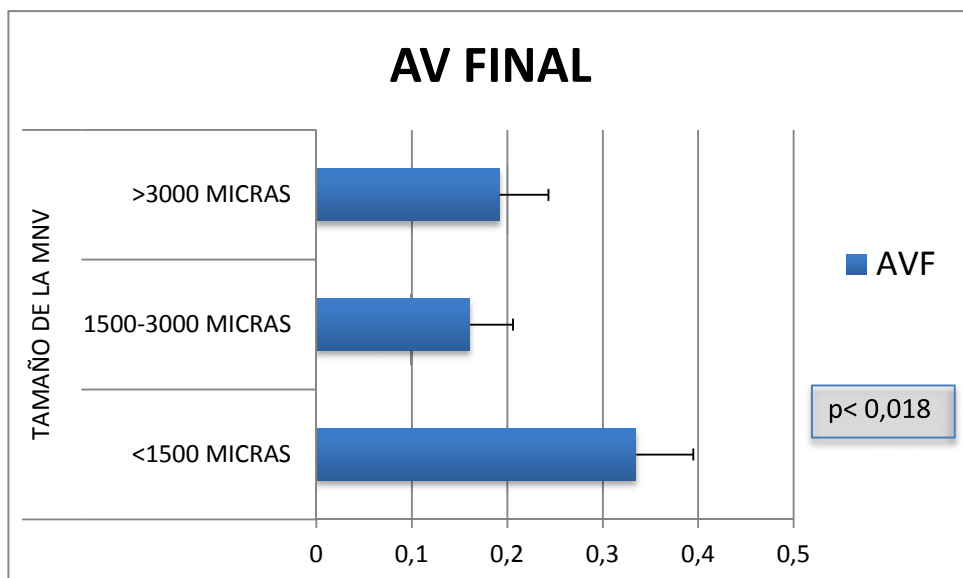
Se realizó la comparación de medias tanto con valores de AV decimal como LogMAR utilizando el test de Kruskal-Wallis tras lo cual se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,041$ ). El grupo de MNV EXTRAFOVEALES presentó mejores AVF que el resto de los grupos, y el grupo de YUXTAFOVEALES, valores más elevados de AVF que el de las de localización SUBFOVEAL. Concretamente, el grupo con localización SUBFOVEAL presentó una AVF media de 0,185 (d.e. = 0,033), el grupo con localización YUXTAFOVEAL mostró una AVF de 0,258 (d.e. = 0,072, mientras que el grupo con localización EXTRAFOVEAL presentó una AVF de 0,450 (d.e. = 0,133), ver Figura 29.



**Figura 29. Agudeza Visual Final (AVFinal) entre los tres grupos, conformados según su localización de membrana.**

### 3. TAMAÑO DE LA MEMBRANA

También pretendimos explorar si la agudeza visual final difería entre aquellos pacientes que presentaban valores diferentes en cuanto al tamaño de la membrana medido por angiografía al inicio del estudio. Para ello se crearon tres grupos: *grupo 1: pequeña <1500 micras (n =28)*, *grupo 2: media: 1500-3000 micras (n =34)* y *grupo 3: grande: >3000 micras (n =31)*. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores decimales y LogMAR ( $H = 7996$ ,  $p = 0,018$ ). Los pacientes con MNV pequeñas presentaron mejores AV FINALES que el resto de los grupos, siendo las medias respectivamente: pequeño = 0,335 (d.e.= 0,06), medio = 0,161 (d.e.= 0,045) y grande = 0,192 (d.e. =0,051). Los grupos medio y grande no difirieron estadísticamente entre sí. Ver Figura 30.



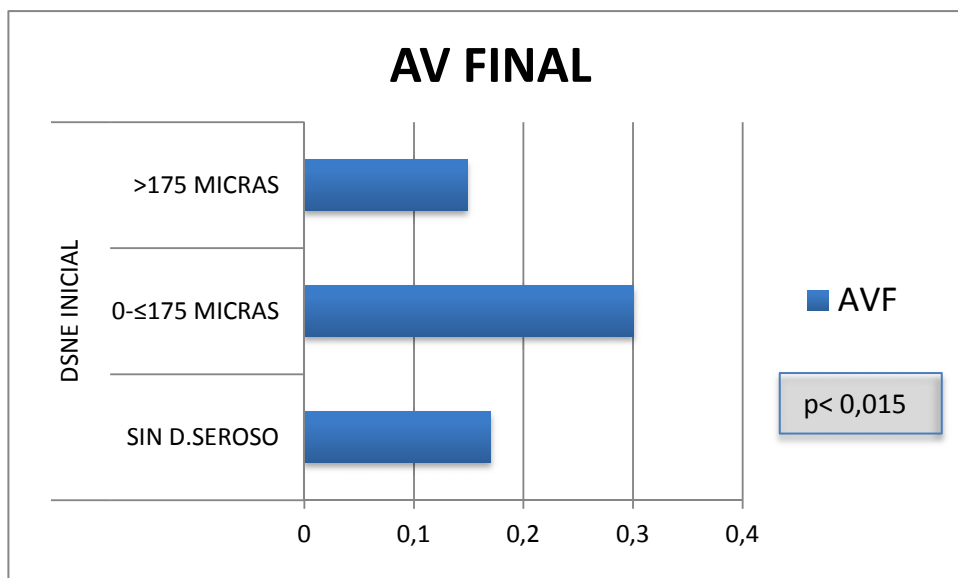
**Figura 30. Agudeza Visual Final (AV Final) entre los tres grupos de pacientes, conformados según su tamaño de MNV.**

#### 4. NÚMERO DE BROTES

En este apartado se presentan los resultados tras evaluar si la presencia de mayor o menor número de brotes podía relacionarse con la AVF obtenida. Para ello se crearon 2 grupos: *grupo 1 (n=54): 1 brote*, *grupo 2: 2 o más brotes (n=40)*. No se hallaron diferencias significativas en la AVFinal de ambos grupos ( $p=0,762$ ), ni en cuanto a valores decimales ni LogMAR.

#### 5. DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL INICIAL (DSNE I)

Se exploró si la AV Final podía diferir entre aquellos pacientes que eran clasificados según su DSNE I. Se conformaron tres grupos de pacientes: *grupo 1: sin desprendimiento seroso cuantificable (n = 22)*, *grupo 2: 0-≤ 175 micras (n =38)* y *grupo 3: >175 micras(n =34)*. Se hallaron diferencias significativas tanto con valores de AV decimal como LogMAR ( $p<0,015$ ). Los pacientes con presencia de DSNE inicial leves y moderados mostraron mejores agudezas visuales finales, Ver Figura 31.



**Figura 31. Agudeza Visual Final (AV Final) entre los tres grupos de pacientes, conformados según su desprendimiento neurosensorial inicial (DSNEI).**

#### 6. DESPRENDIMIENTO NEUROSENSORIAL FINAL (DSNE F)

De igual forma, pretendimos averiguar si los valores de agudeza visual final diferían entre dos grupos, conformados según sus valores de DSNE F, el *grupo 1: seco* ( $n=65$ ), y el *grupo 2: no seco* ( $n=29$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,926$ ) tanto con valores de AV decimal como LogMAR.

#### 7. EMQ

En este apartado pretendimos evaluar si la Agudeza Visual Final era diferente en aquellos pacientes con o sin edema macular quístico, por lo que se clasificó la muestra de pacientes en dos grupos: *grupo 1: con EMQ* ( $n=20$ ), *grupo 2: sin EMQ* ( $n=74$ ).

Analizando con el test de U de Mann -Whitney no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,226$ ) tanto con valores de AV decimal como LogMAR.

#### 8. OJO ADELFO

Estudiamos si aquellos pacientes con presencia de alteraciones retinianas en el ojo adelfo presentan alguna diferencia en lo relativo a la AVF respecto aquellos que no lo son. Para ello se crean 4 grupos *Grupo 1: normal* ( $n=75$ ), *Grupo 2: DMAE húmeda* ( $n=19$ ). No se hallaron

diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,18$ ) entre las medias, tanto con valores de AV decimal como con LogMAR.

### 6.4.3 AVF COMO VARIABLE DE AGRUPACIÓN

Hasta la presente sección hemos estudiado la AVF como variable dependiente de todos los factores de riesgo generales, locales y maculares. En este apartado, la convertimos en una variable independiente o “*variable de agrupación*” con el objeto de evaluar si existen diferencias en cuanto a diferentes variables entre los diferentes grupos de AV.

Agrupamos a la muestra de pacientes según sus valores de AV FINAL, adoptando como punto de corte, el percentil cincuenta (0.1). Se obtuvieron dos grupos:

-Grupo 1: *buena AVF*  $>0,1$

-Grupo 2: *mala AVF*  $\leq 0,1$ .

Asimismo, se creó también una división de pacientes estableciendo como puntos de corte los percentiles 25, 50 y 75, respectivamente, obteniendo un grupo de buena agudeza visual final, otro de intermedia y otro de mala. Cabe destacar que, al realizar un mayor número de subgrupos el tamaño de muestra por subgrupo se reduce, por lo cual la probabilidad de hallar diferencias estadísticamente significativas puede verse mermada. Por este motivo se decide no considerar estos tres grupos, y nos limitaremos a analizar los datos tras la división en dos grupos.

Exploramos si había diferencias significativas entre los dos grupos de AV final, en los factores de riesgo tanto cuantitativos como cualitativos. Los factores de riesgo cuantitativos se analizan con el estadístico U de Mann-Whitney, mientras que los cualitativos se analizaron mediante las tablas de contingencia contrastadas con el estadístico ji-cuadrado ( $\chi^2$  de Pearson).

Comparamos las medias de cada uno de estos factores descritos (cualitativos y cuantitativos) respecto a los dos grupos ya definidos.



- Grupo 1: AV FINAL baja  $\leq 0,1$  ( $n = 52$ )
- Grupo 2: AV FINAL alta  $> 0,1$  ( $n = 42$ )

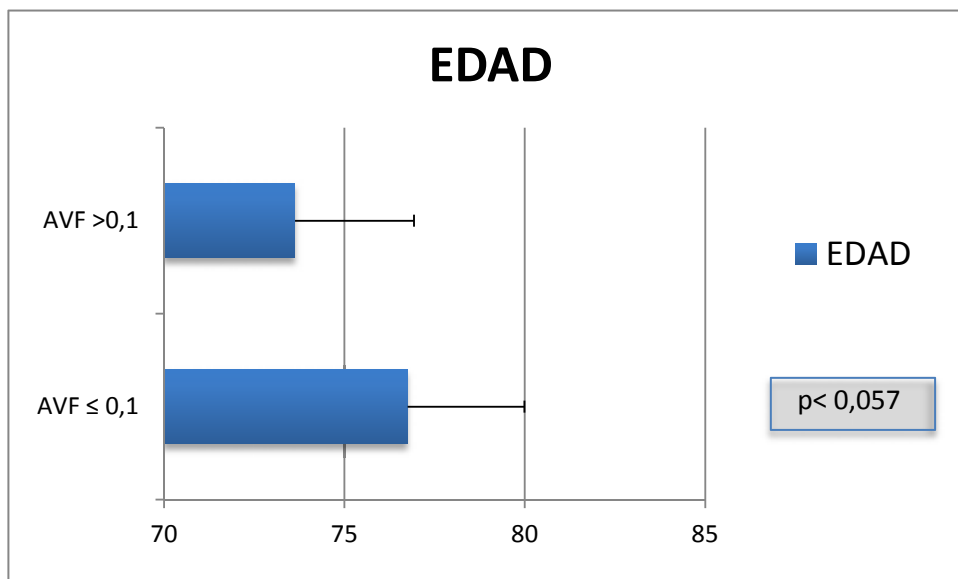
## ❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

### GENERALES

Aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos de AVF, en los siguientes factores generales:

#### 1-EDAD

El grupo con alta AVF contó con pacientes con menor edad media que el grupo de peor agudeza visual, puesto que el estadístico mostró una tendencia a la significación ( $p < 0,057$ ). El grupo con baja AV final presenta una edad media de 76,75 (d.e. = 1,14) mientras que el grupo con alta AV final fue algo más joven: edad media de 73,63 (d.e. = 1,12), ver Figura 32.



**Figura 32.** Diferencias de edad entre ambos grupos de pacientes, conformados según sus valores de Agudeza Visual Final (AVF)

#### 3-COLESTEROL TOTAL (COL T).

Se observó que el grupo con baja AVF presentaba una tendencia hacia valores más altos de

colesterol total que el grupo de buena AVF ( $p < 0,059$ ). El grupo con baja agudeza visual final presentó un COL T medio de 223,03 (d.e. = 9,40), mientras que el grupo con buena agudeza visual final mostraba unos valores de colesterol menores, de 200,43 (d.e. = 6,23) ver Figura 33.

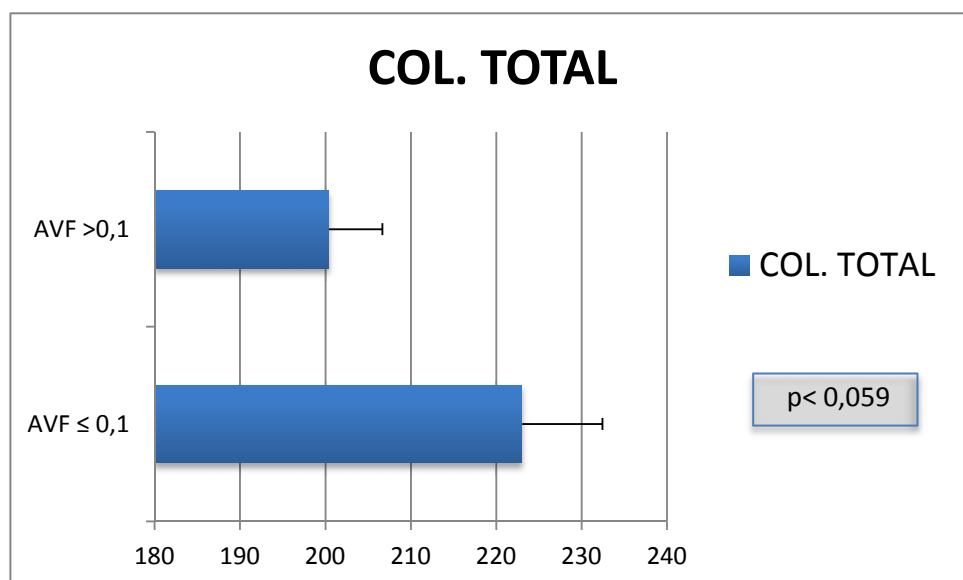


Figura 33. Medidas de colesterol entre ambos grupos de Agudeza Visual Final (AVF)

#### 4-LDL

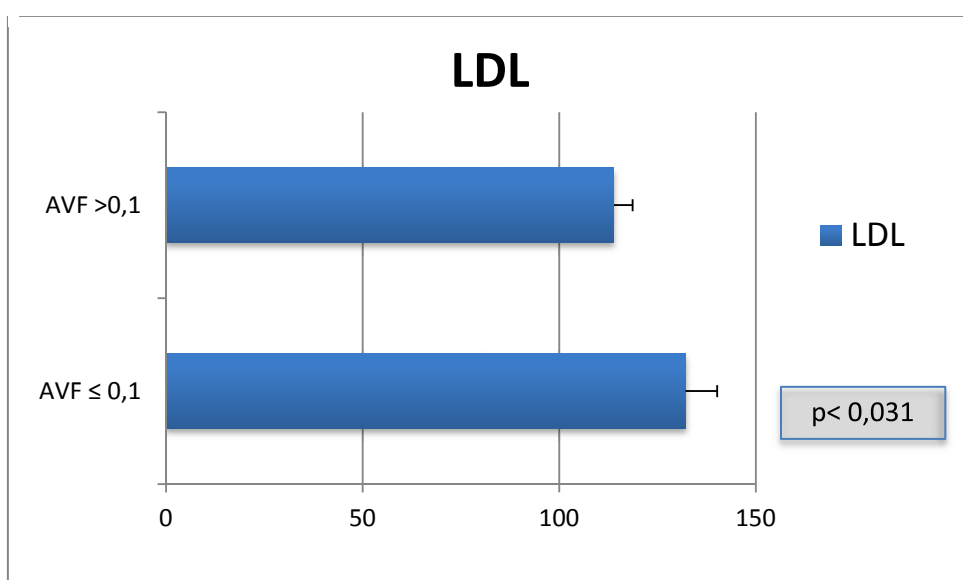
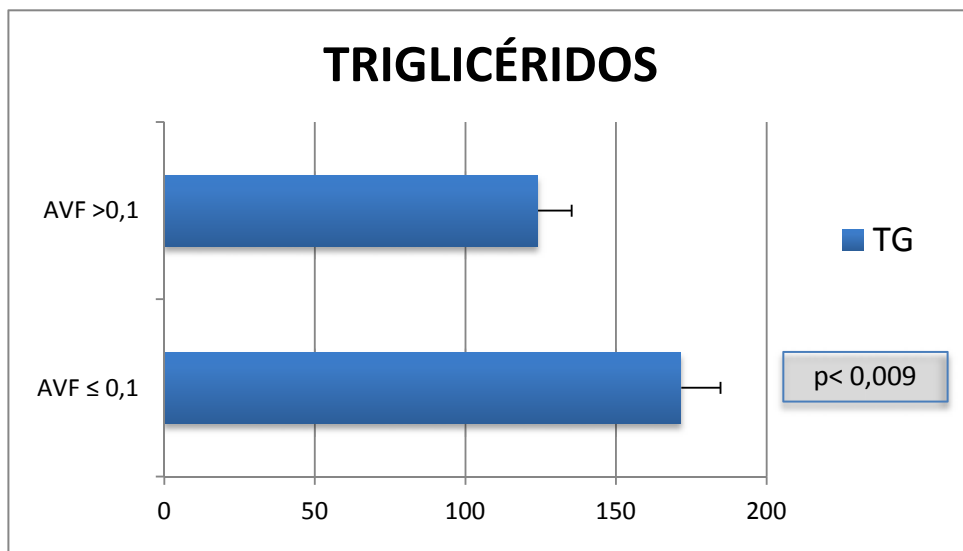


Figura 34. Valores de LDL en el grupo con alta y baja Agudeza Visual Final (AV Final)

El grupo con baja AVF presentó valores de LDL total mayores que el grupo de buena AV Final, U ( $p < 0,031$ ). El grupo con baja AV Final mostró un LDL medio de 132,14 mg/ml (d.e. =1,14), mientras que el grupo con alta AV Final contaba con valores menores de LDL medios, de 113,9 mg/ml (d.e. =1,12), véase Figura 34.

#### 6- TRIGLICERIDOS (TG)

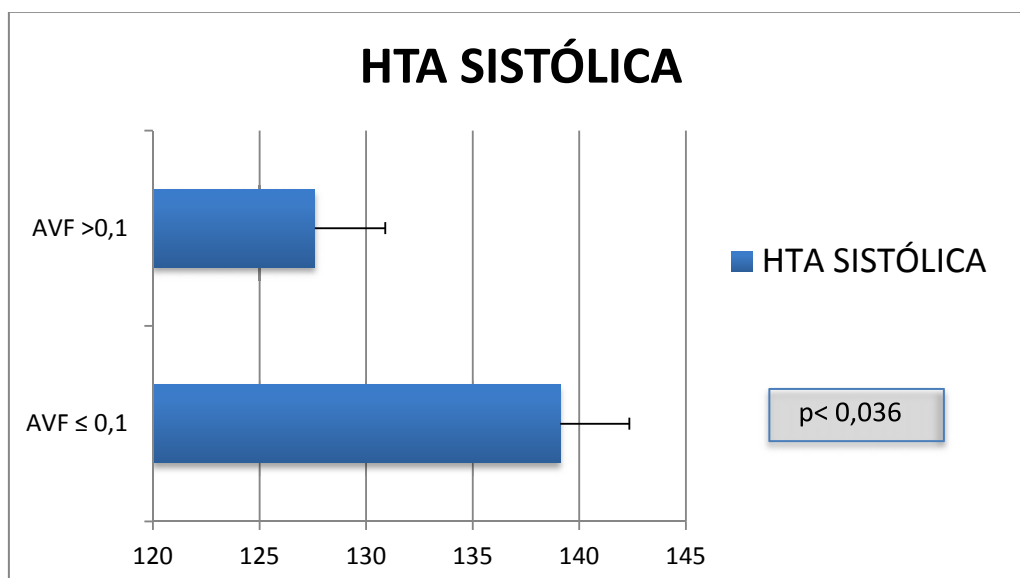
Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los triglicéridos entre ambos grupos U ( $p < 0,009$ ): el grupo con peor AV presentaba valores medios de TG más elevados. En concreto, el grupo con valores bajos de AV final presentó una media de 171,67 mg/ml (d.e. =13,02), mientras que el grupo de alta AV Final mostró valores menores de TG, 124,93 mg/ml (d.e.=11,19), tal como se muestra en la Figura 35.



**Figura 35. Media de Triglicéridos entre ambos grupos de Agudeza Visual Final (AVF).**

#### 7-HTA SISTÓLICA

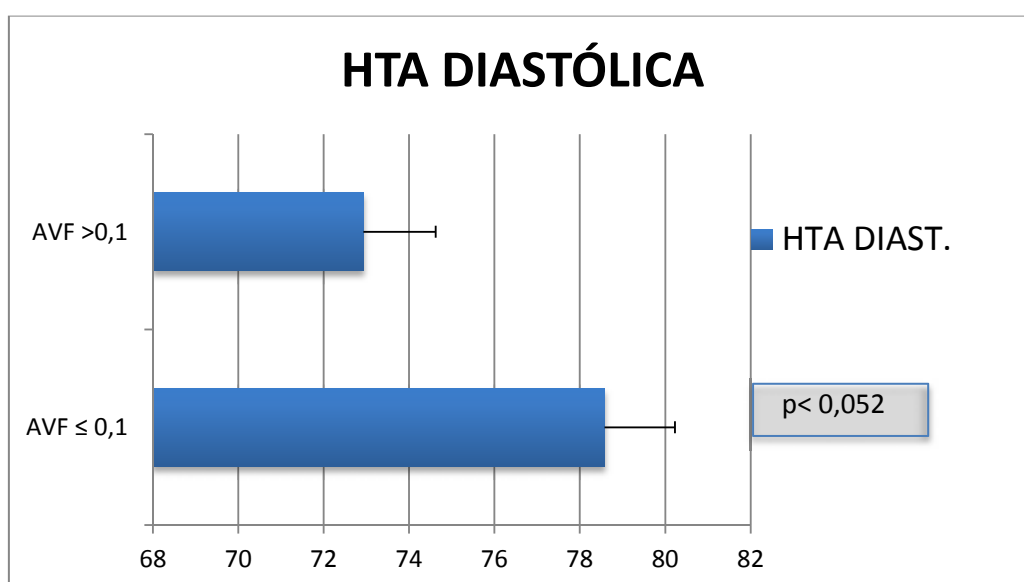
El grupo con alta AVF presentó unos valores de HTA sistólica más bajos que el grupo con menor AV, con unas diferencias estadísticamente significativas U ( $p < 0,036$ ). Ver Fig 36.



**Figura 36. Medias de HTA sistólica entre ambos grupos de agudeza visual final**

El grupo con baja AVF mostró unos valores de HTA S medios de 139,11 mmhg (d.e.=3,24) y el de mejor AV, de 127,6 mmhg (d.e.=3,30).

#### 8- HTA DIASTÓLICA



**Figura 37. Medias de HTA diastólica entre los dos grupos de agudeza visual final (AVF)**

El grupo de los pacientes con baja AVF presentaron unos niveles de HTA diastólica más elevados que el grupo con alta AVF, con diferencias que mostraban una tendencia hacia la

significación estadística U ( $p=0,052$ ). En concreto, el grupo con baja agudeza visual final presentó unos valores medios de HTA S de 78,58 mmhg (d.e. =1,65) mientras que el grupo con alta AVF, de 72,93 mmhg (d.e.=1,69), ver Figura 37.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,73$ )

5-HDL ( $p=0,873$ )

### **LOCALES**

Tras el análisis de los factores locales no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a ninguno de los factores,

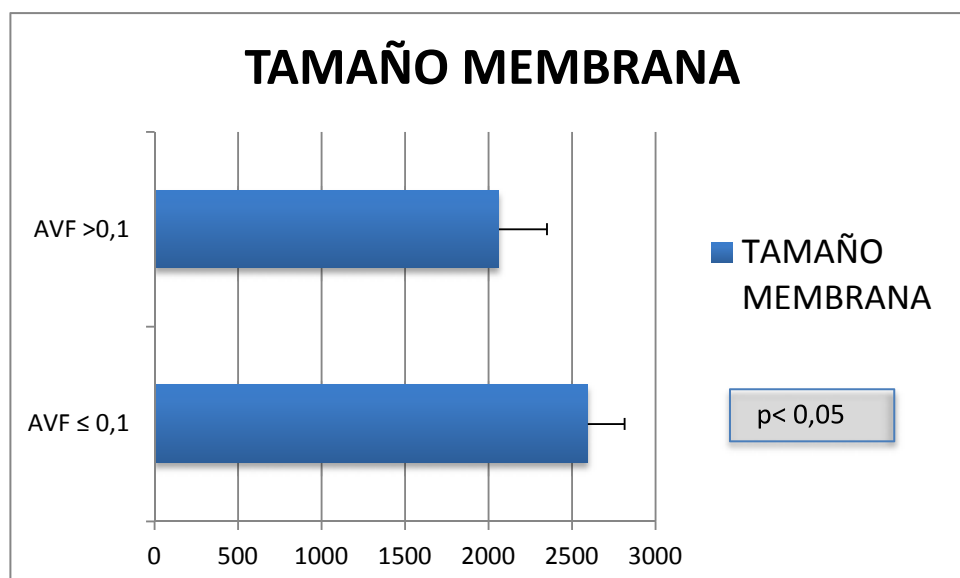
1-HTO ( $p=0,166$ )

### **MACULARES**

De los factores maculares sólo aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos de AVF, en cuanto al tamaño de la membrana.

#### **1-TAMAÑO DE LA MEMBRANA**

El grupo de pacientes con peores agudezas finales presentó membranas de mayor tamaño comparado con el grupo de mejor AVF ( $p < 0,05$ ), siendo el tamaño medio de la MNV de 2594,61 micras (d.e. =220,63) para el grupo con baja AVF, y de 2062 micras (d.e. =287,6) para el grupo con mayores AVF (ver Figura 38).



**Figura 38. Tamaño de membrana (en micras) para los dos grupos de Agudeza Visual Final (AVF)**

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

2- NUM.BROTES ( $p=0,65$ )

3-DSNEI ( $p=0,511$ )

4-DSNEF ( $p=0,155$ )

Se compararon las distribuciones de cada variable con respecto a los dos grupos:

- Grupo 1: AV FINAL mala  $\leq 0,1$  ( $n=52$ )

- Grupo 2: AV FINAL buena  $> 0,1$  ( $n=42$ )

## ❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS

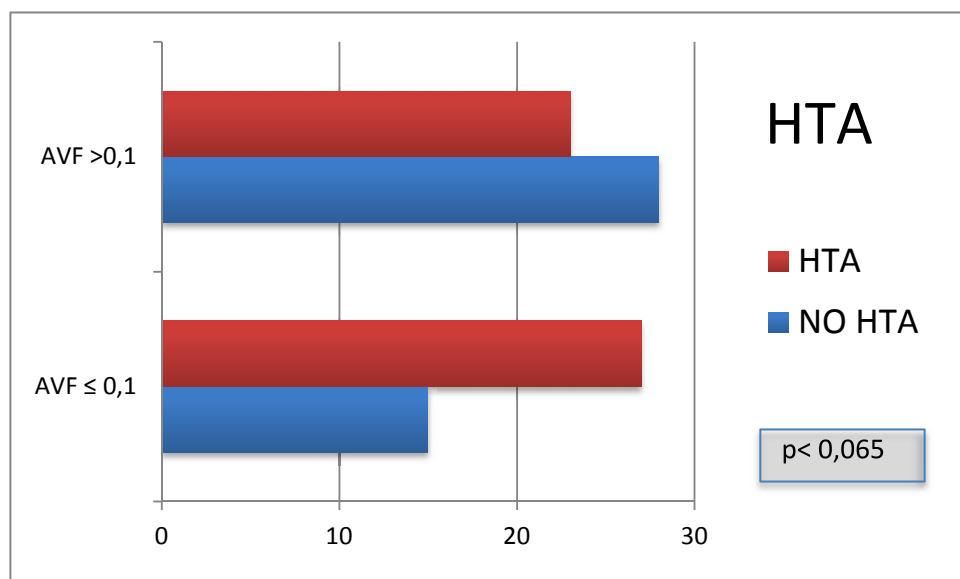
### GENERALES

Se apreció únicamente una tendencia a la significación tras comparar la distribución muestral de los pacientes entre ambos grupos de AVF, en cuanto a la HTA.

4-HTA.

## RESULTADOS

Se observó que el grupo de mala AVF presentaba un mayor porcentaje de pacientes hipertensos que el grupo de buena AVF, siendo  $\chi^2$  ( $p < 0,065$ ), ver Figura 39.



**Figura 39. Número de pacientes con y sin hipertensión según su Agudeza Visual Final (AVF).**

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-SEXO  $\chi^2$  ( $p = 0,091$ )

2-DM  $\chi^2$  ( $p = 0,311$ )

3-DLP  $\chi^2$  ( $p = 1000$ )

5-ECV  $\chi^2$  ( $p = 0,983$ )

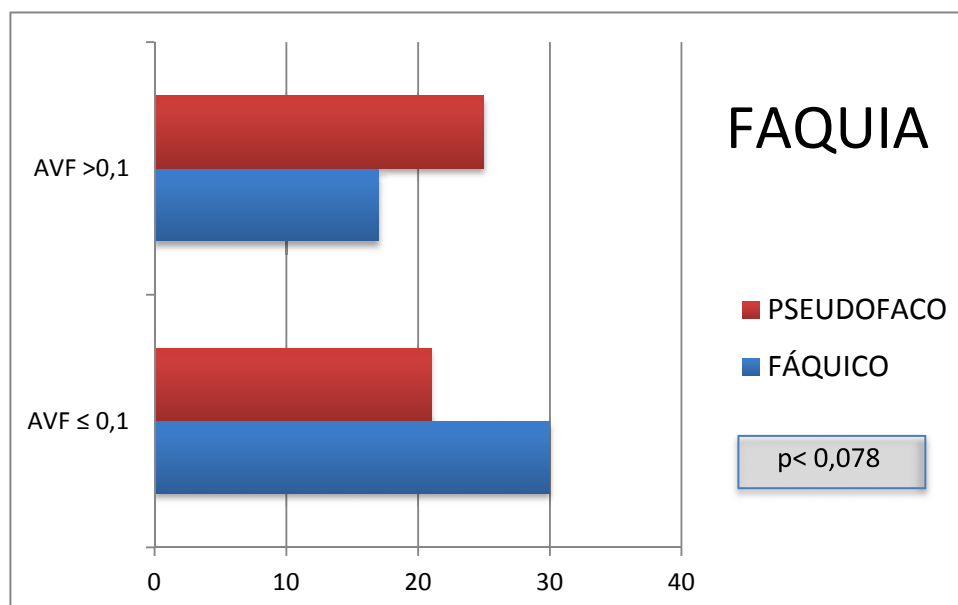
6-TABACO  $\chi^2$  ( $p = 0,842$ )

## LOCALES

Tras analizar todos los factores locales, se halló una tendencia a la significación entre ambos grupos respecto al número de pacientes pseudofáquicos.

## 2-FAQUIA

Se observó que el grupo con buena AVF presentaba una mayor proporción de fágicos que el grupo de mala o baja AVF  $\chi^2$  ( $p < 0,078$ ), ver Figura 40.



**Figura 40. Número de pacientes pseudofacos y fágicos según su Agudeza Visual Final (AVF).**

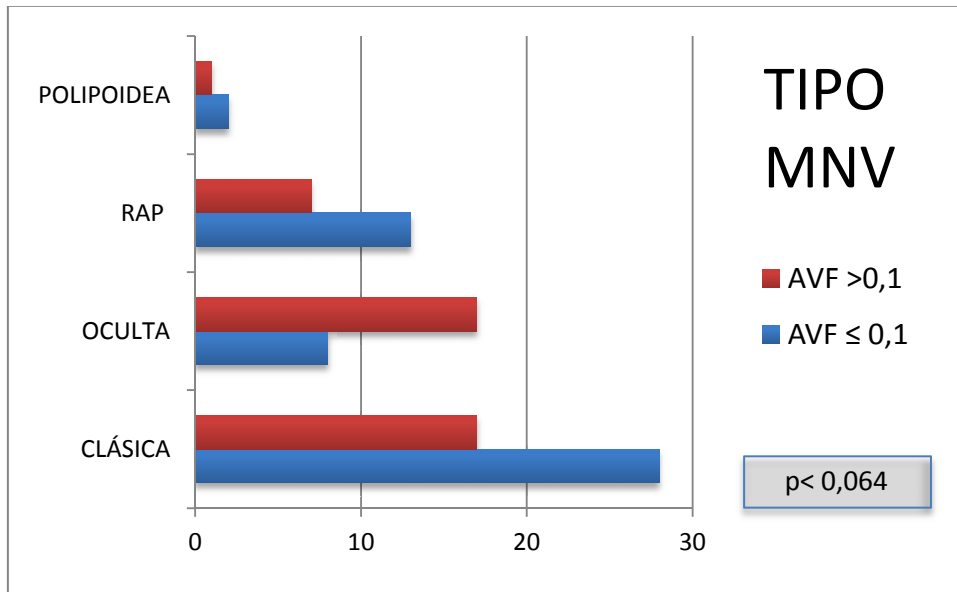
## MACULARES

De los factores maculares se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de AVF, en las siguientes variables:

### 1-TIPO DE MEMBRANA

Comparando ambos grupos, se observó una tendencia a que la mayoría de pacientes con malas AVF presentan membranas de tipo clásico y RAP,  $\chi^2$  ( $p < 0,064$ ), ver Figura 41.

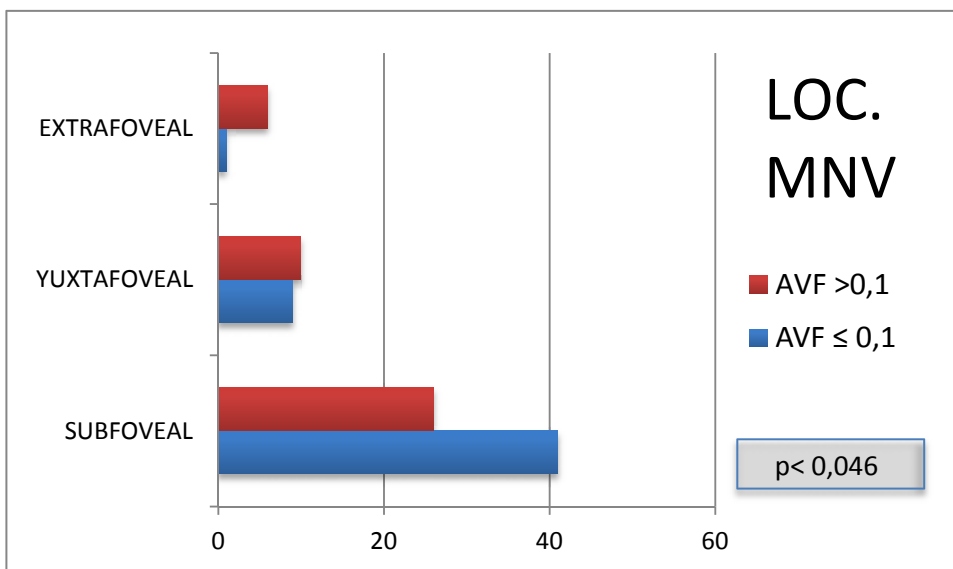




**Figura 41.** Número de pacientes con cada tipo de membrana, según su pertenencia al grupo de alta o baja Agudeza Visual Final (AVF).

## 2-LOCALIZACION DE LA MEMBRANA

El grupo con baja AVF presentó un mayor número de pacientes con membranas de tipo subfoveal que el grupo de buena AVF. En cambio, el grupo con buena AVF presentó un mayor número de pacientes con membranas de localización extrafoveal. La presencia de membranas yuxtafoveales fue muy similar en ambos grupos  $\chi^2(p < 0,046)$ , ver Figura 42.

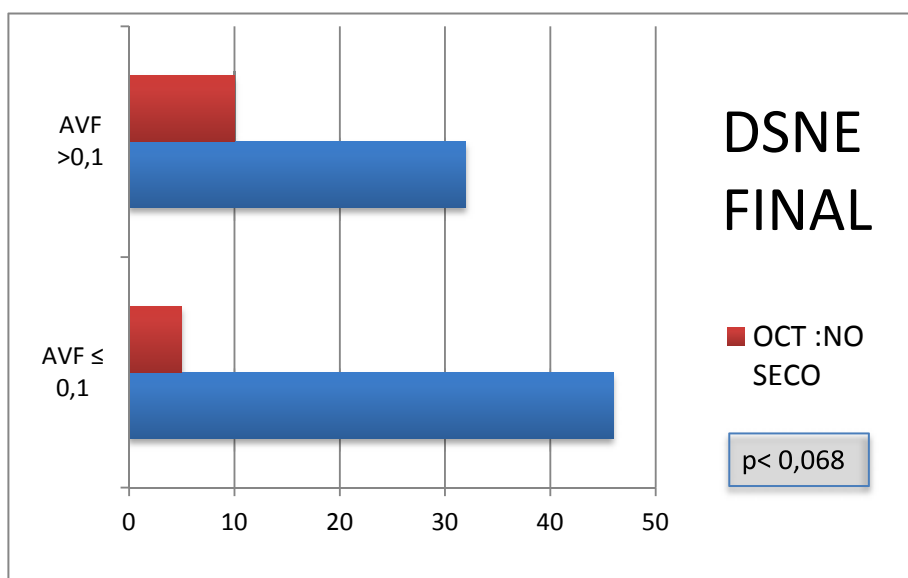


**Figura 42.** Número de pacientes según localización de la membrana, según su pertenencia al grupo de alta o baja Agudeza Visual Final (AVF).

o baja Agudeza Visual Final (AVF).

#### 5-DSNE F

Pese a que únicamente se apreció una tendencia a la significación tras comparar la proporción de pacientes entre ambos grupos de AVF en cuanto al DSNE F, parece que los pacientes con mejores agudezas visuales finales presentan una menor presencia de DSNE final que el otro grupo  $\chi^2$  ( $p < 0,068$ ), ver Figura 43.



**Figura 43.** Número de pacientes con OCT secas y no secas entre ambos grupos de Agudeza Visual Final (AVF).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de pacientes entre ambos grupos en cuanto a las siguientes variables:

3-EMQ  $\chi^2$  ( $p=0,601$ )

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  ( $p=0,463$ )

En las siguientes secciones, se reproducirá la metodología de agrupamiento de variables, en cuanto a la agudeza visual inicial (AVI) y también en cuanto al cambio en la agudeza visual a lo largo del estudio (cambio o pérdida de AV). Dicha agrupación por cambio o pérdida de AV indica si a lo largo del estudio se registró una pérdida o una ganancia en la AV.

Empezaremos con la agrupación de pacientes según su agudeza visual inicial (AVI), y se

realizará un análisis de todas las variables de interés.

#### 6.4.4 AVI COMO VARIABLE DE AGRUPACIÓN

Se conformaron dos grupos según su AV inicial. El punto de corte lo estableció el percentil 50. Por tanto, se obtuvieron dos grupos de pacientes:

- Grupo 1: mala AV  $< 0,2$  ( $n=54$ )
- Grupo 2: buena AV  $\geq 0,2$  ( $n=40$ )

#### ❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

##### GENERALES

De los factores generales sólo aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos de AVI, en cuanto a la variable edad.

##### 1-EDAD

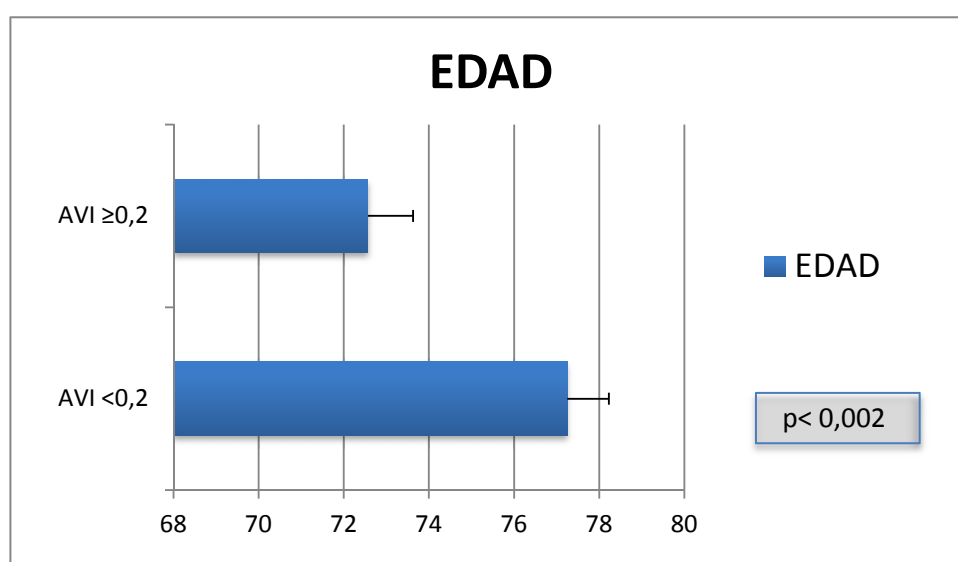


Figura 44. Edad media de cada grupo según su Agudeza Visual Inicial (AVI)

## RESULTADOS

Se observó que el grupo con baja AVI presentaba una mayor edad media que el grupo con buena AVI siendo ( $p < 0,002$ ). La edad media del grupo con baja AVI fue de 77,25 años (d.e. = 0,98), mientras que la edad media del grupo con alta AVI fue de 72,57 años (d.e. = 1,06), ver Figura 44.

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las siguientes variables:

2-FRAHMINGHAM ( $p = 0,5$ )

3-COL T ( $p = 0,708$ )

4-LDL ( $p = 0,95$ )

5-HDL ( $p = 0,35$ )

6-TG ( $p = 0,719$ )

7-HTA SISTÓLICA ( $p = 0,768$ )

8- HTA DIASTÓLICA ( $p = 0,33$ )

### LOCALES

Tras analizar todos los factores locales no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a ninguno de las variables.

1-HTO ( $p = 0,374$ )

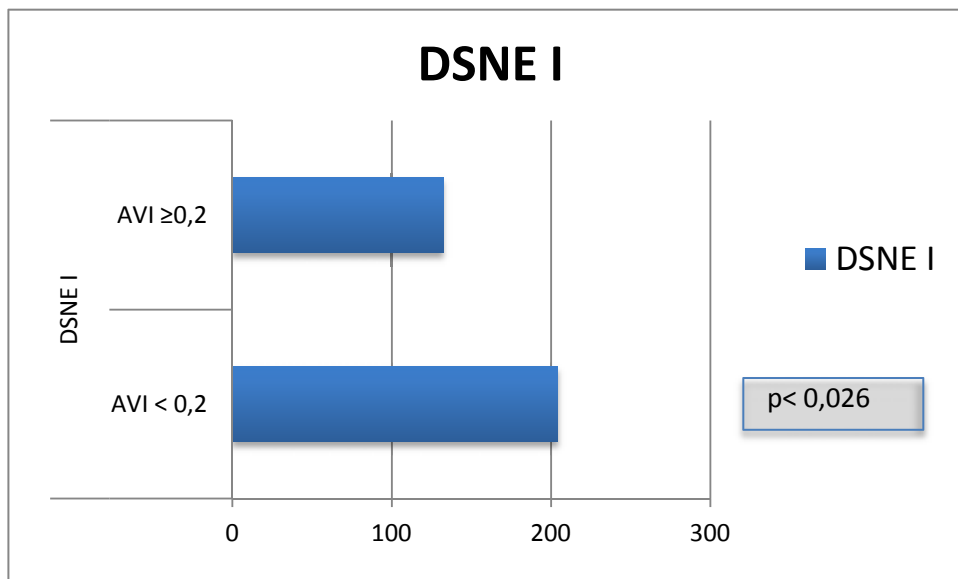
### MACULARES

De los factores maculares sólo se apreció una tendencia a la significación estadística entre las medias de los diferentes grupos de AVI, en cuanto DSNE inicial.

3-DSNEI.

Se observó que el grupo con baja AVI mostraba una tendencia hacia una mayor DSNE I medio que el grupo de alta AVI ( $p < 0,088$ ). Siendo la media del grupo con baja AVI de 209,48 micras (d.e. = 26,28), mientras que el grupo con alta AVI presentaba un DSNEI medio de

132,43 micras (d.e. = 17,16). Ver figura 45.



**Figura 45. Distribución del DSNEI entre ambos grupos de Agudeza Visual Inicial (AVI).**

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-TAMAÑO MEMBRANA (p=0,298)

2- NUM.BROTOS (p=0,42)

4-DSNEF (p=0,680)

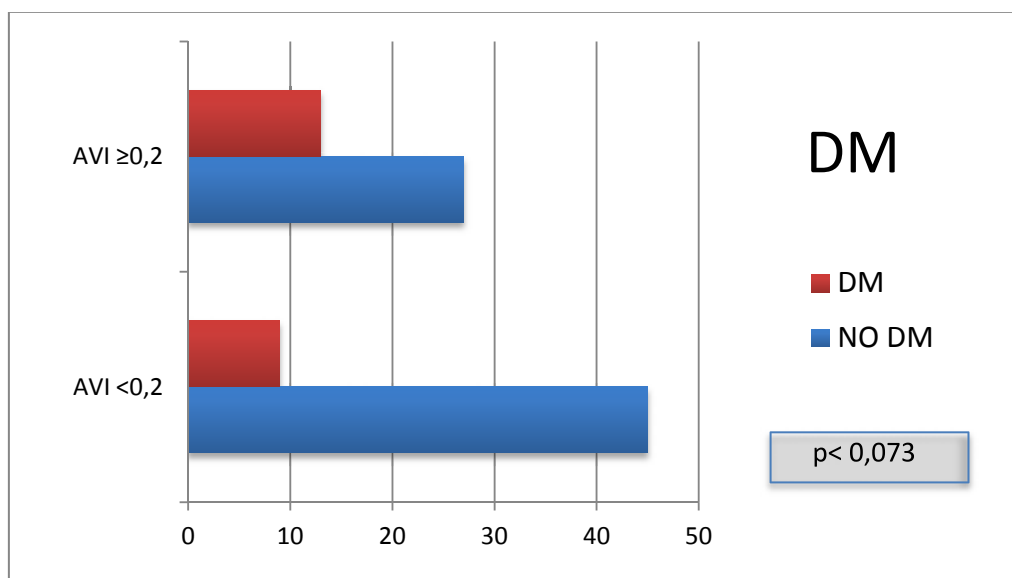
## ❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS

### GENERALES

Se apreció únicamente una tendencia a la significación tras comparar las proporciones de pacientes entre ambos grupos de AVI, en cuanto a DM y ECV.

2-DM.

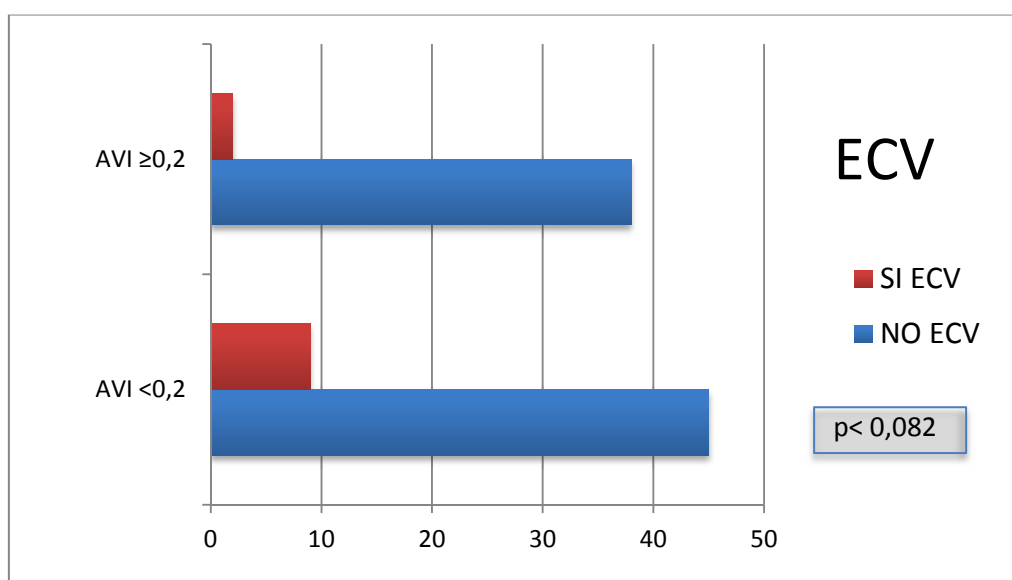
Se observó que el grupo de pacientes con baja AVI presentaba una tendencia hacia una menor proporción de pacientes diabéticos que el grupo de buena AVI  $\chi^2$  (p< 0,073), ver Figura 46.



**Figura 46.** Número de pacientes con y sin diabetes mellitus (DM) entre ambos grupos de Agudeza Visual Inicial (AVI).

5-ECV.

El grupo de baja AVI presentó una tendencia hacia un porcentaje mayor de pacientes con antecedentes de ECV que el grupo de alta AVI,  $\chi^2$  ( $p < 0,08$ ), ver Figura 47.



**Figura 47.** Número de pacientes con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (DM) entre ambos grupos de Agudeza Visual Inicial (AVI).

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a las proporciones de pacientes entre

## RESULTADOS

ambos grupos con respecto a las siguientes variables:

1-SEXO  $\chi^2$  (p=0,587)

3-DLP  $\chi^2$  (p=0,136)

4-HTA  $\chi^2$  (p= 0,594)

6-TABACO  $\chi^2$  (p= 0,18)

### LOCALES

El análisis de los factores locales no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos.

1-HTO  $\chi^2$  (p= 0,529)

2-FAQUIA  $\chi^2$  (p= 0,211)

### MACULARES

De los factores maculares aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de pacientes de ambos grupos de AVI, en cuanto a las siguientes variables:

#### 1-TIPO DE MEMBRANA

Se observó una tendencia que indicaba la mayoría de pacientes con baja AVI presentan membranas de tipo clásico y RAP, y ello es diferencialmente superior en comparación con el grupo de alta AVI,  $\chi^2$  (p< 0,071).

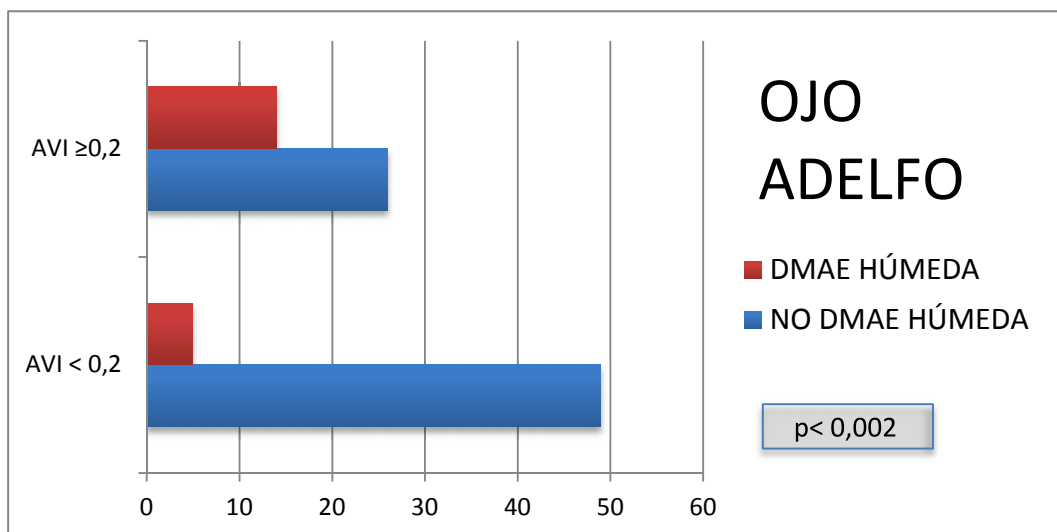
#### 2-LOCALIZACION DE LA MEMBRANA

El grupo de baja AVI presentó una tendencia hacia un mayor número de pacientes con membranas de tipo subfoveal en comparación con el grupo de buena AVI,  $\chi^2$  (0,06).

#### 4-OJO ADELFO

Tras analizar la presencia o no de DMAE húmeda en el ojo adelfo, observamos una mayor proporción de pacientes con DMAE húmeda en el ojo adelfo en el grupo de alta AVI, en

comparación con el grupo de baja AVI,  $\chi^2$  ( $p < 0,002$ ), consultar Figura 48.



**Figura 48.** Número de pacientes con o sin DMAE húmeda en cada grupo de Agudeza Visual Inicial (AVI)

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes por grupo de AVI, en cuanto a las siguientes variables:

3-EMQ  $\chi^2$  ( $p=0,795$ )

5-DSNE  $\chi^2$  ( $p=0,827$ )

#### 6.4.5 “PÉRDIDA DE AV” COMO VARIABLE DE AGRUPACIÓN

En la presente sección se presentan los resultados derivados del análisis resultante al agrupar los participantes en dos grupos, según su cambio en la agudeza visual. Se conformaron dos grupos a tal efecto:

*-Grupo 1: pierde AV (pierde 2 líneas o más respecto a la AVI) ( $n=43$ )*

*-Grupo 2: gana AV (gana o mantiene 2 líneas o más respecto a la AVI) ( $n=51$ )*



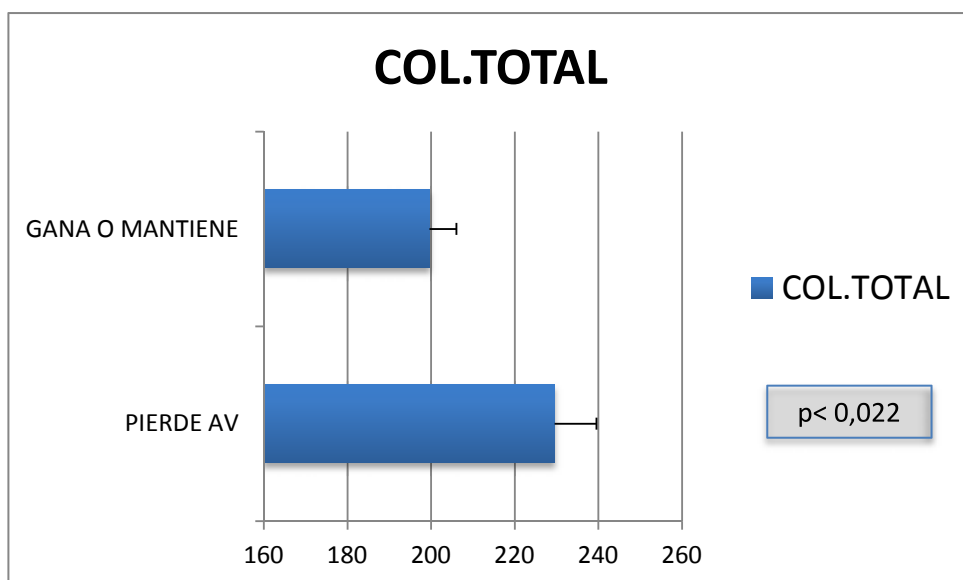
## ❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

### GENERALES

De los factores generales se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos en las siguientes variables:

#### 3-COLESTEROL TOTAL.

Se observó que grupo que perdía AV presentaba unos valores más altos de colesterol total, en comparación con el grupo que ganaba o mantenía su AV, U ( $p < 0,022$ ), ver Figura 49.

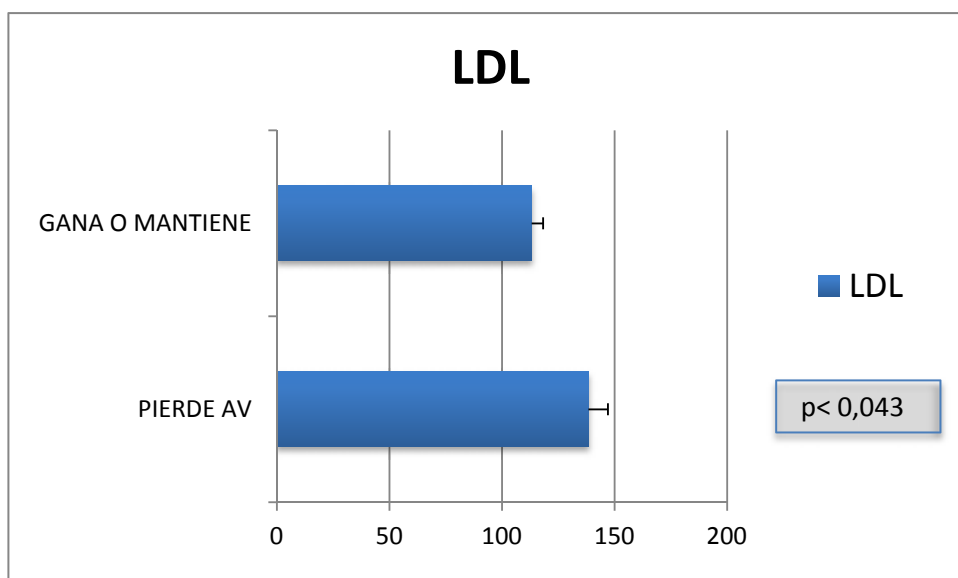


**Figura 49. Niveles de colesterol total (COL. T) según grupo de pérdida de AV versus ganancia o mantenimiento de AV.**

El grupo que perdió AV presentaba valores de colesterol total medio de 229,54 mg/dl (d.e. = 9,99), mientras que el grupo que ganaba o mantenía su AV presentaba una media de 199,63 mg/dl (d.e. = 6,44).

#### 4-LDL

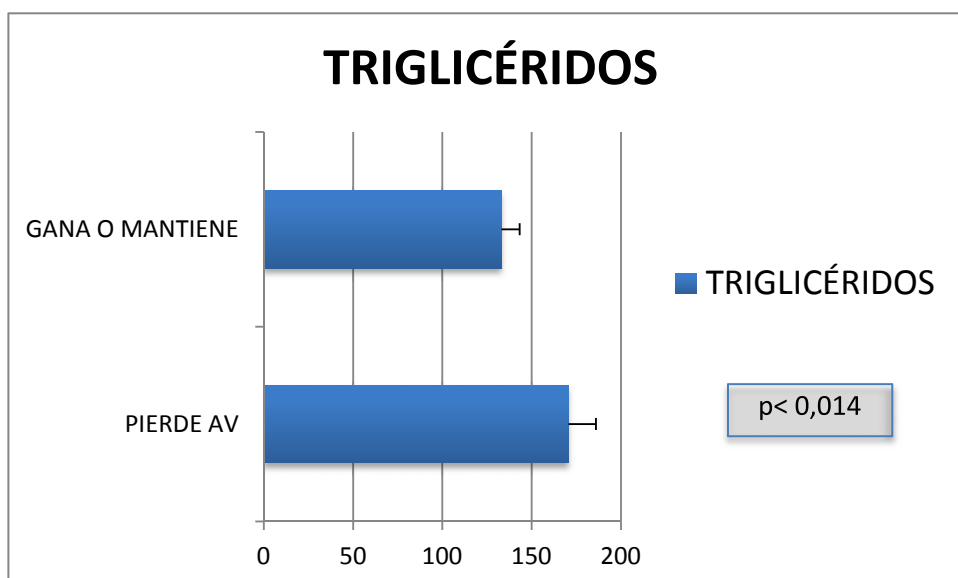
Se observó que grupo de que perdía AV presentaba unos valores más altos de LDL, en comparación con el grupo que ganaba o mantenía su AV, ( $p < 0,043$ ). Ver Figura 50.



**Figura 50. Niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) según grupo de pérdida de AV versus ganancia o mantenimiento de AV.**

El grupo que perdió AV mostró unos valores de LDL medios de 138,46 mg/dl (d.e.=8,58), mientras que el grupo que ganaba o mantenía su AV presentó una media de LDL de 113,15 mg/ dl (d.e. =5,09).

#### 6-TG



**Figura 51. Niveles de Triglicéridos (TG) según grupo de pérdida de AV versus ganancia o mantenimiento de AV.**

## RESULTADOS

Se observó que grupo de que perdía AV presentaba unos valores más altos de TG, en comparación con el grupo que ganaba o mantenía su AV, U ( $p < 0,014$ ). Ver Figura 51.

El grupo que ganaba o mantenía su AV presentó unos valores medios de TG de 170,54 mg/dl (d.e. =15,42), mientras que el grupo que perdía AV presentó una media de TG de 133,05 mg/dl (d.e. =10,27).

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-EDAD ( $p=0,468$ )

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,542$ )

5-HDL ( $p=0,995$ )

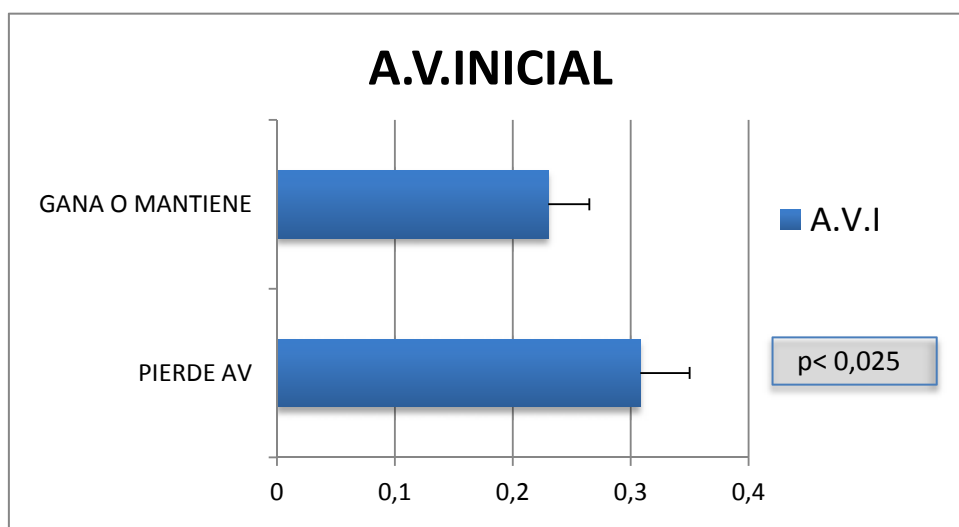
7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,553$ )

8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,121$ )

### FACTORES LOCALES

Tras el análisis de todos los factores locales sólo se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la AVI.

2-AVI



**Figura 52.** Niveles de Agudeza visual inicial (AVI) según grupo de pérdida de AV versus ganancia o

**mantenimiento de AV.**

El grupo de pérdida de AVI mostró al inicio del estudio una mayor AV en comparación con el grupo que ganó o mantuvo sus valores de AV, U ( $p < 0,025$ ), ver Figura 52.

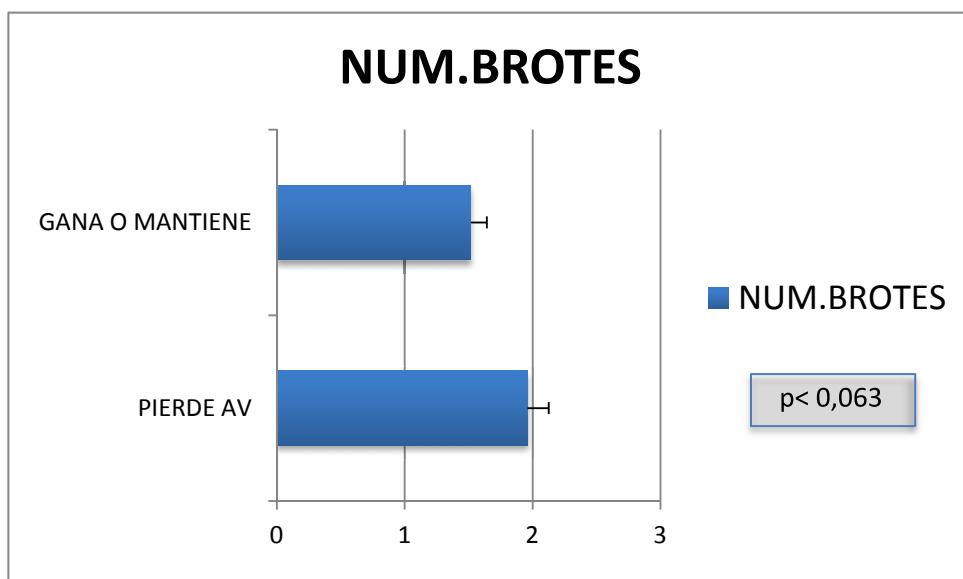
Tal y como se aprecia en el gráfico, el grupo que perdió AV presentaba una AVI media de 0,308 mg/dl (d.e.=0,042), mientras que el grupo que ganó o mantuvo su AV presentaba una AV media de 0,23 mg/ dl (d.e.=0,035) al inicio del estudio.

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a la HTO.

1-HTO ( $p = 0,798$ ).

**FACTORES MACULARES**

De los factores maculares sólo aparecen diferencias con tendencia a la significación entre las medias de los diferentes grupos de CAMBIO DE AV, en cuanto al número de brotes.

**2- NÚMERO DE BROTES**

**Figura 53. Número de Brotes (Núm.Brotes) según grupo de pérdida de AV versus ganancia o mantenimiento de AV.**

El grupo que presentó empeoramiento de la AV mostró una tendencia hacia un mayor número total de brotes, U ( $p < 0,063$ ), ver Figura 53.

## RESULTADOS

El grupo que perdió AV presentó un número medio de brotes de 1,96 (d.e.=0,166), mientras que el grupo que ganó o mantuvo su AV presentó una media de 1,52 brotes (d.e.=0,123).

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-TAMAÑO MEMBRANA (p=0,213)

3-DSNEI (p=0,178)

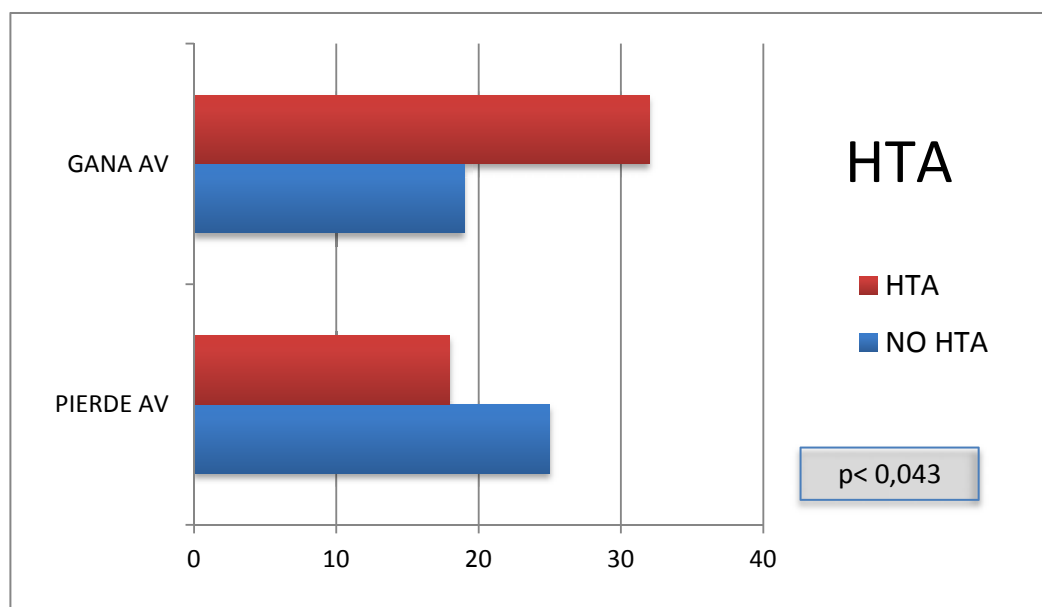
4-DSNEF (p=0,319)

### ❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS

#### GENERALES

De los factores generales se apreciaron diferencias frecuenciales estadísticamente significativas entre ambos grupos conformados según su cambio en la agudeza visual, en las siguientes variables:

4-HTA.



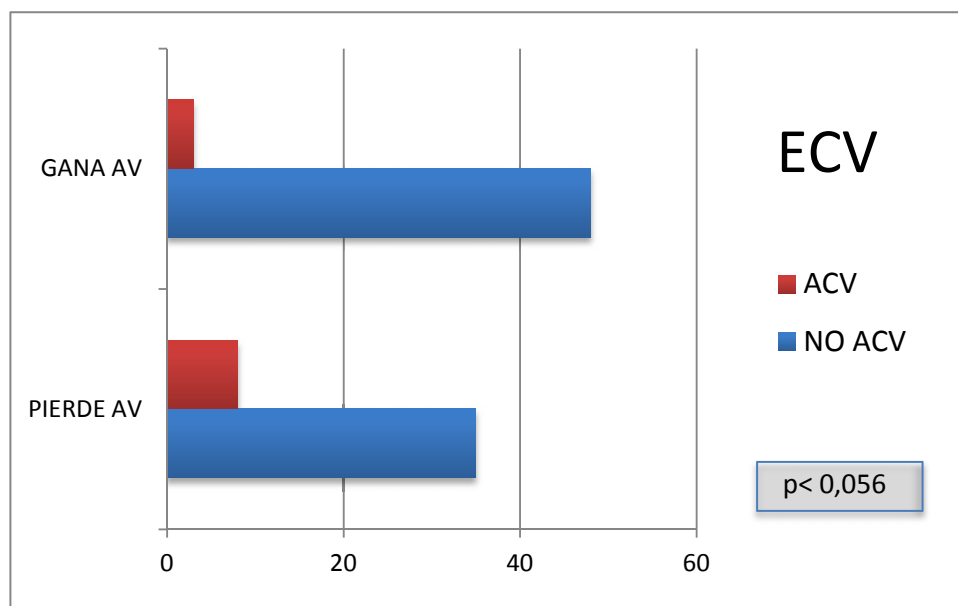
**Figura 54.** Número de pacientes con HTA y sin HTA en cada grupo, conformado según su pérdida o mantenimiento/ganancia de AV.

Se observó que el grupo que perdía AV presentó un menor número de pacientes hipertensos

que el grupo que mantuvo o ganó AV,  $\chi^2$  ( $p<0,043$ ), véase Figura 54.

#### 5-ECV.

El grupo que perdió AV presentó una tendencia hacia un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular que otro grupo,  $\chi^2$  ( $p<0,056$ ), ver Figura 55.



**Figura 55. Número de pacientes con antecedentes de ECV y sin antecedentes de ECV en cada grupo, conformado según su pérdida o mantenimiento/ganancia de AV.**

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-SEXO  $\chi^2$  ( $p=0,488$ )

2-DM  $\chi^2$  ( $p=0,975$ )

3-DLP  $\chi^2$  ( $p=0,780$ )

6-TABACO  $\chi^2$  ( $p=0,230$ )

### FACTORES LOCALES

Tras el análisis de los factores locales, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos.

1-HTO  $\chi^2$  (p=0,332)

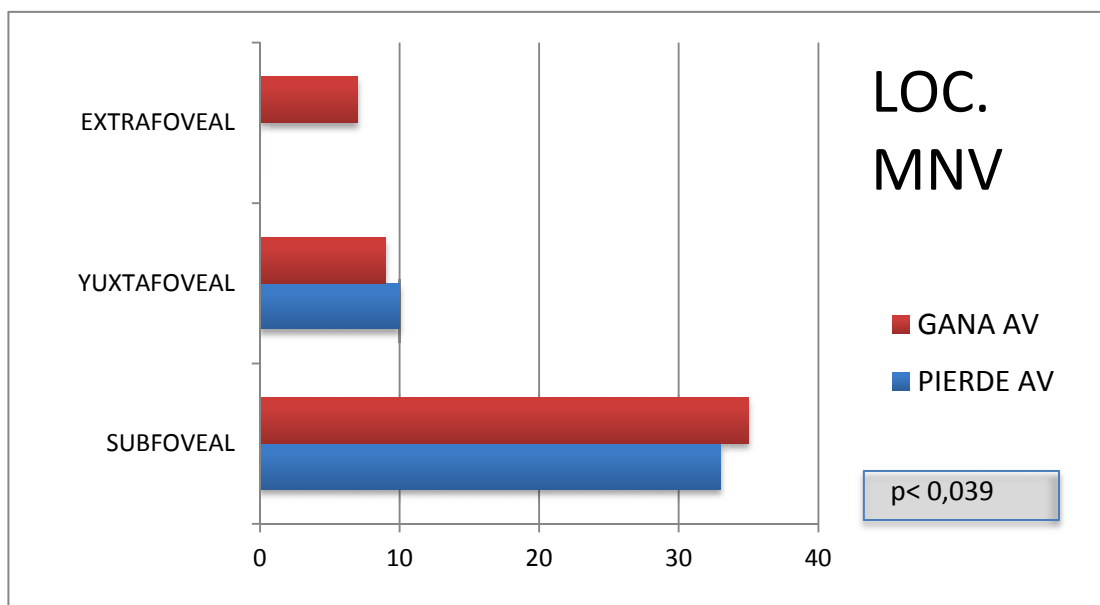
2-FAQUIA  $\chi^2$  (p=0,836)

### FACTORES MACULARES

De los factores maculares se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, conformados según su cambio en AV, cuanto a las siguientes variables:

#### 2- LOCALIZACION DE LA MEMBRANA

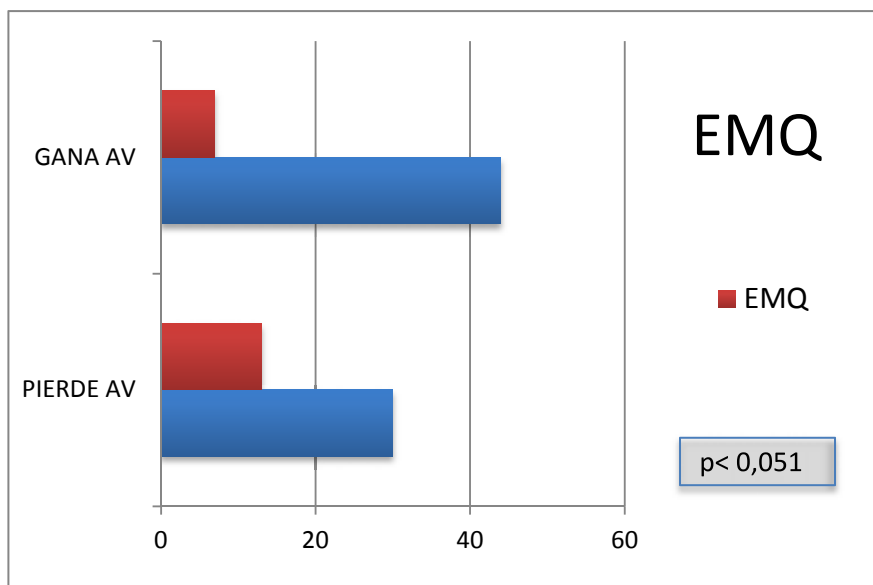
El grupo que mantuvo o ganó AV presentó un mayor número de pacientes con membranas de tipo extrafoveal que el grupo de que perdía AV. Sin embargo, la distribución de los pacientes en cuanto a las membranas de tipo subfoveal y yuxtafoveal no difirió entre ambos grupos  $\chi^2$  (p< 0,039), ver Figura 56.



**Figura 56.** Número de pacientes por tipo de membrana en cada grupo, conformado según su pérdida o mantenimiento/ganancia de AV.

#### 3-EMQ

Se observó que el grupo que perdió AV es el que presenta mayor número de pacientes con EMQ  $\chi^2$ (p< 0,05), ver Figura 57.



**Figura 57. Número de pacientes con y sin EMQ en cada grupo, conformado según su pérdida o mantenimiento/ganancia de AV.**

No se constataron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-TIPO DE MEMBRANA  $\chi^2$  (p=0,412)

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  (p=0,088)

5-DSNE  $\chi^2$  (p= 0,106)

## 6.5 RESULTADOS DE LA EVOLUCIÓN DEL DSNE

A continuación se muestra una tabla con los valores del grosor del DSNE inicial y del DSNE medido en cada una de las sesiones de seguimiento tras el inicio del tratamiento, así como el DSNE final. (Ver **tabla 12. EVOLUCIÓN DEL DSNE.**)

El DSNE se midió en todas las visitas, aunque en el gráfico solamente se representan las principales visitas, que son las comunes a todos los pacientes.

El DSNE medido por OCT inicial fue de 176,691 micras. Durante la fase de carga: al mes de la primera inyección fue de 78,648 micras, y a los 2 meses de 76,883 micras. Durante la fase de observación: a los tres meses de la última inyección la OCT fue de 81,942 micras, al sexto mes, de 108,512 y al noveno mes, 64,428 micras, ver Figura 58.

El grosor de DSNE final promedio medido por OCT fue de 43,446 micras (ver figura 58).



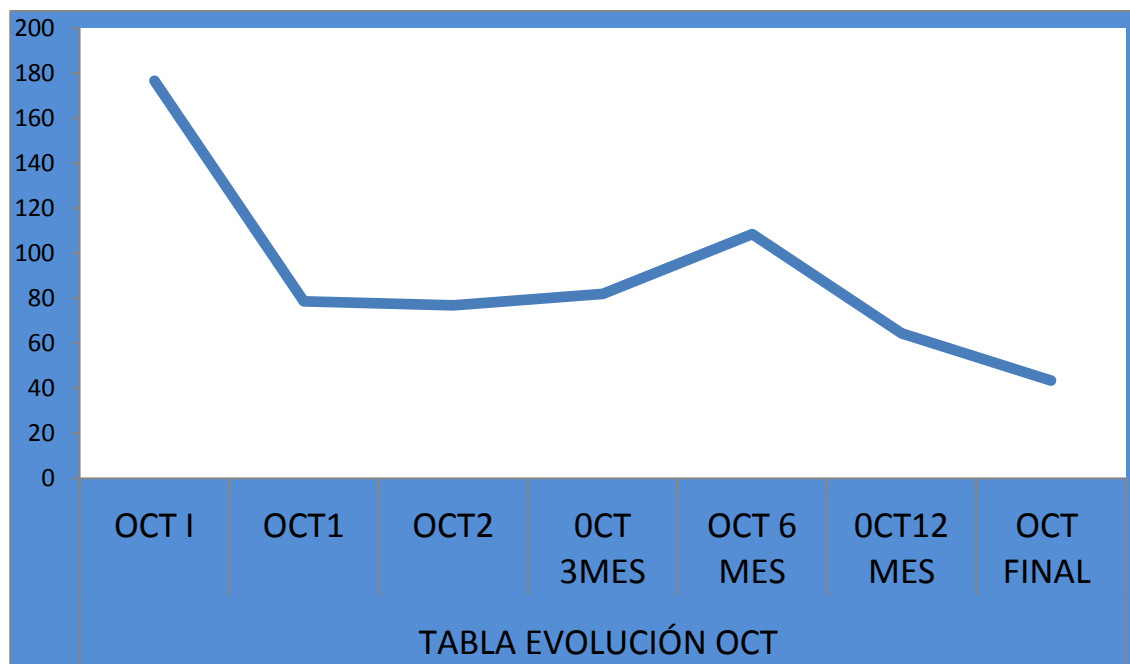
## RESULTADOS

**TABLA 11 EVOLUCIÓN DEL DSNE MEDIDO POR OCT**

CASO	OCTI	OCT1	OCT2	OCT3M	OCT6M	OCT12M	OCTF
1	0	200	300		0		0
2	0	0	0	0	50		0
3	0	0	0	0			0
4	399	0	0	0	0	522	406
5	319	0	0	40	0	0	0
6	108	0	0	0			0
7	125	99	0	100	0		100
8	0	0	0	0	0		0
9	50	0	0	0	0		0
10	30	0	0	0			0
11	299	0	0	0			0
12	133	90	30	102	100		0
13	0	0	10	105			105
14	0	0	0	120	0		0
15	0	20	207				0
16	10	0	320				397
17	0	0	0	75	0		0
18	157	50	0				0
19	80	0	0				0
20	207	0	83	118	182		160
21	0	0	0	0			0
22	182	58	0	0			0
23	564	489	547	0			0
24	149	0	0	190	0	0	0
25	272	182	75				0
26	174	0	0	0			0
27	166	0	0	0			0
28	0	0	0				0
29	500	0	0	0			0
30	357	0	0	0	0		0
31	384	280	290	0	0		0
32	103	0	0	80	0	0	0
33	0	0	0				0
34	110	90	90				0
35	0	0	0	0	275	141	20
36	116	30	0	0	0		0
37	126	107	108	58			58
38	157	680	0		0		0
39	133	133	0	0			0
40	124	0	0				70
41	158	0	0				0
42	150	70	40	0			0
43	382	0	165	82	15		15
44	140	0	0	0			0
45	100	0	0	0			0
46	0	348	373				373
47	341	390	482	132			140
48	0	375	199				110
49	101	80	125				108

## RESULTADOS

CASO	OCTI	OCT1	OCT2	OCT3M	OCT6M	OCT12M	OCTF
50	0	0	0	116	57		0
51	141	0	0	171	0	0	0
52	133	0	0	145			145
53	323	199	234	142	130	0	0
54	91	0	0	0			0
55	108	0	0	0	300		207
56	572	0	423	0	532		23
57	0	0	0	0			0
58	604	737	788	1004	1000		80
59	250	0	0	55	0		0
60	0	0	83	30			30
61	149	135	120	0			0
62	506	217	10				40
63	500	0	0				0
64	224	260	0	151	0	0	0
65	240	0	0	0			0
66	367	0	70	80	0		10
67	90	0	0	0			0
68	0	0	0	120	200	0	0
69	232	0	0	340	340	0	52
70	0	0	0				0
71	160	80	0				0
72	157	66	0	0			0
73	200	400	290				224
74	199	124	164	157	157		0
75	738	0	348	149			149
76	141	207	0				0
77	283	0	0	174	282		282
78	654	224	0				0
79	240	157	91				0
80	116	0	257				350
81	0	0	0	310	320		120
82	0	0		125	0	224	165
83	125	0		0	290		0
84	116	0		0	0		0
85	290	0	0	149	0		0
86	282	149	58				0
87	0	0		0			0
88	155	124		0			0
89	282	145	132	0	159		0
90	182	0		499	10	15	15
91	182	0		224	50	0	0
92	282	248		181	0	0	0
93	141	0	0	130			130
94	248	150	100	0			0



**Figura 58. Evolución del DSNE medido por OCT.**

En cuanto al grosor macular postratamiento, se apreció que existe una reducción del grosor final promedio de 133,245 micras (DSNEI-DSNEF). 64 ojos (68%) experimentaron una reducción del DSNE al final del estudio, 19 ojos no sufrieron cambios (20,2%) y 11 ojos (11,7%) experimentaron empeoramiento final de su DSNE.

El pico máximo de descenso en grosor retiniano se observó al mes de la primera inyección, momento en el cual 54 ojos (57,5%) redujeron su grosor retiniano en más de 50 micras sólo con 1 inyección, 33 ojos (35,1%) se estabilizan y sólo en 7 ojos (7,45%) se observó un empeoramiento del DSNE.

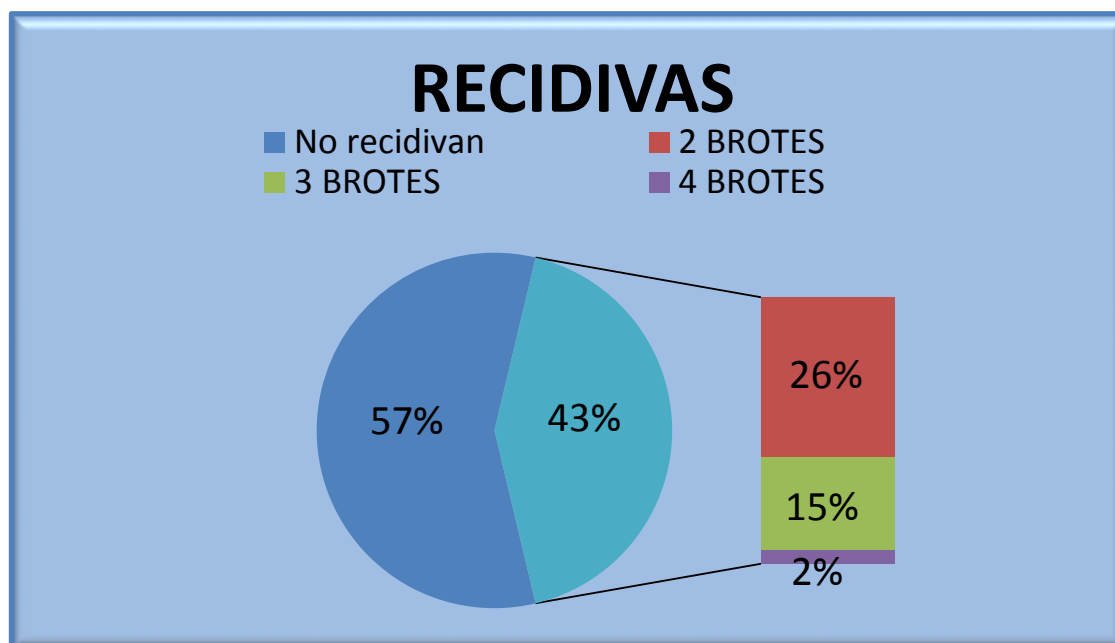
Al realizar las pruebas estadísticas vemos que hay diferencias estadísticamente significativas entre el DSNEI y el DSNEF ( $p < 0,000$ ). El tratamiento es efectivo, seca la MNV.

## 6.6 RESULTADOS DEL ANALISIS DE LAS RECIDIVAS

### 6.6.1 RECIDIVA VS NO RECIDIVA

Se estudiaron los factores pronóstico que podían influir tanto en la existencia de recidiva

como en el tiempo de recidiva, (ver Figura 59. RECIDIVAS)



**Figura 59. RECIDIVAS.**

Se realizó el análisis sin tener en cuenta el tiempo de seguimiento de los pacientes y para ello se dividió la muestra en 2 grupos:

*-Grupo 1: no recidivantes "1 sólo brote durante todo el estudio" (n= 57)*

*-Grupo2: recidivantes "2 o más recidivas durante todo el estudio" (n= 37)*

Se efectuó una comparación de medias entre grupos, analizando los factores de riesgo que pudieran influir en el hecho de que un paciente sufriera o no una recidiva.

## ❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

### GENERALES

Entre ambos grupos, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto los factores de riesgo cuantitativos (generales):

1-EDAD (p=0,774)

## RESULTADOS

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,544$ )

3-COL T ( $p=0,153$ )

4-LDL ( $p=0,13$ ).

5-HDL ( $p=0,155$ )

6-TG ( $p=0,152$ )

7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,461$ )

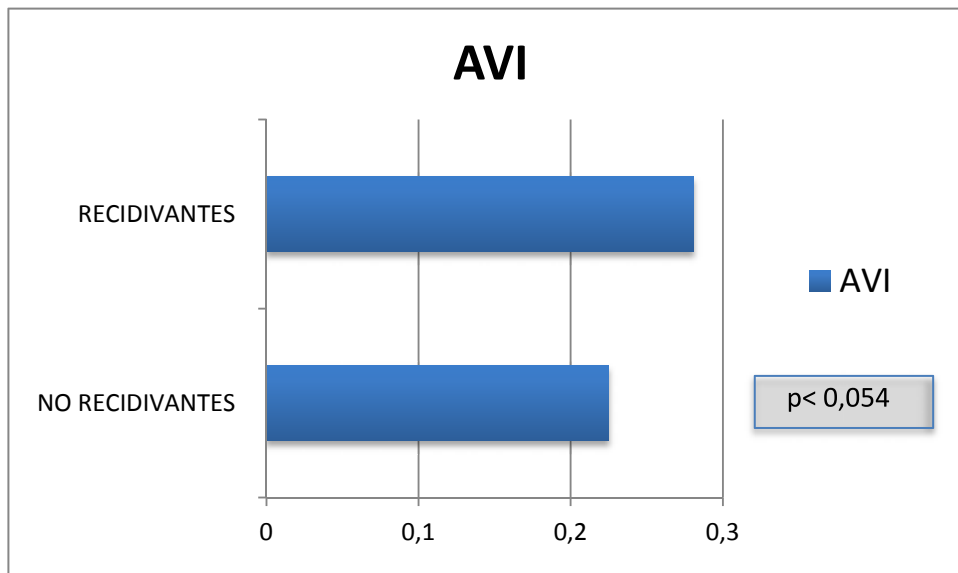
8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,625$ )

### LOCALES

Tras comparar todos los factores locales se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la AVI.

#### 2-AVI

El grupo de pacientes recidivantes presentó una tendencia hacia valores de AVI ligeramente superiores que el grupo de no recidivantes U ( $p < 0,054$ ), ver Figura 60.



**Figura 60. Medias de AVI entre ambos grupos de pacientes**

La AVI media en el grupo de no recidivantes fue de 0,225 (d.e. = 0,03) y en el de recidivantes

fue de 0,281 (d.e. =0,032).

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a la HTO.

(p=0,354)

### **FACTORES MACULARES**

Tras analizar los factores de riesgo maculares, no se hallaron diferencias significativas entre las medias de los diferentes grupos:

1-TAMAÑO MEMBRANA (p=0,951)

3-DSNEI (p=0,637)

4-DSNEF (p=0,357)

5-TIPO DE TRATAMIENTO (p=0,368).

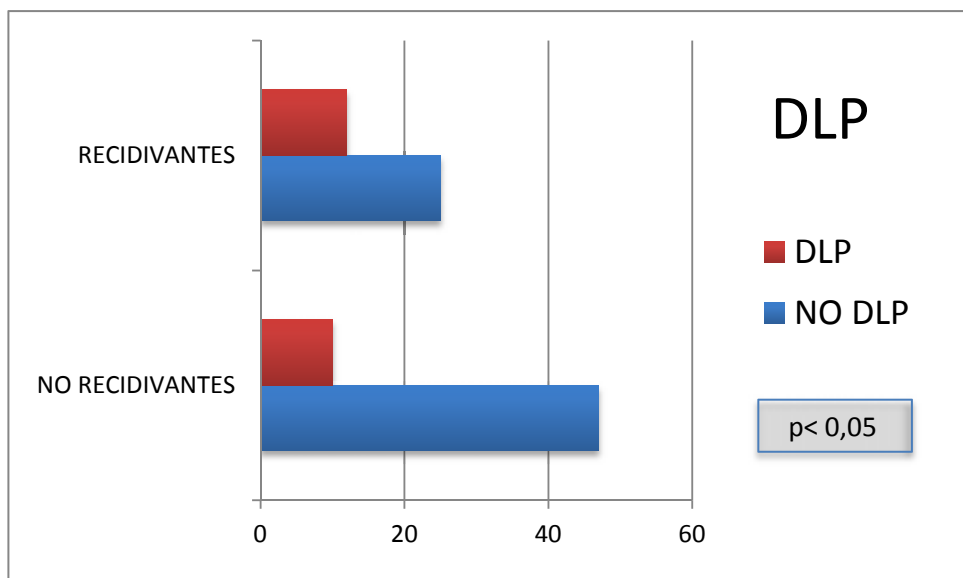
### **❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS**

#### **GENERALES**

De los factores GENERALES se apreciaron diferencias significativas entre las medias de los diferentes grupos en cuanto a las siguientes variables:

3-DLP

Se observó que el grupo de pacientes que no recidivaron presentaba un mayor porcentaje de pacientes sin DLP que el grupo de recidivantes  $\chi^2$  (p<0,05), ver Figura 61.



**Figura 61. Número de pacientes recidivantes y no recidivantes según la presencia o ausencia de DLP.**

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-SEXO  $\chi^2$  (p=0,415)

2-DM  $\chi^2$  (p=0, 1).

4-HTA  $\chi^2$  (p=0,477)

5-ECV  $\chi^2$  (p=0,660)

6-TABACO  $\chi^2$  (p=0,656)

### FACTORES LOCALES

En cuanto a los factores locales no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos:

1-HTO  $\chi^2$  (1) =0,194 (p=0,660)

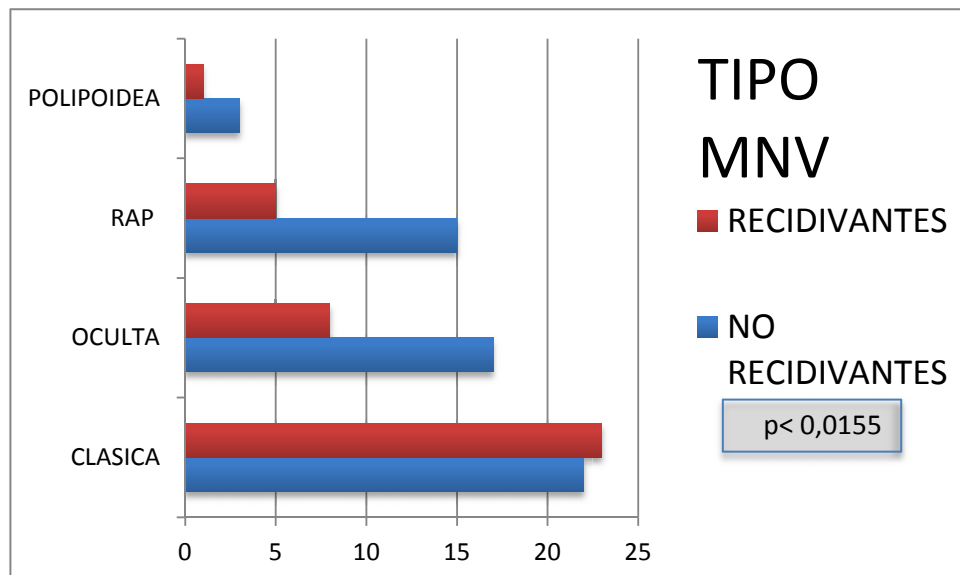
2-FAQUIA  $\chi^2$  (1) =1,114 (p=0,291)

### FACTORES MACULARES

De los factores maculares se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las

medias de ambos diferentes grupos en cuanto a las siguientes variables:

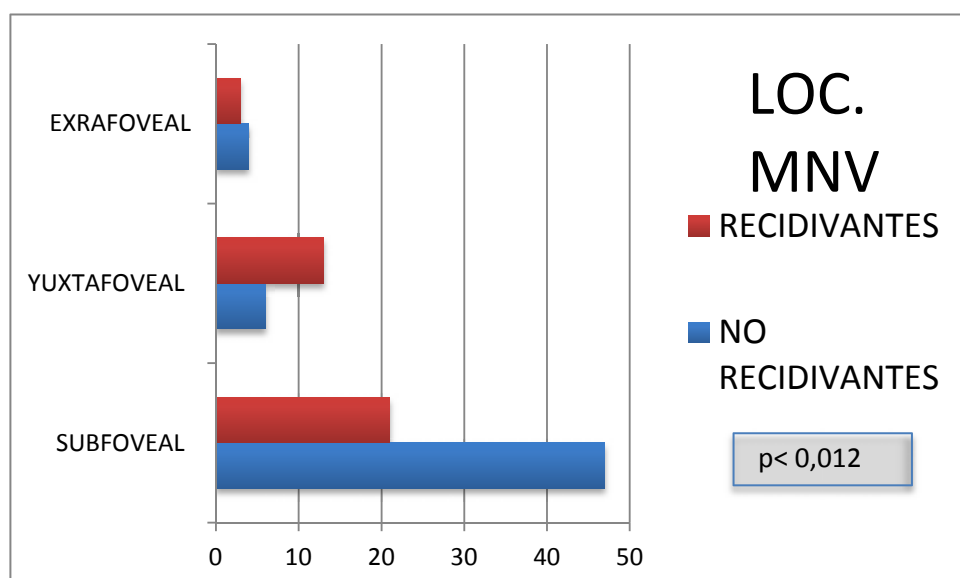
## 1-TIPO DE MEMBRANA



**Figura 62. Tipo de membrana en los pacientes recidivantes y no recidivantes**

El grupo de pacientes recidivantes presentó en proporción un mayor número de membranas de tipo clásico, en comparación con el grupo de no recidivantes.  $\chi^2$  ( $p < 0,015$ ), ver Figura 62.

## 2- LOCALIZACIÓN DE LA MEMBRANA



**Figura 63. Localización de la membrana en pacientes recidivantes y no recidivantes**



El grupo de pacientes recidivantes presentó una mayor proporción de membranas de tipo yuxtafoveal (en comparación con los no recidivantes), mientras que en el grupo de no recidivantes predominaron las membranas de tipo subfoveal  $\chi^2$  ( $p<0,012$ ), ver Figura 63.

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

3-EMQ  $\chi^2$  ( $p=0,336$ )

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  ( $p= 0,193$ )

5-DSNE  $\chi^2$  ( $p=0,552$ )

### 6.6.2 TIEMPO DE RECIDIVA

De igual forma, se analizaron las recidivas teniendo en cuenta el tiempo en el que se produjo la recidiva. En primer lugar se compararon dos grupos de pacientes recidivantes y no recidivantes antes de 6 meses, (grupos A1 y A2). También se realizaron los análisis estableciendo un punto de corte temporal para la recidiva, que fue establecido en 6 meses (grupos B1 y B2).

<b>A. RECIDIVANTE ANTES 6 MESES/ NO RECIDIVANTE</b>
<b>- Grupo 1: recidivan antes de 6 meses (n=29)</b>
<b>- Grupo 2 : no recidivan nunca (n=50)</b>
<b>B. RECIDIVA PRONTO/ TARDE</b>
<b>- Grupo 1: recidivan antes de 6 meses (n=29)</b>
<b>- Grupo 2 : recidivan después de los 6 meses (n=15)</b>

### A. RECIDIVA ANTES 6 MESES/ NO RECIDIVANTES

Se analizaron todas las variables de riesgo cualitativas y cuantitativas con el objeto de explorar sus posibles influencias en las recidivas.

## ❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS

### FACTORES GENERALES

En cuanto a los factores generales, no aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos en ninguno de las siguientes variables:

1-EDAD ( $p=0,993$ )

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,568$ )

3-COL T ( $p=0,269$ )

4-LDL ( $p=0,873$ )

5-HDL ( $p=0,537$ )

6-TG ( $p=0,268$ )

7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,921$ )

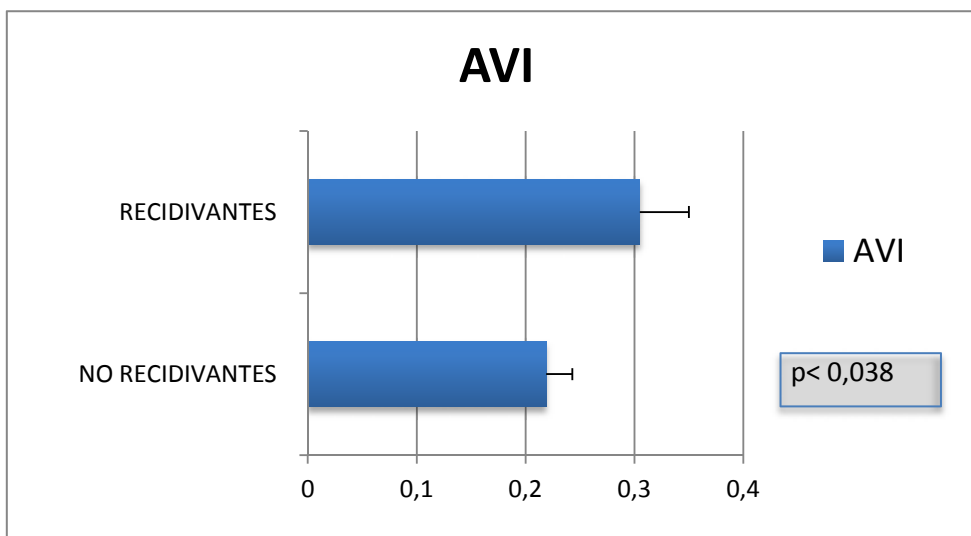
8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,672$ )

### FACTORES LOCALES

Tras analizar todos los factores locales se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la AVI.

2-AVI

El grupo de pacientes recidivantes antes de los 6 meses presentó una tendencia hacia valores de AVI mayores que el grupo de no recidivantes U ( $p< 0,038$ ), ver Figura 64.



**Figura 64.** Valores de AVI en el grupo de recidivantes antes de 6 meses y en el grupo de no recidivantes.

La AVI media en el grupo de pacientes no recidivantes fue de 0,219 (d.e. = 0,024) mientras que en el grupo de recidivantes fue de 0,305 (d.e = 0,045).

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a la HTO.

(p=0,152)

## FACTORES MACULARES

De entre los factores maculares sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los dos grupos, en cuanto al número de brotes y el tipo de tratamiento.

### 5- NUMERO DE BROTES

De manera lógica, el grupo de pacientes recidivantes antes de los 6 meses presentó un mayor número total de brotes, en comparación con el grupo de pacientes que no recidivó U (p<0,00).

El número medio de brotes en el grupo de pacientes recidivantes fue de 2,28 (d.e.= 0,076) y en el grupo de no recidivantes fue de 1,32 (d.e. = 0,076).

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

1-TAMAÑO DE LA MEMBRANA (p=0,997)

2-LOC MNV. (p=0,614)

3-DSNEI (p=0,908)

## ❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS

### GENERALES

De entre los factores generales no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de ambos grupos, en las siguientes variables:

1-SEXO  $\chi^2$  (p=1, 2)

3-DLP  $\chi^2$  (p=0,140)

4-HTA  $\chi^2$  (p=0,849)

5-ECV  $\chi^2$  (p=0,333)

6-TABACO  $\chi^2$  (p=0,796)

Y se observaron diferencias en cuanto a DM y DLP.

### 2-DM

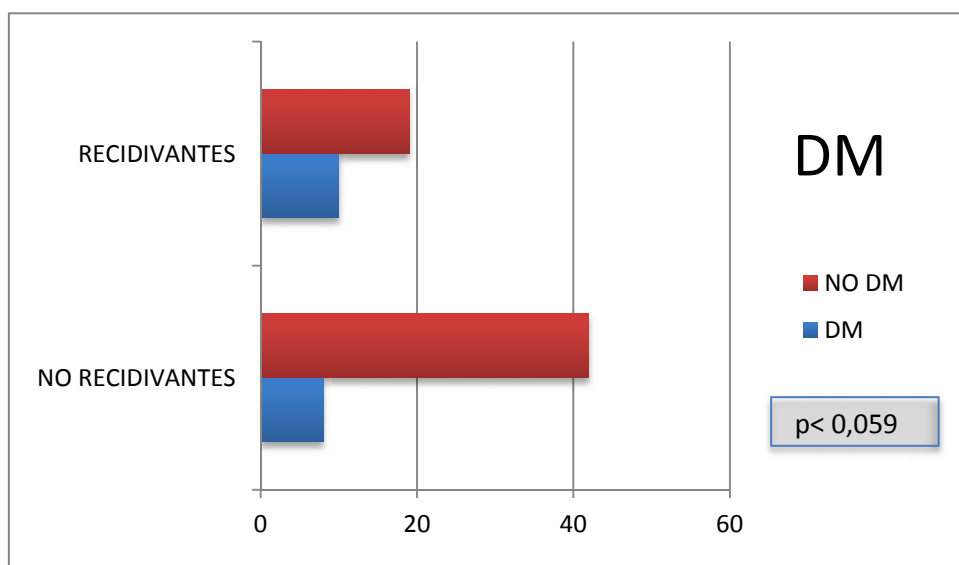
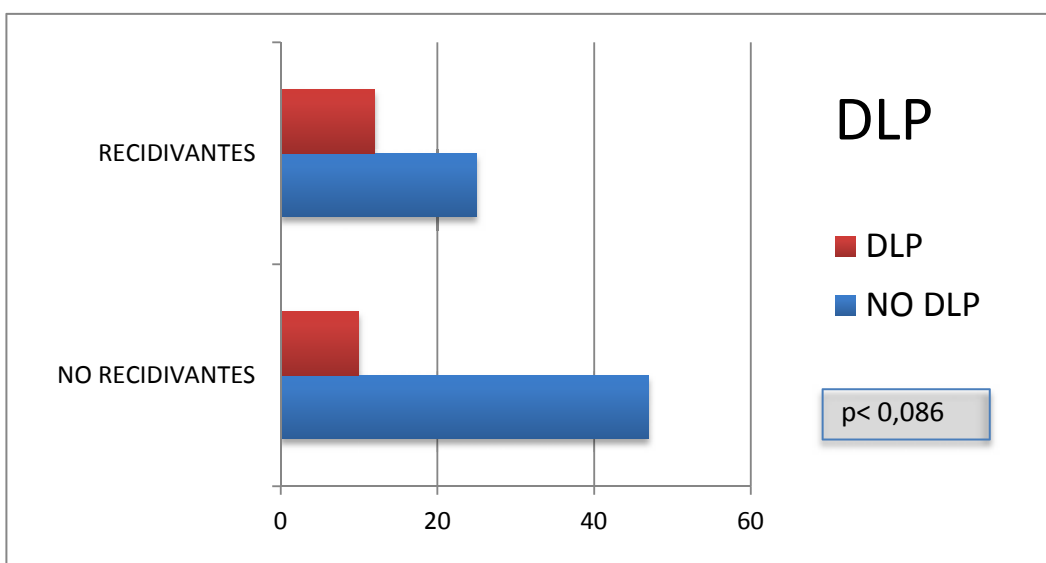


Figura 65. Valores de AVI en el grupo de recidivantes antes de 6 meses y en el grupo de no recidivantes.

El grupo de pacientes recidivantes antes de los 6 meses se observó una tendencia a presentar un mayor número de pacientes afectados de DM que el grupo de no recidivantes  $\chi^2$  ( $p < 0,059$ ), ver Figura 65.

### 3-DLP

El grupo de pacientes recidivantes antes de los 6 meses se observó una tendencia a presentar un mayor número de pacientes afectados de DLP que el grupo de no recidivantes  $\chi^2$  ( $p < 0,086$ ), ver Figura 66.



**Figura 66.** Valores de AVI en el grupo de recidivantes antes de 6 meses y en el grupo de no recidivantes.

## FACTORES LOCALES

Tras analizar todos los factores locales, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

1-HTO  $\chi^2$  ( $p=0,460$ )

2-FAQUIA  $\chi^2$  ( $p=0,823$ )

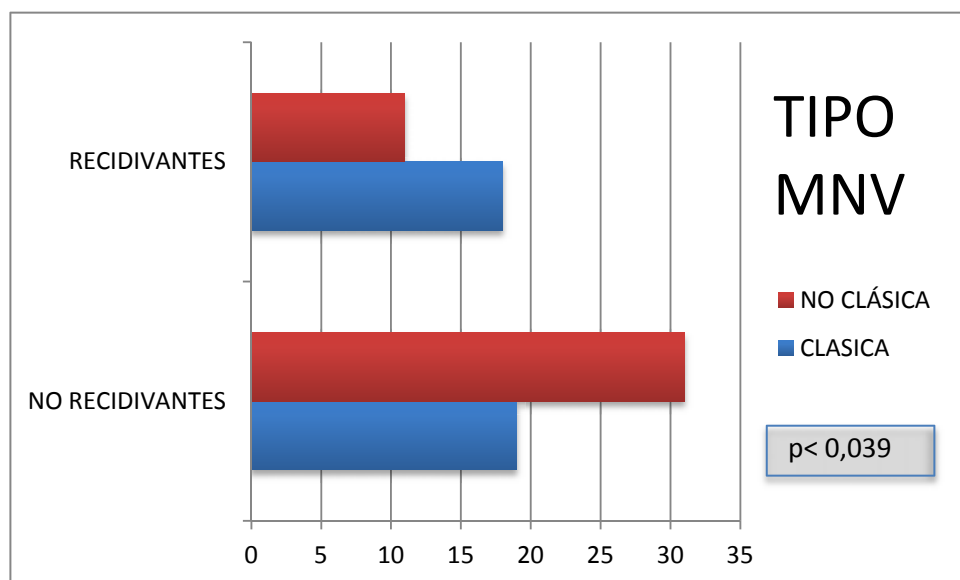
## MACULARES

De entre los factores maculares aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre

las proporciones de pacientes de ambos grupos en cuanto a las siguientes variables:

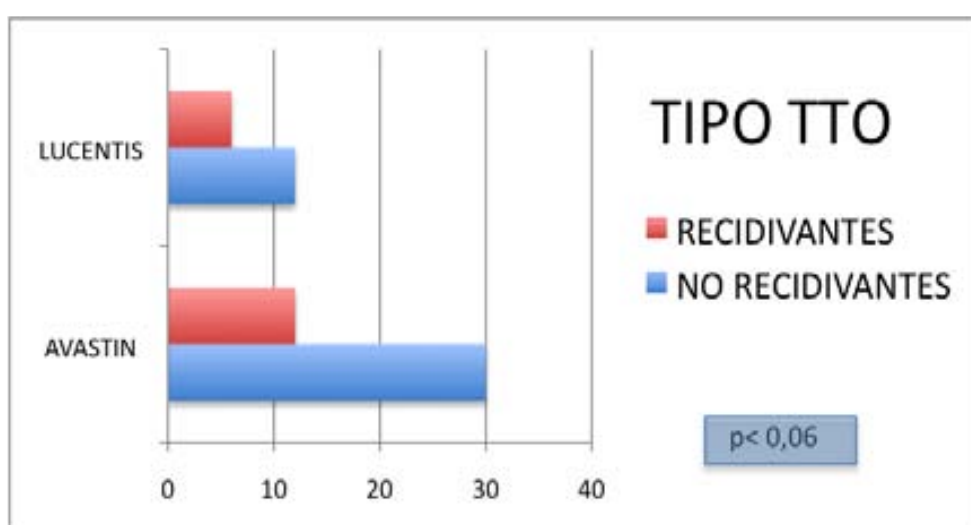
### 1-TIPO MEMBRANA

El grupo de pacientes recidivantes antes de los 6 meses presentó un porcentaje mayor de membranas de tipo clásico que el grupo de no recidivantes  $\chi^2$  ( $p < 0,039$ ), ver Figura 67.



**Figura 67.** Valores de AVI en el grupo de recidivantes antes de 6 meses y en el grupo de no recidivantes.

### 6-TIPO DE TRATAMIENTO



**Figura 68.** Número de pacientes recidivantes antes de los 6 meses y no recidivantes que fueron tratados con Lucentis y con Avastin.

En el grupo de pacientes recidivantes antes de los 6 meses hubo una tendencia hacia un mayor número de pacientes tratados con Lucentis que con Avastin  $\chi^2$  ( $p < 0,06$ ), ver Figura 68.

No fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

2-LOC.MEMBRANA  $\chi^2$  ( $p = 0,614$ )

3-EMQ  $\chi^2$  ( $p = 0,236$ )

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  ( $p = 0,527$ )

5-DSNE  $\chi^2$  ( $p = 0,659$ )

### **B. RECIDIVA PRONTO/ TARDE**

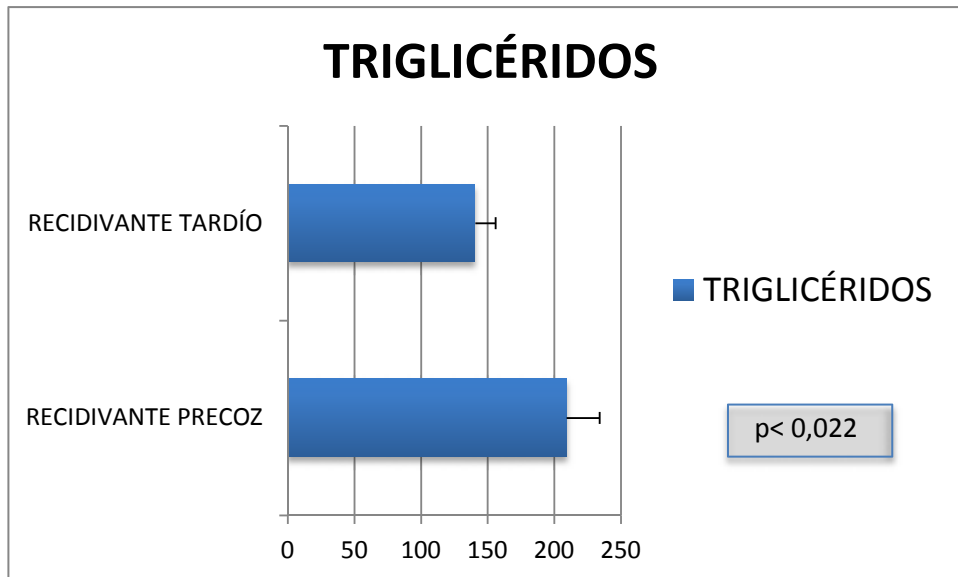
#### **❑ FACTORES DE RIESGO CUANTITATIVOS**

##### **GENERALES**

En cuanto a los factores de riesgo generales entre los pacientes que recidivaron pronto (antes de los 6 meses) o tarde (después de los 6 meses), sólo aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos cuando se analizó la presencia de TG como factor de riesgo:

##### **6- TRIGLICERIDOS**

El grupo de recidivantes precoces, presentó valores de TG mucho más elevados que el grupo de recidivantes tardíos U ( $p < 0,021$ ), ver Figura 69.



**Figura 69. Valores medios de TG en recidivantes precoces y recidivantes tardíos.**

Los niveles medios de TG en el grupo de recidivantes tardíos fue de 209,27mg/dl (DS: 24,68) mientras que en el grupo de recidivantes precoces fue de 140,64 (DS: 15,23).

No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las siguientes variables:

1-EDAD ( $p=0,775$ )

2-FRAHMINGHAM ( $p=0,915$ )

3-COL T ( $p=0,506$ )

4-LDL ( $p=0,670$ )

5-HDL ( $p=0,817$ )

7-HTA SISTÓLICA ( $p=0,562$ )

8- HTA DIASTÓLICA ( $p=0,516$ )

### FACTORES LOCALES

Tras analizar todos los factores locales, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.



Por tanto, no fueron significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a la HTO, ni AVI ni AVF

1-HTO (p=0,213)

2-AVI (p=0,540)

3-AVF (p=0,484)

### **FACTORES MACULARES**

De entre los factores maculares no aparecen diferencias significativas entre las medias de los diferentes grupos en cuanto a las siguientes variables:

1-TAMAÑO DE LA MEMBRANA (p= 0,824)

2- NUMERO DE BROTES (p=0,770)

3-DSNEI (p=0,725)

4-DSNEF (p=0,895)

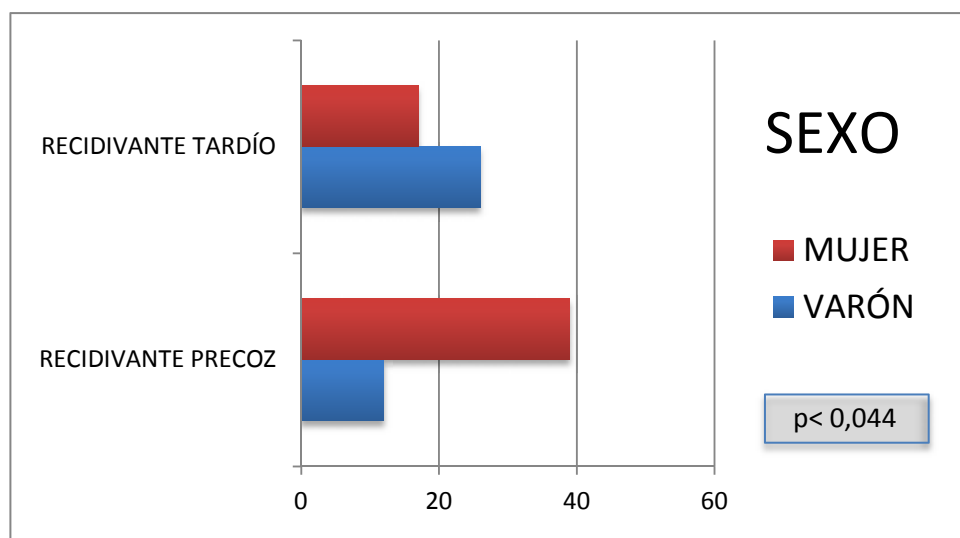
### **❑ FACTORES DE RIESGO CUALITATIVOS**

#### **GENERALES**

De los factores generales únicamente aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones frecuenciales de ambos grupos con respecto a la variable sexo.

1-SEXO

Se observó que el grupo de pacientes que recidivan antes de los 6 meses presentaba un mayor porcentaje de mujeres que el grupo de recidivantes tardíos  $\chi^2$  (p<0,044), ver Figura 70.



**Figura 70. Número de hombres y mujeres en el grupo de recidivantes precoces y en el grupo de recidivantes tardíos.**

No fueron significativas las diferencias de proporciones de pacientes entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

2-DM  $\chi^2$  (p=0,598)

3-DLP  $\chi^2$  (p=0,759)

4-HTA  $\chi^2$  (p=0,601)

5-ECV  $\chi^2$  (p=0,194)

6-TABACO  $\chi^2$  (p=0,627)

### FACTORES LOCALES

Tras analizar todos los factores locales, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

1-HTO  $\chi^2$  (p=0,539)

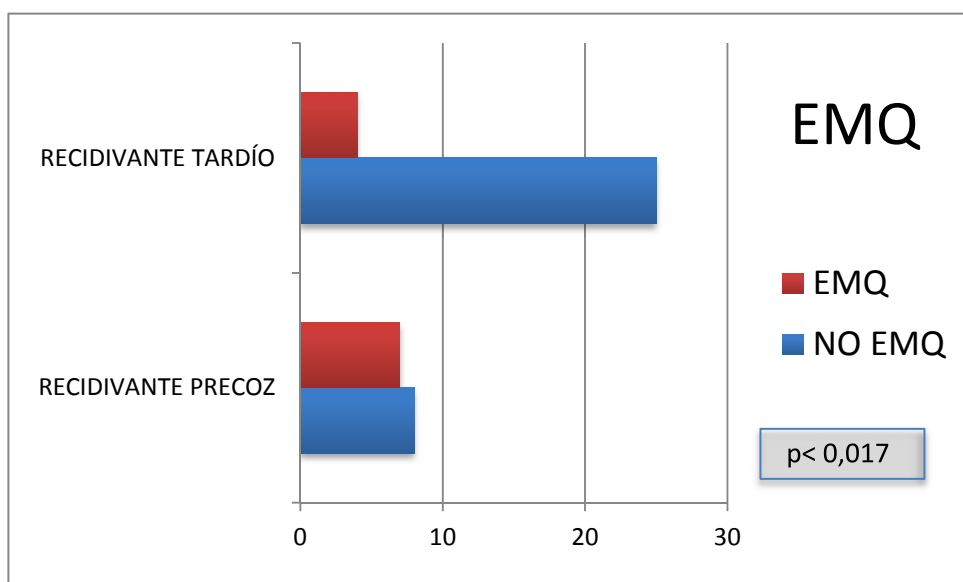
2-FAQUIA  $\chi^2$  (p=0,601)

### FACTORES MACULARES

De entre los factores maculares, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las distribuciones frecuenciales de los pacientes de ambos grupos en cuanto a las siguientes variables:

#### 3-EDEMA MACULAR QUÍSTICO

El grupo de pacientes que recidivó antes presentó un porcentaje menor de pacientes con EMQ que el grupo de recidivantes tardíos  $\chi^2$  ( $p < 0,017$ ), ver Figura 71.



**Figura 71. Número de hombres y mujeres en el grupo de recidivantes precoces y en el grupo de recidivantes tardíos.**

No siendo significativas las diferencias entre ambos grupos respecto a los siguientes factores,

1-TIPO DE MEMBRANA  $\chi^2$  ( $p = 0,462$ )

2-LOCALIZACIÓN DE LA MEMBRANA  $\chi^2$  ( $p = 0,315$ )

4-OJO ADELFO  $\chi^2$  ( $p = 0,154$ )

5-DSNE  $\chi^2$  ( $p = 0,494$ )

6-TIPO DE TRATAMIENTO  $\chi^2$  ( $p = 0,237$ ).

Asimismo, se analizó el tiempo que tardaban en recaer nuestros pacientes, con el objeto de poder dilucidar aquellos factores que pudieran influir en acortar o alargar el tiempo de recidiva. Sin embargo, debido a la escasa muestra de pacientes que recaer más de una vez en nuestra muestra no se pudieron calcular los posibles factores influyentes en este acortar o alargar el tiempo de recidiva.

### **6.7 ESTUDIO DE CORRELACIONES Y DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**

En esta sección se presentan los resultados del análisis tanto de correlaciones como de regresión logística. Se consideraron las correlaciones cuando  $\geq 0,4$ .

#### **6.7.1 ESTUDIO DE CORRELACIONES**

##### **CORRELACIONES CON EDAD**

-Cuanto mayor edad, menor AVI, significativo  $p < 0,001$

Menor AVF, significativo  $p < 0,014$

##### **CORRELACIONES CON AVI**

-Cuanto mayor AVI, mayor AVF,  $p < 0,000$

-Cuanto mayor AVI, mayor AVMEJOR,  $p < 0,000$

-Cuanto mayor AVI, mayor número de brotes,  $p < 0,037$

-Cuanto mayor AVI, menor tamaño de la membrana (correlación moderada)  $p = 0,077$

-Cuanto mayor AVI, menor tamaño de la lesión,  $p < 0,059$

##### **CORRELACIONES CON NUMERO DE BROTES**

Sin correlaciones significativas

### **CORRELACIONES CON EL TAMAÑO DE MEMBRANA/ LESIÓN**

- A mayor tamaño de la membrana, menor AVI,  $p < 0,059$
- A mayor tamaño de la lesión, menor AVF  $p < 0,034$
- A mayor tamaño de la lesión, mayor tamaño de la membrana  $p < 0,000$
- A mayor tamaño de la lesión, mayor DSNE altura máxima  $p < 0,014$

### **CORRELACIONES CON DSNE MAX INICIAL**

- A mayor DSNEI mayor LDL,  $p < 0,023$
- A mayor DSNEI, mayor tamaño de la lesión  $p < 0,014$
- A mayor DSNEI, mayor DEP final,  $p < 0,013$

### **CORRELACIONES CON AVF**

- Las AVF más altas correlacionaron con una menor edad,  $p < 0,014$ .
- A mayor AVF, mejor AVI tenemos,  $p < 0,000$
- A mayor AVF, menor tamaño de la lesión y menor tamaño de la membrana,  $p < 0,023/p < 0,034$  respectivamente.
- A mayor AVF, menor LDL inicial,  $p < 0,04$

### **CORRELACIONES CON EL NUMERO DE INYECCIONES**

- A mayor número de brotes, mayor número de inyecciones,  $p < 0,000$
- A mayor número de inyecciones, mayor DSNE alt max,  $p < 0,064$

## CORRELACIONES CON PAS

Correlación directa con:

LDL,  $p < 0,053$ . Nos dice que es un paciente con pluripatología

## CORRELACIONES CON COLESTEROL TOTAL

Correlación directa con:

-TG,  $p < 0,001$ . Se asocian los trastornos de metabolismo de los lípidos.

### 6.7.2 RESULTADOS DEL ANALISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Con el objeto de ampliar el análisis de correlaciones, se llevó a cabo un análisis de regresión logística (predicción de variables dicotómicas), mediante el cual se trató de establecer los mejores predictores de los factores:

1. Los factores que hacen que un paciente recidive.
2. Los factores que influyen en que la AVF sea buena o mala

(Considerando *AV buena* como:  $>0,1$ ; *AV mala* como:  $\leq 0,1$ )

Regresión 1. las variables que más influyen en que un paciente recidive o no lo haga, son por orden de importancia:

**AV INICIAL:** aquellos pacientes que vienen con *mejores AV INICIALES* tienen más tendencia a recidivar que aquellos pacientes con peores AV al inicio del estudio.

**TIPO DE TTO APLICADO:** aquellos pacientes que han sido tratados con *Lucentis* tienen más tendencia a recidivar.

**TIPO DE MEMBRANA:** aquellos pacientes con membranas del *subtipo clásico* tienen más tendencia a recidivar que aquellos con otros tipos de membranas.

Regresión 2. Las variables que nos influyen en el pronóstico: que la AVF sea buena o mala son por orden de importancia:

**AVI:** es el factor más importante, aquellos pacientes con mejores AVI son los que tienen mejores AV al final del estudio.

**TAMAÑO DE LA MEMBRANA:** las membranas de menor tamaño son aquellas que presentan mejor AVF.

**LOCALIZACIÓN DE LA MEMBRANA:** Aquellos pacientes con membranas de localización subfoveal son los que tienen peor AVF.





## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

#### 7.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS O GENERALES

Nuestro estudio consta de una muestra de 86 pacientes, 94 ojos. Es una muestra muy homogénea a nivel de características demográficas y oculares basales y presenta unos valores medios en cuanto a las características poblacionales coincidentes con los de la típica población utilizada en la mayoría de los grandes estudios randomizados con casos control.<sup>162, 163,164</sup>

En cuanto al sexo tenemos un porcentaje similar de ambos (45,74% hombres //54,25 % mujeres), datos que nos permiten realizar comparaciones entre las dos poblaciones. La edad media es de 75,2 años y coincide con la media de la mayoría de estudios de DMAE<sup>162, 163,164</sup>, este dato es muy importante ya que está demostrado que la edad es un factor determinante de la AVI.

En cuanto al estudio de comorbilidades el 77,66% de nuestra población presenta como mínimo un FRCV (siendo HTA el más frecuente, seguido de DLP). Un 39,36% tienen un factor de riesgo o, un 21,27% dos, y 15,95% tres o más.

Comparando los datos de nuestra población con los resultados de diferentes estudios poblacionales en pacientes mayores de 65 años<sup>244</sup> y los del estudio RETICOR<sup>244</sup>, observamos una prevalencia similar de los principales factores de riesgo cardiovascular: pacientes hipertensos 53,19% (versus un 65% y 62%), un 34,04% de pacientes con DLP% (45% y 31,3%), un 23,4% de pacientes con DM (27,4% y un 13%), la presencia de IAM/ANGOR un 11,7% versus un 19%, siendo la presencia de ACV 11,7% y de un 22,9% en el estudio RETICOR.

El tiempo medio de seguimiento es mínimo de 6 meses, pero la mayoría de pacientes constan con un tiempo de seguimiento de 1 año, dato que nos permite evaluar la presencia de recidivas en este tiempo. En los grandes estudios randomizados la mayoría de resultados son a

los 6 y 12 meses al igual que en el nuestro.

### **7.1.2 CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS**

En nuestra población tenemos una distribución similar según el tipo de MNV: clásicas 47,87%, y ocultas 52,14%, tener prácticamente un 50% de cada tipo nos permite establecer comparaciones entre ellas. Si analizamos el porcentaje de ocultas verdaderas tenemos solamente un 26,6 %, por ello la predominancia del número de MNV clásicas (algo mayor que en otras series), explicaría la peor AVF de nuestra serie en comparación con otras al ser este tipo de membrana un factor pronóstico de peor evolución.

La mayoría de ellas, como es típico en la DMAE, son de localización subfoveal (72,34%) aunque hay que destacar que casi un 30% en nuestra serie son de localización extrafoveal, porcentaje es elevado en comparación con el observado en otros estudios, dato que demuestra que nuestras membranas al iniciar el tratamiento son más incipientes<sup>164</sup>

El tiempo medio de disminución de AV al inicio del tratamiento es también más corto que en la mayoría de los grandes estudios epidemiológicos. Este hallazgo se puede explicar gracias al sistema de organización de nuestro servicio, los pacientes afectados de MNV diagnosticados en Urgencias de nuestro centro o en otros dependientes de él, tienen una vía de acceso muy rápida para enviar a dichos pacientes para que sean diagnosticados e iniciar el tratamiento intravítreo sin tener que sufrir la demora de las listas de espera de la consulta normal con un retinólogo.

La AVM al inicio del estudio es de 0,249 decimal /0,840 logMAR. Muy similar a muchos otros estudios<sup>164, 233</sup>, aunque el que haya un sistema eficaz de diagnóstico precoz implica que la AVI sea algo más alta que en algunas series.

La presencia o no de DMAE en el ojo adelfo es también un factor a tener en cuenta. Aquellos pacientes con bajas AV en el ojo adelfo por DMAE presentan AVI mejores al inicio del estudio porque al tener sólo un ojo con visión perciben antes la disminución de la AV causada por la MNV que aquellos sujetos con el ojo adelfo sano. En nuestro estudio un 40 % presentan el ojo adelfo sano mientras que un 20%, presentan DMAE húmeda en el momento

del diagnóstico, este sería el subgrupo que se beneficiaría de un diagnóstico precoz.

El tamaño medio de la lesión es de 3087,15 micras y el de la MNV es de 2498,57 micras, valores situados en la media de los de otros estudios como el MARINA que presentan una media de  $4400 \pm 2,500$  y  $4200 \pm 2,500$ <sup>161</sup> o el Anchor de 1880 micras  $\pm 1400$  y 1480 micras  $\pm 124$ <sup>225,236</sup>

El DSNE medio es de 176,70 micras, valor menor que en otros estudios<sup>225, 236, 237,241</sup>

Datos que se pueden justificar, como ya hemos mencionado, porque nuestro diagnóstico de las MNV es precoz.

### 7.2 LA ERA DE LOS ANTI- VEGF.

En la actualidad está claro que el tratamiento príncipes de la DMAE húmeda son los Anti-VEGF. Múltiples publicaciones han demostrado que el VEGF-A es el principal factor de crecimiento responsable de la neovascularización de la DMAE<sup>211,218</sup> y diferentes estudios como el MARINA<sup>162</sup> y el ANCHOR<sup>163</sup> han demostrado su superioridad al año de tratamiento<sup>211</sup> comparándolos con los tratamientos previos como la PDT. Se ha observado que los tratamientos con Anti-VEGF a diferencia de las terapias con láser o TFD, no sólo destruyen la MNV de una manera menos lesiva para tejido circundante sino que también previenen la formación de una nueva neovascularización coroidea<sup>163</sup>.

La aparición de estos fármacos ha supuesto una revolución en el tratamiento de esta enfermedad porque no sólo se ha conseguido frenar su evolución sino que en algunos casos se llega a obtener una mejoría de AV tras el tratamiento.

El problema de su uso radica en que todavía no se ha definido un protocolo claro de tratamiento que unifique a todos los centros.

#### 7.2.1 LA REALIDAD FRENTE A LOS ESTUDIOS

Aunque los grandes estudios nos muestran unos resultados de mejoría de AVF al año de tratamiento, esto es debido al uso de pautas de mantenimiento mensual o bimensual. En la

vida real los hospitales y los pacientes no pueden permitirse estas pautas de mantenimiento tan rígidas, no sólo por el coste económico que ello supone sino por la imposibilidad o dificultad de muchos de los enfermos para poder acudir de manera tan frecuente a las visitas, no se obtienen resultados finales tan prometedores.

En nuestro estudio no se observan diferencias entre la AVI y AVF al año ( $p=0,0164$ ) ya que al no utilizar las pautas de mantenimiento utilizadas en los grandes estudios estos fármacos nos sirven sólo como mantenedores de la AV.

### **7.2.2 LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES GENERALES EN LA RESPUESTA FINAL DE LOS ANTIVEGF.**

Evaluando la *edad*: el grupo de peor AVI presenta mayor *edad media* que el otro grupo ( $p<0,002$ ). Al realizar comparaciones entre grupos de buena y mala AVF, vemos que el grupo de mejor AVF son pacientes *más jóvenes* que el otro grupo.

En el estudio de correlaciones se repite que a más edad peor AVI ( $p<0,001$ ) y que a mayor edad, peor AVF ( $p<0,014$ ). Ya se ha visto en múltiples estudios que a más edad peores AV iniciales debido a que la retina está más afectada<sup>37, 47,244</sup> y a su vez que la edad es un factor pronóstico de la AV FINAL, en nuestra serie se ratifican de manera significativa estos resultados.

Al estudiar la influencia de la AVI en el resultado final se observa que a mayor AVI mayor AVF ( $p<0,0001$ ), dato que se corrobora con los estudios de correlación estadística ( $p<0,000$ ) y al realizar los estudios de regresión logística. Esto puede explicarse ya que la presencia de mejores AV iniciales nos indica que si la retina está en mejor estado al inicio del tratamiento después de secar la MNV, al estar menos afecta la capa de fotorreceptores el resultado funcional final es mejor.

Los resultados del estudio RETICOR<sup>244</sup> nos muestran con claridad la elevada prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DMAE neovascular.

Al estudiar la influencia de las diferentes *comorbilidades sobre la AVF*: observamos que

tienen peor AVF los pacientes con altos niveles de *HTA* ( $p<0,51$ ) y de *COL TOTAL* ( $p<0,038$ ) al igual que los resultados del RES y del BDES.

Al realizar el análisis del grupo de *pacientes con pérdida de AVF* vemos que este presenta mayores niveles de *COLT*, *LDL* y *TG* ( $p<0,022$ ;  $p<0,043$ ;  $p<0,014$ ), *HTA* ( $p<0,043$ ) y antecedentes de *ACV* ( $p<0,056$ ). Al estudiar los 2 grupos de AVF BUENA /MALA se repite también que la presencia de niveles elevados de COLT ( $p<0,059$ ), LDL ( $p<0,031$ ), TG ( $p<0,009$ ) e HTA sistólica ( $p<0,036$ ), se distribuye en mayor proporción en el grupo de pacientes con peores AVF. El estudio de correlaciones también nos muestra que la presencia de niveles elevados de LDL en el grupo de peor AVF.

En conclusión, en los diferentes análisis estadísticos de nuestro estudio se repite de manera consistente que la edad, la AVI y algunos factores de riesgo cardiovascular como la presencia de dislipemia, HTA y antecedentes de ACV son predictores de peores resultados finales tras el tratamiento con los anti-VEGF. No se ha podido demostrar que la DM y el tabaco tengan relación con la AVF. Hay que matizar que al analizar los antecedentes de tabaquismo en nuestra serie contamos con muy pocos pacientes que presenten este factor de riesgo por ello no son realmente útiles los resultados obtenidos al comparar estadísticamente dos muestras tan asimétricas en cuanto al número de pacientes.

### 7.3 TRATAMIENTOS.

#### 7.3.1 DIFERENCIAS ENTRE LOS DOS PRINCIPALES ANTI-VEGF UTILIZADOS

Uno de los objetivos de nuestra tesis es analizar las posibles diferencias entre los dos anti-VEGF más utilizados en el tratamiento de la DMAE húmeda, el Ranibizumab y Bevacizumab.

A mediados del 2005 mientras el Ranibizumab ya se encontraba en estudios de fase III para el tratamiento de la DMAE neovascular, el Bevacizumab se empieza a utilizar como tratamiento intravítreo, difundiéndose de manera rápida su uso por su similitud molecular con el Ranibizumab, bajo coste, y aparente eficacia y seguridad.

El dilema se inicia cuando los estudios Marina <sup>162</sup> y Anchor <sup>163</sup> demuestran la efectividad y seguridad del Ranibizumab y en Junio de 2006 la FDA, lo aprueba como tratamiento para la DMAE neovascular. A partir de este momento los oftalmólogos y pacientes cuentan con dos fármacos aprobados por la FDA pero sólo uno de ellos específico para el tratamiento de la DMAE, siendo el otro de uso *off-label*.

Si el coste de ambos fármacos fuese similar no nos estaríamos planteando cual utilizar, ya que uno de ellos no está aprobado específicamente para el uso oftalmológico, el problema es que la diferencia entre los costes de uno y otro fármaco es tan grande que al estar hablando de un tratamiento de uso crónico, es una dilema importante para el servicio nacional de salud es una decisión importante.

Acerca del Bevacizumab, su seguridad y eficacia se ha demostrado en numerosos estudios clínicos prospectivos (Rosenfeld, Puliafito 2009) <sup>218</sup>, pero hasta 2011 no se han empezado a publicar los resultados del estudio ABC<sup>198</sup>, primer estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado a doble ciego realizado en el Reino Unido, que pretende evaluar la eficacia del Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE neovascular. Los primeros resultados muestran que el nivel de eficacia y seguridad del fármaco está en línea con los resultados publicados hasta el momento en los diferentes estudios no randomizados y series de casos<sup>218, 232</sup>.

En nuestro estudio no depende del paciente ni del médico la elección de uno u otro fármaco sino que es el propio hospital quien determina el suministro de los mismos. Desde *abril de 2006 a julio de 2007* nuestros pacientes son tratados con Bevacizumab puesto que era el fármaco disponible en nuestro hospital y partir de *julio de 2007* se inician los primeros tratamientos con Ranibizumab que sustituye por completo al otro fármaco a partir de *septiembre de 2007*. Nunca dentro de un mismo ciclo de tratamiento se modifica el fármaco administrado.

Las publicaciones de Stepien y Rosenfeld, 2009<sup>218</sup> muestran que los pacientes que cambiaron de Bevacizumab a Ranibizumab no presentaron diferencias en resultados de AVF y número de inyecciones comparado con aquellos que usaron la misma terapia en los diferentes ciclos de tratamiento.

A pesar de estas evidencias, para buscar diferencias entre ambos fármacos nosotros creamos

dos grupos de pacientes que sólo han recibido uno u otro tratamiento (Bevacizumab “36 pacientes”, ranibizumab “19 pacientes”) y buscamos diferencias entre ellos en cuanto a *AVF*, *número total de inyecciones* y *DSNEF*.

Los primeros resultados del CATT study publicados este último año<sup>201</sup> (comparativo entre Ranibizumab y Bevacizumab), muestran que al año de seguimiento no se observan diferencias significativas entre los dos fármacos dentro de una misma pauta de tratamiento en cuanto a AVF y DSNE. Las diferencias entre la pauta mensual y la PRN muestran que el grupo de PRN necesitó una media de 4 a 5 inyecciones menos al año de seguimiento aunque los resultados finales de AV seguían siendo excelentes (con una ganancia visual de sólo 2 letras menos que en el grupo de tratamiento mensual). En nuestra serie tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes en cuanto a AVF, número de inyecciones y DSNEF.

A su vez estudiamos todos los pacientes tratados sólo con Avastin y Lucentis y los separamos por brotes, obteniendo un total de 46 brotes con Lucentis y 61 con Avastin. Se buscan diferencias en cuanto AVF, DSNEF y número de inyecciones. Los resultados no muestran diferencias entre grupos en cuanto AVF y DSNEF pero se observa que el grupo de Bevacizumab recibe más número de inyecciones totales y terceras inyecciones ( $p < 0,002$ ).

En cuanto al DSNEF los estudios realizados por Chang y col.<sup>232</sup> muestran sólo diferencias en cuanto a la OCT a corto plazo, viendo que a corto plazo el grupo de Ranibizumab seca más la membrana pero estos cambios no se evidencian al año de seguimiento. En nuestro estudio no hay diferencias estadísticamente significativas ni a corto ni a largo plazo en cuanto al DSNEF medido por OCT, pero hemos visto que al analizar estas mismas variables por brotes, parece que el Ranibizumab seca de manera más efectiva la MVN ya que se necesita un menor número de terceras inyecciones en este grupo. En cambio cuando se comparan los dos grupos sin esta separación por brotes no se observan diferencias significativas.

Los resultados provisionales del CATT<sup>243</sup> parece que también favorecen al Ranibizumab en cuanto reducción de grosor retiniano final medido con OCT, aunque tendremos que esperar al segundo año del estudio para ver si estos datos se corresponden con diferencias en la AVF.

Los estudios de Rosenfeld no pudieron demostrar<sup>218</sup> la percepción generalizada de que los

efectos del Bevacizumab duran más en el tiempo que los del Ranibizumab. En nuestro estudio no observamos diferencias en tres fármacos al comparar grupos de *recidivantes versus no recidivantes* y *recidivantes precoces versus recidivantes tardíos*, pero si se observa un mayor número de recidivas en el grupo de Ranibizumab ( $p < 0,06$ ) comparado con el de Bevacizumab, al comparar el grupo de recidivantes precoces  $\leq 6$  meses con el grupo de no recidivantes, esto puede deberse a la percepción general de que el efecto del Bevacizumab es algo más duradero y que los niveles de anti-VEGF se mantienen más tiempo reducidos evitando la recidiva.

Otro estudio realizado por Chang<sup>211,232</sup> afirma, al igual que Rosenfeld<sup>218</sup>, que al observar las series de casos que comparan los diferentes tratamientos es esperable encontrar peores resultados de AVF en el grupo tratado con Bevacizumab, puesto que al ser el primer tratamiento que se aplicó en la mayoría de servicios de retina su población presenta siempre lesiones más avanzadas, tiempo más largo de evolución y con más porcentaje de tratamientos previos, en cambio, al final del estudio al igual que en nuestra serie no se encuentran diferencias significativas entre grupos.

Nuestros resultados parecen reafirmar la teoría de que al mirar los brotes de manera aislada el Ranibizumab seca de manera más efectiva la membrana por lo que requerimos menos número de terceras inyecciones y menos número total de inyecciones, pero al analizar todos los brotes de un mismo sujeto en el tiempo (y no de manera aislada) estas diferencias entre fármacos no se observan porque el grupo de Ranibizumab al sufrir mayor número total de recidivas recibe también un mayor número total de inyecciones, (probablemente como ya se ha comentado porque los niveles de VEGF se elevan antes que con el Bevacizumab).

Todavía se esperan los resultados finales del Catt y de otros estudios comparativos que nos terminaran de aclarar el papel de Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE así como su perfil de seguridad (tendrán que demostrar si el fragmento Fc del Bevacizumab aumenta el riesgo de efectos sistémicos y la inflamación estéril intraocular<sup>198</sup>).

Algunos de ellos son el IVAN (Randomised controlled trial of alternative treatments to inhibit VEGF in Age-related choroidal neovascularization) realizado en el Reino Unido, *EQUAL* study en los Países Bajos y el VIBERA (prevention of vision loss in patients with age related macular degeneration by intravitreal injection of Bevacizumab and Ranibizumab) en



Alemania<sup>220</sup>.

Muchos autores siguen sin justificar el uso del Bevacizumab intravítreo en la práctica clínica hasta que aparezcan *resultados finales* estos grandes estudios randomizados<sup>220</sup>.

### 7.3.2 PAUTA 2 + PRN.

Nuestro estudio se basa en la pauta de 2 INYECC+PRN que es la que se utilizó en nuestro servicio durante los primeros años de uso de los anti-VEGF.

El estudio PRONTO fue el primero que intenta adaptar el número de dosis al individuo según sus necesidades. Actualmente aunque hemos dicho que no hay una pauta de tratamiento establecida, la mayoría de centros utilizan variaciones de la pauta del PRONTO study que consiste en 3 inyecciones mensuales en fase de carga para luego pasar a reiniciar ciclo de tres inyecciones dependiendo de los hallazgos clínicos, variaciones en la OCT o disminución de AV.

No hay estudios randomizados que comparen el uso de la pauta 3+PRN versus pautas con menos inyecciones en la fase de carga (como es el caso de nuestra serie).

Como no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos principales fármacos usados dividimos a todos los pacientes en dos grupos, obteniendo 50 pacientes en el grupo que precisan 2 inyecciones para secar la membrana en el primer brote y 44 pacientes en el de grupo de los que necesitan 3 o más.

Respecto a estos grupos los objetivos son analizar:

6.3.2.1 Los <i>resultados anatómicos y funcionales</i> en el tiempo de los diferentes fármacos intravítreos utilizados con nuestra pauta de tratamiento.
--

6.3.2.2 Buscar los posibles <i>factores de riesgo generales, maculares y locales</i> que puedan influir en tener que poner más de dos inyecciones en la fase de carga.
--

6.3.2.3 Si el *número de inyecciones* que se administra en un brote determina las que tienen que poner en el siguiente.

### 7.3.2.1 RESULTADOS ANATÓMICOS Y FUNCIONALES

#### A.RESULTADOS FUNCIONALES

La AVI media en nuestro estudio es de 0,249 (0,84 logMAR), similar a la mayoría de estudios <sup>237, 239, 240,241</sup> consultados.

Al final de nuestro estudio la AVF media es de 0,217 (1,013 log M). Como hemos comentado no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la AV inicial y la final ( $p < 0,164$ ). Un 78,3% de los pacientes muestran resultados satisfactorios en cuanto a la AVF (un 18% experimenta una mejoría y un 46,8% una estabilidad), básicamente manteniéndola en el tiempo. Estos resultados finales al igual que en la mayoría de los estudios publicados ya justifican el uso de los anti-VEGF para el tratamiento de la DMAE <sup>162, 163,166</sup> aunque ya sea solamente como mantenedores de la AV.

En el estudio de Rodríguez y colaboradores <sup>235</sup> se observan resultados similares a nuestro estudio en cuanto al mantenimiento de AVF, pero sus valores de mejoría de AVF son del 40,8 % comparado con nuestro 18%. Nuestra serie muestra un porcentaje más bajo de mejoría de AV debido al menor número de inyecciones y al mayor porcentaje de membranas clásicas que determinan un peor pronóstico. En cambio el diagnóstico precoz de las membranas iría a favor de un mejor pronóstico visual final.

Estudios como MARINA, ANCHOR y PRONTO llegan también a una mejoría de AV media también más elevada que la nuestra (7,2 Líneas, 11,3 y 9,3 respectivamente).

En nuestros gráficos (figura 23 y 24, página 172) se observa que el nivel de AVF cae al final del estudio a diferencia de los gráficos de los diferentes estudios MARINA, ANCHOR, PRONTO y SUSTAIN (figura 23 y 24, página 172).

Estos hallazgos pueden ser debido a que con nuestra pauta al tener una fase de carga de 2

inyecciones los niveles de VEGF no llegan a ser tan bajos y al no haber una dosis de mantenimiento mensual vuelven a subir de manera más precoz provocando un rebote del DSNE y una nueva disminución de AV. La gráfica del estudio PIER se asemeja más a la nuestra ya que su dosis de mantenimiento no se aplica de manera mensual sino cada 4 meses.

Parece que sin una pauta de mantenimiento los pacientes permanecerían más tiempo con niveles elevados de DSNE y esto podría ser la causa de que a pesar de iniciar un nuevo tratamiento al diagnosticar una recidiva no se consiga llegar a los mismos niveles de AVF porque la retina ha sufrido durante más tiempo el daño provocado por la actividad de la enfermedad. La serie de Arias (2009) <sup>237</sup> también consigue mejores AVF medias (0,5, comparado con nuestro 0,217), ellos justifican estos resultados porque parten con una población con buena AVI media (0,3) y con un porcentaje muy elevado de membranas pequeñas, que se sabe que tienen mejor pronóstico en cuanto a la AVF.

Basándonos en los niveles de evidencia de los estudios clínicos más importantes nivel I como los estudios MARINA, ANCHOR, <sup>242</sup> y de nivel III el estudio PRONTO, el *inicio rápido con inyecciones consecutivas* de anti-VEGF es crucial para frenar la enfermedad.

Esta mejoría de AV ocurre rápido y la principal ganancia de AV tiene lugar después de la primera inyección.

En nuestro estudio la mejoría de AV coincide con estos resultados: rápida y máxima el primer mes. Al mes de la primera inyección ya se observa una mejoría de AV del 28% y una estabilidad del 62%, por ello al igual que otras series justificamos la terapia cuanto más precoz posible. <sup>235</sup>

El retraso en el inicio del tratamiento se asocia con una importante pérdida de AV<sup>242</sup>, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento máximo las 2 primeras semanas tras el diagnóstico, no se debe esperar más de 1 mes porque aumenta el riesgo de pérdida visual. En nuestro estudio nunca pasan más de 2 semanas entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

La AVI sube durante los meses de la fase de carga, llegando a un valor máximo, para iniciar un nuevo descenso brusco del tercer al noveno mes. En los casos de recidiva con la aplicación de un nuevo tratamiento, la AV vuelve a experimentar un pico ascendente no tan alto como el

inicial, estabilizándose la AV para finalmente terminar con un descenso más lento.

En el estudio PIER 2008 tratado con Ranibizumab, se muestra un aumento inicial de la AV los primeros tres meses de tratamiento mensual, pero al reducir la dosis a cada 4 meses la AV desciende y vuelve al nivel basal a los 12 meses.

Las guías de recomendación clínica con *nivel evidencia I* demuestran mejores resultados de AV con el régimen mensual de mantenimiento que con tratamientos cada 3 meses o PRN, pero cuando el régimen mensual no es posible (por cuestiones económicas o por otras causas...) una estrategia flexible con monitorización mensual es lo más recomendable, obteniendo resultados similares a la terapia mensual (*nivel III de evidencia*).

En las recidivas, el tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible para mejorar los resultados funcionales (*nivel III de evidencia*) por ello el seguimiento mensual se recomienda sobretodo durante los primeros 12 meses para detectar enfermedad activa de manera precoz y si los signos clínicos se mantienen estables durante un largo periodo de tiempo los intervalos de seguimiento pueden extenderse (*nivel III de evidencia*)<sup>242</sup>.

### **B. RESULTADOS ANATÓMICOS**

En nuestro estudio partimos de un DSNEI de 176,70μ. Hemos demostrado diferencias clínicamente significativas entre el DSNE inicial y el final ( $p < 0,000$ ) esto nos demuestra lo que ya sabíamos, que el tratamiento es efectivo para secar la MNV.

El tratamiento con anti -VEGF nos muestra una reducción total promedio de 133,245 μ del DSNEF. Un 87% de nuestros pacientes presentan estabilización o mejoría de su DSNE al final del estudio. A pesar de que la técnica de monitorización con OCT es muy fiable y reproducible, el juicio clínico del médico tiene gran importancia para decidir la necesidad de retratamiento. Nuestro criterio de retratamiento basado en la OCT es diferente comparado con la mayoría de estudios (que suele ser aumento DSNE medido por OCT  $\geq 100\mu$ <sup>241</sup>), con un cambio de  $\geq 50$  micras nosotros ya retratamos. Consideramos que esta fue una buena decisión tomada en el momento del diseño del estudio porque con el tiempo hemos comprobado que la OCT time domain (Stratus) al no ser tan sensible en las mediciones como

el OCT spectral domain (Cirrus) puede dejarnos pasar algunas recidivas sin diagnosticar, y al situar el DSNE en un límite más bajo, seguro hemos evitado muchos errores en el momento de diagnosticar una recidiva.

La evolución del DSNE en el tiempo nos muestra que el grosor retiniano baja en picado secando la MNV al mes de la primera inyección, estos niveles se mantienen durante la fase de carga y a los 3 meses de la última inyección ya observamos una tendencia al aumento del DSNE para volver a otro pico máximo (no tan elevado como el inicial) a los 6 meses de la última inyección. Esta etapa coincide con el momento en que aparecen la mayor parte de recidivas debido al ascenso de los niveles de VEGF porque no hay una pauta continua de mantenimiento.

Los estudios de Fung et al <sup>241</sup> el DSNE se reduce de media 178 $\mu$ , partiendo de grosores OCTI medio de 394 $\mu$ . Los tres primeros meses se observa un descenso importante del DSNE a nivel de la retina central. En este estudio tampoco se encuentra correlación AV-grosor retiniano como en otros estudios.

En nuestra serie sólo encontramos una correlación débilmente significativa (coeficiente de 0,071) al comparar el DSNEI con AVF, cuanto más grosor retiniano inicial presenta el paciente, peor AVF, pero al comparar la respuesta funcional DSNEF con la anatómica AVF esta no es significativa, (encontramos una correlación muy débil) al igual que en los estudios de Fung<sup>241</sup> y Bhatnagar <sup>239</sup>. Se puede explicar porque la AV no depende sólo del grosor macular medido por OCT, sino que muchas otras variables como el estado del EPR y los FR son cruciales para conseguir una buena AVF. En el estudio de Fung<sup>241</sup> sólo se encuentra una correlación entre el aumento de AV a los 12 meses y el cambio de OCT al mes, esto supone que la disminución inicial de las mediciones de OCT predicen una futura mejoría de AV mientras que mediciones posteriores son menos predictoras.

### 7.3.2.2 FACTORES RIESGO

Buscamos también que factores generales y locales nos pueden influir en la necesidad de tener que poner más de 2 inyecciones y encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al *tamaño de MNV*, *tamaño de lesión* y *al DSNEI* siendo más grandes

las membranas y existiendo más presencia de DSNEI en aquellos pacientes que necesitan la tercera inyección. De manera lógica, membranas más grandes y con mayor desprendimiento seroso precisan más tratamiento que membranas menos avanzadas.

En cuanto a los resultados de AVF y DSNEF, sólo hay diferencias en cuanto a la AVF.

Vemos que si una MNV seca con 2 inyecciones no es necesario poner la tercera para llegar a un DSNEF menor ya que estos son similares en ambos grupos. En cambio la AVF del grupo que recibe tres inyecciones es peor que la del otro grupo, esto se puede explicar ya que vemos que este grupo son pacientes con membranas más grandes y más DSNE por ello es lógico que en este tipo de MNV más avanzadas encontremos peores resultados visuales tras el tratamiento.

El resto de factores de riesgo generales (edad, sexo...) y locales (como el tipo y localización de la MNV) no se relacionan con la necesidad de poner 2 o 3 inyecciones.

En el estudio de Fung <sup>241</sup> no se encuentran diferencias significativas al analizar los diferentes subtipos de membrana pero si se clasifica la muestra en dos grupos: *lesiones RAP* y *lesiones no RAP*, se observa que el grupo de lesiones tipo RAP precisa un número total de inyecciones mayor. En nuestro estudio no hemos hecho esta división de grupos, además de que nuestros pacientes que presentaban la mayoría membranas de tipo RAP en estadio precoz 1 o 2, por ello con mejor pronóstico.

El estudio de correlaciones nos muestra que pacientes con lesiones más grandes y más agresivas tengan más DSNE al inicio y que los pacientes que se presentan con peor situación anatómica al inicio del estudio tienen mayor nivel de HDL que reafirma los hallazgos de nuestro estudio que nos muestran que la Dislipemia es un factor que se asocia a un peor pronóstico visual.

### 7.3.2.3 NÚMERO DE INYECCIONES

En nuestro estudio se administra un *número medio* de 4,2 un en un tiempo medio de 386 días. Un 78,2% recibe 3 o más inyecciones, mientras que un 21% recibe sólo 2 inyecciones en

total.

Al ser estudio sin fase de mantenimiento tenemos un número menor de inyecciones totales en comparación con los estudios MARINA y ANCHOR (13 inyecciones en 12 meses). Otros estudios sin fase de mantenimiento tienen un número medio similar al nuestro, aunque probablemente un poco más elevado por tener una pauta 3+ PRN en lugar de 2+ PRN (estudio Pronto “5,6 inyecciones” y como en la serie de Fung<sup>241</sup> “5,6 index”). Otros estudios como el PIER muestran al año un número medio de inyecciones 3,3.<sup>233</sup>

Como ya hemos comentado al realizar el análisis por brotes el grupo de Avastin recibe más número total de inyecciones y mayor número de terceras inyecciones que el grupo de Lucentis, en cambio, si se analizan todos los brotes de un sujeto de manera conjunta no se observan diferencias. No se encuentra relación entre el *número de inyecciones que ponemos en un brote con las que se ponen en el siguiente*, indicando que poner 3 inyecciones en un primer brote no condiciona a poner también 3 en un siguiente brote para secar la MNV con resultados estadísticamente significativos.

### **7.3.3 EVALUACIÓN DE LA IMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO PREVIO Y DEL TRATAMIENTO COMBINADO.**

#### **7.3.3.1 TRATAMIENTO PREVIO**

Diversos estudios retrospectivos<sup>218</sup> reflejan que hay que tener en cuenta que el grupo de pacientes tratados con Bevacizumab suelen ser pacientes con más tratamientos previos (TFD, TTT o FCD) y con lesiones más avanzadas que el grupo de tratados con Ranibizumab, ya que en la mayoría de los servicios de retina los tratamientos se iniciaron con el Bevacizumab, en cambio los que iniciaban tratamientos con Ranibizumab eran pacientes naïve o pacientes tratados solamente con algunas inyecciones previas de Bevacizumab.

En nuestro estudio tenemos un porcentaje pequeño de pacientes con tratamientos previos, ya que la mayoría de ellos eran pacientes con membranas muy avanzadas con fibrosis importante y se desestimó su inclusión en el estudio.

Nuestra muestra presenta sólo un 19,15% de pacientes que recibieron tratamientos previos (TIV +/-TFD+/-FD) de los cuales finalmente 9 fueron tratados con Bevacizumab, 3 con Ranibizumab y 5 que recibieron Avastin en un primer ciclo y lucentis en los siguientes. Al estudiar las diferencias entre el grupo de tratamiento previo y el grupo naïve, se observa que el grupo de tratamiento previo presenta lesiones más extensas y peores AVF que el grupo sin tratamiento previo ( $p<0,001$ ).

No se observan diferencias entre el tamaño de la membrana entre grupos, pero si entre tamaño de lesión, este hallazgo puede deberse a que al medir el área total lesional se tiene en cuenta el área fibrosada que en los casos con tratamiento previo es más extensa que en el otro grupo.

La peor AVF puede explicarse porque son pacientes cuya retina ha sufrido más alteraciones secundarias a la aplicación de los diferentes tratamientos como la fibrosis secundaria a los tratamientos con TFD o TTT<sup>72, 123, 143,218</sup>.

Otro hallazgo es que los del grupo de tratamiento previo presentan más número de membranas de tipo RAP<sup>110, 241</sup> esto se explica porque como se ha visto en diferentes estudios este tipo de membrana es más recidivante y precisa mayor número de retratamientos que el resto.

El grupo sin tratamiento previo presenta mayor cantidad de pacientes con EMQ. Incluso suponiendo que el grupo tratado con Bevacizumab presentase lesiones más avanzadas por tener un tiempo más largo de evolución, o por tener más porcentaje de tratamientos previos, en nuestro estudio no vemos diferencias en cuanto al número medio de inyecciones administradas, AVF media, ni en cuanto al DSNE final entre los dos grupos.

### 7.3.3.2 TRATAMIENTO COMBINADO

La apuesta de futuro por los tratamientos combinados se basa en que los anti -VEGF nos proporcionan una mejoría en la AV, evitando el crecimiento de nuevos neovasos, pero no tienen capacidad para hacer regresar los neovasos ya existentes<sup>227</sup>. Su combinación con nuevos fármacos a estudio nos permitirán bloquear las diferentes vías implicadas en la



formación de la MNV.

El origen de la triple terapia se basa en que la TFD actuaría directamente sobre la MNV, los anti- VEGF regulando los niveles de VEGF y los corticoides reduciendo la inflamación.

Algunos de los estudios que evalúan la eficacia de la triple terapia, han evidenciado mejoría funcional y anatómica con sólo 1 ciclo de tratamiento, permitiendo menos número de retratamientos que la monoterapia, limitando así el riesgo de complicaciones y su elevado coste <sup>154, 155, 227, 230,231</sup>.

Se cree que algunos tipos de lesiones que responden mejor al tratamiento combinado que otras.

En nuestro estudio el “tratamiento combinado” sólo se aplica en casos de pacientes resistentes al tratamiento intravítreo o en los casos recidivantes (28 pacientes que reciben tratamiento combinado y 66 pacientes que reciben solamente tratamiento intravítreo como monoterapia).

Hay que destacar el subgrupo de pacientes que recibe tratamiento de mantenimiento con Macugen debido a la presencia de un elevado riesgo cardiovascular.

Evaluamos las diferencias entre los pacientes que reciben “tratamiento combinado” y aquellos que sólo reciben “tratamiento intravítreo en monoterapia” y observamos que como era de esperar, que los pacientes con tratamientos combinados tienen un mayor número final de brotes y mayor número total de inyecciones. En cambio, no se observa que el grupo de “tratamiento combinado” presente algún tipo predominante de MNV, ni diferencias en cuanto a su localización y tamaño.

En el estudio de Rodríguez y col. no se observa que la “terapia combinada” muestre mejoría frente a la monoterapia pero que si se ve que reduce el número de retratamientos <sup>235</sup>. Esta modalidad de tratamiento podría recomendar en casos de elevado riesgo cardiovascular, pacientes no respondedores o en aquellos que no toleren la monoterapia, aunque se precisan resultados de estudios randomizados y controlados para determinar el papel exacto de la terapia combinada en DMAE.

Nuestros resultados no son muy valorables ya que las N entre los dos grupos son muy

dispares.

#### 7.4 LA DMAE COMO ENFERMEDAD CRÓNICA

En los análisis previos hemos visto que no hay diferencias entre los dos fármacos en cuanto al resultado funcional y anatómico final, pero al ser la DMAE una enfermedad crónica que hace al individuo que la padece un paciente asiduo a nuestras consultas, nos interesa analizar de manera detallada las recidivas junto con los factores generales, maculares y locales que influyen en ellas.

Como ya hemos mostrado, los estudios que utilizan pautas de tratamiento mensuales durante largo tiempo como el MARINA y el ANCHOR<sup>162,163</sup> son los que consiguen mejores resultados en cuanto a la AVF comparado con otros estudios como el PIER, pero este es un coste difícilmente sostenible para nuestro sistema sanitario, por ello se está buscando la pauta más efectiva que pueda mantenernos una estabilidad en el tiempo con el menor número posible de recidivas<sup>221</sup>.

No se ha evaluado de manera prospectiva en ningún estudio la comparación de la pauta de 3 tres inyecciones en fase de carga versus menos de 3<sup>242</sup>. Nuestro estudio pretende comparar el grupo de pacientes que con 2 inyecciones les es suficiente para secar con el grupo que necesita más inyecciones para ver en el tiempo quien tiene más porcentaje de recidivas.

Los resultados finales nos muestran que los pacientes que reciben 3 o más inyecciones en el primer brote, permanecen más tiempo con niveles bajos de anti-VEGF y tienen *menos número total de recidivas que el grupo de 2 inyecciones* ( $p < 0,001$ ). Es decir dos inyecciones son suficientes en muchos casos para secar la MNV pero luego los pacientes recidivan más, suponemos que como consecuencia de que los niveles de VEGF no llegan al mínimo necesario para evitar una nueva recidiva.

Aunque se necesitaría un estudio randomizado que comparase por separado los dos pautas de tratamiento al analizar los resultados de nuestro estudio y la mayoría de series publicadas vemos que tiene sentido aplicar una fase de carga de 3 inyecciones y luego realizar un mantenimiento durante meses para evitar mayor número de recidivas que nos repercutirán en los resultados de AVF.

La pauta de tratamiento recomendable hasta el momento es la del estudio PRONTO 3 +PRN + visitas mensuales, y no la de 2 + PRN que usamos en nuestro estudio.

El problema es que la estrategia del estudio PRONTO, además de su alto coste por requerir visitas mensuales está evidenciando, en estudios como los de Levine 2009<sup>221</sup>, que pacientes que ya no reciben dosis de mantenimiento con la terapia intravítrea pueden experimentar hemorragias maculares que pasan desapercibidas si ocurren días o semanas después de una exploración clínica estable con OCT normal.

A raíz de estos hallazgos otros autores como Engelbert<sup>221, 222</sup> abogan por la régimen de tratamiento *llamado treat and extend* que consiste en mantener el estado seco macular de manera indefinida con el mínimo número posible de visitas y tratamientos. Se basa en la aplicación regular de inyecciones de mantenimiento a intervalos crecientes con un máximo de 10 semanas entre visitas. Se establece un ciclo inicial de 3 inyecciones y a las 6 semanas se visita al paciente, si sigue activo se inicia nuevo ciclo y si está estable se administra una inyección de mantenimiento y se le cita en 8 semanas, si en esta visita hay cambios se inicia tratamiento y se cita en 4 semanas, pero si está estable se programa control a las 10 semanas.

### **7.4.1.1 FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LAS RECIDIVAS Y EL TIEMPO QUE TARDA EN RECIDIVAR LA MNV**

Evaluando las diferencias entre los grupos de pacientes que recidivan y que no, vemos que son dos grupos muy homogéneos en cuanto al número de pacientes, 57 y 37 respectivamente.

No se observan prácticamente diferencias entre los factores de riesgo generales sólo mejores AVI, y niveles más elevados de *DLP* (ambos con una  $p < 0,05$ ) en el grupo de recidivantes.

En el estudio de correlaciones se corrobora que a mayor AVI más recidivas.

Analizando el tipo de MNV se encuentra en mayor porcentaje el subtipo de *MNV clásicas* y *yuxtafoveales* en el grupo de recidivantes ( $p < 0,015$ ,  $p < 0,012$  respectivamente). También los estudios de regresión logística muestran que la AVI el tipo de tratamiento y el tipo de MNV son los principales predictores de la presencia de recidivas.

Esto corrobora que el tipo de MNV clásica recidiva más, como ya se ha visto en otros estudios, y que las membranas yuxtafoveales al dejar la mácula libre dejan más margen de recidiva mientras que una subfoveal que ya ha afectado mucho la visión del paciente puede que aunque recidive ya no sea en muchos casos susceptible a tratamiento. El grupo de pacientes recidivantes han sido tratados con Lucentis en un porcentaje mayor ( $p < 0,055$ ), esto corrobora la hipótesis de que este fármaco debido a su especificidad por una determinada isoforma del anti-VEGF, mantiene niveles intravítreos durante menos tiempo que el Avastin.

Como conclusión presentan más recidivas los pacientes que llegan con mejores AVI, las membranas, pequeñas y yuxtafoveales porque según la biología de la enfermedad al ser la misma de tipo degenerativo si empieza con menos afectación general tiene más margen y tiempo para recidivar.

Se efectúa también un análisis para evaluar el *tiempo que tardan en recidivar*, para ver si hay factores que nos hacen que un grupo recidive antes que el otro. Para ello clasificamos la muestra en recidivantes precoces y tardíos.

Los que “recidivan antes” son pacientes con mejores niveles de AVI ( $p < 0,061$ ), niveles de TG ( $p < 0,022$ ) más elevados, con más porcentaje de *mujeres* ( $p < 0,044$ ) y menos presencia de EMQ ( $p < 0,017$ ).

De manera lógica los recidivantes precoces presentan mayor número total de recidivas durante el tiempo estudiado ya que al ser más corto este tiempo interrecidiva el número total de estas es mayor.

Se intenta evaluar también el *tiempo entre recidivas* para ver si entre brotes se va alargando cada vez más o por el contrario se acorta al final del seguimiento. Debido a que el tiempo de seguimiento en muchos casos es como máximo de 6 meses la muestra queda demasiado reducida y la potencia para realizar este análisis no es suficiente puesto que necesitaríamos mayor número de pacientes.

## 7.5 FACTORES PRONÓSTICO EN GENERAL, NUESTRA EXPERIENCIA ACUMULADA”

Muchas series de casos han demostrado que no todos los ojos responden igual a la terapia con anti-VEGF, por ello buscamos si la presencia de algunos factores de riesgo locales, generales y maculares tienen implicación en los *resultados de AVF* y si estos se distribuyen de manera diferente en los grupos de nuestra muestra, (*AVI buena y mala, AVF buena y mala, y pérdida de AV*), para poder predecir cuales están implicados en el mal pronóstico funcional final. En nuestro estudio la población muestral es muy homogénea y vemos no hay diferencias importantes en cuanto a comorbilidad, edad, sexo, AVI, DSNEI, entre los pacientes.

### □ AVF

Al estudiar los factores relacionados con la AVF, vemos con resultados estadísticamente significativos, que esta es mayor en los casos de *mayor AVI*, en las *membranas pequeñas <1500 micras, yuxta o extrafoveales*, en casos de *menor DSNEI* y en el grupo de *menor número de inyecciones*.

Es razonable que membranas pequeñas con menos DSNEI y de localización no subfoveal sean las que tienen mejor pronóstico final puesto que la retina está más conservada y la zona foveal mantenida, permitiéndonos conseguir mejores AVF. Los resultados de Arias<sup>242</sup> corroboran estos resultados.

Los estudios de correlaciones corroboran que a menor tamaño de MNV mayor AVF.

Los estudios de regresión muestran como ya hemos venido observando que el tamaño y localización de la MNV junto con la AVI son los principales predictores de la AVF.

Nuestros resultados coinciden con los resultados de Boyer et al <sup>232</sup> que analizan un subgrupo de pacientes del estudio MARINA muestran que la AVI, el *tamaño de la membrana y la edad* son los tres factores más determinantes de la AVF.

Los estudios de Eldaly 2009 <sup>224</sup> muestran mejores AV a los 3 meses de la tercera inyección en el grupo que presenta ojo adelfo con DMAE, en nuestro estudio sólo se han buscado

diferencias en cuanto a la AVF entre estos dos grupos y no se han visto diferencias significativas.

Además se observa un mayor número de *MNV de localización subfoveal y del tipo RAP en el grupo de mala AVF*, más pacientes *pseudofacos* y una tendencia a presentar menor DSNEF *en el grupo de buena AVF*

## □ AVI

En nuestro estudio se vuelve a repetir que el grupo de *mejor AVI* presenta mejor AVF, pero en otros estudios<sup>242</sup> la eficacia del tratamiento se observa por igual en todo el rango de AV estudiado y la AVI no se encuentra como factor limitante de respuesta.

El grupo de peor AVI presenta mayor *edad media* que el otro grupo ( $p < 0,002$ ). Ya se ha visto en otros estudios que a más edad peor AV iniciales debido a que la retina está más afectada. También se observa que aquellos pacientes con más DSNE I tienen peor AVI, ( $p < 0,088$ ). Es lógico que cuanto más desprendimiento neurosensorial exista, peor AVI.

El grupo de mejor AVI presenta mayor porcentaje de pacientes con FRCV ( $p < 0,08$ ) y una tendencia a presentar mayor número de pacientes con DM ( $p < 0,073$ ).

El grupo de mejor AVI presenta más porcentaje de pacientes con *DMAE húmeda en el ojo adelfo* ( $p < 0,002$ ). Estos resultados coinciden con los estudios de Eldaly 2009<sup>224</sup>, y se explica porque los pacientes que ya tienen un ojo afecto (con poca visión) y por ello se dan cuenta antes de la disminución de la visión del hasta ahora sano.

Los estudios Marina y Anchor nos muestran que los pacientes con *neovascularización tipo 1 (oculta)* presentan mejores AV iniciales que los pacientes con neovascularización tipo 2 (clásica). Acerca de la hipótesis de que los tipos de MNV tipo 1 tienen un curso menos agresivo, se cree que puede deberse a que este tipo de MNV puede ser una forma neovascular compensatoria tras la presencia de isquemia en la retina externa, se cree que estos vasos pueden dar un aporte nutrición a la retina externa, protegiéndola de la formación de la AG<sup>218</sup>.

En nuestro estudio vemos que el grupo de peor AVI tiene más *membranas de gran tamaño*,

del subtipo RAP y de localización subfoveal con una *p* significativa de  $p<0,07$ ,  $p<0,06$  respectivamente, pero no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los tipos 1 y 2 de MNV. Los ojos con MNV de tipo RAP son los que presentan mayor porcentaje de tratamientos previos aplicados esto podría justificar que presenten peores AVI ya que su tejido retiniano está más dañado. Como ya hemos comentado se repite que los de localización subfoveal presentan peor AVF porque la fovea es la parte más dañada.

Los estudios de correlaciones nos corroboran que los pacientes con mejores AVI tienen membranas más pequeñas ( $p<0,059$ ) y además presentan mayor número total de brotes ( $p<0,037$ ).

## ❑ PÉRDIDA DE AV

En nuestro estudio creamos además un *grupo de pérdida de AV* para ver si hay diferencias entre los pacientes que pierden AV al final del estudio con los que ganan o mantienen.

Nos aparece estadísticamente significativo que este grupo de pérdida presenta AVI mayores ( $p<0,025$ ), y una tendencia a presentar más DMAE en el ojo adelfo en el momento del diagnóstico.

El grupo de mantenimiento/ganancia de AV presenta menor presencia de EMQ ( $p<0,039$ ) y un mayor número de MNV extrafoveales con una ( $p>0,039$ ). Es lógico que este tipo de MNV provoque una menor pérdida de AVF ya que la fovea está más respetada. En cambio la presencia de MNV subfoveal y yuxtafoveal se mantiene igual en ambos grupos.

## 7.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Limitaciones del estudio:

- No es un estudio *randomizado*.
- Presencia de pacientes con *tratamiento previo*, no son todo lesiones naïve.
- La AV se mide en Snellen y no en ETDR, hecho que nos dificulta la comparación de nuestros resultados con los de otros estudios.
- Tampoco se ha evaluado en este estudio la *sensibilidad al contraste* que se ha

demostrado como parámetro importante para demostrar la efectividad de los tratamientos intravítreos, ganancias en sensibilidad al contraste aportan beneficios en la vida diaria de los pacientes a pesar de que su AV se mantenga sin cambios<sup>224</sup>.

- La heterogeneidad del grupo de pacientes con tratamiento combinado.

Es un estudio que refleja la realidad de lo que ocurre en un hospital de tercer nivel de la sanidad pública donde el médico y el paciente no son los que determinan la elección del fármaco que administrado sino que son las condiciones socioeconómicas del momento las que rigen la pauta.

A nivel práctico para nuestro servicio es básica la realización de este tipo de estudios para evaluar nuestros métodos de tratamientos, sus efectos en nuestros pacientes y la necesidad de modificarlos si es preciso.

En este caso concreto nos queda claro que podemos seguir utilizando el Bevacizumab como tratamiento ya que nuestros resultados de eficacia coinciden con los de los recientes estudios publicados<sup>136, 198</sup>

En cambio viendo los resultados de nuestro estudio y la mayoría de series publicadas la pauta de tratamiento recomendable en este momento es alguna de las variaciones de la pauta de 3 +PRN establecida por el PRONTO study o bien evaluar las nuevas pautas tipo “TREAT AND EXTEND” con la aplicación de tratamiento combinado en los casos que el oftalmólogo crea necesario.



## 8. CONCLUSIONES

Como resultado del análisis de la presente tesis doctoral se pueden establecer una serie de conclusiones.

1-Nuestra pauta utilizada de 2 inyecciones en la fase de carga presenta mayor número de recidivas al compararla con los pacientes que reciben más de 2 inyecciones. A su vez presenta peores resultados visuales finales que las pautas de 3 inyecciones + mantenimiento.

2-NO se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos más utilizados en nuestro estudio, Bevacizumab y Ranibizumab a nivel de resultados anatómicos y funcionales finales.

3-Al realizar el análisis aislado por brotes observamos que el Ranibizumab necesita menos terceras inyecciones porque seca de manera más rápida y efectiva la MNV

4-Los factores de riesgo generales que influyen de manera directa en el pronóstico funcional en la mayoría de los casos son la HTA, COL TOTAL y EDAD.

5- La AVI y el DSNEI son predictores de los resultados de AVF.

6- Las lesiones más extensas y con más DSNEI precisan un número total de inyecciones mayor.

7-En nuestro estudio no se observa mejoría de AVF, la terapia con Anti-VEGF básicamente nos sirve como mantenedora de la AV en el tiempo.

8- El grupo de pacientes RECIDIVANTES presentan más MNV de tipo clásico y yuxtafoveal.

9-Al analizar el grupo de recidivantes precoces ( $\leq 6$  meses) con los no recidivantes aparece una tendencia a mayor número de recidivas con Lucentis, dato que puede hacernos pensar que su efecto desaparece más rápido que con el otro fármaco, Avastin.

## CONCLUSIONES

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Ryan S.J, Schachat A.P Retina. Volume Two. Medical Retina. Cap.56, pag 899-903; Cap58, pag 918-923. Marban 2009. Edición en Español de Retina 4th edition. Elsevier Inc.
2. Seeing AMD with a sharper eye. Update on the diagnosis and management of neovascular AMD. Clinician January 2005; vol 22. no 12 ISSN 0264-6404.
3. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Arch Ophthalmol 1994;112: 480-488.
4. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1994;112: 489-499.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroid neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1994;112: 800-809.
6. Schmidt-Erfuth UM. y cols. Guidance for the treatment of neovascular age related macular degeneration. Acta Ophthalmol. Scand. 2007: 85(5) 486-494.
7. Thylefors B: A global initiative for the elimination of avoidable blindness. Am J Ophthal 1998;125 : 90-93.
8. Rising Medicare Costs for Wet AMD. Study examines per-patient payments in 1994 and 2006. Retinal Physician. Therapeutic and surgical treatment of the posterior segment, January-February 2012, pag 10.
9. Oneill C, Jamison J, McCulloch. Age-related macular degeneration: cost-of-illness issues. Drugs Aging 2001; 18: 233-241.
10. Chang TS, Fine JT, Dolan CM. Ranibizumab vision-specific quality of life through 24 months in neovascular AMD subjects in MARINA; a phase III clinical trial [abstract]. Accepted at ASRS/EVRS, 9-13 September 2006, Cannes, France.
11. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR. For the National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol. 2001;119:1050-1058
12. Mangione CM, Gutierrez P, Lowe G. Influence of age related maculopathy on visual functioning and health related quality of life. Am J . Ophthalmology 1999; 128:45-53.
13. Gupta OP, Brown GC, Brown MM. Age related macular degeneration: the costs to society and the patient. Curr Opin Ophthalmol 2007 18:201-205.

14. Haab O. Erkrankungen der macula lutea, centralblat Augeneheilkd 1885;9:384-391.
15. Anatomy and histopatología of the macular region. Apple, D. International ophthalmology Clinics. Volume: 21 Issue:3( 1981-01-01) ISSN:0020-8167.
16. Escalada F, Fonollosa A, Garcia Arumí J. Patología Macular. Diagnóstico y tratamiento. Cap.9, pag 83-1002008.Ediciones Médicas S.L.
17. Adler. Desarrollo y estructura de la retina. Fisiología del ojo. 10º edición . Madrid .Mosby: 2004.
18. Abad LE. La Mácula, cambios Degenerativos. Cap 1, pag12-15. Editorial Glosa. 2007.
19. Evolving treatment strategies for AMD.Clinical Courier 2005. Vol 23 nº 56
20. Functional anatomy of macula and diagnostic procedures for macular función in clear media.R.P Sachdeva. 1983. Vol 31 .Issue 3, 105-107.
21. Silva G. Degeneración macular asociada a la edad . Laboratorios Esteve. 2005.Editorial Glosa 2005.
22. Fine LS, Berger JW, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration . The New England Journal of Medicine 2000; 342:483-491.
23. Bressler NM, Bressler SB, West SK. The Trading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay Watermen, Arch Ophthalmol 1989;107: 847-852.
24. Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina: differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells, Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33:1-17.
25. Bok D, and Young Rw. Phagocytic properties of the RPE. In Zinn KM and Marmor, MF: The retinal pigment epithelium, Cambridge, Mass, 1979, Harvard University Press.
26. Green WR, and Enger C. Age-related macular degeneration histopathological Studies, Ophthalmology 1993 100:1519.
27. Katz ML, and Norberg M. Influence of dietary vitamin A on autofluorescence of leupeptin-induced inclusions in the retinal pigmento epithelium, Exp Eye Res 1992;54: 239.
28. Hogan MJ. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease, Trans Am Acad Otolaryngol Ophthlmol 1972;76:64.
29. Bok D. Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions, Invest ophthalmol Vis Sci 1985; 26: 1659.
30. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D. Analysis of lípid deposits extracted from human macular and Peripherals Bruch's membrane, Arch Ophthalmol 1994; 112:402.

31. Karwatowski WSS, Jeffries TE, Duance VC. Preparation of Bruch's membrane and the analysis of the age related changes in the structural collagens. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:944.
32. Sun CN and White HG. Extracellular cross-striated banded structures in human connective tissue, *Tissue Cell* 1975; 7:419.
33. Holz FG, Piguet B, Minassiam DC. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration, *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 19.
34. Hageman GS, Mullins RF, Russell R. Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype., *Mol Vis* 1999; 5:28-37.
35. Green WR and Enger, C. Age related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E Zimmerman Lecture, *Ophthalmology* 1993; 100:1519-1535.
36. Ramrattan RS, Van der Schaft TL, Mooy CM. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2857.
37. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR. The Frahmingham Eye Study Monograph, *Surv Ophthalmol* 1980; 24:335-610.
38. Ganley J and Roberts J. Eye conditions and related need for medical care among persons 1-74 years of age, United States, 1971-72. *Vital and Health Statistics*, March 1983. series 11, no 228.
39. Klein R, Klein, BEK and Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy, *Ophthalmology* 1992; 99:933.
40. Mitchell P, Smith, Attebo K. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study, *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-1460.
41. Marticorena J, Gómez -Ulla F, Lago JR. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. En: Monés J, Gómez ulla F. *Degeneración macular asociada a la edad. Proas science* .2005; 29-43.
42. Mitchell P, Smith W. Risk factors associated with prevalent age-related macular degeneration: the population-based Blue Mountains Eye Study. Invited paper presentation, International European Union Meeting on "Genetics of Macular Degeneration" Amsterdam, the Netherlands. June 1997.
43. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A. The prevalence of age- related maculopathy in the Rotterdam Study, *Ophthalmol* 1995;102:205-210.
44. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F and the POLA Study Group. Age-related Macular Degeneration and Antioxidant Status in the POLA Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1384-1390.

45. Lagos Jr. Prevalencia de la degeneración macular asociada a la edad en una población hospitalaria del área sanitaria de Santiago de Compostela. Thesis Doctoralis. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela 2001: pag 133.
46. Cruikshanks KJ, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM et al. The prevalence of age-related maculopathy by Geographic region and ethnicity. Arch Ophthalmol 1997; 115:242-250.
47. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. The five year incidence and progresión of age- related maculopathy. Ophthalmology 1997;104: 7-21.
48. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol 2005;123:1484-1498.
49. Haverbeke R M, Claes C. Full Macular Translocation for Choroidal Neovascularization in the Era of Intravitreal Pharmacological Therapy. Retina. 2010. Volume 30. number 10.
50. Baas D, Ho L, Ennis S. The Complement Component 5 Gene and Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology Mar 2010;117(3):500-11.
51. Andrew Y.C. Ting, Thomas K.M. Lee. Genetics of age-related macular degeneration. Current Opinion in Ophthalmology 2009, 20:369-376.
52. Seddona J M, Rosner B. CFH Gene Variant, Y402H, and Smoking, Body Mass Index, Environmental Associations with Advanced Age-Related Macular Degeneration. Hum Hered 2006;61:157–165.
53. Luciana Negrão Frota de Almeida, Rachel Melilo Carolino. The role of molecular genetic factors in age-related macular degeneration. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(4):567-72.
54. Thakkinstian A, Han 2, McEvoy M. Systematic review and meta-analysis of the association between complementary factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. Human Molecular Genetics, 2006, Vol. 15, No. 18.
55. Feng X, Xiao J, Longville B. Complement Factor H Y402H and C-Reactive Protein Polymorphism and Photodynamic Therapy Response in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2009;116:1908–1912.
56. Hendrik P, Scholl N, Fleckenstein M. CFH, C3 and ARMS2 Are Significant Risk Loci for Susceptibility but Not for Disease Progression of Geographic Atrophy Due to AMD. PLoS ONE. October 2009. Volume 4. Issue 10.
57. Avery R, Pieramici DJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular Age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006;113:363-372.
58. Jiang H, Yi Q, Guangfu D. Analyses of single nucleotide polymorphisms and haplotype linkage of loc387715 and the htra1 gene in exudative age-related macular degeneration in a chinese cohort. Retina 2009 29:974–979.

59. Despret D, Van Duijn D. Complement component C3 and risk of Age related Macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:474-480.
60. Bergeron-Sawitze J, Gold B, Olsh A. Multilocus analysis of age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet.* 2009 September; 17(9):1190-1199.
61. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. The relation of socioeconomic factors to age- related cataract, maculopathy and impaired vision, *Ophthalmology* 1994; 101: 1969-79.
62. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E. Factors associated with age- related macular degeneration: an análisis of data from the first National Health and nutrition Examination Survey, *Am J Epidemiol* 128: 700-710. 1988.63. The eye disease Case- Control Study Group: Risk factors for neovascular age- related macular degeneration, *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
64. Mares-Perlman JA, Brady WE, and Klein R. Dietary fat and age-related maculopathy, *Arch ophthalmol* 1995; 113: 743-748.
65. Smith W, and Michell P, and Wang JJ. Gender estrógeno, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study, *Aust NZ J Ophthalmol* 1997; 25 ( suppl): 13-15.
66. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Smoking and age-related maculopathy. *International Macular Workshop, Bath, UK, 1996*
67. Delcourt C, Diaz J L, Ponton-Sanchez. For the POLA Study Group. Smoking and Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.*1998;116:1031-1035.
68. S Kaliappan, Cruz JM, Xu Q. Chronic Alcohol Feeding Increases the Size of the Choroidal Neovascular Complex in Rats. *Ophthalmology/Visual Science, University Louisville, Louisville, KY Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46: E-Abstract 3019.
69. Cho E, Hankinson SE, Willett W. Prospective Study of Alcohol Consumption and the Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:681-688.
70. Sivaprasad S, Patra S, Da Costa J. A pilot study on the combination treatment of reduced fluence photodynamic therapy, intravitreal ranibizumab, intravítreal dexamethasone and oral minocycline for neovascular age- related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2011;225 (4). 200-6.
71. Hung S and Seddon JM. The relationship between nutrition factors and age related macular degeneration. In Brendich A and Deckelbaum R, eds: *Preventive medicine: the comprehensive Guide for Elath professionals*, Totowa, NJ, 1997, Humana press.
72. Seddon JM, Ajani U, Sperduto R. Dietary fat intake and age related macular degeneration, *Invest ophthalmol Vis Sci* 1994; 25:2003.
73. Costa R A, Farah M, Freymüller E. Choriocapillaris Photodynamic therapy using

Indocyanine green. *Am J Ophthalmol* 2001;132:557-565.

74. Cruickshanks KJ, Klein R and Klein BEK. Sunlight and age related macular degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:514-518.

75. Taylor H R, Muñoz B, West S. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1990; 88: 163–178.

76. Frank R N, Puklin J E, Stock C. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000; 98: 109–117.

77. Costa A R, Farah Michel E, Cardillo J A. Photodynamic therapy with indocyanine green for occult subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Current eye Research* 2001, Vol 23, No. 4, pp. 271-275.

78. Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994 May;35(6):2734-2737.

79. Klein R, Barbara, BEK, Jensen SC: The relationship between ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy, *Arch Ophthalmol* 1998;116:506-513.

80. Abdelsalam A, Del prior L, and Zarbin MA. Drusen in Age –Related Macular Degeneration: patogénesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999; 44:1-29.

81. Wang Q, Chappell RJ, Klein R. Patterns of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:2234-2242.

82. Gass JDM: Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, ed 4, St Louis, 1997, Mosby.

83. Maguire P, and Vine K. Geographic Atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 102:621-625.

84. Sunnes JS, Gonzalez Baron J, Applegate CA. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999.Sep;106(9):1768-79.

85. JS.Sunnes. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 1999;5:25.

86. Sarks JP, Sarks SH, and Killingworth M. Evolution of Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium, *Eye* 1988;2:552-577.

87. Stanga P, Lim J.I, Hamilton P et al. Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: Indications and Interpretation. An evidence- based update. *Ophthalmology* 2003;110:15-24.



88. Heinmann H, Kellner U, Foerster M H. Classification of Age- related Macular Disease. Atlas of fundus angiography. Thieme. 2006; chapter 3: 26-63.
89. Holz F, Spaide RF. Autofluorescencia. En: Medical retina. Essentials in Ophthalmology. Springer 2005, 20-28.
90. España M, Chinchurreta I, Fernández-Baca I. Degeneración macular asociada a la edad. En : España M, Fernández-Baca I. OCT en las enfermedades retinianas y de nervio óptico. Novartis farmacéutica. 2007; cap. VI : 113-142.
91. Ko T, Fujimoto J, Schuman J. Comparison of Ultrahigh- and standard-Resolution optical coherent tomography for imaging macular pathology. OCT Ophthalmology 2005;112:1922-1935.
92. Kleiner R C, Enger C, Alexander MF. Contrast Sensitivity in Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol 1988;106:55-57.
93. Eylea maintains VA Gains at the 96 week. Subspecialty News. Retinal Physician. January – February 2012; pag 9-10.
94. Tunc M. Retinal Implants. Ophthalmology International, Autumm 2009, vol 4, num 3, 70-73.
95. Hymann LG. Senile macular degeneration: an epidemiologic case control study ( doctoral dissertation) Baltimore 1981. The Johns Hopkins University.
96. Ryan SJ, Mittl RN, Maumenee AE. The disciform response: an historical perspective. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1980; 215:1-20.
97. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol 1967; 63:573-711.
98. Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H. Expression of vascular growth factor in experimental choroidal neovascularization. Graefes Arch clinical Exp Ophthalmol 1997; 235: 150-167.
99. Sakamoto T, Sakamoto H, Murphy TL. Vessel formation by choroidal endotelial cells in Vitro is modulated by retinal pigment epithelial cells. Arch Ophthalmol 1995; 113:512-520.
100. Cao J, McLeod S, Merges CA. Choriocapilaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. Arch Ophthalmol 1998; 116:589-597.
101. Ishibashi T, Murata T, Hangai M. Advanced glycation end products in age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1998; 116:1629-1632.
102. Kitaoka T, Morse LS, Schneeberger S. Expression of FGF5 in choroidal neovascular membranes associated with ARMD. Curr Eye Res 1997; 16:396-399.
103. Olk RJ, Burgess DB, and Mc Cormick PA. Subfoveal and juxtafoveal subretinal

neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome: visual prognosis. *Ophthalmology* 1984; 91: 1592-1602.

104. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM. Increased expresión of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:154-162.

105. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP. The natural history of Serous retinal pigment epithelium detachments in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1986; 93:224-230.

106. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32:375-413.

107. Doyle WF, Davidorf FH, Makley TA. Histopathology of an active lesion of ocular histoplasmosis. *Ophthalmic Forum* 1984; 2:105-111.

108. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992, 110:827-832.

109. Dyer DS, Brant AM, Schachat AP. Questionable recurrent choroidal neovascularization: angiographic features and outcome. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:497-505.

110. Bailey F, Van Ho Ho I, Barbazetto I. Type 3 Neovascularization. The expanded spectrum of retinal Angiomatous proliferation. *Retina* 2008; 28:201-211.

111. Yuzawa M, Mori R, Kawamura A. The origins of polipoidal choroidal vasculopathy. *B J Ophthalmol* 2005; 89:602-607.

112. Uyama MM, Matsubara TM, Fukushima IM et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in japanese patients, *Arch Ophthalmol* 1999;117:1035-1042.

113. Hyman L, Lilienfeld AM, Ferris FL III. Senile Macular degeneration: a case -control study. *Am J Epidemiol* 2000; 118:351-358.

114. Bird AC, and Marshal, J. Retinal pigmento epithelial detachment in the elderly, *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105: 674-682.

115. Yanuzzi LA, Slakter JS, and Sorenson JA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal novascularization, *Retina* 1992; 12:191-223.

116. Gomi F, Tano Y. Polipoidal Choroidal Vasculopathy and treatments. *Curr Opi Ophtalmol* 2008;19: 208-212.

117. Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K. Polipoidal Choroidal Vasculopathy with chroidal Vascular Hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:601-607.

118. Bressler NM, Bressler SB. Age-related macular degeneration, *Surv Ophthalmol* 1988, 32: 375-413.

119. Verma L, Das T, Binder S. New approaches in the management of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Current Opt.* 2000; 48 (4) 263-278.
120. Stur M, Ansari-Shahrezaei S. The effect of axial lenght on laser Spot size and laser Irradiance. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1323-1328.
121. Piermarochi S, Lo Giudice G, Sartore M. Photodynamic Theraphy increases the elegibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:662-669.
122. Shiraga F, Ojima Y, Toshihiko M. Feeder vessel Photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:662-669.
123. Tap. Terapia fotodinámica con verteporfino de la neovascularización coroidea subfoveal en la degeneración macular asociada con la edad. Resultados al cabo de un año de dos ensayos clínicos aleatorios-Informe 1 del *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329-1345.
124. Chan W-M, Lam D.S.C, Lay T. Photodynamic Theraphy with Verteporfin for symptomatic Polipoidal Choroidal Vasculopathy. One year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2004;111:1576-1584.
125. Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP report no.3. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1443-1454.
126. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3.
127. Rosenfeld P.J. and VIM Study. Verteporfin in minimally classic CNV due to AMD (VIM) –Two year results from a phase II controlled clinical trial .*Invest ophthalmol Vis Sci* 2004;45:E-Abstract 2273.
128. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M. Photodynamic therapy with vertepofin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999 Sept;117(9):1177-87.
129. Singh N C, Saperstein D A. Combination treatment with reduced- fluence photodynamic therapy and intravitreal injection of triamcinolone for subfoveal choroidal neovascularization in macular degeneration. *Retina* 2008; 28:789-793.
130. Finger P, MD, Berson A, MD. Radiation Theraphy for Subretinal Neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:878-889.
131. Hart P, Archer D, Chakravarthy U. Asymmetry of disciform scarring in bilateral disease when one eye is treated with radiotherapy. *British Journal of Ophthalmology* 1995; 79:562-

568.

132. Chekravarthy U, Houston RF, Archer D.B. Treatment of age related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*, orig. Article 1993; 77:256-273.

133. Bergink GJ, Deutman AF. Radiation Therapy for subfoveal Choroidal Neovascular Membranes in Age related Macular Degeneration: A Pilot Study. *Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232(10):591-598.

134- Flaxel C J, Friedrichsen E J, Smith J O. Proton beam irradiation of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Eye* 2000;14 (pt 2) :155-164.

135- Lam L, Mead R. A Randomized, Prospective, Active Controlled, Study of the Epi-Rad 90TM Ophthalmic System for the Treatment of Choroidal Neovascularization Associated with Wet Age-Related Macular Degeneration.

136- NIH study finds Avastin and Lucentis are equally effective in treating age-related macular degeneration . NEI Press Release. National Institutes of Health. National Eye Institute. NEI Multimedia News Release Thursday, April 28, 2011.

137- Neovista Inc. Enrollment in Pivotal Cabernet Study.  
[www.onemedplace.com/blog/archives/6436](http://www.onemedplace.com/blog/archives/6436).

138. Battaglia M. Transpupillary thermotherapy for subfoveal Choroidal Neovascularization associated with choroidal nevus. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:1074-1075.

139. Brown MM, Brown GC, Brown H. Value-based medicine and interventions for macular degeneration. *Curr Op Ophthalmol* 2007 18:194-200.

140. Spaide R, Slakter J. Large spot Transpupillary thermotherapy for occult choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1272-1273.

141. Tranos P, Singh M. Transpupillary thermotherapy for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with age related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004; 82:585-590.

142. Friberg T, Pandya A. Transpupillary thermotherapy (TTT) for age related macular degeneration. *Seminars in Ophthalmol*. 2001; 16(2): 77-80.

143. Flower WR. Optimizing treatment of choroideal neovascularization feeder vessel associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2002;134:228-239.

144. Gustavsson C, Agardh E. Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization. A 1-year, prospective randomized pilot study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83:148-153.

145. Rougier M, François L. Complications and lack of benefit after transpupillary

thermotherapy for occult choroidal neovascularization: 1-year results. *Retina*. 2005; 25(6): 784-787.

146. Rao K P, Thomas M. Update on surgical removal of choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:180-185.

147. Saxena S, Thomas MA, Melberg NS. Submacular surgery. *Indian J Ophthalmol* 1997;45:77-92.

148. Melberg NS, Thomas MA, Burgess DB. The surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization : in growth site as a predictor of visual outcome. *Retina* 1996;16:190-95.

149. Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M. Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age- related macular degeneration. *BJ Ophthalmol*.2010 Feb;94(2):143-5.

150. Vander J. Macular translocation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11:159-165.

151. L Verma, T Das, S Binder. New approaches in the management of choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Current Ophthalmol*. 2000; 48 (4) : 263-278.

152. Wong D, Lois N. Foveal relocation by redistribution of the neurosensory retina. *Br J Ophthalmol* 2000. 84:352-357.

153. Turner JE, Blair JR. Newborn rat retinal cells transplanted into a retinal lesion site in adult host eyes. *Devl Brain Res*. 1986; 26: 91-104.

154. Augustin A.J, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22.

155. Kovacs K D, Quirk M T, Kinoshita T. A retrospective analysis of triple combination therapy with intravitreal bevacizumab, posterior sub.tenon's triamcinolone acetate, and low fluence verteporfin photodynamic therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31:446-452.

156. R. Gallego-Pinazo, C. Marín-Lambíesa, F. Marín-Olmos. Dexametasona intravítrea como potenciador del tratamiento anti-VEGF en la degeneración macular asociada a la edad neovascular: recuperando un viejo aliado. *Cartas al Director. Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(2):79-82.

157 . Agustín Albert. Triple therapy for age related macular degeneration. *Retina* 2009, 29:S8-S11.

158. Gragoudas E.S ,Adamis A P. Pegaptanib for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:2805-16.

159. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N) Clinical Trial Group

(2006): Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical trials of Pegaptanib for neovascular Age Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:1508-1521.

160. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of Ocular Neovascularization, Promises and Potential Problems. *JAMA* 2005 (March 23/30); 293(vol 12).

161. Rosenfeld P J, Brown D M. Ranibizumab for Neovascular age-Related Macular Degeneration. *N.Engl J.Med* 2006;355:1419-31.

162. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-1875.

163. Sadda RS, Stoller G, Boyer DS. Anatomical benefit from Ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year ANCHOR study. *Retina* 2010; 30:1390-1399.

164. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized double-masked, sham controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315 e1-324 e1.

165. Xu T, Li Y, Wu X. Application of lower fluence rate for less microvasculature damage and cell killing during photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2005;19(4):257-61.

166. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE. 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 e1-58 e1.

167. Bolz M, Schmidt-Erfurth U. Ranibizumab EXCITE study: exploring the value of optical coherence tomography for the management of Ranibizumab therapy in age-related macular degeneration. In 8<sup>th</sup> Euretina Congress; Vienna; 2008 May.

168. Meyer CF, Eter N, Holz FG. Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Interim results from the SUSTAIN trial (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008: E-abstract 273.

169. Antoszy AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS) 2 year results. *Am J Ophthalmol* 2008;145:862-874.

170. Schmidt-Erfurth U, Wolf S. Protect Study Group. Same-day administration of verteporfin and Ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1628-1635.

171. Slakter JS, DENALI study group. SUMMIT: combination therapy with verteporfin PDT and Ranibizumab for subfoveal choroidal to AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: E-Abstract 1817.

172. Landa G. Immune-based systemic therapy with copaxone for dry age-related macular degeneration (AMD). Program and abstracts of the 40th Annual Scientific Meeting of the Retina Society; September 27-30, 2007; Boston, Massachusetts.
173. Manzano R, Gholam A. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 257-261.
174. Bakri S, Snyder M. Six month stability of Bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 2006; 26:519-522.
175. Michels S, Rosenfeld P, Puliafito C. Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for neovascular Age-related Macular Degeneration. Twelve-week results of an uncontrolled open label Clinical Study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-1047.
176. Reichel E. Intravitreal Bevacizumab for choroidal neovascularization and cystoid macular edema: A cost effective treatment?. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36: (4) 270-271.
177. The Anecortave Acetate Clinical study Group. Anecortave Acetate as Monotherapy for Treatment of Subfoveal Neovascular in Age related Macular Degeneration, Twelve-Month Clinical Outcomes. *Ophthalmology* 2003; 110:2372 -2385.
178. Schmidt-Erfuth UM, Michels R, Michels A. Anecortave Acetate for the Treatment of Subfoveal Choroidal Neovascularization secondary to Age related Macular Degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:482-5.
179. Slakter J S. Retaane: Targeting Multiple Factors. *Ophthalmology* 2005
180. Panagiotis GT, Markomichelakki N. TNF antagonists, preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 27: 399-413, 2007.
181. Beer P, Wong S. Infliximab stability after reconstitution, dilution and storage under refrigeration. *Retina* 2010; 30:81-84.
182. Theodossiadis P, Liarakos V. Intravitreal administration of the anti-Tumor Necrosis Factor agent Infliximab for neovascular Age-related Macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:825-830.
183. Singerman L J. Fenretinide and AMD. *Retina Subspecialty day 2008*. Section V: Pharmacologic Therapy of AMD.
184. Bayer and Regeneron report positive top line results of two phase 3 studies with VEGF Trap Eye in wet age-related macular degeneration; 22 November 2010. [http://newsroom.regeneron.com/release\\_detail.cfm?ReleaseID=532099](http://newsroom.regeneron.com/release_detail.cfm?ReleaseID=532099).
185. Quiram PA, Hassan TS, Williams G A. Treatment of naïve lesions in neovascular age-related macular degeneration with Pegaptanib. *Retina* 27:851-856, 2007.

186. Radpe R.S. Pegabtanib sodium for the treatment of age-related macular degeneration. *Expert Opin. Pharmacother* 2008. 9 (3):499-508.
187. Duang Y, Mo J, Klein D. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmol* 2007;114:732-737.
188. Kernt M, Neubauer A S. Intravítreal Bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure: authors reply. *Acta Ophthalmol Scand* 2007. 574.
189. Wong T.Y. Age-related macular degeneration. Why should stroke physicians care? Editorial. *Stroke*. 2010;41:575-576.
190. Shima C, Sakaguchi H, Gomi F. Complications in patients after intravítreal injection of Bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand*. Sept 2007, pag 1-5.
191. Tuñón J, Ruiz Moreno JM, Martín-Ventura JL. Cardiovascular Risk and antiangiogenic Therapy for Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:339-348.
192. Sternberg P. Othera (OT-551) Antioxidant eye drop for nonexudative AMD. OMEGA Study: Geographic Atrophy as functional endpoint for Dry AMD trial. Retina Subspecialty day. Section II:AMD part II.
193. Rosenfeld P J, Kaushal S, Grossi F V. Complement C3 Inhibitor POT-4 for AMD. Retina Subspecialty day. Section II:AMD part II.
194. Adamis A P, Zahn G, Shima D T. Complement Inhibition in AMD using a C5aR Inhibition. Retina Subspecialty day. Section II:AMD part II.
195. Puliafito C A. Ciliary neurotrophic factor for nonexudative AMD. Retina Subspecialty day. Section II:AMD part II.
196. Blumenkranz M and the Stanford University and the Rapamycin Study Group. Rapamycin (Sirolimus) in the management of AMD. Retina Subspecialty day. Section II:AMD part II.
197. Wu L, Martinez Castellanos MA, Quiroz Mercado. Twelve month safety of intravitreal injections of Bevacizumab (Avastin): results of the Panamerican colaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:81-87.
198. Tufail A, Patel PJ, Egan C. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010; 340:c2459.
199. Arias L, Caminal J, Badia M. Intravítreal infliximab in patients with macular degeneration who are noresponders to antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010; 30:1601-1608.
200. A randomized pilot study of systemic immunosuppression in the treatment of age-related



macular degeneration with choroidal neovascularization. *Retina* 2010; 30:1579-1587.

201. French D, Margo C. Age-related macular degeneration, antivascular endothelial growth factor agents, and short term mortality. A Postmarketing Medication Safety and Surveillance Study. *Retina* 2011; 31:1036-1042.

202. Curtis LH, Hannill BG, Schulman KA. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1273-1279.

203. Drug Information. Translated from the original German (CR/08.2006). Novartis Pharma Schweiz Inc, Berne Switzerland. August 2006.

204. Prospecto Macugen. Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido. 2006. [www.macugen.net/PI/Spain-PI.pdf](http://www.macugen.net/PI/Spain-PI.pdf) Pfizer.

205. Elena Rigo Oliver. Director: J.G. Arumí, Codirector: J L, Olea Vallejo. Vitrectomía con pelado de la MLI en el edema macular diabético. Suficiencia investigadora, Septiembre 2007.

206. Schulze-Bonsel, Feltgen N, Burau H. Visual acuities “Hand motion” and “Counting fingers” can be quantified with the Freiburg Visual Acuity Test. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1236-1240.

207. Falkenstein I A, Cochran D E, Azen SP. Comparison of Visual Acuity in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts. *Ophthalmol* 2008;115:319-323.

208. Hussain B, Saleh GM, Sivaprasad S. Changing from Snellen to Logmar :debate or delay ?. *Clin and Exp Ophthalmol* 2006 ;34:6-8

209. Kniestedt C, Stamper RL. Visual Acuity and its Measurement. *Ophthalmol Clin N Am* 2003; 16:155-170.

210. Guia Serv. Práctica clínica. Serv. Tratamiento DMAE exudativa. Enero 2008.

211. Guia Serv. Práctica clínica. Serv. Manejo de las inyecciones intravítreas. Enero 2008.

212. Lloyd P, Brucker A. Directrices en evolución para las inyecciones intravítreas. *Retina the journal of retinal and vitreous diseases*. 2004; 24:(5) S3-S19.

213. Rama DJ, Lloyd P. Revisión integral de los riesgos de la inyección intravítrea. *Retina the journal of retinal and vitreous diseases*. 2004; vol 24: (5)676-698.

214. Christopher N. Reducción al mínimo del riesgo de endoftalmitis tras las inyecciones intravítreas. *Retina the journal of retinal and vitreous diseases*. 2004; 24: (5) 699-705.

215. Geitzenauer W, Kiss C, Durbin M K. Comparing retinal thickness measurements from Cirrus Spectral Domain and Stratus Time Domain Optical Coherence Tomography. *Retina*

2010; 30:596-606.

216. Joeres S, Tsong J, Updike P. Reproducibility of quantitative optical coherence tomography subanalysis in neovascular Age-related Macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48:4300-4307.

217. Squirrell D, Mawer N P, Mody C H. Visual outcome after intravitreal Ranibizumab for wet age related macular degeneration. *Retina* 2010; 30:436-442.

218. Stepien K.E, Rosenfeld P J, Puliafito C. Comparison of intravitreal Bevacizumab followed by ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29:1067-1073.

219. Modarres M, Naseripour M, Ghasemi K. Intravitreal injection of 2,5 mg versus 1,25 mg Bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009; 29:319-324.

220. Schmucker C, Elken C, Hansen L L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. *Curr Opin Ophthalmol* 21:218-226.

221. Engelbert M, Zweifel S, Freund K B. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium neovascularization using a modified “treat and extend” dosing regimen of intravítreal antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010; 30:1368-1375.

222. Engelbert M, Zweifel S, Freund K B. “ Treat and extend” dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 4 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* in Press.

223. Mahajan V, Elkins K, Russell S. Bilateral Intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2011; 31:31-35.

224. Mohamed E, Styles C. First versus second eye intravitreal ranibizumab therapy for wet AMD. *Retina* 2009; 29:325-328.

225. AREDS II. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345176?term=Age-Related+Eye+Disease+Study+%28AREDS%29&rank=1>).

226. Zarbin M, Rosenfeld P. Pathway-based therapies for Age-Related Macular Degeneration. An integrated Survey of emerging treatment alternatives. *Retina* 2010; 30:1350-1367.

227. Patel S. Combination therapy for age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29:S45-S48.

228. Meyer C H, Helb H M, Holz F. A computer-based documentation and data Management system of clinically relevant parameters Turing repeated antivascular endothelial growth factor or steroid injections. *Retina* 2010; Vol 30.num 2: 369-377.

229. Eugene WM, Adamis A P. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40:352-68.
230. Spaide R F. Perspectives.Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149-156.
231. Augustin A J, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Verteporfin PDT, Bevacizumab, and Dexamethasone. *Retina* 2007; 27:133-140.
232. Chang TS, Kokame G, Casey R. Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab versus Ranibizumab injections for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29:1235-1241.
233. Cheng C, Peng C, Chang C. One year outcomes of intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for Polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2011; 31:846-856.
234. Luis Arias Barquet. Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides. 2010. Elsevier. España.
235. Rodriguez LJ, Cabrera F, Crespo A. Ranibizumab ( Lucentis) en degeneración macular asociada a la edad ( DMAE). Nuestra experiencia .*Arch.Soc.Canar.Oftal.*2008, num 19. Artículo original.
236. Brown David M, Kaiser P.K, MD, Mark Michels MD, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular Age-related Macular Degeneration. *N.Engl J.Med* 2006;355:1432-44.
237. Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gómez Ulla F. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naïve nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29:1444-1449.
238. Rosenfeld P, Moshfeghi A. Optical coherence tomography findings after intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005; 36: (4)331-335.
239. Bhatnagar P, Spaide R, Takahashi B S. Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27:846-850.
240. Ferrara N, MD, Damico L, PhD, Shams n, PhD. Development of Ranibizumab, anAnti-vascular Endothelial Growth Factor Antigen Binding Fragmentnas therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2006 ,26: 859-870.
241. Fung A E, Lalwani G A, Rosenfels PJ. An Optical Coherence Tomography-Guided,Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143( 4 ):566-583.
242. Mitchell PR, Korobelnik JF, Lanzetta P. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-

related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br.J. Ophthalmol.published online 13 May 2009;doi:10.1136/bjo.2009.159160.

243. Michael Colucciello. Controversies in care. The CATT's Whiskers. Retinal physician July/ August 2011; Vol 8, Num 6, pag 14.

244. Olea J L, Tuñón. J. Patients with neovascular age –related macular degeneration in Spain display a high cardiovascular risk. Eur. J.Ophthalmol. Accepted June 2011.

## 10. ANEXOS

### 10.1 GLOSARIO Y ABREVIATURAS

Se incluyen las definiciones de los términos médicos abreviados que con frecuencia se repiten en la tesis doctoral.

Término	Significado
ABC study	Avastin (Bevacizumab) for choroidal neovascular age related macular degeneration Trial
ABCR	ATP binding cassette
ACV	Accidente cerebrovascular
AFG	Angiofluoresceingrafía
AG	Atrofia geográfica
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantl{ 'Ercule'Ej qtqkf cn Neovascularization in <i>AMD trial</i>
Anti-VEGF	Antivascular endotelial growth factor
Anti- TNF	Anti-tumor necrosis factor
Ang1, Ang2	Angiopoyetinas 1 Y 2
AO	Ambos ojos
APOE	Apolipoproteína E
AREDS	Age related Eye Disease Study Group
AV	Agudeza visual

b-FGF	Factor de crecimiento fibroblástico básico
BPA	Biomicroscopía del polo anterior
BPP	Biomicroscopía del polo posterior
CATT	The comparison of ARMD treatment trials
CFB	Complement factor B
CFH	Complement factor H gene
BDES	Beaver Damm Eye Study
BMES	Blue Mountains Study Group
BSS	solución salina balanceada.
CD	Agudeza visual: Cuenta dedos
CLP	Colágeno de larga periodicidad
CTGF	Factor de crecimiento de tejido conjuntivo
DENALI	Phase III, double masked study assessing safety and efficacy of (Visudyne) photodynamic therapy in conjunction with (Lucentis) versus Lucentis monotherapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to ARMD.
DEP	Desprendimiento del Epitelio Pigmentario
DLB	Depósito laminar basal
DM	Diabetes Mellitus
DLP	Dislipemia

DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DR	Desprendimiento de retina
EARMSG	Epidemiological Age Related Maculopathy Study Group
EDCCS	Eye disease case control Study
EMA	European Medicines Agency
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EPR	Epitelio pigmentario retiniano
EXCITE	Extremity Constraint-Induced Therapy Evaluation Trial
FD	Fotocoagulación directa
FDA	Food and drug Administration
FES	Frahmingham Eye Study
FO	Fondo de ojo
FR	Fotoreceptores
Gy	Greys
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IRN	Neovascularization Intraretiniana inicial

IPE	Epitelio pigmentario iridiano
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LogMAR	Logaritmo del Mínimo ángulo de resolución
MAE	Maculopatía asociada a la edad
MAR	Mínimo ángulo de resolución
MARINA	Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration
MB	Membrana Basal
MLI	Membrana limitante interna
MM	Agudeza visual: movimiento de manos
MNV/MNVC	Membrana asociada a la neovascularización coroidea
MONTBLANC	Ensayo clínico que investiga la eficacia y seguridad de la combinación de Visudyne (R) (Novartis Pharma AG) y Lucentis (R) (Novartis Pharma AG, Genentech Inc.
MPS	Macular photocoagulation Study Group
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NEI-VFQ	National Eye institute quality of life questionnaire
NSR	Neovascularización subretiniana



NVC	Neovascularización coroidea
OCT	Tomografía de coherencia óptica
PEDF	Factor de crecimiento derivado del EPR
PCR	Proteína C reactiva
PCV	Vascularización polipoidea idiopática
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PIER	A Phase IIIb , Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration
PIO	Presión intraocular
POLA	Prospective Pathologies Oculaires Lie's á L'Age Study
PRN	Pro Re Nata
PRONTO	Prospective OCT study with Lucentis for neovascular AMD
PVR	Vitreoretinopatía proliferativa
RAP	Retinal Angiomatous Proliferation
RP	Retinitis pigmentosa
SAILOR	A Phase IIIb, Single-Masked, Multicenter, Randomized Study to Evaluate the Safety and

	Tolerability of Ranibizumab in Naïve and Previously Treated Subjects with Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD)"
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SRN	Neovascularización subretiniana
SUSTAIN	Study of Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration
TAC	Tomografía axial computerizada
TAP	Treatment of ARMD with PDT
TFD	Terapia fotodinámica
TIV	Trigon intravítreo
TGF-B	factor de crecimiento transformante beta 1
t-PA	Activador tisular del plasminógeno
TTT	Termoterapia transpupilar
VB	Visita de screening “visita basal”
VD	Segunda visita “pruebas diagnósticas e inicio del tratamiento”
VS	Visitas de seguimiento
VT	Visitas de tratamiento
VEGF	Vascular endotelial grow factor

VFQ-25	Visual function questionnaire
VER	Verteporfin therapy in early treatment macular degeneration
VISION	VEGF inhibition study in ocular neovascularization
VIC	Verde de indocianina
VIEW	Phase 3 study of VEGF Trap-Eye for treatment of the neovascular form of age-related macular degeneration
VIM	Verteporfin in minimally classic lesions Study
VIP	Verteporfin Photodynamic therapy Study
WARMGS	Sistema de clasificación de Wisconsin
ZAF	Zona avascular foveolar
ZCI	Zona colagenosa interna
ZCE	Zona colagenosa externa

## 10.2 FORMULARIOS

### INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

El Bevacizumab es un antiVEGF que no ha sido, inicialmente, desarrollado para su uso intraocular, sino para el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal. Desde hace pocos años se está utilizando en el interior del ojo con buenos resultados en múltiples estudios en enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética, el edema macular, o el glaucoma neovascular.

#### Beneficios:

El Bevacizumab solo, o asociado a otros tratamientos (como terapia fotodinámica, láser, cirugía...), puede ayudar a mantener o mejorar la visión.

#### ¿Cómo se realiza?

La inyección se realiza con anestesia tópica (gotas) y de forma ambulatoria, con los medios necesarios para minimizar la aparición de complicaciones. Para la mayoría de los pacientes NO es una inyección dolorosa.

#### Riesgos del Bevacizumab:

En 6 de cada 1000 pacientes se puede desarrollar una endoftalmítis, es decir una infección del interior del ojo que puede ser muy grave para la visión e incluso para la integridad del ojo.

Otras complicaciones que han sido descritas de forma más rara, pero que pueden ser muy graves para la visión, son: hemorragia en el interior del ojo y desprendimiento de retina. Otras complicaciones raras y menos graves son la punción del cristalino, catarata, desgarras en la retina, obstrucción transitoria de arteria central de la retina, glaucoma, hipotonía, hiposfagma y úlceras en la conjuntiva.

Utilizado en cáncer colorrectal, se han producido complicaciones graves como perforaciones gastrointestinales, o fenómenos tromboembólicos (ictus o ataques cardíacos), hipertensión, proteinuria o fallo cardíaco. Sin embargo, las dosis utilizadas en oftalmología son 400 veces más bajas, y sin apenas absorción sistémica.

Los pacientes que reciben una inyección de Bevacizumab pueden tener, inmediatamente después, discreto dolor ocular, hemorragia subconjuntival, "moscas volantes", pérdida de visión o inflamación ocular. Son transitorias, poco frecuentes y reversibles en la mayoría de los casos en poco tiempo.

#### Necesidad de control:

La complicación más grave es la endoftalmítis. Esta complicación en la mayoría de los casos produce dolor y/o "ojo rojo" y/o disminución de visión, en los primeros 7 días tras la administración intraocular. Por ello es imprescindible acudir al servicio de urgencias si aparecen cualquiera de estos síntomas.

#### Duración del tratamiento

La duración de los efectos beneficiosos del tratamiento oscila entre 1 y 2 meses, siendo necesario repetir la inyección transcurrido este tiempo, aun no se conoce el número exacto de dosis necesarias para detener, de forma definitiva, la enfermedad que padece.

Dado por conocido lo anteriormente expuesto, y recueltas sus dudas en caso de haberlas, reobamos su consentimiento para dicha prueba.

Si en los días siguientes a la inyección ocular nota pérdida de visión,  
o/o dolor, acuda a urgencias

### FORMULARIO 1. Protocolo Avastin

### INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)

El Ranibizumab (Lucentis®) ha sido desarrollado para su uso intraocular. Desde hace varios años se está utilizando, en diferentes estudios, en el interior del ojo con buenos resultados en múltiples estudios en enfermedades como la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y las oclusiones venosas.

#### Beneficios:

El Ranibizumab solo, o asociado a otros tratamientos (como terapia fotodinámica, cirugía...), ha demostrado que puede ayudar a mantener o mejorar la visión.

#### ¿Cómo se realiza?

La inyección se realiza con anestesia tópica (gotas) y de forma ambulatoria, con los medios necesarios para minimizar la aparición de complicaciones. Para la mayoría de los pacientes no es una inyección dolorosa.

#### Riesgos del Ranibizumab:

En 1 - 6 de cada 1000 pacientes se puede desarrollar una endoftalmitis, es decir una infección del interior del ojo que puede ser muy grave para la visión e incluso para la integridad del ojo.

Otras complicaciones que han sido descritas de forma más rara pero que pueden ser muy graves para la visión son: hemorragia en el interior del ojo y desprendimiento de retina. Otras complicaciones raras y menos graves son la punción del cristalino, catarata, desgarros en la retina, obstrucción transitoria de arteria central de la retina, glaucoma, hipotonía, hiposfagma y úlceras en la conjuntiva.

No se ha demostrado que aumente el riesgo de padecer complicaciones generales graves como perforaciones gastrointestinales, hipertensión, o proteinuria pero podría aumentar los fenómenos tromboembólicos (ictus o ataques cardíacos) o hemorragias no oculares.

Los pacientes que reciben una inyección de Ranibizumab pueden tener, inmediatamente después, discreto dolor ocular, hemorragia subconjuntival, "moscas volantes", pérdida de visión o inflamación ocular. Son transitorias, poco frecuentes y reversibles en la mayoría de los casos en poco tiempo.

#### Necesidad de control:

La complicación más grave es la endoftalmitis. Esta complicación en la mayoría de los casos produce dolor y/o "ojo rojo" y/o disminución de visión, en los primeros 7 días tras la administración intraocular. Por ello es imprescindible acudir al servicio de urgencias si aparecen cualquiera de estos síntomas.

#### Duración del tratamiento

La duración del efecto beneficioso del tratamiento es de 1 mes, siendo necesario repetir la inyección, incluso 2 o 3 veces, aun no se conoce el número exacto de dosis necesarias para detener, de forma definitiva, la enfermedad que padece.

Dado por conocido lo anteriormente expuesto, y resueltas sus dudas en caso de haberlas, recabamos su consentimiento para dicha prueba.

**Si en los días siguientes a la inyección ocular nota pérdida de visión, ojo rojo o dolor, ACUDA A URGENCIAS**

## FORMULARIO 2. Protocolo Lucentis

Table 3. Equivalent visual acuity measurements

Snellen visual acuity				MAR <sup>a</sup>	LogMAR
20 ft	6 m	4 m	Decimal		
20/640	6/192	4/128	0.03	32	1.5
20/500	6/152	4/100	0.04	25	1.4
20/400	6/120	4/80	0.05	20.0	1.3
20/320	6/96	4/63	0.063	16	1.2
20/250	6/76	4/50	0.08	12.5	1.1
20/200	6/60	4/40	0.10	10.0	1.0
20/160	6/48	4/32	0.125	8.0	0.9
20/125	6/38	4/25	0.16	6.3	0.8
20/100	6/30	4/20	0.20	5.0	0.7
20/80	6/24	4/16	0.25	4.0	0.6
20/63	6/20	4/12.6	0.32	3.2	0.5
20/50	6/15	4/10	0.40	2.5	0.4
20/40	6/12	4/8	0.50	2.0	0.3
20/32	6/10	4/6.4	0.63	1.6	0.2
20/25	6/7.5	4/5	0.80	1.25	0.1
20/20	6/6	4/4	1.0	1.0	0
20/16	6/5	4/3.2	1.25	0.8	-0.1
20/12.5	6/3.75	4/2.5	1.60	0.63	-0.2
20/10	6/3	4/2	2.0	0.5	-0.3

Snellen Visual Acuity in meters and feet, decimal notation, MAR, and logMAR.

ETDRS charts are based on linear LogMAR score.

<sup>a</sup> MAR, minimal angle of resolution (minute of arc).

**FORMULARIO 3.TABLA CONVERSIÓN SNELLEN –LOGMAR V. LEJANA**

**FICHA INYECCIÓN INTRAVÍTREA****FECHA:**

DMAE / DM / OTROS

**APELLIDOS :**

**NOMBRE:**

NUM HISTORIA:

[illegible]

#### FORMULARIO 4. Protocolo Inyección intravítrea

Nombre y Apellidos:

NºHa:

Edad:

Fecha:

Diagnostico:

AntiVEGF:

FACTOR RIESGO CARDIOVASCULAR			
		FECHA	OBSERVACIONES
EDAD			
SEXO	H / M		
FUMADOR/A (ultimo mes)	SI / NO		
DIABETES (> 120 )	I / II / NO		
ANT. FAMILIARES (muerte cardiovascular < 60 años)	SI / NO		
DISLIPEMIA	SI / NO		
INFARTO/ANGINA	SI / NO		
CLAUDICACION	SI / NO		
ICTUS	SI / NO		
MICROALBUMINURIA (DM +)	SI / NO		
HTA EN TRATAMIENTO	SI / NO		
TAS			
TAD			
COLESTEROL TOTAL			
HDL COLESTEROL			
LDL COLESTEROL			
TRIGLICERIDOS			

RIESGO A LOS 10 AÑOS (%)		
PROCAM		Basado en estudio Framingham
MIDWEST cal.		Basado Framingham
REGICOR		Basado datos españoles
EU-SCORE <sup>*</sup> (muerte 10 a.)		Riesgo muerte (tabla bajo riesgo)

* ALTO RIESGO (SCORE)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con evento cardiovascular previo.</li> <li>TA <math>\geq</math> 180/110      Colesterol total <math>\geq</math> 320 mg/dl      LDL <math>\geq</math> 240 mg/dl</li> <li>Diabétes Mellitus tipo 1 con microalbuminuria.</li> <li>Diabétes Mellitus tipo 2.</li> </ul>		

	BAJO	MEDIO	ALTO	MUY ALTO
FRAMINGHAM	< 15 %	15-20 %	20-30 %	>30 %
SCORE	< 4 %	4-5 %	5-8 %	>8 %

**FORMULARIO 5. Protocolo Factores de Riesgo Cardiovascular**



