



Universidad de Valladolid



MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS

SUBESPECIALIDAD VÍTREO-RETINA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**MODELOS PREDICTIVOS DE RESULTADO
ANATÓMICO A LARGO PLAZO EN
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A
LA EDAD (DMAE) EXUDATIVA TRATADA
CON RANIBIZUMAB**

Lucía González Buendía

TUTOR:
Dra. R.M. Coco Martín

Valladolid, junio 2016

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. Rosa Coco Martín

en calidad de Tutora del alumna

Dña. Lucía González Buendía

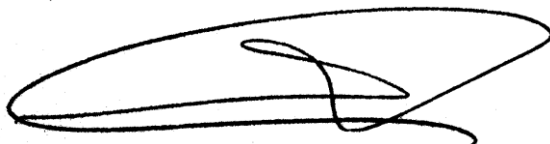
del Máster en: Subespecialidades Oftalmológicas (Vítreo-Retina)

Curso académico: 2015-2016

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado “Modelos predictivos de resultado anatómico a largo plazo en degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa tratada con Ranibizumab” y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de julio de 2016.

En Valladolid a 20 de junio de 2016

Vº Bº



Fdo.: Dra. R. Coco Martín

La Tutora

CURRICULUM VITAE

DATOS PERSONALES

Nombre: LUCÍA GONZÁLEZ BUENDÍA
Dirección: C/ Fray Luis de León 22, 3C
Teléfono: 654263855
e-mail: luciaglezbuendia@gmail.com
Lugar de nacimiento: Madrid, España

FORMACIÓN ACADÉMICA

2010	Licenciatura en Medicina	Universidad San Pablo CEU Madrid, España
2013	Máster en Investigación en Ciencias de la Visión	Universidad de Valladolid Valladolid, España
2015	Especialista en Oftalmología	Universidad de Valladolid Valladolid, España
2015-	Máster en Subespecialidades Oftalmológicas (subespecialidad de Vítreo-Retina) EN CURSO	Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid

FORMACIÓN COMPLEMENTARIA

2014	Estancia de dos meses como <i>observer</i> en el departamento de Retina del Massachusetts Eye and Ear Infirmary y en el laboratorio de Angiogénesis, Boston, Massachusetts, EEUU
2013	Curso de manipulador de animales (categoría B) acreditado por la Junta de Castilla y León

ACTIVIDAD INVESTIGADORA

- Investigadora Colaboradora en el Grupo de Retina del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) desde octubre 2011.

PUBLICACIONES

- "Proliferative vitreoretinopathy: a new concept of disease pathogenesis and practical consequences" Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, Di Lauro S, Gonzalez-Buendia L, Delgado-Tirado S. Prog Retin Eye Res. 2016 Mar;51:125-55.
- "Maculopathy due to drug inhalation" Asensio-Sánchez VM, Gonzalez-Buendia L, Marcos-Fernández M. Arch Soc Esp Oftalmol. 2014 Aug;89(8):313-5.
- "Vitreoretinopatía proliferante e inflamación" capítulo recogido en monografía "La inflamación, inmunomoduladores y antiinflamatorios: más allá de los corticoides" del 90 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (1ª autora) (2014).

PREMIOS

- Ganadora del IV Certamen de Investigación Médica en Retina (2016) otorgado por la Sociedad Española de Retina y Vítreo, la Fundación Retinaplus+ y Laboratorios Thea
- Primer Accesit Astra-Zeneca (2009) Congreso Europeo de Investigación Pregrado en Ciencias de la Salud

IDIOMAS

INGLÉS	Certificate in Advanced English por la Universidad de Cambridge, año 2001 IELTS (7,5 nota media) año 2015 Nivel C1 Marco Común Europeo de Referencia para las lenguas
FRANCÉS	Nivel básico

Modelos predictivos de resultado anatómico a largo plazo en degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa tratada con ranibizumab

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar factores y proponer modelos predictivos de resultado anatómico en pacientes con DMAE exudativa tratados con ranibizumab según necesidad tras cuatro años de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohortes observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes naïve con DMAE exudativa que fueron tratados con ranibizumab durante un mínimo de 24 meses. Se recogieron las características clínicas, funduscópicas y tomografía de coherencia óptica (OCT) en la visita inicial, a los 3, 12, 24, 36 y 72 meses, así como las características angiográficas en la visita inicial. En primer lugar, se analizaron los factores que determinaban la probabilidad de que la mácula estuviese bien preservada en la última visita, frente a la probabilidad de desarrollar atrofia geográfica (AG) o cicatriz fibrótica. En segundo lugar, se determinaron las variables que determinaban la probabilidad de desarrollar AG frente a las que aumentaban la probabilidad de cicatriz fibrótica. Finalmente, se desarrollaron modelos predictivos utilizando las características que mostraron asociación estadísticamente significativa o al borde de la significación.

RESULTADOS: La única variable asociada con una mayor probabilidad de mácula preservada fue cristalino transparente. Los factores asociados a una menor probabilidad de mácula preservada fueron diagnóstico en 2009, mayor edad, peor visión, presencia de atrofia/fibrosis, desprendimiento de epitelio pigmentario y AG o cicatriz fibrótica o DMAE exudativa en el ojo contralateral. Por otro lado, la presencia de atrofia y un mayor número de inyecciones se asociaron con anatomía final de AG, mientras que sexo masculino, peor visión, menor cambio en el grosor y presencia de fibrosis se asociaron con una menor probabilidad de AG en la última visita. El modelo predictivo de mácula preservada VS. AG/cicatriz fibrótica tuvo una sensibilidad del 77,78% y una especificidad del 69,09%, e incluyó las variables edad, agudeza visual inicial y número de inyecciones a los 3 meses. El modelo predictivo de desarrollo de atrofia VS. fibrosis tuvo una sensibilidad del 68,89% y una especificidad del 72,22% e incluyó las variables sexo, diagnóstico en 2009, fibrosis a los 3 meses y número de inyecciones a los 3 meses.

CONCLUSIONES: Se han identificado factores predictivos del resultado anatómico final. Los dos modelos desarrollados, en caso de ser validados, podrían ser útiles para predecir el resultado anatómico macular final.

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de pérdida de visión en personas mayores de 60 años en los países desarrollados.¹ Actualmente, casi todos los pacientes que presentan la forma exudativa o neovascular de la enfermedad son sometidos a tratamiento con fármacos antiangiogénicos, dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor, VEGF*), ya que estos fármacos han demostrado ser capaces de enlentecer la progresión e, incluso, mejorar la visión de algunos pacientes que padecen esta forma de la enfermedad.^{2,3} Ranibizumab es un fármaco anti-VEGF ampliamente empleado en el manejo de la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a DMAE.

A pesar de la buena respuesta general a los anti-VEGF, existe variabilidad en la respuesta individual a estos fármacos en cuanto a la mejora de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), la reducción del fluido intra o subretiniano, y la duración del efecto del fármaco. Buscando tener la mejor respuesta posible, se han propuesto varios regímenes de tratamiento diferentes encaminados a minimizar la carga asistencial y el coste, manteniendo sus potenciales beneficios. La pauta de tratamiento según necesidad consiste en tres inyecciones consecutivas cada cuatro semanas (fase de carga) y después inyecciones a demanda (PRN), siendo el paciente evaluado con una periodicidad mensual y tratado cuando existan signos de actividad en la tomografía de coherencia óptica (OCT) o disminución de la MAVC. Este régimen ha demostrado preservar y mejorar la visión, precisando un menor número de inyecciones que el tratamiento de inyecciones fijas mensuales,⁴ por lo que es el régimen más frecuentemente empleado en nuestro país en el manejo de la DMAE exudativa.

Sin embargo, estudios a largo plazo muestran pérdida de visión y empeoramiento de la anatomía macular en pacientes con DMAE exudativa a pesar del tratamiento con anti-VEGFs, incluso en pacientes que participaron en ensayos clínicos,⁵ en los que los resultados son generalmente mejores que aquéllos que participan en estudios de práctica clínica.

Se han descrito pocas complicaciones asociadas al tratamiento anti-

VEGF, sin embargo, se han reportado evoluciones que amenazan la visión a pesar del uso de estos tratamientos,⁶ como son el desarrollo de atrofia geográfica (AG)⁷ y la formación de cicatrices fibróticas, por las que los pacientes acaban perdiendo su visión.⁸ Así, en la zona de la NVC y frecuentemente alrededor de la misma, se puede desarrollar atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y de la coriocapilar, siendo muchas veces indistinguible de la AG de novo.⁹ Por otra parte, la formación de cicatrices fibróticas en la retina o el espacio subretiniano también ocurre en el curso natural de la DMAE exudativa,¹⁰ a veces en pocos meses y también se ha identificado como causa de pérdida de visión a pesar del tratamiento con anti-VEGF.⁶ No obstante, los factores asociados con la aparición de AG y cicatrices fibróticas en pacientes en tratamiento antiangiogénico, son a día de hoy desconocidos.

Con los servicios públicos de salud colapsados de pacientes que requieren tratamiento con anti-VEGFs, retinólogos y pacientes se beneficiarían de saber algunas características que pudieran predecir los resultados a largo plazo. La identificación precoz de los pacientes que van a evolucionar mejor y peor podría contribuir a la optimización de los recursos sanitarios, considerando los riesgos oculares y sistémicos del tratamiento y la gran carga generada por las numerosas visitas, sobre todo si se consigue identificar los pacientes en los que el tratamiento no va a ser efectivo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Es posible identificar las características clínicas al inicio de la enfermedad que permiten predecir la evolución de la enfermedad, así como desarrollar modelos predictivos de resultado anatómico en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa, lo que puede contribuir a ampliar nuestros conocimientos sobre la enfermedad, a individualizar el tratamiento de los pacientes, así como a optimizar los recursos sanitarios.

OBJETIVOS

- Identificar los factores predictivos de resultado anatómico en pacientes con DMAE exudativa tratados con ranibizumab según necesidad tras una evolución de entre 2 y 4 años.
- Basándonos en los factores predictivos estudiados, desarrollar modelos predictivos de resultado anatómico a largo plazo en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con DMAE exudativa tratados con un régimen según necesidad de Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc., San Francisco, California, Estados Unidos) de siete centros de Castilla y León. El estudio fue diseñado para investigar los resultados del tratamiento en pacientes tratados durante más de dos años.

El protocolo del presente estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Este de Salud de Valladolid (CEIC-VA-ESTE-HCUV) y de los demás centros participantes. El estudio se adhirió a las guías de la Declaración de Helsinki y se recogió un consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Pacientes: se incluyeron pacientes con DMAE exudativa que empezaron el tratamiento entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012, siguiendo el régimen de inyecciones según necesidad que recomiendan los protocolos de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), que no hubiesen recibido tratamiento previo de la enfermedad y que tuviesen un seguimiento mínimo de 24 meses. Sólo se incluyó un ojo de cada paciente, y en el caso de que los dos ojos cumplieren los criterios de inclusión, se eligió el ojo con una evolución más prolongada. Cuando ambos ojos tenían el mismo tiempo de evolución, la elección se hizo aleatoriamente. Se excluyeron pacientes con alguna otra enfermedad oftalmológica asociada que pudiese amenazar la visión (excepto catarata), estadios tardíos de la

enfermedad en la visita inicial, no respondedores (aquellos sin signos de mejora en el OCT o en su visión tras 3 inyecciones) y pacientes que interrumpieron su tratamiento.

Variables: se recogió la MAVC (Snellen), datos del análisis mediante OCT y lesiones maculares asociadas que se definirán a continuación, en la visita inicial, a los 3, 12, 24, 36 y 48 meses de seguimiento. También se registró el número de visitas y número de inyecciones, las características angiográficas de la lesión en la visita inicial y el tiempo total de seguimiento.

Las lesiones maculares asociadas identificadas fueron: sangrado >50%, presencia de desprendimiento de EPR (DEP), desgarro del EPR, proliferación angiomasosa retiniana (PAR), vasculopatía polipoidea (VP) y presencia de una mínima área de atrofia/fibrosis (siempre que no afectara a la fovea y que no fuese el principal componente de la lesión, pues de no ser así se consideraba lesión avanzada y el paciente era excluido del estudio).

La MAVC fue transformada al logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR) utilizando un procedimiento validado¹¹.

Atendiendo al análisis mediante OCT, se recogieron como datos morfológicos la ausencia/presencia de fluido subretiniano (FSR), de engrosamiento >100 μm (comparado con visita previa), de ambos o de ninguno. Asimismo, se evaluó la variación en el grosor del espesor macular mediante un procedimiento previamente descrito.¹²

El estado funduscópico final del ojo estudiado fue clasificado como activo, inactivo con cicatriz predominantemente atrófica, inactivo con cicatriz predominantemente fibrótica, o inactivo con mácula bien preservada, y las lesiones que presentaban signos de actividad en la última visita fueron excluidas de este estudio. El estado final del ojo contralateral se realizó según la clasificación internacional ARM.¹³

Análisis estadístico: las características cuantitativas se expresaron como media \pm desviación típica (DT), y las variables cualitativas en porcentajes. El análisis estadístico se realizó utilizando el R Statistical Software (R Core team; Viena, Austria). Para evitar la influencia de los datos perdidos, se utilizó el Copy Mean Method implementado en el Package Longitudinal Data of R

(Longitudinal Data. R package version 2.2.). La presencia de datos perdidos o “missings” en la variable MAVC, que es una de las variables principales a estudiar, nos obligaría a descartar un gran número de individuos. Por este motivo se imputaron los valores missing utilizando el método Copy Mean específicamente desarrollado para estudios longitudinales y que imputa los valores en dos etapas: la primera se basa en la idea de interpolación lineal (con los valores no missing más próximos se traza una línea y los missing se predicen por ella) y en la segunda se añade a cada imputación una variabilidad basada en la idea de trayectoria promedio. Este método está implementado en el package Longitudinal Data de R.

El análisis estadístico se dividió en dos partes. Primero se analizó la probabilidad de obtener como resultado una macula bien preservada y se comparó con la probabilidad de evolucionar a un mal resultado debido a la aparición de una lesión atrófica (AG) o de una cicatriz fibrótica. Después se evaluó la probabilidad de desarrollar AG comparada con la probabilidad de evolucionar hacia una cicatriz fibrótica al final del seguimiento.

Para identificar los factores predictivos de resultado anatómico entre las variables recogidas, se ajustó un modelo de regresión logística binaria. Para cuantificar la importancia de cada potencial factor predictivo se utilizó la odds ratio (OR) estimada. Las variables con una asociación más fuerte en el análisis univariante fueron identificadas como potenciales predictivos. A continuación, se realizó un modelo de regresión logística multivariante basado en los potenciales predictivos, seleccionando el modelo más adecuado de acuerdo con el criterio de información de Akaike. Para enumerar y evaluar todos los modelos posibles se utilizó el paquete bestglm. La inter-correlación entre los predictivos seleccionados se evaluó utilizando el factor de inflación de la varianza (VIF, del inglés Variance Inflation Factor) implementado en el car package. Un valor de VIF superior a 5 indica presencia de multicolinealidad.

Con el fin de evaluar el rendimiento del modelo predictivo, se utilizó un proceso de validación cruzada dejando uno fuera para la validación interna. Se evaluaron tres aspectos: la precisión, la calibración y la capacidad de discriminación. Se utilizó el índice de Brier (Brier Score) como medida global de precisión. Esta puntuación se basa en las diferencias individuales entre los

riesgos previstos, en términos de probabilidad, y en los resultados finales observados. El Brier Score oscila, desde el 0 para un perfecto grado de acuerdo, hasta el 1 para el peor grado posible de acuerdo.

Para evaluar la calibración del modelo, se utilizaron dos medidas: la calibración-*in-the large* (CL), que en un modelo perfectamente calibrado sería 0 y la calibración de la pendiente (slope) (CS) que en tal modelo sería 1. También se empleó el test de Hosmer-Lemeshow, que es significativo en los modelos mal calibrados.

Para evaluar la capacidad de discriminación de los modelos finalmente ajustados se utilizó el análisis de la curva ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic). Se evaluaron según el área bajo la curva ROC (AUC, del inglés area under the curve). Además, la sensibilidad y especificidad de la curva ROC se obtuvo estableciendo un umbral óptimo utilizando el pROC package.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

Se revisaron las historias de 1.236 pacientes tratados con ranibizumab en los 7 centros que participaron en el estudio. De éstos, 314 ojos cumplían los criterios de inclusión. Se excluyeron 61 ojos que habían interrumpido el tratamiento, por lo que se analizaron 253 ojos (194 pacientes, 82 hombres y 112 mujeres). Como ya se ha dicho, tampoco se utilizaron los ojos en que la lesión estaba activa en la última visita.

Para la primera parte del estudio, se seleccionó una muestra de 194 ojos de 194 pacientes que presentaron una anatomía macular final de AG o cicatriz fibrótica (153), o bien macula bien preservada (41). No se utilizaron los ojos en que la lesión estaba activa en la última visita. Para la segunda parte del estudio se seleccionaron los 153 ojos de 153 individuos que presentaron al final del seguimiento AG (72), o bien cicatriz fibrótica (81).

Las características basales de los pacientes aparecen recogidas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Preservada VS. Cicatriz atrófica/fibrótica N=194	AG VS. Cicatriz fibrótica N=153
Edad media (años)	78,01	78,68
Sexo (n)		
Hombre	78	89
Mujer	116	64
Ojo afecto (n)		
Derecho	101	88
Izquierdo	93	65
Año del diagnóstico (n)		
2007	4	3
2008	49	39
2009	101	85
2010	40	26
Retraso inicio tratamiento (n)		
< 30 días	128	99
(30-90] días	50	43
> 90 días	16	11
Características angiográficas de la lesión (n)		
Clásica	43	36
Predominantemente clásica	13	11
Mínimamente clásica	14	13
Oculta	62	45
Otras	3	2
Estado ojo adelfo (n)		
DMAE inicial/intermedia	75	54
DMAE Exudativa	13	9
DMAE Atrófica	38	36
Cicatriz fibrótica	37	30
Otros	21	15
Estado del cristalino (n)		
Catarata	108	88
Pseudofaquia	53	40
Transparente	7	3

1. Mácula preservada VS. cicatriz atrófica/fibrótica

Para este análisis se tomó una muestra de 194 pacientes (116 mujeres, 78 hombres). La edad media fue de 78,01 años (rango 55-93, DT 7,55). La MAVC (logMAR) al inicio del seguimiento fue de 0,82 (DT 0,52) y en la visita final fue de 1,11 (DT 0,77). El tiempo medio de tratamiento fue de 39,3 meses (DT 11,2). El número medio de inyecciones fue 2,58 (DT 0,51) a los 3 meses, 3,79 (DT 1,37) al año, 0,86 (DT 1,32) a los 2 años, 1,21 (DT 2,21) a los 3 años y 1,48 (DT 2,95) a los 4 años de seguimiento.

Al final del seguimiento, 41 ojos (21,13%) presentaron mácula bien preservada y 153 ojos (78,87%) presentaron cicatriz atrófica (AG) o fibrótica. Los resultados del estudio univariante aparecen recogidos en la **Tabla 2**. Los resultados estadísticamente significativos se detallan a continuación:

- El único factor que se asociaron a una mayor probabilidad de mácula bien preservada fue cristalino transparente.
- Los factores asociados a una menor probabilidad de mácula preservada fueron diagnóstico en 2009, mayor edad, peor visión en todas las visitas, presencia de DEP al año y a los dos años, presencia de atrofia (fuera del área foveal y no siendo el principal componente de la lesión) al año y a los 4 años, presencia de fibrosis (fuera del área foveal y no siendo el principal componente de la lesión) a los 2, 3 y 4 años, DMAE atrófica en el ojo contralateral al inicio y al final del seguimiento, DMAE exudativa contralateral al final del seguimiento y cicatriz fibrótica (disciforme) contralateral al final del seguimiento.

Tabla 2. Análisis univariante de mácula preservada VS. atrofia geográfica/cicatriz fibrótica

Características	Visita inicial					3 meses				
	N (%)	OR	IC 95%	p-valor	N (%)	OR	IC 95%	p-valor		
Edad	194	0.9473	0.9058	0.9907	0.018	-	-	-	-	
Sexo										
Mujer	116 (59.79)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Varón	78 (40.21)	0.7211	0.3506	0.1.4829	0.374	-	-	-	-	
Año de diagnóstico										
2007	4 (2.06)	0.619	0.0588	6.5209	0.6897	-	-	-	-	
2008	49 (25.26)	0.4762	0.1839	1.2328	0.1263	-	-	-	-	
2009	101 (52.06)	0.3496	0.1508	0.8106	0.0143	-	-	-	-	
2010	40 (20.62)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Tiempo hasta inicio del tratamiento										
<30 días	128 (65.98)	1	-	-	-	-	-	-	-	
(30-90] días	50 (25.77)	0.5557	0.226	1.3664	0.2006	-	-	-	-	
> 90 días	16 (8.25)	1.5517	0.4986	4.8289	0.4481	-	-	-	-	
Tipo de lesión angiográfica										
Clásica	43 (31.85)	0.5147	0.1925	1.3759	0.1855	-	-	-	-	
Predominantemente clásica	13 (9.63)	0.4813	0.0965	2.3997	0.3723	-	-	-	-	
Mínimamente clásica	14 (10.37)	0.2036	0.0247	1.678	0.1391	-	-	-	-	
Oculta	62 (45.93)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	3 (2.22)	1.3235	0.1126	15.5608	0.8236	-	-	-	-	
Estado del ojo contralateral										
MAE	75 (40.76)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Exudativa	13 (7.07)	1.1429	0.3174	4.115	0.8381	-	-	-	-	
Atrófica	38 (20.65)	0.1429	0.0315	0.6469	0.0116	-	-	-	-	
Disciforme	37 (20.11)	0.6	0.2286	1.5746	0.2994	-	-	-	-	
Otras	21 (11.41)	1.0286	0.3519	3.0064	0.9589	-	-	-	-	
Estado del cristalino										
Catarata	108 (64.29)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Pseudofaquia	53 (31.55)	1.43	0.6477	3.1572	0.3761	-	-	-	-	
Transparente	7 (4.17)	5.8667	1.216	28.3039	0.0276	-	-	-	-	
MAVC	194	0.1296	0.0477	0.3517	0.0001	194	0.0668	0.0194	0.2301	<0.0001
Variación grosor OCT	-	-	-	-	-	191	0.8438	0.2975	2.3933	0.7496
Lesiones en OCT										
FSR	49 (28)	0.4263	0.0917	1.9823	0.2769	60 (31.91)	1.3636	0.6457	2.8796	0.4161
Engrosamiento	21 (12)	4.05	0.5372	30.5344	0.1748	7 (3.72)	-	-	-	0.9867
Ambos	101 (57.71)	1	-	-	-	9 (4.79)	0.5114	0.0607	4.3051	0.5372
Ninguno	4 (2.29)	1.7868	0.819	3.8982	0.1448	112 (59.57)	1	-	-	-
Lesiones maculares asociadas										
Sangrado >50%	20 (14.6)	0.402	0.1046	1.5454	0.1847	5 (4.24)	0.6964	0.0716	6.7734	0.7553
DEP	37 (27.01)	0.3559	0.1193	1.0621	0.064	23 (19.49)	0.2653	0.055	1.28	0.0984
Desgarro EPR	2 (1.46)	-	-	-	0.9969	3 (2.54)	-	-	-	0.9976
Atrofia mínima	5 (3.65)	-	-	-	0.9951	8 (6.78)	-	-	-	0.9961
Fibrosis mínima	10 (7.3)	-	-	-	0.9931	23 (19.49)	-	-	-	0.9934
PAR	2 (1.46)	2.2778	0.1349	38.4694	0.5681	2 (1.69)	2.7857	0.163	47.597	0.4793
VP	2 (1.46)	-	-	-	0.9969	1 (0.85)	-	-	-	0.9985
Otros	59 (43.07)	-	-	-	-	53 (44.92)	-	-	-	-
Tiempo de tratamiento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de inyecciones	-	-	-	-	-	194	1.9616	0.9564	4.0233	0.066
Número de visitas	-	-	-	-	-	170	1.4041	0.8748	2.2536	0.1598

Tabla 2. 194 individuos fueron incluidos en el análisis univariante final para evaluar mácula preservada VS. atrofia geográfica/cicatriz fibrótica. Esta tabla muestra todas las variables evaluadas en cada visita durante los 4 años de seguimiento, OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, MAE= Maculopatía asociada a la edad, MAVC= Mejor agudeza visual corregida, FSR= Fluido subretiniano, DEP= Desprendimiento de epitelio pigmentario, EPR= Epitelio pigmentario de la retina, PAR= Proliferación angiomasosa retiniana, VP= Vasculopatía polipoidea.

Tabla 2. Análisis univariante de mácula preservada VS. atrofia geográfica/cicatriz fibrótica

Características	1 año					2 años				
	N (%)	OR	IC 95%	p-valor	N (%)	OR	IC 95%	p-valor		
Edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sexo										
Mujer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Varón	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Año de diagnóstico										
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tiempo hasta inicio del tratamiento										
<30 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(30-90] días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
> 90 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tipo de lesión angiográfica										
Clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Predominantemente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mínimamente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ocultas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Estado del ojo contralateral										
MAE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Exudativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Atrófica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Disciforme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Estado del cristalino										
Catarata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pseudofaquia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Transparente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MAVC	194	0.0227	0.0058	0.0891	<0.0001	194	0.0694	0.026	0.1851	<0.0001
Variación grosor OCT	192	0.5216	0.1953	1.3932	0.1941	192	1.3015	0.5533	3.0618	0.546
Lesiones en OCT										
FSR	52 (27.96)	0.6667	0.2882	1.542	0.2769	33 (18.33)	1.5	0.6232	3.6105	0.3656
Engrosamiento	11 (5.91)	0.7078	0.1441	3.478	0.1748	6 (3.33)	2	0.3472	11.52	0.4378
Ambos	10 (5.38)	0.3539	0.0429	2.9208	-	11 (6.11)	0.8889	0.181	4.3646	0.8847
Ninguno	113 (60.75)	1	-	-	0.1448	130 (72.22)	1	-	-	-
Lesiones maculares asociadas										
Sangrado >50%	1 (0.76)	-	-	-	0.9986	1 (0.75)	-	-	-	0.9986
DEP	17 (12.88)	0.0882	0.0107	0.7305	0.0244	18 (13.43)	0.2267	0.0547	0.9385	0.0406
Desgarro EPR	4 (3.03)	0.4706	0.045	4.9191	0.529	2 (1.49)	-	-	-	0.998
Atrofia mínima	22 (16.67)	0.1412	0.0291	0.6859	0.0152	26 (19.4)	-	-	-	0.9926
Fibrosis mínima	47 (33.61)	-	-	-	0.9902	54 (40.3)	0.0436	0.009	0.2103	0.0001
PAR	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
VP	0 (0)	-	-	-	-	1 (0.75)	-	-	-	0.9986
Otros	41 (31.06)	1	-	-	-	32 (23.88)	1	-	-	-
Tiempo de tratamiento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de inyecciones	194	1.2133	0.9583	1.5362	-	189	1.1721	0.9163	1.4992	0.2062
Número de visitas	184	1.1135	0.9391	1.3202	-	187	1.0613	0.9327	1.2076	0.3666

Tabla 2. 194 individuos fueron incluidos en el análisis univariante final para evaluar mácula preservada VS. atrofia geográfica/cicatriz fibrótica. Esta tabla muestra todas las variables evaluadas en cada visita durante los 4 años de seguimiento, OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, MAE= Maculopatía asociada a la edad, MAVC= Mejor agudeza visual corregida, FSR= Fluido subretiniano, DEP= Desprendimiento de epitelio pigmentario, EPR= Epitelio pigmentario de la retina, PAR= Proliferación angiomasiosa retiniana, VP= Vasculopatía polipoidea.

Tabla 2. Análisis univariante de mácula preservada VS. atrofia geográfica/cicatriz fibrótica

Características	3 años					4 años				
	N (%)	OR	IC 95%		p-valor	N (%)	OR	IC 95%		p-valor
Edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexo										
Mujer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Varón	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Año de diagnóstico										
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiempo hasta inicio del tratamiento										
<30 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(30-90] días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
> 90 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tipo de lesión angiográfica										
Clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Predominantemente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mínimamente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocultas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estado del ojo contralateral										
MAE	-	-	-	-	-	50 (27.17)	1	-	-	-
Exudativa	-	-	-	-	-	21 (11.41)	0.075	0.0093	0.6042	0.015
Atrófica	-	-	-	-	-	50 (27.17)	0.1304	0.0406	0.4194	0.0006
Disciforme	-	-	-	-	-	44 (23.91)	0.3857	0.1529	0.9733	0.0437
Otras	-	-	-	-	-	19 (10.33)	0.6923	0.2257	2.1232	0.5201
Estado del cristalino										
Catarata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pseudofaquia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Transparente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MAVC	194	0.0523	0.0182	0.1501	<0.0001	194	0.0595	0.0219	0.1616	<0.0001
Variación grosor OCT	192	1.2116	0.5475	2.6811	0.6358	192	1.3213	0.6428	2.7159	0.4485
Lesiones en OCT										
FSR	19 (14.62)	0.9576	0.2885	3.1789	0.9435	5 (7.68)	-	-	-	0.9926
Engrosamiento	5 (3.85)	0.8977	0.0954	8.4467	0.9248	1 (1.52)	-	-	-	0.9962
Ambos	5 (3.85)	5.3864	0.8465	34.2744	0.0745	3 (4.55)	1.5357	0.1292	18.248	0.7341
Ninguno	101 (77.69)	1	-	-	-	57 (86.36)	1	-	-	-
Lesiones maculares asociadas										
Sangrado >50%	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
DEP	9 (8.65)	0.1136	0.012	1.0764	0.058	1 (1.82)	-	-	-	0.9963
Desgarro EPR	3 (2.28)	-	-	-	0.9975	1 (1.82)	-	-	-	0.9963
Atrofia mínima	26 (25)	-	-	-	0.9926	13 (23.64)	0.0417	0.0035	0.4908	0.0115
Fibrosis mínima	45 (43.27)	0.0423	0.0081	0.2216	0.0002	31 (56.36)	0.0167	0.0015	0.1887	0.0009
PAR	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
VP	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
Otros	21 (20.19)	1	-	-	-	9 (16.36)	1	-	-	-
Tiempo de tratamiento	-	-	-	-	-	194	1.0131	0.982	1.0453	0.4134
Número de inyecciones	147	1.0238	0.8646	1.2122	0.7852	71	1.0032	0.8306	1.2116	0.9738
Número de visitas	147	1.1359	0.9571	1.3482	0.1448	76	0.9568	0.7498	1.2211	0.7229

Tabla 2. 194 individuos fueron incluidos en el análisis univariante final para evaluar mácula preservada VS. atrofia geográfica/cicatriz fibrótica. Esta tabla muestra todas las variables evaluadas en cada visita durante los 4 años de seguimiento, OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, MAE= Maculopatía asociada a la edad, MAVC= Mejor agudeza visual corregida, FSR= Fluido subretiniano, DEP= Desprendimiento de epitelio pigmentario, EPR= Epitelio pigmentario de la retina, PAR= Proliferación angiomasiosa retiniana, VP= Vasculopatía polipoidea.

Para el análisis multivariante se emplearon las características que mostraron cierto grado de asociación en el estudio univariante y se excluyeron aquellas recogidas tras el primer año de seguimiento dado su bajo valor predictivo. De este modo, se seleccionaron las variables diagnóstico en 2009, edad, MAVC inicial, DEP en la visita inicial, número de inyecciones a los 3 meses y DMAE atrófica contralateral en la visita inicial.

Ajuste del modelo:

	p-valor	O.R.	IC 95% OR	
			Inferior	Superior
Edad	0,0086	0,9084	0,8455	0,9759
MAVC inicial	0,0011	0,1021	0,0259	0,4029
Inyecciones 3 meses	0,0218	3,5258	1,2014	10,3471

Se marcan el rojo las OR significativamente asociadas con una mayor probabilidad de preservada (factores de riesgo, $OR > 1$), y en verde con menor probabilidad de preservada (factores de protección, $OR < 1$). De este modo, la probabilidad de mácula preservada es menor a medida que aumenta la edad y a medida que aumenta la MAVC (logMAR) (peor visión). La probabilidad de mácula preservada es mayor entre individuos con un mayor número de inyecciones a los 3 meses.

El mejor modelo predictivo (**Figura 1**) incluyó 3 de estas variables: edad, MAVC inicial y número de inyecciones a los 3 meses.

Validación interna

Precisión y calibración,

Precisión		
Brier Score	IC 95% Brier Score	
	Inf.	Sup.
0,1401	0,1044	0,1766

Calibración							
CL	IC 95% CL		CS	IC 95% CS		HL	
	Inf.	Sup.		Inf.	Sup.	Chi	p-valor
-0,2788	-0,922	0,3645	0,7448	0,3532	1,1365	3,6012	0,3079

CL = Calibration in the Large; CS = Calibration Slope; HL = Hosmer-Lemeshow

Discriminación. Área bajo la curva ROC y medidas de discriminación

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Superior
AUC	0,7613	0,6663	0,8563
Sensibilidad (%)	77,78	62,1	93,46
Especificidad (%)	69,09	60,45	77,73
Exactitud (%)	70,8	63,19	78,42

Las medidas de discriminación (sensibilidad, especificidad y exactitud) se calculan con un punto de corte de 0,1937151.

El AUC es significativamente distinto de 0,5, la clasificación al azar.

Representación gráfica:

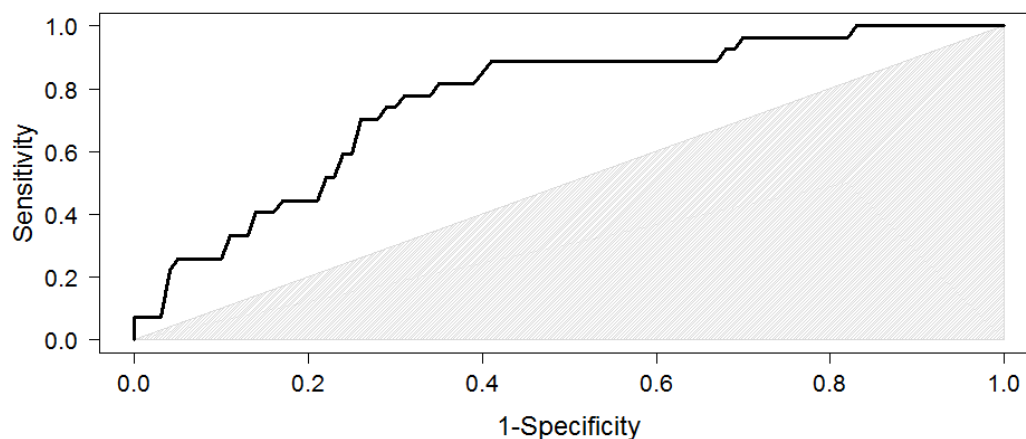


Figura 1: curva Receiver Operating Characteristic (ROC) del mejor modelo predictivo para resultado anatómico: macula preservada VS. AG/cicatriz fibrótica. El área bajo la curva (AUC) indica que este modelo tiene una buena capacidad predictiva. Sombreada está la curva ROC que correspondería a un modelo que clasificara al azar a los pacientes, caracterizado por un AUC=0,5.

2. Atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica

Se analizó una muestra de 153 pacientes (89 mujeres, 64 hombres). La edad media fue de 78,68 años (rango 55-93; DT 7,19). La MAVC (logMAR) media en la visita inicial fue 0,9 (DT 0,51) y al final del seguimiento 1,28 (DT 0,71). El tiempo medio de tratamiento fue de 38,96 (DT 10,85) meses. El número medio de inyecciones fue de 2,54 (DT 0,51) a los 3 meses, 3,71 (DT 1,29) al año, 0,8 (DT 1,26) a los 2 años, 1,18 (DT 2,29) a los 3 años y 1,47 (DT 3,16) a los 4 años de seguimiento.

Al final del seguimiento, 72 ojos presentaron AG (47,06%) mientras que 81 ojos (52,94%) presentaron cicatriz fibrótica. Los resultados del análisis univariante aparecen recogidos en la **Tabla 3**.

Los resultados estadísticamente significativos se detallan a continuación:

- Los factores asociados a una mayor probabilidad de AG fueron presencia de atrofia (fuera del área foveal y no siendo el principal componente de la lesión) a los 2 y 3 años de seguimiento, y mayor número de inyecciones a los 3 meses, 3 y 4 años.
- Los factores asociados a una menor probabilidad de AG fueron sexo masculino, peor MAVC a los 2, 3 y 4 años, menor cambio en el grosor macular a los 2, 3 y 4 años, y presencia de fibrosis (fuera del área foveal y no siendo el principal componente de la lesión) a los 3 meses, 1 y 2 años de seguimiento.

Tabla 3. Análisis univariante de atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica

Características	Visita inicial					3 meses				
	N (%)	OR	IC 95%	p-valor	N (%)	OR	IC 95%	p-valor		
Edad	153	1.0119	0.9678	1.058	0.6024	-	-	-	-	
Sexo										
Mujer	89 (58.17)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Varón	64 (41.83)	0.4579	0.2368	0.8857	0.0203	-	-	-	-	
Año de diagnóstico										
2007	3 (1.96)	0.9444	0.075	11.8891	0.9647	-	-	-	-	
2008	39 (25.49)	1.314	0.4693	3.6789	0.6031	-	-	-	-	
2009	85 (55.56)	2.2279	0.8935	5.5553	0.0857	-	-	-	-	
2010	26 (16.99)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Tiempo hasta inicio del tratamiento										
<30 días	99 (64.71)	1	-	-	-	-	-	-	-	
(30-90] días	43 (28.1)	0.8411	0.4097	1.7271	0.6374	-	-	-	-	
> 90 días	11 (7.19)	0.8854	0.2535	3.0921	0.8487	-	-	-	-	
Tipo de lesión angiográfica										
Clásica	36 (33.64)	1.1957	0.4961	2.8816	0.6905	-	-	-	-	
Predominantemente clásica	11 (10.28)	0.3587	0.0841	1.5291	0.1658	-	-	-	-	
Mínimamente clásica	13 (12.15)	0.5978	0.1694	2.1097	0.4239	-	-	-	-	
Oculta	45 (42.06)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	2 (1.87)	-	-	-	0.9879	-	-	-	-	
Estado del ojo contralateral										
MAE	54 (37.5)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Exudativa	9 (6.25)	4.375	0.8314	23.0235	0.1015	-	-	-	-	
Atrófica	36 (25)	0.8929	0.3806	2.0947	0.7945	-	-	-	-	
Disciforme	30 (20.83)	1.25	0.511	3.0579	0.6249	-	-	-	-	
Otras	15 (10.42)	0.625	0.1882	2.0755	0.4428	-	-	-	-	
Estado del cristalino										
Catarata	88 (67.18)	1	-	-	-	-	-	-	-	
Pseudofaquia	40 (30.53)	1.1679	0.5516	2.4728	0.6851	-	-	-	-	
Transparente	3 (2.29)	1.9111	0.1671	21.8512	0.6024	-	-	-	-	
MAVC	153	0.8892	0.4752	1.6636	0.7132	153	1.0638	0.5598	2.0217	0.8502
Variación grosor OCT	-	-	-	-	-	150	1.4185	0.5473	3.677	0.4718
Lesiones en OCT										
FSR	34 (25)	1.25	0.5603	2.7889	0.5858	45 (30)	1.4286	0.6966	2.9297	0.3304
Engrosamiento	19 (13.97)	0.9091	0.3309	2.4976	0.8534	7 (4.67)	1.6667	0.3525	7.8809	0.5193
Ambos	81 (59.56)	1	-	-	-	8 (5.33)	0.1786	0.0211	1.5119	0.1139
Ninguno	2 (1.47)	1.25	0.0755	20.6845	0.8762	90 (60)	1	-	-	-
Lesiones maculares asociadas										
Sangrado >50%	17 (15.45)	0.8466	0.2729	2.6266	0.7731	4 (4.04)	0.2857	0.0273	2.9932	0.2959
DEP	32 (29.09)	1.2245	0.4837	3.1	0.6691	21 (21.21)	0.6429	0.2207	1.8728	0.418
Desgarro EPR	2 (1.82)	-	-	-	0.9922	3 (3.03)	1.7143	0.1433	20.504	0.6703
Atrofia mínima	5 (4.55)	1.4286	0.2156	9.4665	0.7119	8 (8.08)	2.5714	0.4606	14.355	0.2817
Fibrosis mínima	10 (9.09)	0.2381	0.045	1.2599	0.0914	23 (23.23)	0.3025	0.0983	0.9306	0.037
PAR	1 (0.91)	-	-	-	0.9945	1 (1.01)	-	-	-	0.9914
VP	2 (1.82)	-	-	-	0.9922	0 (0)	-	-	-	-
Otros	41 (37.27)	1	-	-	-	39 (39.39)	1	-	-	-
Tiempo de tratamiento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de inyecciones	-	-	-	-	-	153	2.5099	1.318	4.7796	0.0051
Número de visitas	-	-	-	-	-	133	0.9856	0.6336	1.5332	0.9486

Tabla 3. 153 individuos fueron incluidos en el análisis univariante final para evaluar atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica. Esta tabla muestra todas las variables evaluadas en cada visita durante los 4 años de seguimiento. OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, MAE= Maculopatía asociada a la edad, MAVC= Mejor agudeza visual corregida, FSR= Fluido subretiniano, DEP= Desprendimiento de epitelio pigmentario, EPR= Epitelio pigmentario de la retina, PAR= Proliferación angiomasiosa retiniana, VP= Vasculopatía polipoidea.

Tabla 3. Análisis univariante de atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica

Características	1 año					2 años				
	N (%)	OR	IC 95%	p-valor	N (%)	OR	IC 95%	p-valor		
Edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sexo										
Mujer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Varón	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Año de diagnóstico										
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tiempo hasta inicio del tratamiento										
<30 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(30-90] días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
> 90 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tipo de lesión angiográfica										
Clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Predominantemente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mínimamente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Oculta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Estado del ojo contralateral										
MAE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Exudativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Atrófica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Disciforme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Estado del cristalino										
Catarata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pseudofaquia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Transparente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MAVC	153	0.6119	0.3314	1.1298	0.1164	153	0.313	0.1742	0.5623	0.0001
Variación grosor OCT	151	1.234	0.5158	2.9522	0.6367	151	0.5479	0.2503	1.1994	0.1323
Lesiones en OCT										
FSR	43 (29.25)	0.9004	0.4568	1.9927	0.9004	24 (17.02)	1.0262	0.421	2.5014	0.9547
Engrosamiento	9 (6.12)	0.4934	0.1414	2.5674	0.4934	4 (2.84)	-	-	-	0.9891
Ambos	9 (6.12)	0.2342	0.5657	10.2697	0.2342	9 (6.38)	1.516	0.3851	5.9677	0.5518
Ninguno	86 (58.5)	1	-	-	-	104 (73.76)	1	-	-	-
Lesiones maculares asociadas										
Sangrado >50%	1 (0.9)	-	-	-	0.9944	1 (0.88)	-	-	-	0.9944
DEP	16 (14.41)	0.7143	0.2001	2.5495	0.6042	15 (13.16)	0.4667	0.1135	1.9195	0.2909
Desgarro EPR	3 (2.7)	-	-	-	0.9907	2 (1.75)	-	-	-	0.9924
Atrofia mínima	20 (18.02)	2.1429	0.5856	7.8414	0.2495	26 (22.81)	5.3667	1.1472	25.105	0.0328
Fibrosis mínima	47 (42.34)	0.1931	0.0662	0.5632	0.0026	52 (45.61)	0.1273	0.0374	0.4332	0.001
PAR	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
VP	0 (0)	-	-	-	-	1 (0.88)	-	-	-	0.9946
Otros	24 (21.62)	1	-	-	-	17 (14.91)	1	-	-	-
Tiempo de tratamiento	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Número de inyecciones	153	1.1762	0.9157	1.5107	0.2038	150	1.0851	0.8399	1.4021	0.5319
Número de visitas	146	1.1098	0.9481	1.2991	0.1949	146	0.9166	0.7719	1.0885	0.3207

Tabla 3. 153 individuos fueron incluidos en el análisis univariante final para evaluar atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica. Esta tabla muestra todas las variables evaluadas en cada visita durante los 4 años de seguimiento. OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, MAE= Maculopatía asociada a la edad, MAVC= Mejor agudeza visual corregida, FSR= Fluido subretiniano, DEP= Desprendimiento de epitelio pigmentario, EPR= Epitelio pigmentario de la retina, PAR= Proliferación angiomasiosa retiniana, VP= Vasculopatía polipoidea.

Tabla 3. Análisis univariante de atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica

Características	3 años					4 años				
	N (%)	OR	IC 95%	p-valor	N (%)	OR	IC 95%	p-valor		
Edad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sexo										
Mujer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Varón	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Año de diagnóstico										
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tiempo hasta inicio del tratamiento										
<30 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
(30-90] días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
> 90 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tipo de lesión angiográfica										
Clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Predominantemente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mínimamente clásica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ocultas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Otras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Estado del ojo contralateral										
MAE	-	-	-	-	30 (20.83)	1	-	-	-	
Exudativa	-	-	-	-	20 (13.89)	0.6667	0.212	2.0963	0.4879	
Atrófica	-	-	-	-	46 (31.94)	0.84	0.3343	2.1105	0.7107	
Disciforme	-	-	-	-	35 (24.31)	1.0588	0.3992	2.8085	0.9086	
Otras	-	-	-	-	13 (9.03)	0.4444	0.112	1.7634	0.2488	
Estado del cristalino										
Catarata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pseudofaquia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Transparente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MAVC	153	0.2781	0.1539	0.5026	<0.0001	153	0.3332	0.1982	0.56	<0.0001
Variación grosor OCT	151	0.4459	0.2122	0.937	0.003	151	0.4485	0.226	0.8901	0.0219
Lesiones en OCT										
FSR	15 (15)	1.1722	0.3878	3.543	0.7784	5 (10)	2.8	0.4205	18.644	0.2871
Engrosamiento	4 (4)	0.3419	0.0341	3.4296	0.3616	0 (0)	-	-	-	-
Ambos	2 (2)	-	-	-	0.988	2 (4)	-	-	-	-
Ninguno	79 (79)	1	-	-	-	43 (86)	1	-	-	-
Lesiones maculares asociadas										
Sangrado >50%	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
DEP	8 (8.89)	0.5	0.065	3.8453	0.5054	1 (2.13)	-	-	-	0.9947
Desgarro EPR	3 (3.33)	-	-	-	0.9902	1 (2.13)	-	-	-	0.9943
Atrofia mínima	26 (28.89)	6.3	1.2752	31.1244	0.0239	12 (25.53)	6	0.3901	92.277	0.1988
Fibrosis mínima	43 (47.78)	0.3971	0.0919	1.7149	0.2159	30 (63.83)	0.4	0.0301	5.3073	0.4873
PAR	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
VP	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-
Otros	10 (11.11)	1	-	-	-	3 (6.38)	1	-	-	-
Tiempo de tratamiento	-	-	-	-	-	153	0.9844	0.9557	1.014	0.2991
Número de inyecciones	114	1.4048	1.081	1.8254	0.011	55	1.3943	1.01	1.9249	0.0434
Número de visitas	114	0.9166	0.7719	1.0885	0.3207	58	1.1477	0.9012	1.4617	0.2642

Tabla 3. 153 individuos fueron incluidos en el análisis univariante final para evaluar atrofia geográfica VS. cicatriz fibrótica. Esta tabla muestra todas las variables evaluadas en cada visita durante los 4 años de seguimiento. OR= Odds ratio, IC= Intervalo de confianza, MAE= Maculopatía asociada a la edad, MAVC= Mejor agudeza visual corregida, FSR= Fluido subretiniano, DEP= Desprendimiento de epitelio pigmentario, EPR= Epitelio pigmentario de la retina, PAR= Proliferación angiomasiosa retiniana, VP= Vasculopatía polipoidea.

Para el análisis multivariante, realizado con el fin de encontrar el mejor modelo predictivo, se emplearon las variables previamente analizadas con cierto grado de asociación. Se descartaron aquellas variables recogidas después del primer año de seguimiento, ya que se consideraron de bajo valor predictivo. Como resultado, se seleccionaron las variables sexo, fecha del diagnóstico en 2009, presencia de fibrosis a los 3 meses y número de inyecciones a los 3 meses.

Ajuste del modelo:

	p-valor	O.R.	IC 95% OR	
			Inferior	Superior
Sexo: Varón	0,0911	0,4776	0,2027	1,1254
Diagnóstico: 2009	0,1308	1,9702	0,8175	4,7481
Fibrosis 3m	0,0774	0,38	0,1298	1,112
Inyecciones 3m	0,0377	2,4152	1,0513	5,5485

Se marcan el rojo las OR significativamente asociadas con una mayor probabilidad de AG (factores de riesgo, OR>1), y en verde con menor probabilidad de AG (factores de protección, OR<1). En colores más tenues los que se quedan al borde de la significación. De este modo, la probabilidad de AG es menor entre varones y cuando se observa fibrosis a los 3 meses. La probabilidad de AG es mayor en pacientes diagnosticados en el año 2009 y en los individuos con más inyecciones a los 3 meses.

El mejor modelo incluyó estas 4 variables (Figura 1). Al ser el AUC significativamente diferente de 0,5, este modelo se consideró apropiado para predecir si un paciente desarrollará AG o cicatriz fibrótica.

Validación interna del modelo

Precisión y calibración:

Precisión		
Brier Score	IC 95% Brier Score	
	Inf.	Sup.
0,2346	0,1993	0,2692

Calibración							
CL	IC 95% CL		CS	IC 95% CS		HL	
	Inf.	Sup.		Inf.	Sup.	Chi	p-valor
-0,0667	-0,4831	0,3497	0,5934	0,0957	1,0912	4,1148	0,2493

CL = Calibration in the Large; CS = Calibration Slope; HL = Hosmer-Lemeshow

Discriminación: Área bajo la curva ROC y medidas de discriminación

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Superior
AUC	0,635	0,5219	0,748
Sensibilidad (%)	68,89	55,36	82,42
Especificidad (%)	72,22	60,28	84,17
Exactitud (%)	70,71	61,74	79,67

Representación gráfica:

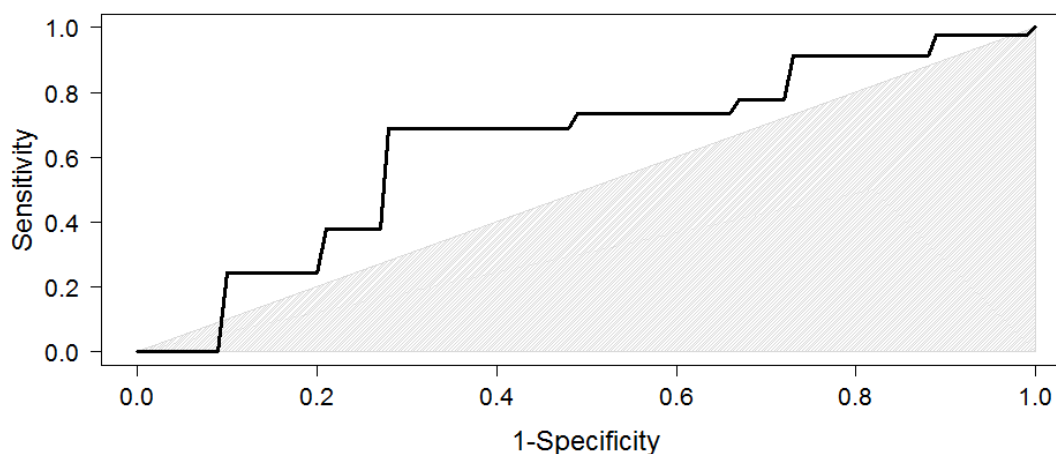


Figura 1: curva Receiver Operating Characteristic (ROC) del mejor modelo predictivo para resultado anatómico: AG VS. cicatriz fibrótica.

El área bajo la curva (AUC) indica que este modelo tiene una buena capacidad predictiva. Sombreada está la curva ROC que correspondería a un modelo que clasificara al azar a los pacientes, caracterizado por un AUC=0,5.

DISCUSIÓN

La mayoría de los modelos descritos en la bibliografía se han desarrollado para predecir el riesgo de DMAE avanzada (atrófica o exudativa) en pacientes en estadio precoz o intermedio de la enfermedad. Además, muchos de los modelos previos se basan en una combinación de variables demográficas, clínicas, genéticas y ambientales.¹⁴⁻¹⁶ En el presente estudio se proponen dos modelos de resultado anatómico en pacientes con DMAE avanzada (exudativa) tratados con ranibizumab según necesidad, basados en variables demográficas y clínicas, que fácilmente pueden recogerse en la práctica clínica habitual. Los resultados descriptivos de esta muestra han sido publicados previamente.¹²

En nuestra muestra, un 37,11% de los pacientes con DMAE inactiva al final del seguimiento presentaron AG. El estudio Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) reportó nuevas lesiones de AG en un 12,9-25,8% de los pacientes que no presentaban AG en la visita inicial tras dos años de seguimiento, en pacientes tratados con ranibizumab o bevacizumab siguiendo una pauta mensual o PRN durante un año, y PRN durante el segundo año.⁹ Los factores de riesgo independientes registrados en la visita inicial para desarrollo de AG hallados en el CATT fueron mala agudeza visual, PAR, fluido intrarretiniano a nivel foveal, régimen mensual de inyecciones, y tratamiento con ranibizumab.⁹ Por ello, se propuso el tratamiento anti-VEGF como un posible factor implicado en el desarrollo de AG.

En el presente estudio se incluyeron pacientes que en la visita inicial presentaron un pequeño área de atrofia, que no comprometía la región foveal y que no era el principal componente de la lesión, pero este factor no se asoció a un mayor riesgo de presentar AG como anatomía macular final. Sin embargo, la presencia de este factor a los dos y tres años del seguimiento sí se asoció a un riesgo mayor de AG al final del seguimiento. De acuerdo con nuestros resultados, un mayor número de inyecciones supuso un riesgo aumentado AG final, lo que refuerza la asociación entre AG y tratamiento anti-VEGF previamente descrita en la bibliografía.⁹ Curiosamente, esta

asociación entre AG y antiangiogénicos sólo se ha observado en el tratamiento de la DMAE, en la que la AG es parte de la evolución natural de la enfermedad, y no se ha reportado en el curso de otras enfermedades que precisen tratamiento con múltiples inyecciones de anti-VEGFs. Además, en el estudio del crecimiento de las lesiones atróficas realizado por el CATT, se reportaron tasas de crecimiento mayores en lesiones lejanas a la región foveal, como las que incluimos en nuestro estudio, y se estableció una tasa de crecimiento de 0,14 mm/año por cada milímetro lejos de la fovea.¹⁷ Esto puede justificar que en nuestro estudio hayamos encontrado AG fuera del área foveal como un factor de riesgo asociado a AG final, y puede representar la evolución natural de la enfermedad.

En otro estudio reciente en el que se monitorizó la atrofia del EPR mediante OCT sensible a la polarización, se observó un aumento de las características atróficas del EPR y un aumento de la AG en el 61% de los pacientes tras 2 años de seguimiento, siguiendo un régimen similar de inyecciones de ranibizumab.¹⁸ Asimismo, Tanaka y cols., en un estudio retrospectivo, reportaron el desarrollo de AG en el margen de la NVC sólo en aquellos ojos que mostraron AG fuera de la lesión en la visita inicial, sugiriendo que cicatrices atróficas que simulan AG pueden aparecer en el área ocupada originariamente por una NVC.⁶ En este estudio se incluyeron las cicatrices atróficas en el término AG, y son referidas como AG.

En el estudio Seven-Year Observational Update of Macular Degeneration Patients Post-MARINA/ANCHOR and Horizon Trials (SEVEN-UP) se evaluaron los pacientes incluidos en los ensayos clínicos Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD (ANCHOR) y Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In The Treatment of Neovascular AMD (MARINA), que habían recibido dos años de tratamiento con ranibizumab mensual, seguidos de dos años de ranibizumab según necesidad, siguiendo el protocolo del estudio Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration (HORIZON), y fueron reevaluados a los 7 u 8 años tras su inclusión. En él se detectó atrofia macular mediante autofluorescencia en el 98% de los ojos estudiados, y 90% mostraron hipoautofluorescencia,

traduciendo atrofia, a nivel foveal al final del seguimiento, lo que se asoció a un mal resultado funcional.⁵ Además, el área de atrofia final resultó un 35% mayor que el área de la NVC.¹⁹ Los factores que tuvieron una asociación más fuerte con atrofia final fueron el área de atrofia inicial y el área de NVC inicial.¹⁹ Esto pone de manifiesto que la evolución a la atrofia es un problema que limita el resultado del tratamiento con fármacos antiangiogénicos en la DMAE, por lo que será necesario abordar el tratamiento de estos pacientes de una forma diferente, tratando de modificar esta evolución. Con el uso de nuestros modelos predictivos se podrían seleccionar mejor los pacientes que han de ser incluidos en este tipo de estudios.

Por otro lado, el estudio CATT en un reporte reciente analizó el riesgo de desarrollar cicatriz.⁸ Las cicatrices fueron clasificadas como fibróticas y no fibróticas (atróficas) atendiendo a las características que presentaban en retinografías a color y AGF. Las cicatrices fibróticas son fáciles de reconocer por oftalmoscopia. No obstante, las cicatrices atróficas son indistinguibles funduscópicamente de la AG de novo, por lo que en este estudio se empleó la AGF para diferenciarlas.⁸ Sin embargo, en nuestro estudio incluimos las cicatrices atróficas bajo el término AG y ya se sabía que todos habían tenido NVC previa. Además no se realizó AGF al final del seguimiento, al tratarse de un estudio observacional y al ser la AGF una prueba invasiva que no aporta información determinante para el manejo del paciente en estos ojos que no mostraban signos de actividad en la última visita (los que mostraban signos de actividad se excluyeron de este estudio). Respecto a los resultados del estudio CATT, se observó desarrollo de cicatriz (fibrótica o no fibrótica) en el 45,3% de los ojos a los dos años de seguimiento.⁸ Los factores que se encontraron asociados a la aparición de cicatriz fueron NVC clásica, bloqueo de la fluorescencia en la AGF, aumento del grosor retiniano, FSR foveal, y material hiperreflectivo subretiniano en el OCT.⁸

Por su parte, en el estudio SEVEN-UP se observó fibrosis subretiniana macular en el 61,4% de los ojos y de éstos el 38,6% presentó fibrosis en la región foveal.⁵ Dada la ausencia de cicatriz fibrótica en casi el 40% de los ojos, se sugirió que la terapia anti-VEGF podría alterar el curso natural de la enfermedad prolongando la fase activa de la DMAE exudativa preservando la retina externa y el EPR.⁵ En nuestra muestra, un 41,75% de los ojos con

DMAE inactiva final presentaron cicatriz fibrótica, aunque nuestros pacientes no tenían una evolución de 7 años como los incluidos en el SEVEN-UP. Basándonos en nuestra experiencia clínica, la fibrosis es una complicación que aparece de manera más precoz que la atrofia, lo que explica que nuestros pacientes presenten unos porcentajes similares de fibrosis comparándolos con las cifras de estudios como el SEVEN-UP, con un seguimiento más largo.

Según nuestros resultados, la presencia de cristalino transparente se asoció a una mayor probabilidad de mácula preservada. Sin embargo, se descartó el cristalino transparente como factor predictivo ya que sólo 3 de los 131 ojos estudiados para este factor presentaban esta condición.

Los dos modelos predictivos desarrollados en el presente estudio mostraron un AUC significativamente diferente a 0,5 (la clasificación al azar), por lo que se pueden considerar apropiados. El modelo predictivo para AG VS. cicatriz fibrótica mostró un AUC de 0,635 e incluyó las variables, diagnóstico en 2009, fibrosis a los 3 meses y número de inyecciones a los 3 meses. En el año 2009, se observó un menor número de visitas, y por tanto de inyecciones inapropiadamente bajo, lo que puede justificar que se haya asociado a una menor probabilidad de mácula preservada. Aunque la distribución de la muestra en este sentido no es homogénea ya que el 55,56% de los pacientes del estudio fueron diagnosticados en 2009. En este año se estaban sentando las bases del tratamiento PRN, lo que puede justificar el bajo número de inyecciones y haber interferido con nuestros resultados. De manera similar, el estudio SEVEN-UP reporta un número muy bajo de inyecciones entre los años 2007 y 2011 (entre el cuarto y séptimo año del estudio), hecho que atribuyen a la falta de consenso en la indicación de tratamiento, realizado a criterio del oftalmólogo.⁵ Además los pacientes incluidos en nuestro estudio muestran mejores evoluciones a partir de 2010, año en que las infraestructuras y los recursos humanos de los servicios de oftalmología comenzaron a estar mejor organizados para la administración de este tipo de tratamientos.

El modelo de predicción de mácula preservada VS. cicatriz mostró un AUC superior al anterior (0,76) e incluyó las variables edad, MAVC inicial y número de inyecciones a los 3 meses. Estos tres factores serían por lo tanto

los predictores más importantes del estado anatómico macular final, que además corresponden a factores predictivos visuales reconocidos por otros estudios.²⁰

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la naturaleza retrospectiva del diseño, pues los datos fueron recogidos de historias clínicas que a veces no contenían los datos que se querían analizar, por lo que hay algunos missings. Otra limitación importante viene determinada por el estudio de pacientes de la práctica clínica habitual, ya que ésta no permite un régimen de visitas e inyecciones estricto cada cuatro semanas, lo que explica que, por ejemplo, el número de inyecciones a los 3 meses haya resultado un factor predictivo en nuestro estudio, cuando no debería haber variabilidad en esta cifra (al tener que completar todos los pacientes las tres inyecciones de la fase de carga establecida en el régimen según necesidad, a veces por circunstancias de los propios pacientes, y otros por problemas de la propia organización sanitaria, aunque todos habían completado la fase de carga en un tiempo razonable). Otra limitación importante fue el gran número de pacientes que tuvieron que ser excluidos del estudio por diferentes razones, principalmente no completar el seguimiento. Además, no se incluyó a aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento, ya que en ellos se abandonó el tratamiento antes de los 2 años, lo que también podría alterar nuestros resultados. Sin embargo, nuestro estudio es válido para aquellos pacientes que son tratados a largo plazo. Finalmente, no se excluyeron los pacientes con un pequeño área de atrofia o fibrosis en la visita inicial, ya que son pacientes de práctica clínica real, por lo que el desarrollo de cicatriz atrófica o fibrótica puede representar la mera progresión de la enfermedad.

Nuestros modelos predictivos se basan en variables que fácilmente pueden recogerse en la práctica clínica, pero no tiene en cuenta otros factores como por ejemplo factores de riesgo o de protección genéticos, que son más difíciles de obtener pero que seguramente aumentarían en poder predictivo del modelo. Los modelos simples como el nuestro, por otro lado, pueden resultar atractivos al ser fáciles de aplicar en la práctica clínica habitual.

Los resultados del presente estudio han de ser validados en grupos independientes de pacientes. En caso de ser validados, los modelos

propuestos podrían ser aplicados en la clínica habitual y también para la realización de ensayos clínicos futuros.

CONCLUSIONES

- Se han identificado factores de riesgo y de protección para el desarrollo de atrofia geográfica, de cicatriz fibrótica o para la evolución hacia una mácula bien preservada.
- Los modelos predictivos desarrollados muestran valores de sensibilidad, de especificidad y de exactitud relativamente fiables, por lo que si son validados en una muestra independiente podrían ser utilizados para la práctica clínica o para estudios clínicos en pacientes en que interese predecir una determinada evolución.

AGRADECIMIENTOS

- **Financiación:** Novartis-España ha financiado este estudio. Las opiniones expresadas en este estudio son independientes de la entidad financiadora.
- **Declaración de fuente de financiamiento y conflicto de intereses:** Novartis-España financia la Cátedra Novartis de la Universidad de Valladolid. Ningún conflicto de interés a declarar.
- **Otros agradecimientos:** Dra. M. Castrejón antigua alumna del Máster de Retina de la Universidad de Valladolid, Dra. MI. López Gálvez del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Dra. L. Monje Fernández del Complejo Asistencial Universitario de León, Dra. MR. Sanabria y Dra. M. Fernández Muñoz del Complejo Asistencial de Palencia, Dr. A. Antón del Complejo Hospitalario de Segovia, Dra. L. de Juan-Marcos del Hospital Universitario de Salamanca, y Dra. S. Villarrón Álvarez del Complejo Asistencial de Ávila. Todos ellos han contribuido a la recogida de datos. Dra. I. Fernández del Ciber BBN por el análisis estadístico y la interpretación de los resultados. Al Dr. S. Delgado Tirado por la ayuda en la revisión bibliográfica y la elaboración de las tablas, y en especial a la Dra. RM. Coco Martín por tutelar este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong WL, Su X, Li X, 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* 2014;2:e106-16.
2. Hanout M, Ferraz D, Ansari M, et al. Therapies for neovascular age-related macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. *BioMed research international* 2013;2013:830837.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006;355:1419-31.
4. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *American journal of ophthalmology* 2009;148:43-58 e1.
5. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, Group S-US. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013;120:2292-9.
6. Tanaka E, Chaikitmongkol V, Bressler SB, Bressler NM. Vision-threatening lesions developing with longer-term follow-up after treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122:153-61.
7. Kumar N, Mrejen S, Fung AT, Marsiglia M, Loh BK, Spaide RF. Retinal pigment epithelial cell loss assessed by fundus autofluorescence imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:334-41.
8. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:656-66.
9. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014;121:150-61.
10. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
11. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina* 2010;30:1046-50.
12. Coco RM, Sanabria MR, Castrejon M, et al. Funduscopy results after 4-year follow-up treatment with ranibizumab for age-related macular degeneration in a region of Spain. *BMC ophthalmology* 2014;14:138.
13. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Survey of ophthalmology* 1995;39:367-74.
14. de Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, Leng T, Rubin DL. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular

- degeneration progression. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014;55:7093-103.
15. Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009;50:2044-53.
 16. Buitendijk GH, Rohtchina E, Myers C, et al. Prediction of age-related macular degeneration in the general population: the Three Continent AMD Consortium. *Ophthalmology* 2013;120:2644-55.
 17. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015;122:809-16.
 18. Schutze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology* 2015;159:1100-14 e1.
 19. Kuehlewein L, Dustin L, Sagong M, et al. Predictors of Macular Atrophy Detected by Fundus Autofluorescence in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration After Long-Term Ranibizumab Treatment. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2016;47:224-31.
 20. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, et al. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with 2-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2015.

ANEXOS



Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como Secretaria de la Comisión de Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el proyecto de investigación titulado “ Resultados a largo plazo del tratamiento antianangiogénico en la DMAE en la práctica clínica diaria”.

del que es investigador principal Rosa Coco Martín se encuentra en el momento de la última reunión de la Comisión de Investigación de 8 de noviembre de 2012

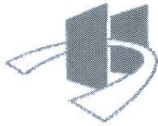
Aprobado

Pendiente de su aprobación por la Comisión Económica

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 13 de noviembre de 2012

Fdo.: M^a Paz García García



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Dr. Francisco Javier Álvarez González, Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Valladolid – Este

CERTIFICA


Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio titulado:

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
EPA-12-100	RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO EN LA DMAE EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA	EPA-OD NOVARTIS IOBA Dra. ROSA COCO MARTIN

En relación con el citado Estudio Postautorización de Medicamentos, según la orden SAS/3470/2009 que regula dichos estudios, y de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIC Área Valladolid Este en su sesión del 22-11-2012,

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el IOBA.

Lo que firma en Valladolid, a 22 de Noviembre 2012



F. Javier Álvarez

Prof. F. Javier Álvarez.
Secretario Técnico
CEIC Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel: 983 423077





MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D. FRANCISCO BLAZQUEZ ARAUZO
IOBA-INSTITUTO UNIVERSITARIO
DE OFTALMOBIOLOGIA APLICADA
PASEO DE BELEN 17
47011 - VALLADOLID**

Fecha: 19 de marzo de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO DMAE_húmeda

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “**Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico para describir los cambios fundoscópicos a largo plazo tras el tratamiento durante mínimo de 2 y un máximo de 4 años con ranibizumab, en pacientes afectados de DMAE húmeda**”, con código **RCM-RAN-2014-01**



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 8318 / RG 33376
Fecha: 21/03/2014 08:17:11

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID