



Universidad de Valladolid



TRABAJO FIN DE MASTER

**RESULTADOS PRELIMINARES DE EFICACIA DE LA
TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA EN DMAE TRAS LA PUESTA
EN MARCHA DE LA UNIDAD DE MÁCULA DE ALTA
RESOLUCIÓN EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALLADOLID.**

**MASTER DE RETINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
2014-2015**

Alumna: Laura Jimeno Anaya

Tutora: Maria Isabel López Gálvez

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

Dña. MARIA ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ en calidad de Tutora de la alumna

Dña. LAURA JIMENO ANAYA del Máster en RETINA

Curso académico 2014-15

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado
**“RESULTADOS PRELIMINARES DE EFICACIA DE LA TERAPIA
ANTIANGIOGÉNICA EN DMAE TRAS LA PUESTA EN MARCHA DE
LA UNIDAD DE MÁCULA DE ALTA RESOLUCIÓN EN EL HOSPITAL
CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID”**

Y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de SEPTIEMBRE

En VALLADOLID a 27 de AGOSTO de 2015

Vº Bº



Fdo.: MARIA ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ

La Tutora

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN..... | 5 |
| 2. JUSTIFICACIÓN..... | 6 |
| 3. INTRODUCCION | 8 |
| 4. HIPOTESIS | 15 |
| 5. OBJETIVOS | 15 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 16 |
| 6.1. Población de Estudio:..... | 16 |
| 6.2. Metodología..... | 17 |
| 6.3. Análisis Estadístico | 20 |
| 7. RESULTADOS..... | 21 |
| 7.1. Descripción de la Muestra | 21 |
| 7.2. Análisis de Adecuación de protocolos: | 22 |
| 7.3. Clasificación..... | 23 |
| 7.4. Análisis de resultados anatómicos y funcionales..... | 24 |
| 8. DISCUSIÓN | 28 |
| 9. CONCLUSIONES | 31 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 32 |
| 11. ANEXOS..... | 34 |
| 11.1. Abreviaturas | 34 |
| 11.2. Listado de Figuras y Tablas | 35 |

INTRODUCCION

La terapia antiangiogénica ha cambiado el pronóstico funcional de los pacientes con Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) , pero su eficacia se ve condicionada por el cumplimiento de los protocolos y el momento de inicio del tratamiento, tal y como demostraron los estudios de práctica clínica (LUMINOUS, LUMIERE, PRACYL)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La puesta en marcha de la Unidad de Mácula de Alta Resolución (UMAR) consigue aproximar los resultados de la terapia antiangiogénica en la DMAE a los de los ensayos clínicos. Para ello se hará una descripción y análisis de los resultados anatómicos y funcionales, así como datos sobre el tratamiento y seguimiento de los mismos. Estos resultados se compararán con resultados previos en el mismo área de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional de serie de casos de pacientes incluidos para tratamiento con antiangiogénicos en la UMAR de Septiembre a marzo del 2014-2015.

■ POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes con DMAE exudativa no tratada previamente incluidos para tratamiento antiangiogénico en la UMAR con un período de seguimiento mínimo de 3 meses.

■ MÉTODOS:

Análisis descriptivo retrospectivo de variables cualitativas y cuantitativas (datos epidemiológicos, resultados anatómicos y funcionales de la historia clínica así como de exploraciones complementarias de Tomografía Óptica Computerizada y Angiografía fluoresceínica) mediante el paquete estadístico SPSS.

2. JUSTIFICACIÓN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) se ha descrito como una de las primeras causas de ceguera legal en mayores de 65 años en el mundo occidental [1]. Afecta en torno al 10-13% de los mayores de 65 años en EEUU, Europa y Asia y esta prevalencia aumenta al aumentar la esperanza de vida en estas áreas geográficas[2]. Se trata de una enfermedad multifactorial en la que influyen tanto aspectos genéticos como medioambientales (exposición solar, exposición al tabaco, factores nutricionales, etc.).

La DMAE produce un deterioro visual progresivo, siendo éste mucho mayor en pacientes afectados de la forma más grave de la misma: La DMAE exudativa.

La pérdida visual que sufren estos pacientes disminuye de forma considerable su autonomía, aumentando la dependencia de terceras personas y de ayudas externas y disminuyendo por tanto su calidad de vida. Por todo ello supone una importante carga socioeconómica en la sociedad actual.

Aunque en la actualidad no existe un tratamiento curativo, en la última década, se han producido grandes avances en el tratamiento de la DMAE exudativa gracias a la aparición de los fármacos que bloquean el factor de crecimiento endotelial (VEGF). Éste es un factor determinante en la formación de membranas neovasculares coroideas, hecho que caracteriza a la forma exudativa de la DMAE.

Son muchos los estudios clínicos (MARINA, ANCHOR, CATT, IVAN, VIEW..) que han demostrado la eficacia de los fármacos antiVEGF, en pautas de administración tanto mensual (Ranibizumab, Bevacizumab) como bimensual (Aflibercept), así como los regímenes flexibles (PRN..) a la hora de modificar el pronóstico funcional de estos pacientes, frenando la disminución de agudeza visual o incluso mejorándola.

El régimen de fase de carga seguido de administración según necesidad, denominado también Pro Re Nata (PRN) es el protocolo más extendido en la práctica clínica al conseguir resultados aceptables de agudeza visual y de hecho, ha sido incluido en muchas de las guías clínicas y protocolos de sociedades científicas como el de la Sociedad Española de Retina y Vítreo.[3]

Sin embargo, se ha visto también que sea la pauta de administración que sea, los resultados de los ensayos clínicos no son reproducibles en la práctica clínica y que tanto el número de inyecciones como el número de visitas están muy por debajo de lo recomendado.

La eficacia de este régimen individualizado depende del cumplimiento riguroso de la fase de carga y del seguimiento estricto del paciente mes a mes pero, en la práctica

habitual existen determinados condicionantes que impiden que se lleve a cabo de esa manera: las condiciones y características de los pacientes difieren de aquellas en los ensayos clínicos así como la existencia de una sobrecarga asistencial, que produce demoras a la hora de instaurar el tratamiento antiangiogénico, disminuyendo por tanto su potencial efecto beneficioso.

Para evaluar el impacto que esto genera, se han puesto en marcha múltiples estudios multicéntricos de práctica clínica (LUMIERE, LUMINOUS, AURA, etc.) cuyos resultados parciales ya se han dado a conocer. Estos han puesto de manifiesto que los resultados en la práctica real son muy inferiores a los de los ensayos clínicos. Uno de ellos estudió la situación en Castilla y León entre 2008 y 2010. Los resultados de este estudio, aunque variables de unos centros a otros, estaban muy por debajo de lo esperado para esta terapia [4].

En un intento de mejorar esta situación muchos servicios de oftalmología se han visto obligados a adaptar su infraestructura y su organización para optimizar los medios de los que disponen para intentar aproximarse lo más posible a los protocolos recomendados.

Con este objetivo, a finales de Septiembre, inicios de Octubre de 2014 el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico de Valladolid, en colaboración con el servicio de Farmacia, instaura la Unidad de Mácula de Alta Resolución (UMAR). Esta unidad implica la creación de consultas específicas para aquella patología macular, incluida DMAE exudativa, que requiere seguimiento y tratamiento periódico con fármacos antiVEGF. El régimen de tratamiento aplicado, en el caso de la DMAE, es aquel recomendado por las sociedades científicas (PRN), lo que implica revisiones mensuales de los pacientes. Para ello esta unidad cuenta con 4 facultativos que se encargan de: 4 consultas semanales (2 consultas 2 días por semana), 2 días a la semana fijados para AFG y 2 días semanales para inyecciones (En una sala limpia habilitada para tal fin, no teniendo que ocupar un quirófano para este tratamiento, como se hacía anteriormente). Dicha unidad pretende mejorar la atención y por ende, los resultados funcionales de estos pacientes, reduciendo periodos de espera y ajustando el seguimiento y tratamiento a los protocolos recomendados por la SERV.

El objetivo de este trabajo de investigación no es otro que el de analizar los resultados de la Unidad de Mácula de Alta Resolución del Hospital Clínico de Valladolid en los primeros 6 meses de funcionamiento. Para ello se analizarán diversas variables en el tratamiento con Ranibizumab o Bevacizumab de los pacientes con DMAE exudativa de nuevo diagnóstico en los 3 primeros meses de funcionamiento de la misma.

3. INTRODUCCION

La Degeneración Macular Asociada a la Edad es una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial de prevalencia elevada y creciente que afecta aproximadamente al 10% de los mayores de 45 años [5]. Produce gran disminución de la visión central y es considerada una de las principales causas de ceguera entre las personas mayores de 65 años el mundo occidental. [1]

Fue definida como entidad clínica en 1885 por Otto Haab, que describió cambios atróficos y pigmentarios en el área macular que producían un deterioro progresivo de la visión central en pacientes mayores de 50 años. Sin embargo fue Gass en 1967 quien estableció que las drusas bajo el EPR podían preceder a la neovascularización coroidea y por tanto a las hemorragias y la degeneración macular senil disciforme, siendo por tanto, todas estas entidades parte de una única enfermedad. [6]

Aunque se han identificado varios factores de riesgo modificables como el tabaco, la ingesta con la dieta de ácidos grasos omega 3 y sustancias antioxidantes incluidas luteína y zeaxantina, así como el ejercicio y mantener un peso saludable, ningún tratamiento ha conseguido curar definitivamente la enfermedad. Otros importantes factores de riesgo no modificables serían la edad así como la existencia de antecedentes familiares. [7]

Se han evidenciado cambios en la coroides, la membrana de Bruch, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) así como en las capas más externas de la retina. No obstante, la patogenia de la DMAE sigue sin ser bien conocida.

Clásicamente la DMAE se clasificaba en dos entidades que se corresponden con el estadio de DMAE avanzada de la nueva clasificación: con neovascularización coroidea o húmeda (o exudativa) y sin neovascularización o seca. Si bien es cierto que la clasificación de la DMAE ha variado a lo largo de los años, la clasificación más actual es la de Ferris y colaboradores de 2013 [8] basada en las lesiones que se observan en el fondo de ojo en un área de 2 diámetros papilares desde el centro de la fovea en personas mayores de 55 años.

Los autores diferencian 5 estadios diferentes, con riesgo creciente de progresión a la ceguera:

- Sin Cambios en el fondo de ojo
- Cambios asociados al envejecimiento: Drusas pequeñas ($<63\ \mu\text{m}$), también denominadas drupas
- DMAE precoz: Drusas de tamaño medio ($\geq 63\ \mu\text{m}$ y $<125\ \mu\text{m}$), sin cambios pigmentarios
- DMAE intermedia: Drusas grandes ($\geq 125\ \mu\text{m}$) o cambios pigmentarios asociados a drusas de tamaño medio
- DMAE avanzada: DMAE neovascular o atrofia geográfica

La DMAE neovascular se caracteriza por la aparición de una membrana neovascular coroidea (MNV).

Dado que la patogenia de esta entidad aún no está clara, no existe hasta la fecha un tratamiento curativo para esta enfermedad. Uno de los tratamientos usados tradicionalmente fue la fotocoagulación con láser de la propia MNV. Los resultados de esta fotocoagulación no eran buenos produciéndose, en ocasiones, una mayor pérdida de AV así como recurrencias frecuentes. En la actualidad queda indicada únicamente en localizaciones extrafoveales de MNV.

Otra alternativa terapéutica es la terapia fotodinámica (TFD), aprobada por la Agencia Europea del medicamento (EMA) en el año 2000. Esta TFD consiste en producir un efecto citotóxico selectivo en el tejido neovascular coroideo, consiguiendo la obliteración de estos vasos. Esto se hace mediante la liberación de radicales libres de oxígeno a través de la activación con un láser de baja intensidad de un fármaco fotosensibilizante (veteporfina) administrado de forma intravenosa [9]. Ésta permitía el tratamiento de MNV subfoveales clásicas o predominantemente clásicas de menos de 5 diámetros de disco. La progresión de la atrofia, la disminución de la agudeza visual en algunos casos así como la menor eficacia a la hora de frenar la pérdida comparada con tratamientos posteriores han limitado su uso en la actualidad.

Afortunadamente, en los últimos años el pronóstico funcional de estos pacientes ha cambiado radicalmente desde la aparición de los fármacos antiangiogénicos. Estos fármacos bloquean el Factor de Crecimiento Endotelial (VEGF). La expresión de este factor se activa ante situaciones de hipoxia. En concreto el VEGF-A es una proteína

secretada que induce la angiogénesis, la permeabilidad vascular y la inflamación. Todo esto favorece la formación de la MNV característica de la forma exudativa de la DMAE. En concreto la isoforma 165 del VEGF ha sido particularmente implicada en la rotura de la barrera hemato-retiniana y en el desarrollo de neovascularización patológica intraocular. [2]

El tratamiento en el momento actual de la DMAE se basa en el empleo de estos fármacos. El desarrollo de los mismos ha supuesto, por tanto, un antes y un después en el tratamiento de esta entidad.

Existen diversos fármacos que bloquean la actividad de este factor aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y EMA para el tratamiento de la DMAE. Estos son el Pegaptanib, el Ranibizumab y el Aflibercept. Fuera de indicación existe otro fármaco aceptado por la comunidad científica y de uso extendido para esta indicación, el Bevacizumab.

El Pegaptanib sódico (Macugen®, Pfizer) es un oligonucleótido corto de RNA que se une con alta especificidad y afinidad a la isoforma 165. El estudio VISION (The VEGF inhibition Study in Ocular Neovascularization) demostró la eficacia y seguridad del bloqueo intravítreo del VEGF a lo largo de un año, marcando un hito en el tratamiento de la DMAE. En este estudio el Pegaptanib, administrado periódicamente de forma intravítrea, demostró disminuir significativamente el porcentaje y la gravedad de la pérdida visual frente a la TFD. Su uso se aprobó en Europa en Enero del 2006. Dado los mejores resultados obtenidos posteriormente por otros fármacos, en la actualidad no se recomienda su uso para el tratamiento de la DMAE exudativa.

El Ranibizumab (Lucentis®, Novartis), es un fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinante y humanizado con gran afinidad para VEGF-A. Se une, inactivándolas, a todas las isoformas de VEGF (110, 121, 165, etc.). Fue diseñado específicamente y modificada su estructura desde la molécula original para aumentar su afinidad. Tiene una vida media intraocular corta (2-4 días) y un aclaramiento sistémico rápido.

Múltiples estudios han demostrado su eficacia en regímenes fijos. En el estudio MARINA se compararon dos dosis distintas de Ranibizumab (0'3 y 0'5 mg) frente a placebo en inyecciones mensuales durante dos años en pacientes con MNV mínimamente clásicas u ocultas. Ya los resultados a 12 meses, publicados en 2006, demostraron que Ranibizumab disminuía el porcentaje de pacientes con pérdida visual. A los 24 meses, la dosis de 0'5mg demostró que aproximadamente un 34% de pacientes

mejoraban incluso su AV frente a un 4% de los pacientes en el grupo de placebo. A los 2 años se evidenció una ganancia media de 7 letras respecto al placebo. Ambas dosis evidenciaron también una disminución en la progresión de la lesión retiniana [10].

El estudio ANCHOR, publicado también en 2006, comparó ambas dosis mensuales de Ranibizumab (0'3 y 0'5 mg) con TFD trimestral, en pacientes con MNV predominantemente clásica. Los resultados a dos años demostraron una gran disminución en la pérdida de AV en el grupo de 0'5 mg respecto al grupo tratado con TFD. Este grupo mostró asimismo un mayor porcentaje de mejoría significativa de AV respecto a TFD (40% vs 6%). Ambas dosis de Ranibizumab mostraron mejores resultados que el grupo de TFD pero fue la dosis de 0'5 mg la que mejores resultados obtuvo, siendo la mejoría media de AV a 2 años en este grupo de 11 letras [11]. En base a estos estudios Ranibizumab 0'5 mg fue aprobado para su uso en DMAE en 2006.

El estudio PIER (2008) evaluó los resultados del tratamiento con Ranibizumab 0'3 y 0'5 mg con tres dosis mensuales seguidas de administración cada 3 meses comparado con placebo. La pérdida de visión fue menor en los grupos tratados, no obstante, la ganancia visual final no fue tan espectacular como en las pautas mensuales, evidenciándose así la superioridad de la pauta mensual respecto a la trimestral [12]. Este hecho fue confirmado en estudio EXCITE (2011).

Dado que la administración mensual supone una importante carga económica y laboral en la mayoría de sistemas sanitarios, especialmente en Europa, otros estudios han evaluado regímenes flexibles de tratamiento con el fin de reducir el número de inyecciones:

El estudio PrONTO, aunque con determinadas limitaciones (no enmascaramiento y pequeño tamaño) evaluó los resultados de una pauta en función de actividad tras fase de carga. La actividad era evaluada mensualmente y se basaba en cambios en AV, OCT y fundoscópicos. Este estudio evidenció unos resultados de AV similares al MARINA o ANCHOR (11 letras) con menor número de inyecciones (9,9 vs 24). Estos resultados sugerían la posibilidad de obtener buenos resultados con pauta PRN en poblaciones similares. [13]

En el estudio HARBOR, se comparó la pauta mensual con una pauta PRN de dos dosis distintas de Ranibizumab a 24 meses. Se obtuvieron resultados comparables de AV con una media de 4-5 inyecciones menos en la pauta PRN[14].

Por otro lado existe el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante de cadena completa que se une a todas las isoformas de VEGF. Fue diseñado originalmente para el tratamiento de la angiogénesis tumoral y está aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento intravenoso de cáncer colorrectal metastásico y otros cánceres. Su vida media intravítrea es algo mayor que la del Ranibizumab (5'6 días vs 3'8). Su aclaramiento sistémico es más prolongado debido a que su porción constante (Fc) se une a un receptor celular endotelial reciclándolo. Esto hace que disminuya los niveles sistémicos de VEGF en mayor proporción que Ranibizumab. Dado que Ranibizumab y Bevacizumab tienen un patrón de unión similar al VEGF se hipotetizó con que este último podría suponer una alternativa más económica para el tratamiento de la DMAE.

Ya desde 2005, numerosas series de casos publicadas evidenciaban los efectos beneficiosos del Bevacizumab en DMAE. Posteriormente se realizaron ensayos clínicos comparando ambos fármacos:

El estudio CATT comparó Ranibizumab y Bevacizumab en pautas mensuales y según necesidad (PRN), con criterios más estrictos de actividad de la MNV. Al año todos los grupos evidenciaron mejoría de la AV aunque esta fue menor en el grupo de Bevacizumab según necesidad (PRN). Tras el primer año los grupos de pauta mensual, tanto de Ranibizumab como Bevacizumab, fueron realeatorizados a recibir o bien pauta mensual o bien PRN. En el grupo que cambió a PRN disminuyó la AV en 2,3 letras independientemente de la droga utilizada. En resumen los resultados de este estudio fueron que en el primer año los resultados de AV con Ranibizumab y Bevacizumab fueron equivalentes para cada esquema de tratamiento y que con Ranibizumab, los resultados de AV fueron equivalentes tanto en la administración mensual como en PRN [15]. En este estudio, la proporción de pacientes con evento adverso severo fue ligeramente mayor para el grupo de Bevacizumab (24% vs10%). Resultados similares se observaron en el estudio IVAN (2013).

En conclusión, aunque el Bevacizumab mensual demostró no inferioridad frente al Ranibizumab mensual, así como el Bevacizumab en PRN también demostró no inferioridad frente a Ranibizumab en PRN. El Bevacizumab en PRN no pudo demostrar no inferioridad en cuanto a resultados de AV con Ranibizumab mensual.

Los resultados de seguridad de varios estudios que compararon Ranibizumab y Bevacizumab así como este último frente a placebo evidenciaron una tendencia al aumento del riesgo de sufrir efectos adversos intraoculares y sistémicos con

Bevacizumab. Se requieren más estudios dirigidos a evaluar seguridad para acotar dicho riesgo. En la actualidad puede usarse Bevacizumab en el tratamiento de la DMAE exudativa fuera de indicación, en pauta mensual. Se aconseja evaluar el perfil de riesgos cardiovasculares del paciente para minimizar los riesgos de eventos adversos.

El último fármaco de esta familia aprobado es el Aflibercept (Eylea®, Bayer): se trata de una proteína de fusión al receptor de VEGF. Su afinidad es mayor que la del Ranibizumab o Bevacizumab. Se une a todas las isoformas de VEGF-A y VEGF-B con mayor afinidad que su receptor nativo. Su vida media intravítrea es mayor que para los otros compuestos (7'1 días).

Su aprobación para el tratamiento en DMAE se basó en los estudios pivotaes VIEW I y II. Estos comparaban distintas dosis (0'5 y 2 mg) y pautas de administración (cada 4 y 8 semanas) de Aflibercept con la pauta mensual de 0'5 mg de Ranibizumab, siendo los resultados en mejoría de AV comparables en todos los grupos. La ventaja de este fármaco radica en que la pauta de administración de 2 mg cada 8 semanas es comparable en cuanto a resultados de AV a la de Ranibizumab mensual, reduciendo considerablemente el número de inyecciones [16].

Otras pautas flexibles estudiadas son aquellas basadas en el llamado “Treat and Extend” y FUSION, que pretenden “adelantarse” a la progresión de la enfermedad, y no tratar ya una vez reactivado, como se hace en la pauta PRN para evitar al máximo la pérdida visual. Estas pautas parecen tener buenos resultados en series cortas de casos, no obstante aún no hay publicados resultados de grandes ensayos clínicos en los que se demuestre la no inferioridad o superioridad de estos regímenes de tratamiento.

Si bien estos han sido los resultados obtenidos en ensayos clínicos, la realidad de la práctica clínica diaria hace que la administración en periodos fijos de tiempo no sea tan estricta, así como las características de la población a tratar mucho más variables que en los ensayos clínicos. Presumiblemente, esto hace que los resultados funcionales en la práctica diaria se alejen de aquellos presentados previamente y observados en los principales estudios multicéntricos. Para evaluar esto se han llevado a cabo grandes estudios de práctica clínica: el programa LUMINOUS, analiza los resultados de seguridad de cuatro registros europeos (Alemania, Holanda, Bélgica y Suecia). Este ha demostrado que la mejoría media en letras a 12 meses fue de 0; 5,6; 2,5 y 1 letras respectivamente con un número medio de entre 4 y 5 inyecciones de media [17].

Por otro lado en el estudio LUMIERE, llevado a cabo en Francia, la ganancia media de AV a los 12 meses fue de $3'2 \pm 14'8$ letras. Menos del 40% de pacientes recibieron la fase de carga recomendada de 3 inyecciones. El 50% de los pacientes tuvieron que esperar más de 8 días para recibir el tratamiento inicial siendo el número medio de inyecciones de $5'1$ en 12 meses. Se observó también que aquellos pacientes que recibían la primera inyección más precozmente tenían mejores resultados de AV a los 3 meses y este efecto se mantenía a los 12 meses [18].

Otro estudio, el AURA, demostró resultados peores de AV en Alemania (Ganancia de $1,1 \pm 15,7$ letras al año)

En el área de Castilla y León en concreto, lugar donde tiene lugar el presente estudio, se evaluó una cohorte de pacientes durante una media de 3 años. No se evidenció un cambio significativo de AV, con una media de inyecciones de $3'9$ y $6'8$ inyecciones a 1 y 4 años y una media de $7,3$ visitas en el primer año. [4].

En este último, aquellos ojos que iniciaron tratamiento (fase de carga) antes de 21 días mejoraron más su AV (LogMAR menor) siendo esta diferencia estadísticamente significativa tan sólo a los 3 meses.

La finalidad del presente trabajo no es otra que la de analizar la influencia de un cambio de estrategia en el abordaje de la DMAE en el resultado funcional visual de los pacientes con DMAE húmeda de reciente diagnóstico del área Este de Valladolid.

4. HIPOTESIS

La puesta en marcha de la Unidad de Mácula de Alta Resolución acerca el cumplimiento de los protocolos en el tratamiento antiVEGF en DMAE exudativa de la práctica clínica diaria, mejorando los resultados anatómicos y funcionales de los pacientes naive.

5. OBJETIVOS

Para demostrar dicha hipótesis, se han fijado los siguientes objetivos

- 1- Evaluar de forma retrospectiva los pacientes naive con DMAE exudativa diagnosticados que iniciaron tratamiento antiVEGF entre Octubre 2014 y Enero de 2015, analizando su pauta de tratamiento y seguimiento entre Octubre 2014 y Marzo 2015.
- 2- Analizar los resultados anatómicos y funcionales de dichos pacientes
- 3- Comparar dichos resultados con los obtenidos previamente en el mismo área.
- 4- Valorar el grado de cumplimiento de los objetivos de la UMAR fijados a 6 meses.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se planteó un estudio observacional, retrospectivo descriptivo y analítico en pacientes con DMAE exudativa recién diagnosticada con al menos 3 meses de seguimiento.

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), en el que se han revisado historias de pacientes con diagnóstico de novo de DMAE exudativa y que iniciaron tratamiento antiangiogénico entre Octubre 2014 y Enero 2015.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este y se ha llevado a cabo cumpliendo los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki así como la normativa vigente (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal)

6.1. Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de novo de DMAE exudativa y con inicio de tratamiento antiangiogénico con al menos 3 meses de seguimiento a fecha de finalización del estudio (Marzo 2015). Los datos se obtuvieron de los registros del departamento de Farmacia del HCUV, de todos los pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos durante ese periodo

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de edad >50 años, con diagnóstico de novo de DMAE exudativa no tratados previamente (naive).
- Inicio de tratamiento antiangiogénico entre el Octubre de 2014 y Enero de 2015.
- Historia Oftalmológica con exploración oftalmológica completa antes del inicio del tratamiento.
- Haber sido tratados siempre con el mismo fármaco antiVEGF (Ranibizumab o Bevacizumab en función de AV).

Criterios de Exclusión:

- Patología oftalmológica concomitante que disminuya la AV o impida la mejoría
- Realización de algún tipo de procedimiento que pueda afectar a la AV durante el tiempo de estudio (capsulotomía, facoemulsificación, etc.)
- Pacientes con patologías sistémicas que hayan requerido la interrupción del tratamiento.
- Pacientes que no hayan cumplido con las visitas pautadas
- Pacientes en tratamiento con fármacos potencialmente tóxicos para el nervio óptico o la retina
- Pacientes, que aunque fueran tratados dentro del período establecido provinieran de la lista de espera regular (LEQ) y no de la UMAR.

6.2. Metodología

Las variables del estudio fueron recogidas antes del inicio del tratamiento (Visita 0), tras cumplir la fase de carga de 3 inyecciones (Visita 1) y en la última visita registrada antes del fin del estudio (Visita final). En la tabla 1 se representan las variables analizadas:

Tabla 1 Variables analizadas en el estudio

| |
|--|
| Variables Demográficas |
| <ul style="list-style-type: none">• Edad al Inicio del tratamiento• Sexo |
| Variables Sistémicas |
| <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes patológicos (HTA, DM, Otros Factores de riesgo cardiovascular) |
| Variables Clínicas |
| <ul style="list-style-type: none">• Agudeza Visual inicial (AV0)• Agudeza Visual tras fase de carga (AV1)• Agudeza Visual final (AVf)• Ojo Afectado• Numero de visitas• Numero de inyecciones• Presencia de catarata |
| Variables tomográficas |
| <ul style="list-style-type: none">• Cualitativas:<ul style="list-style-type: none">• Clasificación tomográfica de MNVC• Cuantitativas:<ul style="list-style-type: none">• Espesor tomográfico central inicial (CMT0)• Espesor tomográfico central tras fase de carga (CMT1)• Espesor tomográfico centras final (CMTF)• Espesor tomográfico en área de MNVC inicial (MT 0)• Espesor tomográfico de MNVC tras fase de carga (MT1)• Espesor tomográfico en área de MNVC final (MTf) |
| Variables Angiográficas |
| <ul style="list-style-type: none">• Clasificación Angiográfica MNVC |
| Variables de protocolo |
| <ul style="list-style-type: none">• Disponibilidad OCT inicial• Disponibilidad AFG inicial• Procedencia (LEQ/UMAR)• Tiempo de derivación a UMAR• Tiempo desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento• Tiempo entre inyecciones• Tiempo de seguimiento desde 1ª inyección hasta visita final |

Agudeza Visual

Las agudezas visuales registradas en las historias clínicas fueron obtenidas en forma decimal. Estas fueron transformadas a escala LogMAR (logaritmo del Mínimo Angulo de Resolución) para unificar el formato de la variable de la muestra y su posterior análisis estadístico.

Para dicha transformación se usaron fórmulas validadas y publicadas en la literatura [19]. Ver tabla 2.

Tabla 2: Conversión de escala decimal a LogMAR y viceversa. Tomado de *Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G (2010) Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. Ophthalmic Physiol Opt 30: 816-823.*

| | | A | |
|----|---------|-----------------------|-----------|
| | | LogMAR | Decimal |
| De | LogMAR | x | 10^{-x} |
| | Decimal | $-\text{Log}_{10}(x)$ | |

El cambio de AV se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Ganancia AV} = \text{AV inicial} - \text{AV final}$$

La respuesta funcional se consideró la ganancia de al menos 1 línea de AV.

A efectos de cálculos estadísticos, aquellos pacientes con AV no cuantificable (Decimal <0,05 o LogMAR >1,3) se consideró una AV de 1,4 para todos ellos.

Tomografía de Coherencia Óptica

Para la toma de imágenes, se usó el modelo de dominio espectral 3D-2000 de Topcon. El protocolo de adquisición de imágenes es el Macular 6x6 mm (512x128) con 27.000 A scans por segundo.

➤ Protocolo de recogida de las variables tomográficas

Los datos de espesor se realizaron en base al esquema del ETDRS. Dicha cuadrícula consta de 3 círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm de diámetro respectivamente. Esta cuadrícula, centrada en fóvea presenta los espesores promedio en 9 sectores.

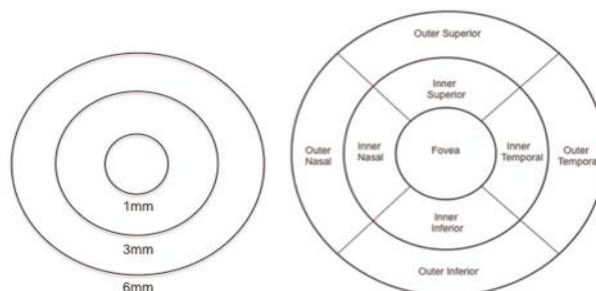


Figura 1: Esquema del ETDRS. Tomada de *Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI (2012) Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. PLoS One 7: e37638.*

Dado que los tomógrafos de Topcon no disponen de un sistema de rastreo, se procedió a la reposición manual de la cuadrícula para centrarla en fovea y obtener los datos correctos de espesores.

Para la determinación manual de la fovea se usaron los siguientes criterios estructurales:

- Ausencia de capas externas de la retina (INL, IPL, GCL)
- Engrosamiento de la capa hiporreflectiva correspondiente a los segmentos externos de los fotorreceptores

➤ **Determinación de variables cualitativas**

Se registró la clasificación topográfica de la MNV en función a la siguiente clasificación[2]

Tipo 1: MNV oculta, toda la MNV bajo EPR

Tipo 2: MNV clásica, situada en espacio subretiniano sobre EPR

Tipo 3: RAP

➤ **Determinación de variables cuantitativas:**

CMT se obtuvo de la medida central de la cuadrícula ETDRS una vez recolocada manualmente. El MT se obtuvo de la medida del sector de la cuadrícula sobre el que se situara la parte más elevada de la membrana en la medida inicial.

También se calcularon los porcentajes de cambio de espesor con la siguiente fórmula.

$$\text{Porcentaje de reducción} = [(\text{Espesor inicial} - \text{Espesor final}) / \text{Espesor inicial}] \times 100$$

Se definió como respuesta anatómica la reducción en la medida del CMT de al menos 50 µm.

Angiografía fluoresceínica

El modelo empleado es Topcon TRC 50IX. (Software sistema imagenet) .

Evaluadas por el mismo investigador, se anotó tanto el tipo como la localización de la membrana en base a la clasificación publicada en la Guía de Manejo de DMAE de la Sociedad Española de Retina y Vítreo[3]

| Clasificación según localización | Clasificación según patrón AFG |
|----------------------------------|---|
| Subfoveales | Predominantemente Clásicas Mínimamente Clásicas Ocultas |
| Yuxtafoveales | |
| Extrafoveales | |
| Yuxtapapilares | |

Tabla 3: Clasificación Angiográfica de las Membranas Neovasculares.

De Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, Boixadera-Espax A, Garcia-Layana A, et al. (2009) [Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD)]. Arch Soc Esp Oftalmol 84: 333-344.

Dado que durante el primer mes de funcionamiento de la UMAR se trataron pacientes que no habían sido diagnosticados en la misma, se registró cuáles de estos pacientes provenían de la Lista de Espera común (LEQ) y cuales procedían ya de la UMAR. A efectos de resultados anatómicos y funcionales se analizarán tan sólo aquellos que fueron diagnosticados ya en el contexto de la UMAR.

Para valorar la adecuación de la UMAR a los protocolos establecidos por las Sociedades científicas españolas y europea, se recogió si se obtuvo o no OCT y/o AFG al inicio. El tiempo transcurrido desde que el paciente fue visto con sospecha de DMAE exudativa (Urgencias, Atención primaria, etc..) hasta que se confirmó el diagnóstico en la UMAR (tiempo de derivación) así como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera inyección y el tiempo entre inyecciones.

Se valoró también si los paciente cumplieron la fase de carga, considerando que sí se cumple cuando se realizan las 3 inyecciones pautadas desde el inicio en sus fechas originales (en la UMAR se dan las fechas fijas de las 3 primeras inyecciones así como de la revisión tras la fase de carga), y el tiempo de seguimiento desde la primera inyección hasta la última visita.

Se compararán los resultados obtenidos con algunos de los objetivos fijados con la puesta en funcionamiento de la UMAR en los 6 primeros meses (Ver tabla 4)

Tabla 4 Objetivos fijados para la UMAR a los 6 primeros meses

| Objetivos de la UMAR a 6 meses |
|---|
| Tiempo de derivación a la UMAR 5-8 días |
| Pacientes con angiografía antes de iniciar el tratamiento >95% |
| Tiempo de espera para recibir tratamiento < 15 días |
| Frecuencia de tratamiento en el primer año aproximados de 7 inyecciones |

6.3. Análisis Estadístico

Los datos han sido introducidos, codificados y analizados con el software de análisis estadístico BM SPSS Statistics Version 20.

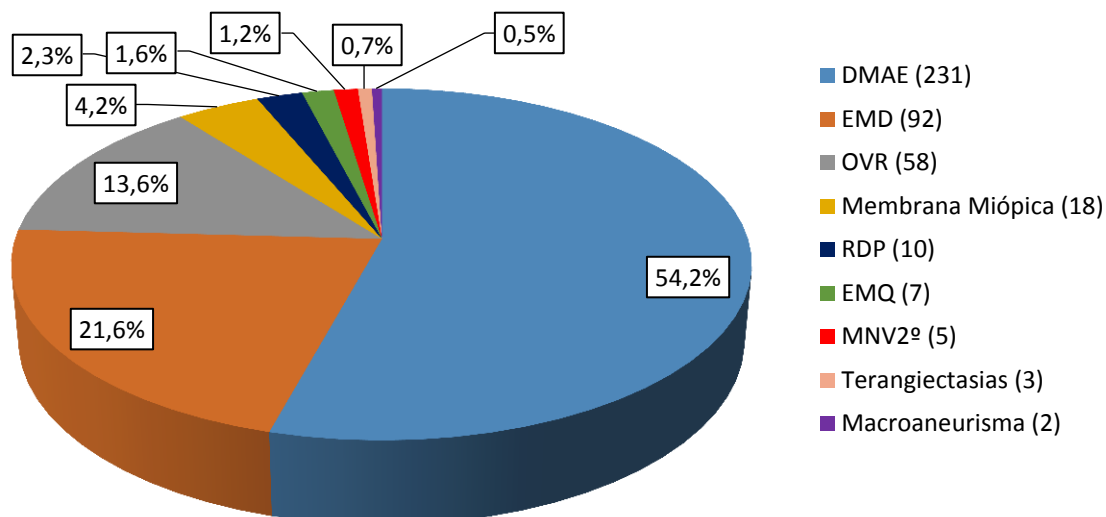
Para resumir los valores de las variables numéricas se han utilizado la media, la desviación típica (SD), la mediana y los valores máximo y mínimo. En el caso de variables cualitativas se han usado la frecuencias absolutas y porcentajes para cada categoría. Se contrastó la hipótesis de normalidad de las variables cuantitativas iniciales con el test de Shapiro-Wilk (menos de 50 casos)

Para analizar si el cambio de Agudeza visual y el cambio en el grosor central de OCT tras el tratamieto (tanto tras fase de carga como en la visita final) es significativo se utilizará el test no paramétrico de Wilcoxon (2 muestras relacionadas) y Para analizar si la diferencia de resultados entre distintos grupos es estadísticamente significativa se usaron test no paramétricos de comparación de medias (U de Mann-Whitney).

7. RESULTADOS

Entre Octubre de 2014 y Enero de 2015 se trataron 426 pacientes con fármacos antiVEGF (Ver Figura 2). De ellos 231 fueron tratados por DMAE exudativa.

Figura 2: Patologías tratadas en la UMAR.
Diagnóstico, número de pacientes (entre paréntesis) y porcentaje.



Un total de 40 pacientes (uno de los pacientes tenía los dos ojos afectados, 41 ojos por tanto) tenían diagnóstico reciente de DMAE exudativa, no tratados previamente y cumplían los criterios de inclusión. De ellos, 33 pacientes (82,5%), 34 ojos, fueron tratados en el contexto de la UMAR mientras que 7 (17,5%) de ellos provenían de la lista de espera previa (Criterio de Exclusión) por lo que se analizaron tan sólo aquellos que desde el inicio se manejaron desde la UMAR.

7.1. Descripción de la Muestra

33 ojos fueron tratados con Ranibizumab, mientras que solo uno fue tratado con Bevacizumab inicialmente por criterios de AV (En esta unidad tan sólo se tratan con bevacizumab aquellos pacientes con AV decimal $<0,05$).

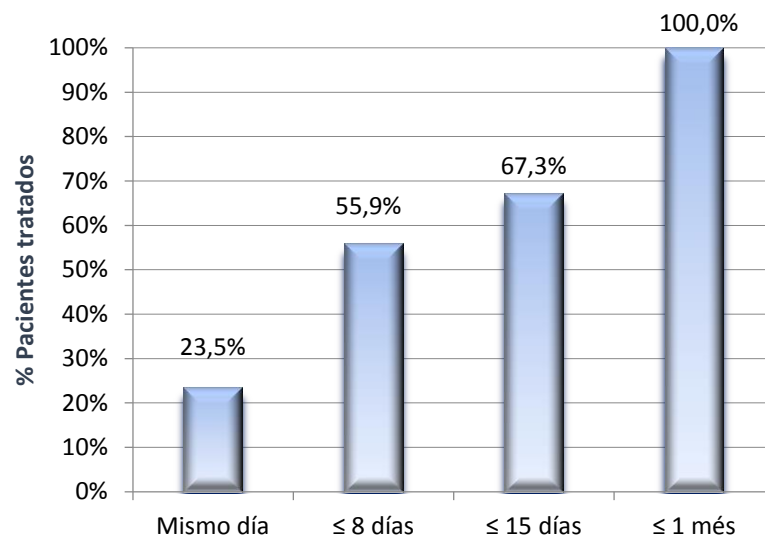
De ellos 17 (51,5%) son mujeres y 16 (48,5%) hombres. La media de edad fue de $80,41 \pm 8,97$ años (rango 55-92). La distribución de edades no sigue una distribución normal. De los 34 ojos a estudiar 15 (44,1%) fueron ojos derechos y 19 (55,9%) ojos izquierdos. 15 ojos (44,1%) presentaban catarata. El 67,6% de los pacientes (23 pacientes) sufrían de Hipertensión Arterial, el 11,8% (4 pacientes) Diabetes Mellitus y el 47,1% (16 pacientes) presentaban otros factores de riesgo cardiovascular distintos a HTA y DM.

7.2. Análisis de Adecuación de protocolos:

El tiempo medio de derivación desde atención primaria, urgencias o consultas generales hasta la UMAR fue de $14'18 \pm 16'74$ días (0 a 65 días). El tiempo medio desde el diagnóstico en la UMAR hasta el tratamiento fue de $10'68 \pm 9'52$ días (rango de 0 a 29 días).

8 pacientes (23'5%) fueron tratados el mismo día del diagnóstico y el 23 (67'64%) en 15 días o menos (Ver Figura 3)

Figura 3: Tiempos hasta inicio del tratamiento



Cumplieron la fase de carga 31 de los 34 ojos (91'2%), mientras que 3 no lo hicieron: 1 de ellos falleció antes de la tercera inyección (la causa de la muerte no se encontró registrada en la historia clínica).

El tiempo medio entre 1ª y 2ª inyecciones fue de $36'71 \pm 8'45$ días. Y entre la 2ª y 3ª de $34,61 \pm 12,43$ días.

El tiempo medio de seguimiento fue de $130,06 \pm 32'33$ días (rango 87 a 200 días), dividiendo entre 30 días, 4,33 meses. En la figura 4 se representan los tiempos de seguimiento en meses. Para estos cálculos no se tuvo en cuenta al paciente que falleció, ya que lo hizo al mes de la primera inyección.

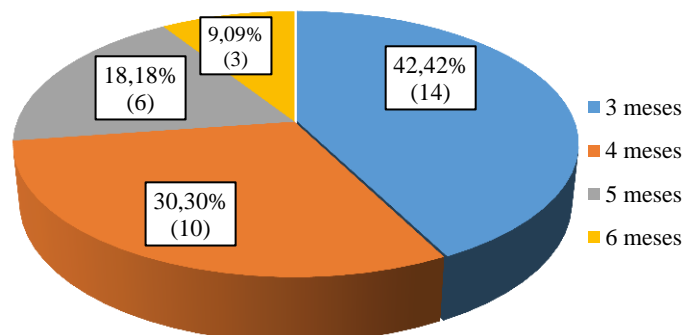


Figura 4: Tiempos de seguimiento en meses

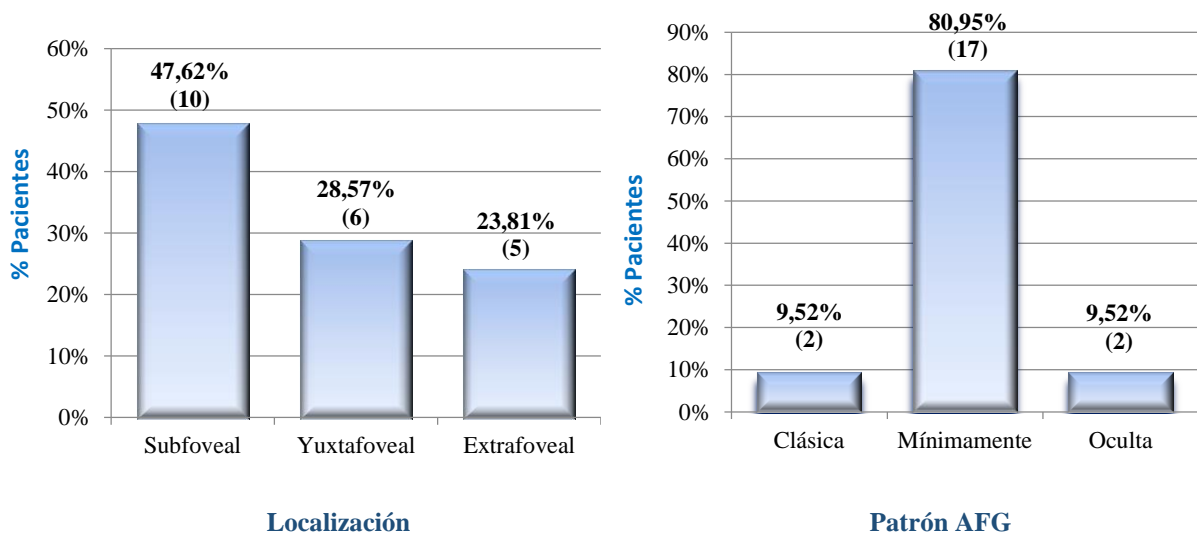
En la visita inicial 31 (91'2%) de los 33 pacientes (34 ojos) disponían de OCT registrada inicial. Revisando las historias de estos pacientes, en la historia clínica se recoge que la OCT fue obtenida al diagnóstico, pero por problemas técnicos con el aparato no pudieron grabarse los datos (imposibilitando por lo tanto nuestro análisis posterior). Por esto el porcentaje real de pacientes con OCT inicial al diagnóstico fue del 100%. Sin embargo 21 pacientes (61'8%) disponían de AFG antes del inicio del tratamiento.

El número medio de inyecciones recibidas por los pacientes fue de $3,41 \pm 0,82$ (Rango 2-5) y el número medio de visitas $3,91 \pm 1,33$ (Rango 2-7)

7.3. Clasificación

La clasificación angiográfica y localización de las MNV quedan representadas en los siguientes gráficos. (Datos sobre 21 de los 34 pacientes)

Figura 5: Clasificación angiográfica de la MNV. Localización y Patrón Angiográfico



La clasificación basada en OCT de las MNV queda representada en la siguiente tabla:

| | Recuento | Porcentaje |
|---------------|----------|------------|
| Tipo 1 | 21 | 67'7% |
| Tipo 2 | 8 | 25'8% |
| Tipo 3 | 2 | 6'5% |
| Total | 31 | 100% |

Tabla 5: Clasificación tomográfica de las MNV (Resultados)

7.4. -Análisis de resultados anatómicos y funcionales

➤ Resultados anatómicos:

Los valores medios de espesor central (CMT) y sobre la MNV (MT) al inicio (₀) y tras la fase de carga (₁) y final (_f), así como el cambio medio absoluto y en porcentaje entre ambos se representan en la siguientes tablas. Ni los valores de CMT ni MT seguían una distribución normal.

No se disponen de datos de OCT tras fase de carga en 10 de los 31 pacientes que tenían OCT al inicio (32'25%), por lo que los datos tras fase de carga son con 21 pacientes, mientras que los finales e iniciales son con 31.

Tabla 6: Espesores tomográficos centrales

| CMT | Media | Desviación Estándar | Mínimo | Máximo |
|--|---------|---------------------|-----------|--------|
| CMT₀ | 312,10 | 98,78 | 107 | 582 |
| CMT₁ | 226,95 | 49,63 | 106 | 297 |
| CMT_f | 238,68 | 48,75 | 106 | 352 |
| Cambio medio CMT₁ | -106,38 | 108,17 | -330 | 43 |
| Cambio medio CMT_f | -73,42 | 106,16 | -330 | 205 |
| Porcentaje de reducción CMT₁ | 26,62% | 24,55 | -17†% | 72,54% |
| Porcentaje de reducción CMT_f | 14,73% | 43,67 | -191,59%† | 72,54% |

† Nota: Un valor negativo del porcentaje indica aumento del grosor.

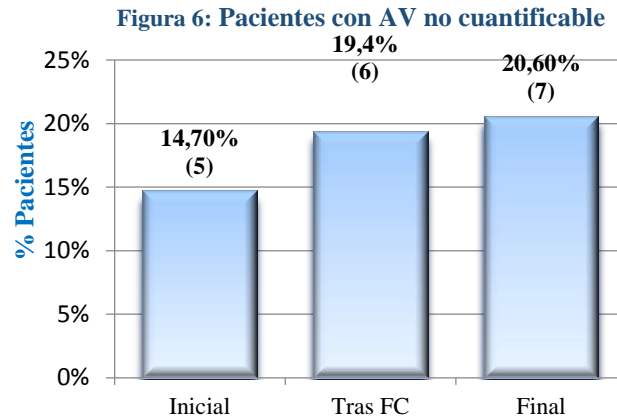
Tabla 7: Espesor sobre la Membrana Neovascular

| MT | Media | Desviación Estándar | Mínimo | Máximo |
|--|---------|---------------------|--------|--------|
| MT₀ | 378,19 | 90,53 | 233 | 602 |
| MT₁ | 248,14 | 36,93 | 125 | 302 |
| MT_f | 253,03 | 39,04 | 125 | 341 |
| Cambio medio MT₁ | -145,86 | 107,43 | -407 | -1 |
| Cambio medio MT_f | -125,16 | 100,37 | -407 | -1 |
| Porcentaje reducción MT₁ | 33,51% | 17,90 | 0,36% | 76,50% |
| Porcentaje reducción MT_f | 29,67% | 17,93 | 0,36% | 76,50% |

La diferencia entre las medias de CMT y MT tanto tras fase de carga como finales alcanzaron significación estadística (p=0)

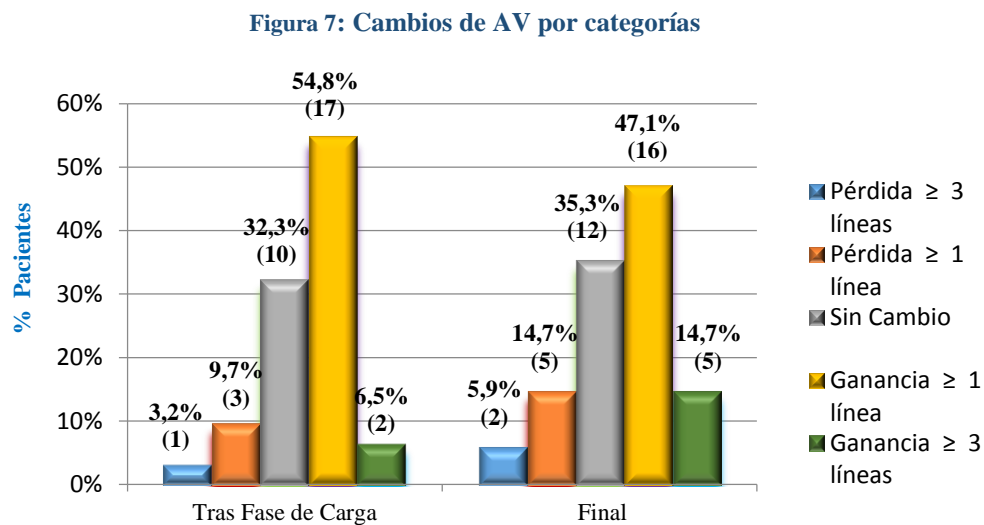
➤ **Resultados funcionales**

La cantidad de pacientes con AV no cuantificable en los tres momentos estudiados se representa en la Figura 6.



La AV inicial media (LogMAR) fue de $0,7 \pm 0,44$ (rango 0 a 1,4. Decimal 0,2). Esta variable tampoco seguía una distribución normal. La AV media tras la fase de carga fue de $0,64 \pm 0,51$ y a AV media final (LogMAR) fue de $0,64 \pm 0,49$.

Los cambios de AV por categorías se representan en la siguiente figura:



El cambio medio de AV (LogMAR) tras la fase de carga fue, por tanto, una ganancia de $0,07 \pm 0,23$ (aproximadamente 3-4 letras), cambio que fue estadísticamente significativo ($p=0,007$). El cambio medio de AV (LogMAR) respecto a la inicial, en la última visita registrada fue una ganancia de $0,06 \pm 0,25$ (aproximadamente 3 letras ETDRS), también estadísticamente significativo ($p=0,032$).

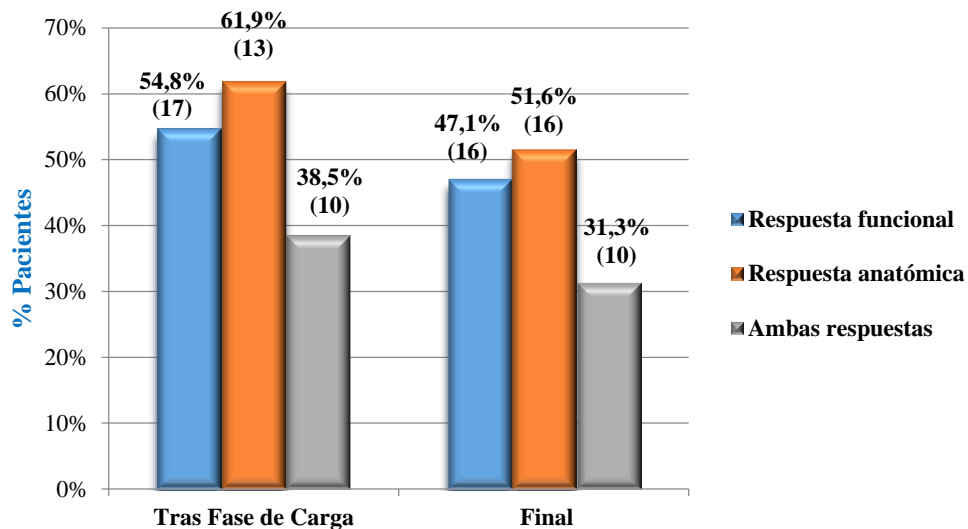
➤ **Subanálisis: tiempo de tratamiento menor o mayor a 8 días**

Se realizó un subanálisis por grupos entre aquellos que recibían tratamiento en 8 días o menos y aquellos que lo recibían después, siendo la diferencia de cambio de AV entre estos grupos estadísticamente significativa en la visita final ($p=0,047$) (no siendo así tras la fase de carga). No obstante esta significación no se observó en los cambios de espesores de la OCT.

➤ **Respuesta anatómica y/o funcional**

Definida la respuesta funcional como ganancia de al menos 1 línea de visión (LogMAR) y la anatómica como una disminución del CMT de al menos $50\mu\text{m}$. El porcentaje de pacientes que presentaron una u otra respuesta tras la fase de carga o al final se representa en la siguiente figura.

Figura 8: Porcentaje de pacientes respondedores



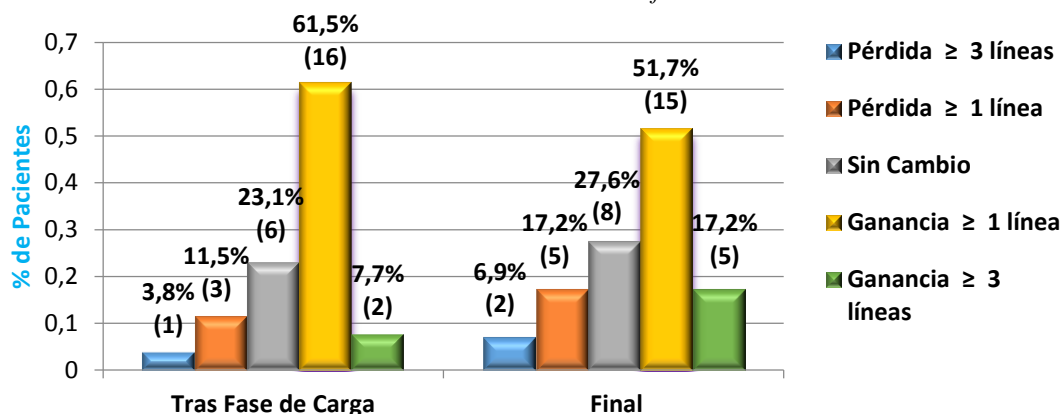
➤ **Subanálisis: Selección pacientes con $AV < 1,4$**

Se realizó un nuevo subanálisis en los resultados funcionales analizando tan sólo aquellos pacientes cuya AV fuera cuantificable ($\text{LogMAR} < 1,4$). Descartando aquellos con AV no cuantificable se analizaron datos de 29 ojos cuya AV media al inicio fue de $0,58 \pm 0,36$ (Decimal 0,25). La AV media tras la fase de carga de $0,49 \pm 0,42$ (Decimal 0,32) y el cambio medio fue de $0,08 \pm 0,25$, siendo este estadísticamente significativo ($p=0,01$).

La AV media en la visita final fue de $0,51 \pm 0,41$ y el cambio medio respecto a la inicial de $0,07 \pm 0,28$ que resultó estadísticamente significativa ($p=0,04$).

Los porcentajes de pacientes que ganaron, perdieron o se mantuvieron estables se reflejan en la siguiente figura.

Figura 9: Cambios por categorías AV.
Pacientes con AV cuantificable



En este subgrupo de pacientes con AV logMAR<1,4, el cambio de AV tras la fase de carga y en la visita final no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos que fueron tratados antes o después de una semana. Este cambio, sin embargo, sí fue estadísticamente significativo para la reducción de CMT, siendo esta mayor en aquellos tratados en menos de 8 días tanto tras la fase de carga (p=0,004) como en la visita final (p=0,048).

➤ Comparativa resultados funcionales

Aunque se trata de datos no estadísticamente comparables debido a la heterogeneidad de muestras así como de tiempos de seguimiento, en la siguiente tabla se comparan los resultados de cambios de AV en el presente estudio (Jimeno 2015) con los resultados obtenidos previamente en el mismo área este de Valladolid[20, 21].

Tabla 8: Porcentaje de pacientes con cambios de AV en el área este de Valladolid

| % pacientes | Haro (2014) ^a N=32 | Yáñez (2013) ^b N=34 | Jimeno (2015) ^c N=34 | Jimeno (2015) ^d N=29 |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| No cambio AV | 53% | 24% | 35,3% | 27,6% |
| Ganan ≥ 1 línea | 21,9% | 36% | 47,1% | 51,7% |
| Pierde ≥ 1 línea | 25% | 40% | 14,7% | 17,2% |
| AV no cuantificable | - | (26,47%) [†] | 20,6% | - |

a. Tiempo final 6 meses, No incluye pacientes con AV no cuantificables

b. Sólo pacientes tratados con Ranibizumab (tiempos variables de seguimiento). [†]No datos de pacientes con AV no cuantificable al final, dato entre paréntesis : porcentaje pacientes con AV no cuantificable al inicio.

c. Tiempos finales de 3 a 6 meses

d. Tiempos finales de 3 a 6 meses. Subanálisis sin pacientes con AV no cuantificable.

8. *DISCUSIÓN*

El tratamiento antiangiogénico ha demostrado ser una alternativa eficaz para la detención de la progresión del deterioro visual que se produce en pacientes con DMAE exudativa así como gran mejoría de AV, como la que demostraron los grandes ensayos clínicos [11].

Sin embargo los resultados de los estudios de práctica clínica no han podido obtener tales resultados. Esto se debe, en parte, a que el régimen de inyecciones de los ensayos clínicos es inviable en la práctica clínica diaria, más aún en el contexto de un sistema sanitario público, debido a la inmensa carga asistencial que esto supone. Otra de las claves para un mejor resultado visual parece estar en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento del paciente. Estos son mínimos en los grandes ensayos clínicos, pero han demostrado ser muy prolongados en los estudios de práctica clínica [18]. Esto explica los peores resultados funcionales obtenidos en estos últimos. Este peor pronóstico se debe al rápido crecimiento de la membrana neovascular, que ha sido estimado en 10 micras al día. [22], por lo que si el tratamiento se demora más de 1 o 2 semanas la lesión tendrá un tamaño considerable, empeorando el pronóstico.

Las diversas estrategias de organización o unidades de los hospitales públicos en nuestro entorno pretenden optimizar los medios de los que disponen para acortar los tiempos al máximo. Se comparan los resultados del presente estudio con los resultados previos en el mismo medio obtenidos con la organización anterior (años 2011 y 2012) [20, 21], si bien, no se puede realizar una comparación estadística al no ser muestras ni tiempos de seguimiento comparables. No obstante esta comparación descriptiva permite determinar si la estrategia ha sido eficaz, y, al mismo tiempo servirá como evaluación de los resultados para valorar la necesidad de corregir fallos o de hacer cambios.

En los objetivos de calidad fijados con la instauración de la UMAR uno de los establecidos para los 6 primeros meses fue que el tiempo de espera para recibir el tratamiento debía ser menor a 15 días. Los tiempos medios obtenidos en estudios previos desde el diagnóstico hasta el tratamiento fueron: 1,5 meses \pm 0,7 meses, en 6 meses del 2011-2012 ó 40,26 \pm (DE24,51) días en 2011 mientras que tras la instauración de la UMAR, en los primeros 6 meses de funcionamiento este ha pasado a ser una media de 10'68 \pm 9'5 días. De hecho el 100% de los pacientes están debajo de las medias de trabajos anteriores (todos los pacientes son tratados antes del mes). El 67,3% de los pacientes cumplen el objetivo de la UMAR de ser tratados en menos de 15 días. El

55,9% de los pacientes fueron tratados en 8 días o menos, porcentaje superior a otros estudios multicéntricos como el LUMIERE (menos del 50%). También se redujo considerablemente el tiempo entre las sucesivas inyecciones, aproximadamente a la mitad (En estudios anteriores se estimó en $82,38 \pm 29,88$ días el tiempo entre 1ª y 2ª y de $86,68 \pm 33,06$ días el tiempo entre 2ª y 3ª inyección) [20, 21]. No se dispone de datos de tiempo de derivación previos para poder comparar sin embargo, en el presente estudio el tiempo medio de derivación a la UMAR ha sido de $14'18 \pm 16'64$ días, tiempo que excede al inicialmente estimado de 5-8 días. Esta demora puede deberse al desconocimiento del resto de facultativos implicados en las primeras visitas, atención primaria y/o urgencias del procedimiento apropiado de derivación (no a consultas de Retina sino a UMAR). Además, el sistema de citaciones no depende de los facultativos sino exclusivamente del personal administrativo. Durante el tiempo que lleva la UMAR estas cifras probablemente hayan mejorado, no obstante refleja la posible necesidad de adoptar medidas de corrección.

El porcentaje de pacientes que cumplieron la fase de carga ha pasado a ser del 13,1% en 2011 a 91'2% en el presente estudio (Octubre 2014 a Marzo 2015). Esta cifra mejora también los resultados del estudio LUMIERE (menor al 40%). El promedio de inyecciones también ha mejorado, siendo, en los 6 primeros meses de la UMAR y con una media de seguimiento de 4,33 meses, de $3,41 \pm 0,82$ inyecciones. Sin embargo en estudios previos (2011) fue de $2,66 \pm 0,99$ en 1 año (con tiempos de seguimiento variables) o bien de 3,2(SD 1,07) en 6 meses de seguimiento (2011-2012). Esto acerca los resultados a otro de los objetivos iniciales de la UMAR de 7 inyecciones promedio en 1 año. Mejora la cifra respecto incluso a otros estudios más extensos en el mismo área: En el estudio en Castilla y León [4] el número medio de inyecciones fue de 3,9 en el primer año. Aunque lejos de los resultados de los grandes ensayos clínicos con pauta PRN en el que el número medio de inyecciones anuales es alrededor de 7 [14]. el presente estudio se acerca a la media anual europea (LUMINOUS) de entre 4 y 6 inyecciones anuales. Habrá que evaluar los resultados de la UMAR al año, para determinar si se cumple el objetivo fijado de 7 inyecciones anuales.

A pesar de las limitaciones que tiene un estudio retrospectivo, si se comparan los resultados funcionales del presente estudio con los obtenidos por los doctores Yañez y Haro en años previos, llama la atención un mayor porcentaje de pacientes que ganan visión y un menor número de aquellos que pierden (Tabla 8)

Uno de los puntos más conflictivos en estos momentos, pese a que forma parte de las recomendaciones de todas las guías de práctica clínica, es la necesidad de realizar AFG al inicio del tratamiento. Para la mayoría de los autores, las nuevas OCTs de dominio espectral aportan toda la información necesaria para el abordaje de este proceso. De hecho en el presente estudio el porcentaje de los pacientes que disponían de esta prueba al inicio es menor que el recogido en el estudio del 2011 (61,8 vs 73,68%). Esto apunta hacia una posible tendencia a reducir el número de pacientes con dicha prueba. La clasificación angiográfica de las membranas muestra que, al igual que en otros estudios [18] [21], la mayoría de ellas son de tipo oculto. Esto contrasta con los resultados obtenidos en el estudio en Castilla y León, en el que la mayoría eran clásicas. [4]

Como puntos débiles del estudio: se trata de un estudio retrospectivo. En este se está analizando un comienzo de una unidad con todos los problemas de falta de recogida de datos que eso conlleva, además la historia clínica no está informatizada, y los problemas técnicos con la OCT impidieron disponer de más datos para analizar. El tamaño muestral es pequeño y los tiempos de seguimiento hasta la visita final heterogéneos (Ver Figura 4). No se registraron datos de calidad de vida así como de otros objetivos para la auditoría anual en la UMAR.

No obstante los resultados de este estudio permiten establecer una serie de correcciones para acercarse a los objetivos de la UMAR a 1 año. Una de ellas, que ya está en marcha, es el desarrollo e implementación de un software para el manejo de estos pacientes que permite, no sólo informatizar los datos sino programar las visitas desde el mismo servicio, por los propios facultativos, asegurando así el cumplimiento de las pautas de tratamiento.

Además, y dada la diversidad de pacientes inicialmente recibidos en la UMAR, se hace necesario unificar el modo y criterios de derivación entre los distintos facultativos del servicio para intentar asegurar que esta se haga de forma correcta.

La implementación de un pequeño cuestionario sobre la calidad de vida y la realización de estudios de coste-eficacia, es otro de las mejoras que convendría implantar.

Para finalizar, y a pesar de que este análisis preliminar arroja resultados positivos, es necesario establecer y diseñar una metodología que permita la realización de auditorías periódicas para garantizar el control de calidad de la UMAR.

9. CONCLUSIONES

1. El establecimiento de una Unidad de Mácula de Alta resolución ha permitido acortar los tiempos de tratamiento de los pacientes con DMAE húmeda naíve del área Este de Valladolid.
1. La puesta en marcha de la UMAR ha permitido mejorar el cumplimiento de la fase de carga en los pacientes con DMAE húmeda naíve en el área Este de Valladolid..
2. Los resultados funcionales en pacientes con DMAE húmeda naíve son tanto mejores cuanto más precozmente se inicia el tratamiento y mejores que en estudios previos en el mismo área.
3. La necesidad de realizar una Angiografía Fluoresceínica al diagnóstico es el principal punto de controversia a la hora de cumplir los objetivos de calidad de la UMAR.
4. Se necesitan auditorías periódicas que permitan corroborar a largo plazo los resultados del presente estudio.

1. Bressler NM (2004) Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *Jama* 291: 1900-1901.
2. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, et al. (2014) Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 98: 1144-1167.
3. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, Boixadera-Espax A, Garcia-Layana A, et al. (2009) [Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD)]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 84: 333-344.
4. Coco RM, Sanabria MR, Castrejon M, Lopez-Galvez MI, Monje-Fernandez L, et al. (2014) Funduscopy results after 4-year follow-up treatment with ranibizumab for age-related macular degeneration in a region of Spain. *BMC Ophthalmol* 14: 138.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2: e106-e116.
6. Sarks SH (1976) Ageing and degeneration in the macular region: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 60: 324-341.
7. Seddon JM, Sobrin L. Chapter 63 - Epidemiology and Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration. In S. J. R. R. S. R. H. P. S. R. S. P. W. W. P. Schachat ed., *Retina (Fifth Edition)*. London: W.B. Saunders; 2013:1134-1144.
8. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, et al. (2013) Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120: 844-851.
9. Agarwal A, Rhoades WR, Hanout M, Soliman MK, Sarwar S, et al. (2015) Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. *Clin Ophthalmol* 9: 1001-1015.
10. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, et al. (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419-1431.
11. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, et al. (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116: 57-65.e55.
12. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, et al. (2008) Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 145: 239-248.
13. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, et al. (2009) A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148: 43-58.e41.
14. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, et al. (2014) Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 121: 2181-2192.
15. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. (2011) Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364: 1897-1908.

16. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, et al. (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119: 2537-2548.
17. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, et al. (2013) Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 97: 1161-1167.
18. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, et al. (2013) Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 33: 474-481.
19. Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G (2010) Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthalmic Physiol Opt* 30: 816-823.
20. Haro AB (2014) Eficacia y Seguridad del tratamiento con ranibizumab intravítreo en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) húmeda y edema macular secundario a enfermedades vasculares retinianas en la práctica clínica en el Área Este de Valladolid. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/7021>
21. Yáñez G. Estudio de la repercusión de la sobrecarga asistencial sobre el resultado funcional y la calidad de vida de los pacientes con degeneración macular asociada a la edad. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/4089>
22. Arias L, Armada F, Donate J, Garcia-Arumi J, Giralt J, et al. (2009) Delay in treating age-related macular degeneration in Spain is associated with progressive vision loss. *Eye (Lond)* 23: 326-333.

11. ANEXOS

11.1. Abreviaturas

| | | | |
|---------------|---|----------------|---|
| AFG: | Angiografía Fluoresceínica | LogMAR: | Logaritmo en base decimal del Mejor Ángulo de Resolución |
| AV: | Agudeza Visual | MNV: | Membrana Neovascular Coroidea |
| CMT: | Central Macular Thickness o Espesor macular central | MNV2°: | Membrana neovascular secundaria |
| DMAE: | Degeneración Macular Asociada a la edad | MT: | Membrane Thickness o Espesor sobre la membrana |
| EMA: | European Medicines Agency | OCT: | Tomografía de Coherencia Óptica |
| EPR: | Epitelio Pigmentario de la Retina | OVR: | Obstrucción Venosa Retiniana |
| EMD: | Edema macular Diabético | PRN: | “Pro Re Nata” . Según necesidad |
| EMQ: | Edema macular quístico inflamatorio | RAP: | Retinal Angiomatous Proliferation o Proliferación Retiniana Angiomatosa |
| ETDRS: | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study | RDP: | Retinopatía Diabética Proliferativa |
| FC: | Fase de Carga | RNA: | Ácido Ribonucleico |
| FDA: | Food and Drug Administration | SERV: | Sociedad Española de Retina y Vítreo |
| GCL: | Ganglion Cell Layer (Capa Ganglionar) | SD: | Desviación estándar |
| HCUV: | Hospital Clínico Universitario de Valladolid | TFD: | Terapia Fotodinámica |
| INL: | Inner Nuclear Layer (Capa nuclear interna) | UMAR: | Unidad de Mácula de Alta Resolución |
| IPL: | Inner Plexiform Layer (Capa plexiforme interna) | VEGF: | Vascular Endothelial Growth Factor |

11.2. Listado de Figuras y Tablas

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1 Variables analizadas en el estudio..... | 17 |
| Tabla 2: Conversión de escala decimal a LogMAR y viceversa. | 18 |
| Tabla 3: Clasificación Angiográfica de las Membranas Neovasculares. | 19 |
| Tabla 4 Objetivos fijados para la UMAR a los 6 primeros meses | 20 |
| Tabla 5: Clasificación tomográfica de las MNV (Resultados)..... | 23 |
| Tabla 6: Espesores tomográficos centrales..... | 24 |
| Tabla 7: Espesor sobre la Membrana Neovascular | 24 |
| Tabla 8: Porcentaje de pacientes con cambios de AV en el área este de Valladolid..... | 27 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Esquema del ETDRS. | 18 |
| Figura 2: Patologías tratadas en la UMAR. | 21 |
| Figura 3: Tiempos hasta inicio del tratamiento | 22 |
| Figura 4: Tiempos de seguimiento en meses..... | 22 |
| Figura 5: Clasificación angiográfica de la MNV. Localización y Patrón Angiográfico .. | 23 |
| Figura 6: Pacientes con AV no cuantificable | 25 |
| Figura 7: Cambios de AV por categorías | 25 |
| Figura 8: Porcentaje de pacientes respondedores | 26 |
| Figura 9: Cambios por categorías AV. | 27 |